

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / ロペグインターフェロン α -2b製剤
ベスレミ[®]皮下注 250 μ g シリンジ
ベスレミ[®]皮下注 500 μ g シリンジ
BESREMI[®] Subcutaneous Injection Syringes

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ベスレミ皮下注 250 μ g シリンジ：1 シリンジ（0.5 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 μ g [※] を 含有する。 ベスレミ皮下注 500 μ g シリンジ：1 シリンジ（1 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）500 μ g [※] を 含有する。 ※インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として。
一般名	和 名：ロペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え） （JAN） 洋 名：Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023 年 3 月 27 日 薬価基準収載年月日：2023 年 5 月 24 日 販売開始年月日：2023 年 6 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ファーマエッセンシアジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファーマエッセンシアジャパン株式会社 医薬品情報センター 〒107-0051 東京都港区元赤坂 1-3-13 赤坂センタービル 12 階 電話：0120-460-010 https://jp.pharmaessentia.com/

本 IF は 2024 年 6 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	67
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	67
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	68
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	68
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	69
6. RMP の概要	4	1. 警告内容とその理由	69
		2. 禁忌内容とその理由	69
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70
2. 一般名	5	5. 重要な基本的注意とその理由	70
3. 構造式又は示性式	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
4. 分子式及び分子量	6	7. 相互作用	75
5. 化学名（命名法）又は本質	6	8. 副作用	77
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	85
		10. 過量投与	85
III. 有効成分に関する項目	7	11. 適用上の注意	85
1. 物理化学的性質	7	12. その他の注意	85
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	86
		1. 薬理試験	86
IV. 製剤に関する項目	9	2. 毒性試験	87
1. 剤形	9		
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	91
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	91
4. 力価	9	2. 有効期間	91
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	3. 包装状態での貯法	91
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意点	91
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	91
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	6. 同一成分・同効薬	91
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	91
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	91
11. 別途提供される資材類	11	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
		11. 再審査期間	92
V. 治療に関する項目	12	12. 投薬期間制限に関する情報	92
1. 効能又は効果	12	13. 各種コード	92
2. 効能又は効果に関連する注意	12	14. 保険給付上の注意	92
3. 用法及び用量	13		
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	93
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	93
		2. その他の参考文献	94
VI. 薬効薬理に関する項目	52		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52	XII. 参考資料	95
2. 薬理作用	52	1. 主な外国での発売状況	95
		2. 海外における臨床支援情報	99
VII. 薬物動態に関する項目	56		
1. 血中濃度の推移	56	XIII. 備考	101
2. 薬物速度論的パラメータ	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	101
3. 母集団（ポピュレーション）解析	65	2. その他の関連資料	101
4. 吸収	65		
5. 分布	65		
6. 代謝	66		
7. 排泄	67		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	anti-nuclear antibody	抗核抗体
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	AUC from time 0 to infinite time	0 時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC _{0-tau}	AUC in a dosing interval of 2 weeks	2 週間の投与間隔における AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the time of last quantifiable concentration	0 時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
AUEC _{last}	area under the serum biomarker effect-time curve	0 時間から最終測定時点までの効果-時間曲線下面積
BAT	best available treatment	利用可能な最良の治療
BL	baseline	ベースライン
BSA	body surface area	体表面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHR	complete hematological response	血液学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
C _{min}	minimum or trough concentration	最小又はトラフ濃度（投与前濃度）
CMR	complete molecular response	分子遺伝学的完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DRT	disease response over time	経時的な疾患奏効率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
E _{max}	maximum serum biomarker response	最大血清中バイオマーカー反応
EQ-5D-3L	EuroQOL 5 dimension 3-level	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安・抑うつ尺度
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	hematocrit	ヘマトクリット
HU	hydroxyurea	ヒドロキシウレア
IFN, IFN α	interferon, interferon alfa	インターフェロン、 インターフェロンアルファ
IQR	inter-quartile range	四分位範囲
ITT	intent-to-treat	—
JAK, JAK 2	Janus kinase, Janus kinase 2	ヤヌスキナーゼ、ヤヌスキナーゼ 2
k _a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
mPEG	methoxypolyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MPN	myeloproliferative neoplasms	骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not available	該当なし
ND	not determined	推定不能
NHR	no hematologic response	血液学的非奏効
Nmiss	number of patients with missing data	欠損データを有する患者数
NMR	no molecular response	分子遺伝学的非奏効
NR	not reporting	報告なし
OAS	2',5' oligoadenylate synthetase	2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PHR	partial hematological response	血液学的部分奏効
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLT	platelet	血小板
PMR	partial molecular response	分子遺伝学的部分奏効
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書遵守集団
PS	Performance Status	ー
PV	polycythemia vera	真性多血症
PVSG	Polycythemia Vera Study Group	真性多血症研究グループ
Q1, Q3	1st quartile, 3rd quartile	第1四分位、第3四分位
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RBC	red blood cell	赤血球
RR	response rate ratio	両群の奏効率の比
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相における消失半減期
TgAb	thyroglobulin antibody	サイログロブリン抗体
t _{max}	time of maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性の消失
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚アナログ尺度
V _c /F	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V _d /F, V _z /F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WBC	white blood cell	白血球
WHO	World Health Organization	世界保健機関
β2M	β2-microglobulin	β2-ミクログロブリン
γ-GTP	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベスレミ[®]皮下注（以下、本剤）は、有効成分としてロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、ロペグインターフェロン アルファ-2b）を含有する真性多血症（polycythemia vera：PV）治療薬である。

PV は、本態性血小板血症（ET）、原発性骨髄線維症（PMF）とともにフィラデルフィア染色体陰性（古典的）骨髄増殖性腫瘍（MPN）と総称される造血系疾患群に属するクローン性幹細胞疾患である¹⁾。PV はヘマトクリット値など赤血球量の上昇を特徴とし、血栓性及び出血性イベント合併リスクの上昇に加え、骨髄線維症（MF）又は急性骨髄性白血病（AML）に進行する長期リスクを生じる²⁻⁴⁾。また、赤血球数の過剰な増加に加えて巨核球/顆粒球系統といったさまざまな血球における過形成をきたす^{5,6)}。治療においては、血栓症の発生・再発の予防が重要であり、国内のガイドライン⁷⁾では、患者の血栓リスク分類に基づき、低リスク群（60 歳未満かつ血栓症既往なし）に対しては瀉血と低用量アスピリン*¹、高リスク群（60 歳以上又は血栓症既往あり）に対してはそれらに加えて細胞減少療法が推奨される。

*¹ 真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文を確認すること。

インターフェロン アルファ（IFN α ）は、膜貫通型 IFN α 受容体に結合することで細胞作用を発揮し、その結果、抗増殖作用、アポトーシス促進作用、抗血管新生作用及び免疫調節作用をもたらすこと⁸⁾、また、PV 患者に存在するヤヌスキナーゼ 2（JAK2）V617F 変異のアレルバーデン（遺伝子変異割合）を低下させることから PV 治療に寄与すると考えられている。IFN は 1980 年代後半から PV 治療薬として使用されており、多くの臨床試験により PV に対する治療的アプローチの有効性及び安全性について報告されてきた*^{2,9-11)}。

*² 2023 年のロペグインターフェロン アルファ-2b 発売まで IFN は PV に対しては国内未承認

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、台湾に本社を置くバイオテックカンパニーであるファーマエッセンシア社が開発したモノペグ化インターフェロン誘導体である。インターフェロン アルファ-2b（IFN α -2b）の N 末端にプロリン残基を付加し、当該プロリン残基に共有結合を介して約 40 kDa の二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）を結合させている。これにより、従来のペグ化 IFN α 製剤よりも安定した体内動態が期待されることから、血液学的及び分子遺伝学的な奏効率の向上、投与間隔の延長などが可能になると考えられる¹²⁾。ファーマエッセンシア社は台湾のほか、米国、中国などに拠点を有し、日本では 2017 年にファーマエッセンシアジャパンを設立し本剤の臨床開発が進められてきた。

海外では、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）及び 2 つの主要な第 III 相試験（PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験）において、PV に対する本剤の有効性及び安全性が認められたことにより、2019 年 2 月に欧州*³で「成人における症候性の脾腫を伴わない真性多血症の治療に対する単独療法」、2021 年 11 月に米国で「成人の真性多血症の治療」の効能又は効果にて承認された。

*³ 欧州における本剤の販売承認取得者は、AOP Orphan Pharmaceuticals AG（以下、AOP Orphan 社）

国内では、健康成人男性に対する第 I 相薬物動態（PK）試験により本剤の薬物動態及び安全性を確認した後、日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験（A19-201 試験）により、12 ヶ月間投与した時の有効性及び安全性が海外臨床試験と一貫していることが確認されたことから、2023 年 3 月に「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た。

2. 製品の治療学的特性

- ① 本剤は、PV^{※1}を適応として世界で初めて承認された新規 IFN であるロペグインターフェロン アルファ-2b 製剤である。本剤は N 末端にプロリンを導入し、この部位を選択的にペグ化している（モノペグ化）。これにより、2 週間に 1 回の投与間隔が可能となった。

※1 既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る
（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- ② ロペグインターフェロン アルファ-2b の生物活性は IFN α -2b に由来する。IFN α -2b は、造血幹細胞や造血前駆細胞に対する直接的な増殖抑制作用、及び間接的な宿主の免疫増強作用などを介して抗腫瘍作用を示し、PV 患者の血球数を減少させると考えられている⁸⁾。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- ③ 現在の標準治療の適用が困難な成人日本人 PV 患者を対象とした国内第 II 相試験において、過去 3 ヶ月以内に瀉血なしで、36、52 週時ともに血液学的完全奏効（CHR）^{※2}を達成した症例の割合は 27.6%（95%CI：12.7～47.2）であった^{13, 14)}。

日本人 PV 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価した国内第 II 相試験（A19-201 試験）では、主要評価項目である 36、52 週時ともに CHR を達成した症例の割合は 27.6%（95%CI：12.7～47.2）であった。また、副次評価項目である 12、24、36 及び 52 週時に CHR を達成した症例の割合は、それぞれ 3.4%（95%CI：0.1～17.8）、34.5%（95%CI：17.9～54.3）、31.0%（95%CI：15.3～50.8）、51.7%（95%CI：32.5～70.6）であった。

※2 CHR：過去 3 ヶ月以内に瀉血なしで、ヘマトクリット（HCT）<45%、血小板（PLT）数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球（WBC）数 $\leq 10 \times 10^9/L$ を全て満たす者と定義した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- ④ 海外第 III 相試験において、本剤群の 36 ヶ月時点の疾患奏効率（CHR 及び脾臓サイズ正常）は 42.2%、疾患奏効率（CHR 及び疾患負荷の改善が認められた患者）は 52.6%であった^{12, 15)}。

PV 患者に対する本剤の長期投与時の有効性及び安全性を評価した海外第 III 相試験（CONTINUATION-PV 試験）の 36 ヶ月時の解析において、主要評価項目である疾患奏効率は、CHR 及び脾臓サイズ正常の患者（定義 1）^{※3}の割合が、本剤群 42.2%、Best Available Therapy（BAT）群 30.4%（両群の奏効率の比 [RR] 1.36、95%CI：0.89～2.07）、反復測定を伴う二項ロジスティック回帰分析モデル）、CHR 及び疾患負荷の改善が認められた患者（定義 2）^{※4}の割合が、本剤群 52.6%、BAT 群 37.8%（RR 1.42、95%CI：1.01～2.00、反復測定を伴う二項ロジスティック回帰分析モデル）であった。

※3 定義 1（CHR 及び脾臓サイズ正常）：CHR（過去 3 ヶ月以内に瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 $\times 10^9/L$ 、WBC <10 $\times 10^9/L$ ）及び脾臓サイズ正常（脾臓サイズ長径：女性 ≤ 12 cm、男性 ≤ 13 cm）

※4 定義 2（CHR 及び疾患負荷の改善）：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）の回復か臨床的改善（又は両方）

本試験には承認された用法及び用量と一部異なる用法で投与された症例が含まれる。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- ⑤ 重大な副作用として、抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）、甲状腺機能障害、糖尿病、心臓障害、間質性肺炎、眼障害、肝機能障害、急性腎障害、皮膚障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、出血、血栓塞栓症、自己免疫疾患、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、過敏症が報告されている。
- 主な副作用は、5%以上に発現したものがインフルエンザ様疾患、疲労、発熱、 γ -GTP 上昇、下痢、脱毛症、そう痒症、筋肉痛、関節痛、尿中 β 2ミクログロブリン増加であった。
- （「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

3. 製品の製剤学的特性

本剤の剤形は目盛付きプレフィルドシリンジである。

（「IV. 1. (1) 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2023 年 3 月 27 日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当なし

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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 ・間質性肺疾患 ・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 ・溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病 ・過敏症	・生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査（販売開始から6ヵ月） ・一般使用成績調査（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））
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（安全性検討事項：「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」）

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、ベスレミ皮下注 500 µg シリンジ

(2) 洋名

BESREMi Subcutaneous Injection Syringes

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (JAN)

ropeginterferon alfa-2b (INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

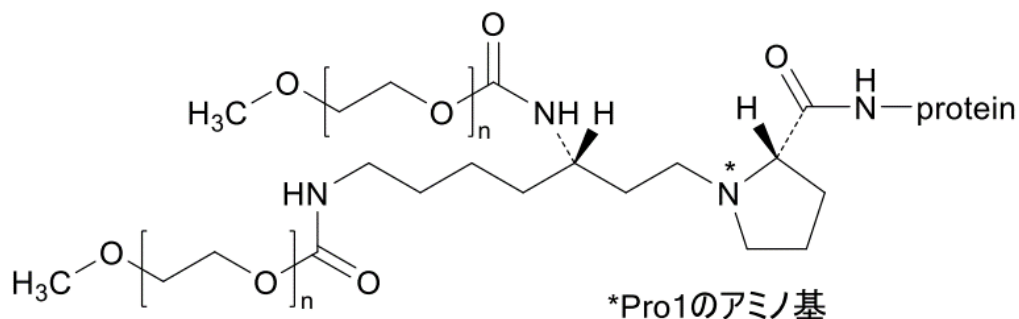
アミノ酸配列

```
PCDLPQTHSL GSRRTLMLLA QMRRISLFSC LKDRHDFGFP QEEFGNQFQK
AETIPVLHEM IQQIFNLFST KDSSAAWDET LLDKFYTELY QQLNDLEACV
IQGVGVTETP LMKEDSILAV RKYFQRITLY LKEKKYSPCA WEVVRAEIMR
SFSLSTNLQE SLRSKE
```

Cys-Cys 間の実線はジスルフィド結合を示す。

ジスルフィド結合：アミノ酸は配列中に全部で 4 つの Cys が存在し、Cys² と Cys⁹⁹ の間及び Cys³⁰ と Cys¹³⁹ の間でジスルフィド結合を形成していることが確認された。

二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）の結合：mPEG は 2 本の PEG 鎖を有し約 40 kDa の分子量を持つ。一つの官能基を持ち N 末端のプロリンに共有結合し、分子量は約 60 kDa。結合部位の化学構造は以下のとおり；



4. 分子式及び分子量

分子式 $C_{865}H_{1356}N_{230}O_{256}S_9$ （タンパク質部分）

分子量 約 61,000

タンパク質部分：19,362

分枝ポリエチレングリコール：約 43,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（開発番号）：P1101（別称：AOP2014）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～わずかに黄色がかった澄明な液で、目視によって確認できる物質はほとんどない。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.0 ± 0.3

pI : 6.0 ± 0.1

タンパク質濃度 : 2 mg/mL (緩衝液中)

アミノ酸配列 : 一本鎖、アミノ酸 166 残基

ジスルフィド結合 : Cys²-Cys⁹⁹ 及び Cys³⁰-Cys¹³⁹ に 2 組の分子内ジスルフィド結合

グリコシル化 (糖鎖付加) : Pro-IFN alfa-2b は *Escherichia coli* で産生するためグリコシル化されていない。

PEG 化部位 : N 末端プロリン残基

立体構造 : 球形の単量体タンパク質であり、遠紫外 CD スペクトルから α ヘリックス構造が多く存在することを示す。

生物活性 : CPE アッセイでは、強力な抗ウイルス活性を示す。

pI : 等電点、CD : 円偏光二色性、CPE : 細胞変性効果

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	スクリー キャップ付き 100 mL 容量 タイプ I 透明 ガラスボトル	12 ヶ月	全ての項目で 12 ヶ月 まで規格内であった。
加速試験	25±2℃／60±5%RH		6 ヶ月	品質劣化が認められた。
苛酷試験	温度 (40℃)		56 日間	品質劣化が認められた。
	酸性 ^{a)}		10 日間	品質劣化が認められた。
	アルカリ性 ^{b)}		14 日間	品質劣化が認められた。
	酸化 ^{c)}		7 時間	品質劣化が認められた。
光安定性 試験	20 万 Lux (VIS)	ETFE コーティ ングされた ストッパー付き 2 mL 容量 タイプ I 透明 ガラスバイアル	—	明確な変化なし。
	200 W・hr/m ² (UVA) +			品質劣化が認められた。
	120 万 Lux・hr (VIS)			
	200 W・hr/m ² (UVA)			明確な変化なし。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、力価、タンパク質含量

a) 50 mM 酢酸ナトリウム (pH 2) 溶液を 40℃で保存

b) 25 mM 重炭酸アンモニウム緩衝液 (pH 8～9) 溶液を 40℃で保存

c) 0.05%過酸化水素を含む製剤緩衝液 (pH 6.0) 溶液を室温 (暗所) で保存

ETFE：エチレンテトラフルオロエチレン、UVA：紫外線 A 波、VIS：可視光線

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：イオン交換クロマトグラフィー法

ペプチドマッピング (逆相クロマトグラフィー)

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE (銀染色、
非還元))

定量法 力価：抗ウイルス細胞変性効果 (CPE) 定量法

タンパク質含量：UV 280 nm

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（シリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

無色又はわずかに黄色がかった澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0±0.5

浸透圧比：約 1.4（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ベスレミ皮下注	
		250 µg シリンジ	500 µg シリンジ
有効成分	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)	1シリンジ中 250 µg [*] /0.5 mL	1シリンジ中 500 µg [*] /1 mL
添加剤	ベンジルアルコール	5.0 mg	10.0 mg
	ポリソルベート80	0.025 mg	0.05 mg
	無水酢酸ナトリウム	0.79 mg	1.58 mg
	氷酢酸	0.025 mg	0.05 mg
	塩化ナトリウム	4.0 mg	8.0 mg

※：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として。

本剤は大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

標準物質に対する相対力価：80～125%

5. 混入する可能性のある夾雑物

二量体、di-PEG 分子種、80 kDa 分子種、プロリンインターフェロン アルファ-2b（ペグ遊離体：P1040）の各分子種 等

6. 製剤の各種条件下における安定性

250 µg シリンジ及び 500 µg シリンジ ¹⁶⁾

製剤	試験	保存条件	保存期間	結果
ベスレミ皮下注 250µg シリンジ	長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	全ての項目で 36 ヶ月 まで規格内であった。
	加速試験	25±2℃／ 60±5%RH	6 ヶ月	品質劣化が認められた。
ベスレミ皮下注 500µg シリンジ	長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	全ての項目で 36 ヶ月まで規 格内であった。
	加速試験	25±2℃／ 60±5%RH	6 ヶ月	品質劣化が認められた。
	光安定性試験	200 W・hr/m ² (UVA) + 120 万 Lux・ hr (VIS)	—	品質劣化が認められた。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、ベンジルアルコール含有量※、エンドトキシン※、

不溶性微粒子※、無菌試験※、力価、タンパク質含量

※：長期保存試験でのみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ〉 シリンジ 1 本、30 G 注射針 1 本

〈ベスレミ皮下注 500 µg シリンジ〉 シリンジ 1 本、30 G 注射針 1 本

(3) 予備容量

本品 500 µg 製剤はプレフィルドシリンジから 1.0 mL を投与するため 1.1 mL を充填し、本品
250 µg 製剤はプレフィルドシリンジから 0.5 mL を投与するため 0.6 mL を充填した。

(4) 容器の材質

- ・ バレル：硬質ガラス（Ph. Eur.3.2.1、USP<660>、JP 7.01 適合）、潤滑剤（DC360; ジメチコン (USP)）
- ・ プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム（Ph. Eur.3.2.9、USP<381>及び ISO10993 適合）、潤滑剤（DC360; ジメチコン (USP)）
- ・ チップキャップ：臭素化ブチルゴム＋イソプレンゴム（Ph. Eur.3.2.9、USP<381>及び ISO10993 適合）

11. 別途提供される資材類

1 シリンジにつき 30 G 注射針 1 本

（単回使用皮下注射用針：ニプロディスポーザブル注射針 GA 30 G 1/2R.B.）

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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当な場合に限る）

（解説）

日本人の PV 患者を対象として本剤の有効性、安全性を検討した第 II 相試験（A19-201 試験^{13,14)}）において、主な組入れ基準は、20 歳以上、WHO 分類 2008 又は WHO 分類 2016 に基づき PV と診断され、現在の標準 PV 治療の適用が困難な患者、ヒドロキシウレア（HU）治療に不耐容な患者、又は細胞減少療法による治療歴のない患者であった。

主要評価項目である 9、12 ヶ月時両方で CHR を達成した症例の割合は 27.59%（95%CI：12.73～47.24）であった。中央検査測定による血液学的完全奏功（CHR）は経時的に増加し、12 週時が 3.45%（95%CI：0.09～17.76）、24 週時が 34.48%（95%CI：17.94～54.33）、36 週時が 31.03%（95%CI：15.28～50.83）、52 週時が 51.72%（95%CI：32.53～70.55）であった。

A19-201 試験の対象 PV 患者及び結果に基づき、本剤の効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」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 [17.1.1 参照]。

（解説）

5. 本剤の効能・効果は、国内第 II 相試験（A19-201 試験^{13,14)}）の結果に基づき設定した。A19-201 試験において、症候性脾腫を有する患者、並びにヒドロキシウレア（HU：本邦の一般名はヒドロキシカルバミド）治療歴のある患者で HU 抵抗性の患者、HU 治療期間が累積 3 年以上の患者は除外されている。本剤の適応患者の選択に際し、臨床成績の項の内容を熟読し、本剤の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、注意喚起することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

（解説）

国内外臨床試験の成績を考慮した結果、定常状態の血中濃度や有効性を維持し、許容可能な安全性プロファイルを示した用量として設定した。なお、増減の際に考慮すべき患者の状態として、血液学的パラメータ（ヘマトクリット値 45%未満、血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 以下）、臨床症状（頭痛、めまい、脱力感、横になったときの息切れと呼吸障害、脾臓腫大による腹部左側の圧迫感又は膨満感、複視又はかすみ、閃輝暗点、そう痒、顔面発赤、皮膚の灼熱感、歯肉からの出血と小さな切り傷からの大出血、原因不明の体重減少、疲労、過剰発汗、痛風性関節炎など）などがあげられる。（「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第 I 相試験（A09-102 試験¹⁷⁾）において、外国人健康成人に本剤を 24～270 µg の範囲で単回皮下投与した際の安全性が示された。また、本剤の長い半減期と 14 日間を超える生物活性の持続が示唆され、2 週間隔による投与が可能なが確認できた。

さらに、PV 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（PEGIVERA 試験^{18,19)}）において、本剤の用法・用量が評価された。その後、PEGIVERA 試験の結果を基に、海外第 III 相試験（PROUD-PV 試験^{12,20)}）の用法・用量が決定された。

日本人については、白人との薬物動態を比較した海外第 I 相試験（A17-102 試験^{21,22)}）が実施され、本剤 3 用量（100、200 及び 300 µg）を単回漸増投与し、β2-ミクログロブリン及びネオプテリンの血清中濃度を測定した。PD パラメータ（ t_{max} 、 E_{max} 及び $AUEC_{last}$ ）には、日本人被験者と白人被験者で顕著な差は認められなかった。

そこで、日本人 PV 患者を対象とした A19-201 試験では、PROUD-PV 試験と同様の用法・用量を選択し、日本人における本剤の有効性及び安全性が確認された。これにより、本剤では A19-201 試験と同様の用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

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

本剤の用量調節基準

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

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

(解説)

7.1 本剤により期待される効果を得るためには、定期的な血液学的検査（好中球数、血小板数、ヘモグロビン）により、血液学的奏効の状態を確認する必要があることから設定した。

7.2 本剤の投与中に副作用があらわれた場合には、副作用の重症化を防ぐため、「用量調節基準」を参考として本剤を休薬又は減量すること。また、本剤の投与を再開する場合には休薬前の用量から 50 µg 減量すること。用量を調整する基準については、治験での手順を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：登録症例数	試験デザイン	目的	投与方法 (投与量は HU を除き μg)	資料区分
海外 第 I 相 試験	A17-102 試験 ^{a)} 21, 22)	日本人及び白人 健康成人男性 ・安全性解析対象：36 ・PK 解析対象：36 ・PD 解析対象：36	多施設共同 非盲検 並行群間 用量漸増	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	本剤 100、200 又は 300 を単回 皮下投与 ^{b)} 単回投与後、35 日目まで追跡	◎
	A17-101 試験 ²³⁾	中国人 健康成人男性 ・安全性解析対象：40 ・PK 解析対象：38 ・PD 解析対象：40	単施設 非盲検 無作為化 並行群間 実薬対照 用量漸増	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	・本剤群：90、180 又は 270 を 単回皮下投与 ・対照薬 (PEGASYS [®])：180 を単回皮下投与 両群とも単回投与後、35 日目 まで追跡	○
	A09-102 試験 ¹⁷⁾	非日本人 健康成人男性 ・安全性、免疫原性解 析対象：48 ・PK 解析対象：42 ・PD 解析対象：48	単施設 二重盲検 無作為化 並行群間 実薬対照 用量漸増	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	・本剤群：24、48、90、180、 225 又は 270 を単回皮下投与 ・対照薬 (PEGASYS [®])：180 を単回皮下投与 両群とも単回投与後、35 日目 まで追跡	○
国内 第 II 相 試験	A19-201 試験 ^{13, 14)}	真性多血症患者 ・ITT 解析対象：29 ・安全性解析対象：29	多施設共同 非盲検 単群	有効性 安全性 薬物動態	本剤群を 2 週ごとに 50～500 で皮下投与 投与期間：12 ヶ月間	◎
海外 第 I/II 相 試験	PEGIN- V ERA 試験 ^{18, 19)}	真性多血症患者 ステージ I ・安全性解析対象：25 ステージ II ・安全性解析対象：51 (ステージ I の 25 例 ＋追加 26 例)	多施設共同 非盲検 単群 ・ステージ I： 最大耐量の 決定 ・ステージ II： 継続試験	用量検討 有効性 安全性 薬物動態	・ステージ I：本剤 50～540 で 単回皮下投与。14 日間追跡 ・ステージ II：最初の 12 ヶ月間 は 2 週ごとに 100～450 で皮 下投与。その後、治療 ベネフィットが得られた 患者には 4 週ごとへの切替え を許容。最大 7.5 年間追跡	◎
海外 第 III 相 試験	PROUD- PV 試験 ^{12, 20)}	真性多血症患者 ・解析対象：254	無作為化 多施設共同 非盲検 実薬対照 並行群間	有効性 安全性	・本剤群：2 週ごとに 50～500 で皮下投与 ・対照薬：HU 500～3000 mg/日 を経口投与 投与期間：12 ヶ月	◎
	PEN-PV 試験 ²⁴⁾	真性多血症患者 ・解析対象：36	単群 非対照	自己注射 の簡便性	250 又は 500 のプレフィルド ペンにより、2 週ごとに最適 な疾患奏効が得られる用量で 12 週間、自己注射 (皮下投与)	○
海外 第 III 相 試験	CONTIN- UATION -PV 試験 ^{12, 15)}	真性多血症患者 ・解析対象：171	多施設共同 非盲検 (PROUD-PV 試験の継続試 験)	長期投与 時の 有効性 安全性	・本剤群：2、3 又は 4 週ごと に、最適な疾患奏効が得ら れる用量 ^{c)} で皮下投与 ・対照群：治験責任医師の裁 量で利用可能な最良の治療	◎

◎：評価資料、○：参考資料、HU：ヒドロキシウレア

a) オーストラリアで実施

b) 450 μg 投与は実施せず

c) 0.5 mg/mL バイアルを使用し、PEN-PV 試験成績が利用可能後は、250 μg プレフィルドペンへの切替えを許容

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

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。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性 [海外第 I/II 相試験 (PEGINVERA 試験^{18,19)} のステージ I : 外国人 PV 患者]

PV 患者 25 例を対象に、本剤 50～540 µg の用量範囲で、1 コホートあたり 3 例による標準的な 3+3 漸増デザイン^{*}に基づく最大耐量 (MTD) の決定を目的とした多施設共同、非盲検、単群、第 I/II 相用量漸増試験を実施した (ステージ I で確定した用量をステージ II で継続投与した)。MTD を「6 例中 1 例で用量制限毒性 (DLT) を示した最大用量」と定義し、本剤 50、100、150、250、300、360、450 及び 540 µg の順に各用量 3 例+300 µg に 1 例を追加した。その結果、用量制限毒性は認められず、MTD は 540 µg であった。(ステージ II を含めた試験概要、副作用等に関しては「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

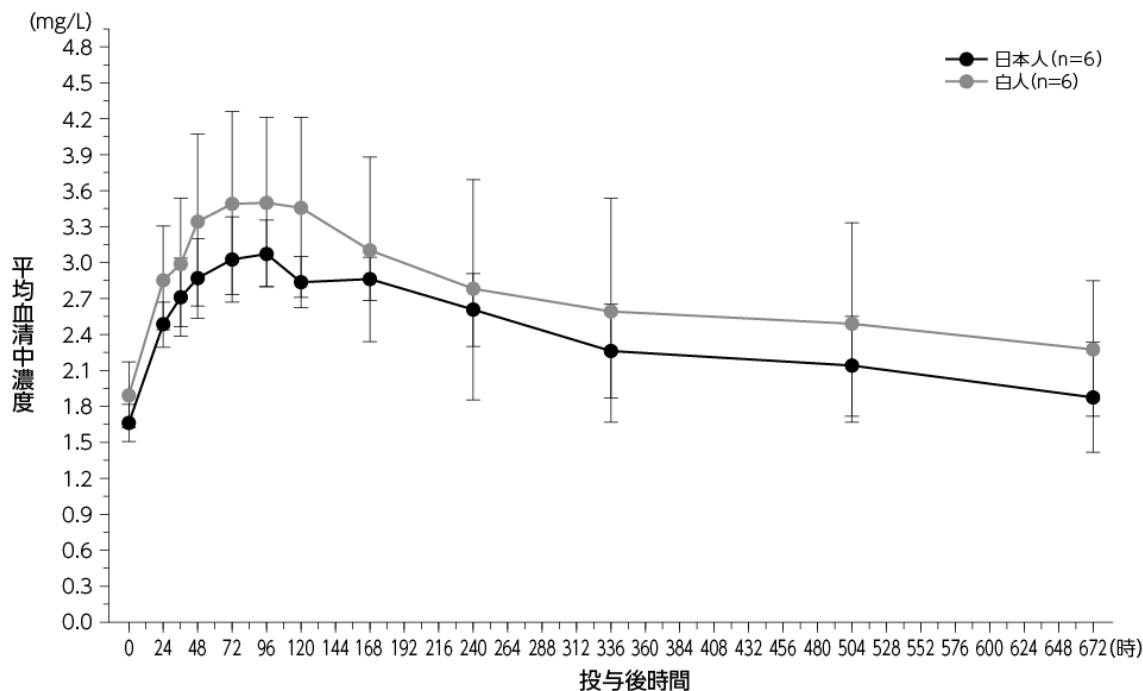
※ ステージ I の用量検討パートには 25 例が組み入れられ、50、100、150、225、300、360、450 及び 540 µg の各用量を検討した結果、MTD は用量制限毒性が認められなかった 540 µg とした。

2) 薬力学 [β2-ミクログロブリン (β2M)、ネオプテリン] [海外第 I 相試験 (A17-102 試験^{21,22)} : 日本人及び白人健康成人]

日本人及び白人健康成人被験者を対象に、インターフェロン投与により体内で誘導される生物学的応答因子である β2-ミクログロブリン (β2M) 及びネオプテリンの動態を検討した。本剤 100、200 及び 300 µg を単回皮下投与したとき、血清中 β2M の濃度推移は下図 (300 µg 投与時の推移) のとおりであり、血清中 β2M 及びネオプテリン濃度のベースラインからの変化量の平均値の最大値は、用量の増加に伴って増大し、日本人と白人で類似していた。

本試験における副作用の発現は、日本人集団で 100 µg 群 4/6 例 (66.7%)、200 µg 群 6/6 例 (100.0%)、300 µg 群 5/6 例 (83.3%)、白人集団で 100 µg 群 4/6 例 (66.7%)、200 µg 群 5/6 例 (83.3%)、300 µg 群 6/6 例 (100.0%) であった。主な副作用 (いずれかの群で 2 例以上発現) は、注射部位紅斑 (日本人集団 16.7%、白人集団 33.3%、以下同順)、発熱 (11.1%、16.7%)、頭痛 (33.3%、11.1%)、筋肉痛 (22.2%、5.6%)、好中球減少症 (16.7%、27.8%)、リンパ球減少症 (0%、11.1%)、口腔咽頭痛 (0%、11.1%) であった。重篤な副作用、試験中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

本剤 300 μg を単回皮下投与したときの人種別の血清中 $\beta 2\text{M}$ 濃度の推移（日本人及び外国人健康成人）



人種別の血清中 $\beta 2\text{M}$ 及びネオプテリンの PD パラメータ（日本人及び外国人健康成人）

Parameter	日本人（各群 N=6）			白人（各群 N=6）		
	100 μg	200 μg	300 μg	100 μg	200 μg	300 μg
$\beta 2\text{M}$						
AUEC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	335.3 $\pm$ 138.6	457.5 $\pm$ 383.1	498.3 $\pm$ 173.1	195.5 $\pm$ 318.1	388.5 $\pm$ 178.1	581.2 $\pm$ 370.2
E _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.1 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.7
t _{max} (h)	96.0 [96, 671]	120.0 [72, 240]	84.2 [72, 238]	72.0 [36.1, 505]	72.0 [48, 96]	84.0 [24, 121]
ネオプテリン						
AUEC _{last} (nmol $\cdot$ h/L)	2977 $\pm$ 887.3	5545 $\pm$ 1571	6871 $\pm$ 3835	2815 $\pm$ 3065	5064 $\pm$ 2001	6760 $\pm$ 3053
E _{max} (nmol/L)	14.8 $\pm$ 2.7	28.6 $\pm$ 14.7	35.7 $\pm$ 17.4	17.1 $\pm$ 9.5	28.9 $\pm$ 8.4	32.0 $\pm$ 12.1
t _{max} (h)	48.1 [24.0, 96.1]	48.0 [24.0, 48.1]	36.0 [24.0, 48.0]	48.0 [36.0, 96.0]	48.0 [36.0, 72.0]	48.1 [36.2, 121]

AUEC_{last} 及び E_{max} はベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）、t_{max} は測定値（中央値 [範囲]）を示した。

AUEC_{last}：時間ゼロから最終測定時点までの効果-時間曲線下面積、E_{max}：最大血清中バイオマーカー反応、PD：薬力学、 $\beta 2\text{M}$ ： $\beta 2$ -ミクログロブリン

3) 薬力学（曝露-有効性反応解析） [PV 患者を対象とした 4 つの海外臨床試験：外国人 PV 患者]

海外第 I/II 相試験（PEGIVERA 試験^{18,19)}）、海外第 III 相試験（PROUD-PV 試験^{12,20)}、PEN-PV 試験²⁴⁾）及び海外第 III 相長期継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験^{12,15)}）の各試験の最終データを用いて、本剤の曝露量と血液学的完全奏効（CHR）達成との関連性を検討した。CHR 達成は、本剤の投与開始から 36 カ月（±4 週間）後に、以下の血液学的パラメータ及び瀉血基準を満たした場合とした；

- 血小板（PLT）数： $<400 \times 10^9/L$
- 白血球（WBC）数： $<10 \times 10^9/L$
- ヘマトクリット（HCT）値： $<45\%$

- CHR 達成時点から 3 カ月以内に瀉血を実施しなかった

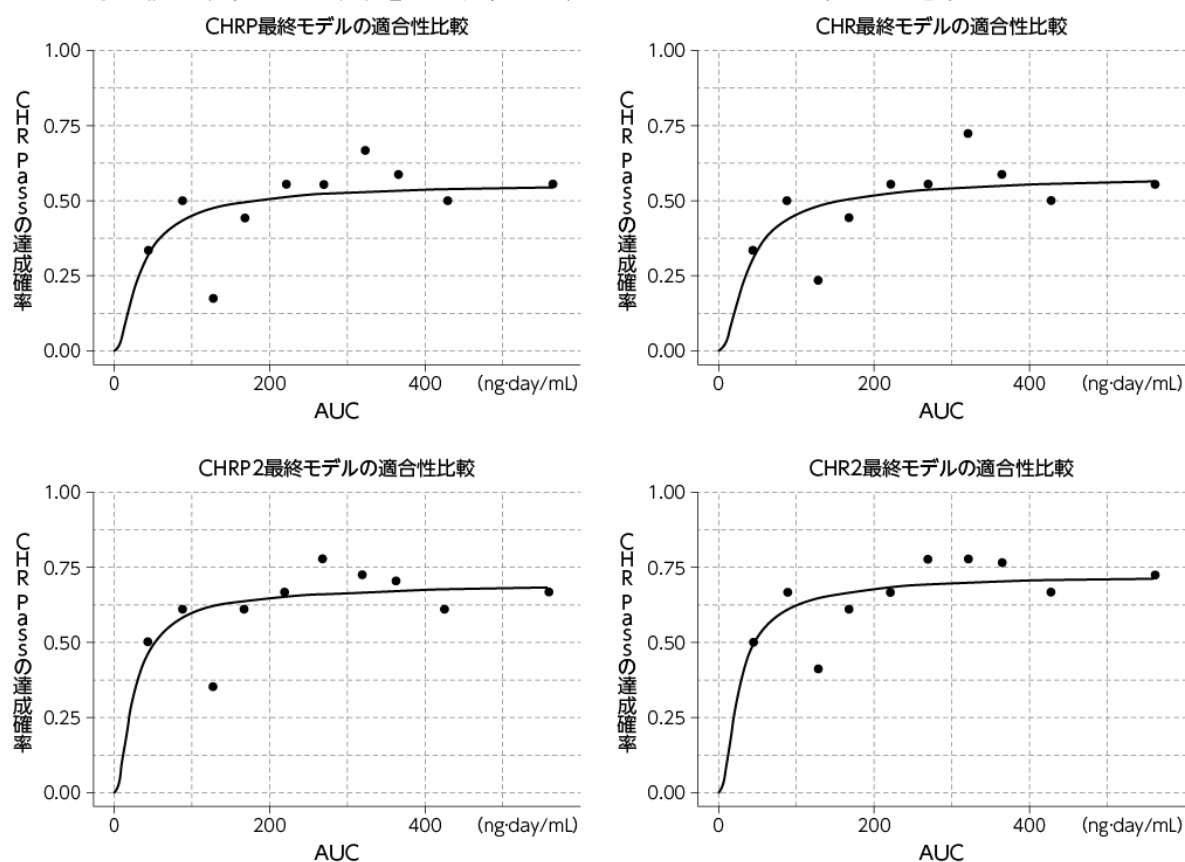
なお、CHR 達成について、以下の 4 つの独立した指標パラメータを設定した；

- CHR：血液学的完全奏効（瀉血の要件を除く CHR を達成）
- CHRP：CHR 達成時点から 3 カ月以内に瀉血を実施しなかった（瀉血の要件を含めた CHR を達成）
- CHR2：6 カ月以上の投与を受けた症例で CHR を達成（最終来院時に CHRP2 の達成を確認）
- CHRP2：6 カ月以上の投与を受けた症例で CHR 達成時点から 3 カ月以内に瀉血を実施しなかった（最終来院時に CHRP2 を確認）

定常状態における AUC_{0-tau} の四分位における CHR の達成確率のロジスティック回帰モデル予測値と観察された確率を重ね合わせたプロット（下図）で示されたように、4 つの CHR 指標の曝露-有効性反応関係は、 AUC_{0-tau} 値が $200 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ を超えると増加が緩徐となった。

ロジスティック回帰モデルから算出された AUC_{0-tau} カットオフ値は、CHR で $225 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ 、CHRP で $213 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ 、CHR2 で $144 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ 、CHRP2 で $152 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ であった。

定常状態における曝露の四分位における定義カテゴリー別の CHR の達成確率のロジスティック回帰モデル予測値と観察された確率を重ね合わせて表示したプロット（外国人 PV 患者）



CHR Pass : CHRP、CHR、CHRP2 又は CHR2 の達成比率

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

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当な場合に限る）

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

(3) 用量反応探索試験

真性多血症（PV）患者を対象とした海外第 I/II 相試験（PEGIVERA 試験^{18, 19)}

目的	ステージⅠ： ・PV 患者に対する本剤の最大耐量（MTD）を決定する。 ステージⅡ： ・PV 患者に対する本剤の標準的な安全性、忍容性（有効性とバイオマーカー変動の探索的解析を含む）及び PK パラメータを検討する。																
試験デザイン	多施設共同、2 ステージ、非盲検、第Ⅰ/Ⅱ 相試験																
対象	JAK2 V617F 変異陽性の真性多血症（PV）患者：51 例 （ステージⅠ：25 例、ステージⅡ：51 例 [ステージⅠの 25 例+新規組み入れ 26 例] ）																
主な登録基準	- スクリーニング前に文書同意し、治験実施計画書を遵守可能な 18 歳以上の患者 - JAK2 V617F 変異陽性かつ WHO 分類 2008 又は真性多血症研究グループ（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 - Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 2 以下の患者 - 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																
試験方法	- ステージⅠ：1 コホートあたり 3 例の標準的な 3+3 漸増デザイン^{a)}に基づき、本剤 50、100、150、250、300、360、450 及び 540 μg の順に 1 用量を 2 週ごとに皮下投与した（各用量 3 例+300 μg に 1 例を追加）。なお、MTD は 6 例中 1 例で用量制限毒性（DLT）を示した最大用量と定義した。評価期間は 14（±3）日間 - ステージⅡ：ステージⅠからの移行例は、2 週間以上の間隔を空けて投与を開始した。開始用量は用量レベル 1 とし、下表の用量漸増スケジュールを適用した。MTD は治験薬に関連する CTCAE グレード 3 の毒性、又は長期にわたり患者の健康を妨げる CTCAE グレード 2 の毒性、を発現しない本剤の最大用量と定義した。評価期間は最大 7.5 年間																
	本剤の用量レベル																
	<table><tr><th>用量レベル</th><th>本剤の用量（2 週ごと）</th></tr><tr><td>用量レベル -1：</td><td>100 μg</td></tr><tr><td>用量レベル 1：</td><td>150 μg</td></tr><tr><td>用量レベル 2：</td><td>225 μg</td></tr><tr><td>用量レベル 3：</td><td>300 μg</td></tr><tr><td>用量レベル 4：</td><td>400 μg</td></tr><tr><td>用量レベル 5：</td><td>450 μg</td></tr></table>			用量レベル	本剤の用量（2 週ごと）	用量レベル -1：	100 μg	用量レベル 1：	150 μg	用量レベル 2：	225 μg	用量レベル 3：	300 μg	用量レベル 4：	400 μg	用量レベル 5：	450 μg
	用量レベル	本剤の用量（2 週ごと）															
	用量レベル -1：	100 μg															
	用量レベル 1：	150 μg															
	用量レベル 2：	225 μg															
	用量レベル 3：	300 μg															
	用量レベル 4：	400 μg															
	用量レベル 5：	450 μg															
本剤の用量漸増スケジュール																	
<table><tr><th>時期</th><th>本剤の投与スケジュール</th><th>HU と本剤併用時の投与スケジュール</th></tr><tr><td>1～2 週時</td><td>用量レベル 1</td><td>HU：ベースライン用量 本剤：用量レベル 1</td></tr><tr><td>3～4 週時</td><td>1 用量レベルの用量増加</td><td rowspan="2">HU：血液学的パラメータに従って、12 週時までに完全な投与中止を考慮 前治療の用量の 20～40% で 2 週ごとに減量 本剤：MTD まで用量増加</td></tr><tr><td>5～12 週時</td><td>MTD まで用量増加</td></tr><tr><td>13 週時以降</td><td>維持用量（=MTD）</td><td>HU：投与中止 本剤：維持用量（=MTD）</td></tr></table>			時期	本剤の投与スケジュール	HU と本剤併用時の投与スケジュール	1～2 週時	用量レベル 1	HU：ベースライン用量 本剤：用量レベル 1	3～4 週時	1 用量レベルの用量増加	HU：血液学的パラメータに従って、12 週時までに完全な投与中止を考慮 前治療の用量の 20～40% で 2 週ごとに減量 本剤：MTD まで用量増加	5～12 週時	MTD まで用量増加	13 週時以降	維持用量（=MTD）	HU：投与中止 本剤：維持用量（=MTD）	
時期	本剤の投与スケジュール	HU と本剤併用時の投与スケジュール															
1～2 週時	用量レベル 1	HU：ベースライン用量 本剤：用量レベル 1															
3～4 週時	1 用量レベルの用量増加	HU：血液学的パラメータに従って、12 週時までに完全な投与中止を考慮 前治療の用量の 20～40% で 2 週ごとに減量 本剤：MTD まで用量増加															
5～12 週時	MTD まで用量増加																
13 週時以降	維持用量（=MTD）	HU：投与中止 本剤：維持用量（=MTD）															
HU：ヒドロキシウレア、MTD：最大耐量																	

主な評価項目	ステージⅠ：MTDの決定 ステージⅡ：症例ごとの最適な用量レベルでの長期有効性を評価 ① 血液学的奏効（Kiladjian, 2006; Quintás-Cardama, 2009; Barosi, 2009; Crowley and Ankerst, 2006 による定義^{10, 25-27)} - 血液学的完全奏効（CHR）：以下の5項目全てを満たした場合 - ヘマトクリット（HCT）<45%（過去2ヵ月に瀉血なし） - 血小板（PLT）数$\leq 400 \times 10^9/L$ - 白血球（WBC）数$\leq 10 \times 10^9/L$ - 脾臓サイズ正常（超音波検査で測定） - 血栓塞栓症なし （HU併用の場合には、HU最終投与2週間後からCHRを評価した） - 血液学的部分奏効（PHR）：以下のいずれか一方を満たした場合 - 瀉血なしで HCT<45%、かつ脾腫が継続して存在又は PLT 増加（$>400 \times 10^9/L$） - 瀉血回数が少なくとも50%減少 - 血液学的非奏効（NHR）：上記以外の場合 ② 分子遺伝学的奏効（「分子遺伝学的奏効の定義」を参照）（<i>JAK2 V617F</i> 変異アレルバーデン値を8週ごとに測定） 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。 なお、最良の血液学的奏効は「奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効」とした。

a) ステージⅠの用量検討パートには25例が組み入れられ、50、100、150、225、300、360、450及び540 µgの各用量を検討した結果、MTDは用量制限毒性が認められなかった540 µgとした。

分子遺伝学的奏効（MR）の定義（Barosi, 2009による定義^{26, 28)}

「投与終了後の*JAK2 V617F* アレルバーデン値の変化量」について下表のように区分した。

評価項目	定義
分子遺伝学的完全奏効（CMR）	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（PMR）	- ベースライン時に<i>JAK2 V617F</i> 変異アレルバーデン値<50%の患者：ベースラインから50%以上減少 - ベースライン時に<i>JAK2 V617F</i> 変異アレルバーデン値$\geq 50\%$の患者：ベースラインから25%以上減少
分子遺伝学的非奏効（NMR）	PMR、CMRの基準を満たさない場合

事前に計画されたサブグループ解析として、血液学的奏効、分子遺伝学的奏効についてHU前治療の有無別の解析を行った。

【結果】

■患者背景・治験薬曝露量

ステージⅠには25例が組み入れられ、ステージⅡはこの25例と新規に追加された26例の計51例が組み入れられた。ステージⅡは男性31例（60.8%）及び女性20例（39.2%）、白人が50例（98.0%）及びアジア人1例（2.0%）であり、組み入れ時の平均年齢（SD）は58.7（11.5）歳であった。

最大の解析対象集団（FAS）は主要な試験実施計画書違反のあった5例を除外して46例、安全性解析対象集団（SAF）は、本剤を1回以上投与した51例とした。

5年間の投与は27/51例（52.9%）が完了し、そのうち16例（31.4%）は6年間の投与を完了した。

FASにおける治験薬の平均投与回数は61.4回、平均投与量は236.6 µgであった。

■有効性

ステージⅠ：最大耐量（MTD）

ステージⅠの用量検討パートには25例が組み入れられ、50、100、150、225、300、360、450及び540 µgの各用量を検討した結果、MTDは用量制限毒性（DLT）が認められなかった540 µgとした。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

ステージⅡ

①最良の血液学的奏効

最良の血液学的奏効（評価症例42例）は、CHRが27例（64.3%）、PHRが14例（33.3%）、NHRが1例（2.4%）であった。CHR達成例におけるCHRを達成するまでの期間の中央値は34週（Q1～Q3：10～96）であり、Kaplan-Meier法による推定値では521日（95%CI：238～992）であった。HU前治療の有無別の最良の血液学的奏効、何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間、最良の血液学的奏効を達成するまでの期間は、下表に示したとおりであった。

最良の血液学的奏効^{a)}（外国人PV患者）

解析対象集団	N/Nmiss	CHR n (%)	PHR n (%)	NHR n (%)
FAS	42/4	27 (64.3)	14 (33.3)	1 (2.4)
HU前治療のある集団 （サブグループ解析）	13/3	11 (84.6)	2 (15.4)	—
HU前治療のない集団 （サブグループ解析）	29/1	16 (55.2)	12 (41.4)	1 (3.4)

主要な試験実施計画書違反のあった5例を有効性の解析から除外し、FASは46例とした。また疾患奏効は、FASのうち初回評価前に治療を中止した4例を除く42例で評価した。

a) 最良の血液学的奏効は、奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効とした。

CHR：血液学的完全奏効、FAS：最大の解析対象集団、HU：ヒドロキシウレア、N：評価例数、NHR：血液学的非奏効、Nmiss：データ欠測例数、PHR：血液学的部分奏効

血液学的奏効を達成するまでの期間（外国人 PV 患者）

	解析対象集団	n	記述的解析（週）		
			平均値 (SD)	Q1/中央値/Q3	最小/最大
CHR を達成するまでの期間	FAS	27	55.3 (57.7)	10 / 34 / 96	10 / 207
	HU 前治療のある集団	16	44.4 (44.2)	10 / 27 / 73	10 / 152
	HU 前治療のない集団	11	71.2 (72.6)	10 / 42 / 142	10 / 207
何らかの血液学的奏効 ^{a)} を達成するまでの期間	FAS	41	22.4 (26.3)	10 / 10 / 20	9 / 122
	HU 前治療のある集団	28	19.3 (19.0)	10 / 10 / 20	9 / 94
	HU 前治療のない集団	13	28.9 (37.8)	10 / 10 / 26	10 / 122
最良の血液学的奏効 ^{b)} を達成するまでの期間	FAS	41	42.8 (51.5)	10 / 11 / 63	9 / 207
	HU 前治療のある集団	28	33.9 (38.7)	10 / 11 / 40	9 / 152
	HU 前治療のない集団	13	61.8 (70.1)	10 / 11 / 122	10 / 207

	解析対象集団	Kaplan-Meier 法による推定値（日）	
		中央値	95%CI
CHR を達成するまでの期間	FAS	521	238～992
	HU 前治療のある集団	439	70～1092
	HU 前治療のない集団	521	238～ND
何らかの血液学的奏効 ^{a)} を達成するまでの期間	FAS	71	70～77
	HU 前治療のある集団	71	70～182
	HU 前治療のない集団	73	70～82

a) CHR 又は PHR のいずれかを満たす。

b) 最良の血液学的奏効は、奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効とした。

CHR：血液学的完全奏効、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、HU：ヒドロキシウレア、n：例数、ND：推定不能、PHR：血液学的部分奏効、Q1：第1四分位、Q3：第3四分位、SD：標準偏差

②分子遺伝学的奏効

JAK2 V617F 変異は全例（100.0%）に検出された。本集団における最良の分子遺伝学的奏効（評価症例 42 例）は、CMR が 12 例（28.6%）、PMR が 19 例（45.2%）であり、NMR 11 例（26.2%）であった。また、CMR 達成例における CMR を達成するまでの期間（中央値）は約 1.6 年（82 週、Q1～Q3：44～115）であり、Kaplan-Meier 法による推定値では、第1四分位で 798 日（約 2.2 年）（95%CI：353～推定不能）であった。HU 前治療の有無別の最良の分子遺伝学的奏効、何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間、最良の分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間は、下表に示したとおりであった。

最良の分子遺伝学的奏効^{a)}（外国人 PV 患者）

解析対象集団	N/Nmiss	CMR n (%)	PMR n (%)	NMR n (%)
FAS	42/4	12 (28.6)	19 (45.2)	11 (26.2)
HU 前治療のある集団 (サブグループ解析)	13/3	4 (30.8)	6 (46.2)	3 (23.1)
HU 前治療のない集団 (サブグループ解析)	29/1	8 (27.6)	13 (44.8)	8 (27.6)

主要な試験実施計画書違反のあった 5 例を有効性の解析から除外し、FAS は 46 例とした。また疾患奏効は、FAS のうち最初の評価前に中止した 4 例を除く 42 例で評価した。

a) 最良の分子遺伝学的奏効は、奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効とした。

CMR：分子遺伝学的完全奏効、FAS：最大の解析対象集団、HU：ヒドロキシウレア、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、NMR：分子遺伝学的非奏効、PMR：分子遺伝学的部分奏効

分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（外国人データ）

	解析対象集団	n	記述的解析（週）		
			平均値 (SD)	Q1/中央値/Q3	最小/最大
CMR を達成するまでの期間	FAS	12	81.4 (43.4)	44 / 82 / 115	18 / 159
	HU 前治療のある集団	8	86.2 (45.7)	44 / 84 / 120	35 / 159
	HU 前治療のない集団	4	71.8 (42.7)	38 / 77 / 105	18 / 114
何らかの分子遺伝学的奏効 ^{a)} を達成するまでの期間	FAS	31	43.7 (39.4)	18 / 34 / 55	10 / 201
	HU 前治療のある集団	21	43.5 (43.6)	18 / 26 / 53	10 / 201
	HU 前治療のない集団	10	44.3 (30.6)	19 / 45 / 55	10 / 117
最良の分子遺伝学的奏効 ^{b)} を達成するまでの期間	FAS	31	61.4 (47.7)	20 / 45 / 97	10 / 201
	HU 前治療のある集団	21	64.5 (51.4)	21 / 50 / 83	11 / 201
	HU 前治療のない集団	10	54.9 (40.5)	19 / 45 / 97	10 / 117

	解析対象集団	Kaplan-Meier 法による推定値（日）	
		Q1 又は中央値	95%CI
CMR を達成するまでの期間（Q1）	FAS	798	353～ND
	HU 前治療のある集団	678	127～ND
	HU 前治療のない集団	812	242～ND
何らかの分子遺伝学的奏効 ^{a)} を達成するまでの期間（中央値）	FAS	259	182～383
	HU 前治療のある集団	313	127～406
	HU 前治療のない集団	245	135～540

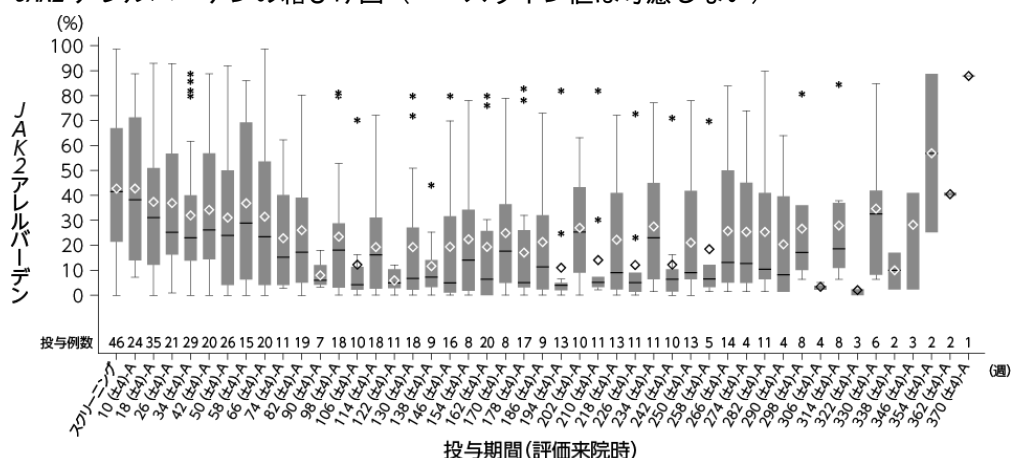
a) CMR 又は PMR のいずれかを満たす。

b) 最良の分子遺伝学的奏効は、奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効とした。
CMR：分子遺伝学的完全奏効 CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、HU：ヒドロキシウレア、n：例数、ND：推定不能、Q1：第1四分位、Q3：第3四分位、SD：標準偏差

③ JAK2 アレルバーデンの推移

10 例以上の評価がある測定時における JAK2 V617F 変異アレルバーデン値（遺伝子変異割合）の中央値は 3.8%（106 週時）～38.5%（10 週時）の範囲にあり、ベースライン（スクリーニング時、中央値 41.5%）との差（中央値）は-40.3%（146 週時）～3.5%（26 週時）の範囲であった。10、18、26 週時以外の全ての評価時の JAK2 V617F 変異アレルバーデン値はベースラインと比較して統計学的に有意に低値を示した [p<0.05：t-検定（10 例を超えた場合に探索的に算出した）]。

JAK2 アレルバーデンの箱ひげ図（ベースライン値は考慮しない）



箱は四分位範囲（IQR；第1～3四分位）、箱内の実線は中央値、ヒゲは1.5×IQR、アスタリスク（*）は外れ値を表す。

④脾臓サイズの推移

10例を超える評価がある測定時において、ベースライン（スクリーニング時点）における脾臓サイズの中央値は 13.5 cm であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は-2.00 cm（242 週時）～0.50 cm（18 週時）の範囲にあり、統計学的に有意に縮小した評価時は、114、122、130、146、154、178、186、194、202、210、218、226、234、242 及び 258 週時であった [$p<0.05$: t-検定（10 例を超えた場合に探索的に算出した）]。

■安全性

①副作用

安全性解析対象集団（SAF）51 例において、副作用は 48 例（94.1%）に 409 件発現した。主な副作用（発現率 20%超）は、関節痛 16 例（31.4% [27 件]）、疲労 12 例（23.5% [16 件]）、インフルエンザ様疾患 11 例（21.6% [26 件]）であった。

重篤な副作用は 8 例（15.7%）に 12 件発現し、内訳は、うつ病 2 件（2 例 [3.9%]）、抗甲状腺抗体陽性 2 件（1 例 [2.0%]）、急性ストレス反応、抗核抗体増加、関節痛、心房細動、疲労、インフルエンザ様疾患、発熱及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 件（各 1 例 [2.0%]）であった。

試験中止に至った有害事象は 21 例（41.2%）35 件に発現し、主な有害事象（2 例以上）は、うつ病 4 例（7.8%）、疲労及び全身健康状態低下が各 2 例（3.9%）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

注）本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

真性多血症（PV）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A19-201 試験^{13,14)}）

目的	現在の標準治療の適用が困難な成人日本人 PV 患者を対象に、本剤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検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検第Ⅱ相試験（8施設）
対象	20 歳以上の PV 患者 29 例
主な登録基準	• WHO 分類 2008 又は WHO 分類 2016 に従って PV と診断された患者 • 現在の標準治療の適用が困難な PV 患者。HU 治療歴のある患者は、HU 治療に抵抗性の記録がある患者を除く － 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^{a)}により、細胞減少療法が推奨される患者 － 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 • HU 治療歴がある場合は、HU 治療期間が累積 3 年未満の患者 • 細胞減少療法による治療歴のない患者は、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有害事象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（治験組み入れ前 1 ヶ月に 2 回以上の瀉血）を要する － 投与開始前 1 ヶ月以内の 2 回の測定で PLT が $1000 \times 10^9/L$ 超 － 白血球増加症（WBC が投与開始前 1 ヶ月以内の 2 回の測定で $10 \times 10^9/L$ 超）が認められる － 疾患に関連する症状、徴候^{a)}が認められる • スクリーニング時に十分な肝機能〔総ビリルビン値 $\leq 1.5 \times$ 基準範囲上限（ULN）、プロトロンビン時間の国際標準比 $\leq 1.5 \times$ ULN、アルブミン値 $> 3.5 \text{ g/dL}$、ALT 値 $\leq 2.0 \times$ ULN、AST 値 $\leq 2.0 \times$ ULN と定義〕を有する患者 • スクリーニング時のヘモグロビン（Hb）値 $\geq 10 \text{ g/dL}$、好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$、血清クレアチニン値 $\leq 1.5 \times$ ULN の患者 • 不安・抑うつ尺度（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
試験方法	適格患者に対し、本剤を開始用量 $100 \mu\text{g}/\text{回}$（他の細胞減少療法下の患者は $50 \mu\text{g}/\text{回}$）で 2 週に 1 回皮下投与し、安定した血液学的パラメータ（$\text{HCT} < 45\%$、$\text{PLT} \leq 400 \times 10^9/L$、$\text{WBC} \leq 10 \times 10^9/L$）を達成するまで 2 週ごとに $50 \mu\text{g}$ ずつ増量した（並行して、他の細胞減少療法を適切に漸減）。投与期間は 12 ヶ月間、最大推奨用量は 2 週ごとに $500 \mu\text{g}/\text{回}$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 CHR が得られる最高用量とした。 低用量アスピリン※（$75 \sim 150 \text{ mg}/\text{日}$）を併用投与した。アスピリン※が禁忌の場合には他の抗血栓薬を許容した。 ※真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文を確認すること。

主要評価項目	36、52 週時に瀉血を要しない CHR 達成率（中央検査測定による） 主要評価項目における奏効例とは、36 週時と 52 週時で、過去 3 ヶ月以内に瀉血を必要とせず HCT<45%、PLT $\leq 400 \times 10^9/L$ 、WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ の全てを満たした患者と定義した。
副次評価項目	- 経時的な疾患奏効率（DRT）^{b,c)} - HU 前治療の有無別の CHR 達成率^{d)} - CHR 持続率^{e)} - CHR 達成までの期間 - 最初の瀉血までの期間 - JAK2 V617F 変異アレルバーデン値^{e)} 及びベースラインからの変化量^{e)} - HCT、WBC、PLT 及び脾臓サイズのベースラインからの変化量^{e)} - 瀉血回数^{e)} - 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
探索的評価項目	分子遺伝学的奏効（MR） ^{e)} 等
安全性評価項目	有害事象の発現割合、治験薬との関連性（副作用）、重篤性、試験中止に至った有害事象 等

- a) 疾患に関連する症状、徴候は、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 等
- b) 奏効率は、各評価時で CHR（「過去 3 ヶ月以内に瀉血なしで HCT<45%」、「PLT $\leq 400 \times 10^9/L$ 」、「WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 」の基準を全て満たす）を達成した患者の割合と定義した。
- c) 本稿では 12、24、36、52 週時の結果について記載した。
- d) 36、52 週時ともに瀉血なしで CHR を達成した症例の割合
- e) 本稿では 3、6、9、12 ヶ月時の結果について記載した。

【結果】

■患者背景・治験薬曝露量

治験薬を 1 回以上投与した 29 例全例を ITT 集団及び安全性解析対象集団（SAF）とした。
年齢の中央値は 54 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 遺伝子変異陽性率は 93.1%であった。

患者背景（安全性解析対象集団、日本人 PV 患者）

		全体 N=29
年齢（歳），中央値（範囲）		54 (26～72)
年齢の区分, n (%)	<60 歳	22 (75.9)
	≥ 60 歳	7 (24.1)
性別, n(%)	女性	16 (55.2)
	男性	13 (44.8)
ECOG PS, n (%)	0	29 (100.0)
	>0	0
HU 前治療, n (%)	あり	15 (51.7)
	なし	14 (48.3)
HCT (%)，中央値（範囲）*		46.6 (37.7～55.4)
WBC ($\times 10^9/L$)，中央値（範囲）*		15.3 (4.3～33.4)
PLT ($\times 10^9/L$)，中央値（範囲）*		640 (269～1,781)
脾臓サイズ (cm ²)，中央値（範囲）*		51.3 (31.0～143.4)
JAK2 V617F 遺伝子変異, n (%)	陽性	27 (93.1)
	陰性	2 (6.9)
JAK2 V617F 変異アレルバーデン値 (%)，中央値（範囲） ^{a)} *		81.8 (23.6～98.3)

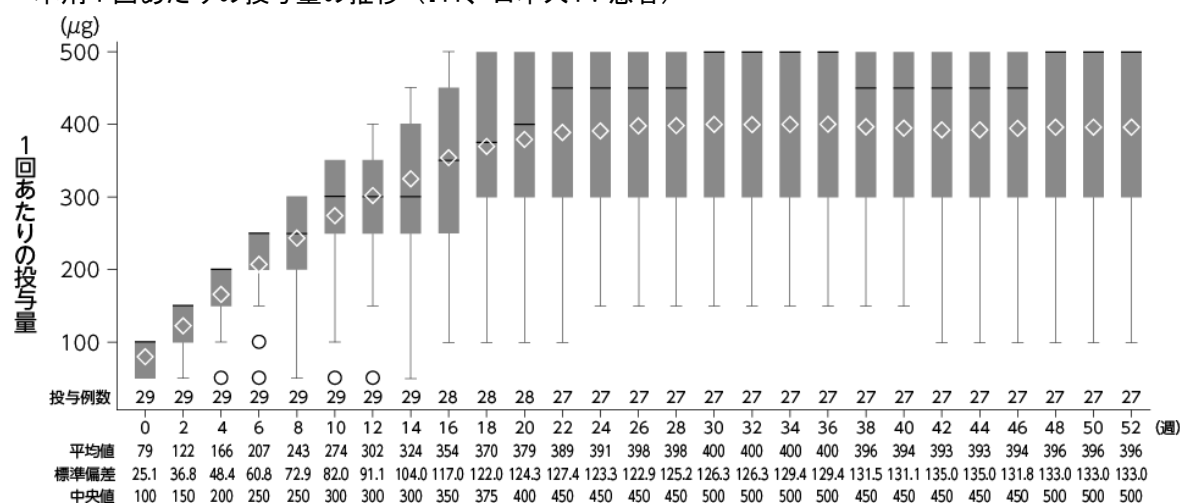
* ITT 集団

a) *JAK2* V617F 遺伝子変異陽性の 27 例を対象とした。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status、HCT : ヘマトクリット、HU : ヒドロキシウレア、
JAK2 : ヤヌスキナーゼ 2、PLT : 血小板、WBC : 白血球

本剤の開始投与量は、12 例 (41.4%) が 50 μg 及び 17 例 (58.6%) が 100 μg であり、投与期間の中央値は 378.0 日 (範囲 : 112~385) で、平均累積投与量は 8,679.3 μg 、4 週あたりの平均投与量は 662.5 μg であった。また、本剤の 1 回あたりの投与量は、投与開始後約 18 週間で最大投与のプラトーに到達し、試験終了時点の平均投与量 (SD) は 396.3 (133.0) $\mu\text{g}/\text{回}$ 及び中央値は 500 $\mu\text{g}/\text{回}$ であった。

本剤 1 回あたりの投与量の推移 (ITT、日本人 PV 患者)



箱の下辺 : 第 1 四分位、箱の上辺 : 第 3 四分位、箱内の横バー : 中央値、箱内ひし形 : 平均値、ひげ : 最小値及び最大値、白丸 : 外れ値

■有効性

① 36、52 週時ともに瀉血なしで CHR を達成した症例の割合

36、52 週時ともに瀉血なしで CHR を達成 (中央検査測定) した症例は 29 例中 8 例で、CHR 達成率は 27.6% (95%CI : 12.7~47.2) であった。

36、52 週時ともに瀉血なしで CHR を達成した症例の割合 (ITT、日本人 PV 患者)

		N=29 n (% [95%CI])
瀉血を要しない CHR 達成率 (中央検査測定 : 主要評価項目)	奏効例	8 (27.6% [12.7~47.2])
	非奏効例	21 (72.4% [52.8~87.3])
瀉血を要しない CHR 達成率 (各医療機関での測定 ^{a)})	奏効例	14 (48.3% [29.5~67.5])
	非奏効例	15 (51.7% [32.5~70.6])

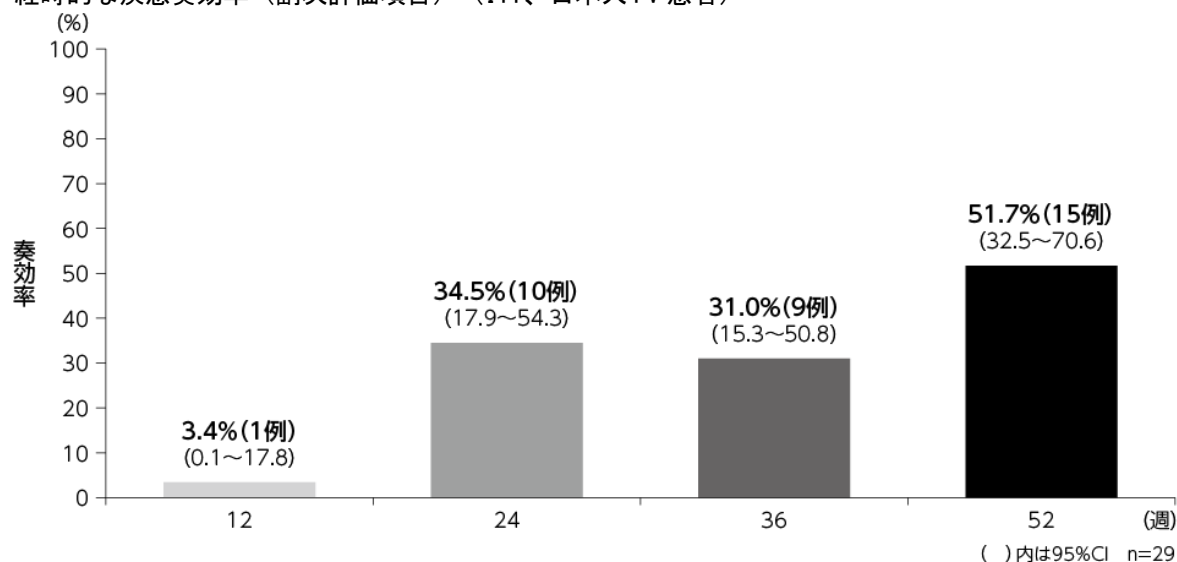
a) 各医療機関の測定に基づく疾患奏効はデータが利用可能な場合、感度分析として解析した。

CHR : 血液学的完全奏効、CI : 信頼区間

②経時的な疾患奏効率（副次評価項目）

12、24、36 及び 52 週時に瀉血なしで CHR（中央検査測定）を達成した症例は 29 例のうち、それぞれ 1 例（3.4%、95%CI：0.1～17.8）、10 例（34.5%、95%CI：17.9～54.3）、9 例（31.0%、95%CI：15.3～50.8）、15 例（51.7%、95%CI：32.5～70.6）であり、線形回帰モデルの傾きは 1.07 であった。

経時的な疾患奏効率（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）



経時的な疾患奏効率（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）

		12 週時	24 週時	36 週時	52 週時	傾き ^{a)}
DRT 被験者 (N=29)	n (%)	1 (3.4)	10 (34.5)	9 (31.0)	15 (51.7)	1.07
	95%CI	(0.1～17.8)	(17.9～54.3)	(15.3～50.8)	(32.5～70.6)	

a) 直線回帰モデル

奏効率は、各評価時に CHR（「過去 3 ヶ月以内に瀉血なしで HCT<45%」、「PLT $\leq$ 400 $\times$ 10⁹/L」、「WBC $\leq$ 10 $\times$ 10⁹/L」の基準を全て満たす）を達成した患者の割合と定義した。

③HU 前治療の有無別の CHR 達成率（副次評価項目）

36、52 週時ともに瀉血なしで CHR を達成した症例の割合は、HU 前治療ありが 15 例中 3 例（20.0%、95%CI：4.3～48.1）、HU 前治療なしが 14 例中 5 例（35.7%、95%CI：12.8～64.9）であった。

HU 前治療の有無別の CHR 達成率（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）

		HU 前治療あり (n=15)	HU 前治療なし (n=14)
CHR 達成率 (中央検査測定)	n (%)	3 (20.0)	5 (35.7)
	95%CI	4.3～48.1	12.8～64.9
CHR 達成率 (各医療機関での測定 ^{a)})	n (%)	7 (46.7)	7 (50.0)
	95%CI	21.3～73.4	23.0～77.0

a) 各医療機関の測定に基づく疾患奏効はデータが利用可能な場合、感度分析として解析した。

CHR：血液学的完全奏効、CI：信頼区間

④血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT）及び脾臓サイズのベースラインからの変化量（副次評価項目）

血液学的評価である HCT、WBC 及び PLT の各評価時における測定値及びベースラインからの変化量の推移を下表に示した。52 週時の中央値は、HCT が 43.3%（範囲：32.7～47.8）、WBC が 4.5 $\times$ 10⁹/L（範囲：2.9～11.5 $\times$ 10⁹/L）、PLT が 248.0 $\times$ 10⁹/L（範囲：99～514 $\times$ 10⁹/L）で、ベースラインからの変化

量はそれぞれ-3.5%、 $-10.3 \times 10^9/L$ 、 $-383 \times 10^9/L$ であった。目標達成率はHCT（目標値：瀉血なしで $<45\%$ ）が81.5%（22/27例）、WBC（目標値： $\leq 10 \times 10^9/L$ ）が92.6%（25/27例）、PLT（目標値： $\leq 400 \times 10^9/L$ ）が88.9%（24/27例）であった。また、52週時の脾臓サイズ中央値は 55.0 cm^2 で、ベースラインからの変化量は -2.1 cm^2 であった。

各評価時の血液学的評価項目のベースラインからの変化量（中央検査測定）（副次評価項目）（ITT、日本人PV患者）

	ベースライン (N=29) (スクリーニング時)	12週時 (N=29)	24週時 (N=27)	36週時 (N=27)	52週時 (N=27)
HCT (%) の中央値	46.6	44.8	44.1	44.3	43.3
	ベースラインからの変化量	-2.1	-2.0	-1.6	-3.5
WBC ($\times 10^9/L$) の中央値	15.3	6.5	5.5	5.1	4.5
	ベースラインからの変化量	-7.0	-9.5	-10.1	-10.3
PLT ($\times 10^9/L$) の中央値	640	386	313	280	248
	ベースラインからの変化量	-180	-337	-378	-383
脾臓サイズ (cm^2) の中央値	51.3	54.6	58.8	54.5	55.0
	ベースラインからの変化量	2.6	1.3	-1.3	-2.1

HCT：ヘマトクリット、PLT：血小板、WBC：白血球

⑤CHR 持続率（副次評価項目）

12、24、36 及び 52 週時に瀉血なしで CHR（中央検査測定）が持続していた症例は 29 例のうち、それぞれ 0 例、1 例（3.4%）、6 例（20.7%）、8 例（27.6%）であった。

各評価時点における CHR 持続率（中央検査測定）（副次評価項目）（ITT、日本人PV患者）

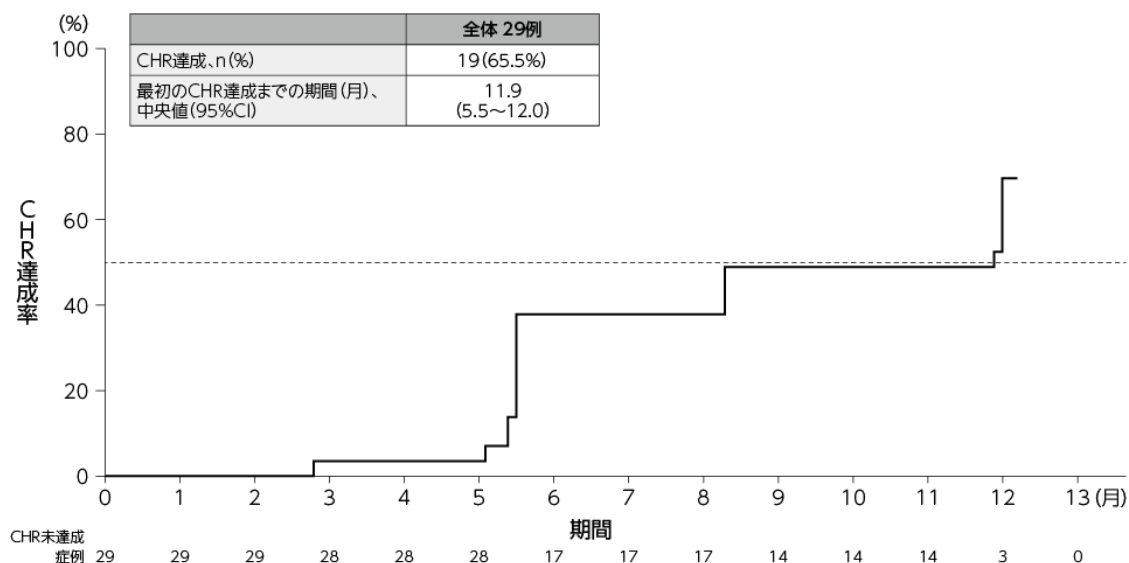
	CHR が持続した患者 n (%)	CHR 未達成／持続しなかった患者 n (%)
投与開始後 12 週時	0	29 (100.0)
投与開始後 24 週時	1 (3.4)	28 (96.6)
投与開始後 36 週時	6 (20.7)	23 (79.3)
投与開始後 52 週時	8 (27.6)	21 (72.4)

CHR：血液学的完全奏効、CI：信頼区間

⑥最初の CHR 達成までの期間（副次評価項目）

65.5%（19/29 例）が治療中に少なくとも 1 回 CHR（中央検査測定）を達成し、最初の CHR 達成までの期間の中央値は 11.9 ヶ月（95%CI：5.5～12.0、範囲：2.8～12.2 ヶ月）であった。

CHR 達成（中央検査測定）までの期間（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）



期間及び中央値（95%CI）は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

CHR：血液学的完全奏効、CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、PV：真性多血症

⑦最初の瀉血までの期間及び瀉血回数（副次評価項目）

試験期間を通じて瀉血を実施した被験者 21 例（72.4%）における最初の瀉血までの期間の中央値は 1.4 カ月（95%CI：1.0~4.2）、範囲は 0.5~12.1 カ月であった。

1 例あたりの平均瀉血回数及び瀉血を要した症例の割合を下表に示した。

各評価時の瀉血回数（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）

		ベースライン (0 週時)	12 週時	24 週時	36 週時	52 週時
瀉血頻度 (回/症例) (N=29)	平均値	0.28	0.10	0.04	0.04	0.04
	n (%) ^{a)}	8 (27.6%)	3 (10.3%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)

a) 症例数

⑧分子遺伝学的評価（探索的評価項目及び副次評価項目）

各評価時点における分子遺伝学的奏効率（MR）及び *JAK2* V617F 変異アレルバーデン値の測定値とベースラインからの変化量の推移を下表に示した。52 週時における分子遺伝学的奏効率は 42.3%（95%CI：23.4~63.1）、*JAK2* V617F 変異アレルバーデン値の中央値は 52.5%でベースラインからの変化量は-11.6%（中央値）であった。（「分子遺伝学的奏効」の定義は、「V. (3) 用量反応探索試験（PEGIVERA 試験）」を参照）

各評価時の分子遺伝学的奏効率（探索的評価項目）と *JAK2* V617F 変異アレルバーデン値の推移及びベースラインからの変化量（副次評価項目）（ITT、日本人 PV 患者）

			ベース ライン時 ^{a)}	12 週時 (N=27)	24 週時 (N=26)	36 週時 (N=26)	52 週時 (N=26)
分子遺伝学的奏効率 (CMR+PMR)			—	7.4%	23.1%	26.9%	42.3%
<i>JAK2</i> V617F 変異アレル バーデン値 (%)	測定値	平均値±SD	72.2±23.3	67.3±22.0	65.9±22.3	60.9±24.9	54.2±28.9
		中央値	81.8	74.7	73.3	67.2	52.5
	変化量	平均値±SD	—	-4.9±10.1	-7.5±15.7	-12.5±16.3	-19.2±22.6
		中央値	—	-5.8	-7.8	-11.6	-11.6

ベースライン時に *JAK2* V617F 遺伝子変異陰性の被験者 2 例を除く。

分子遺伝学的奏効（MR）率は、分子遺伝学的完全奏効（CMR）及び分子遺伝学的部分奏効（PMR）の合計とした。

a) ベースライン（N=27）（スクリーニング時）

JAK2：ヤヌスキナーゼ 2、SD：標準偏差

⑨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（副次評価項目）

試験期間中に血栓性又は出血性イベントを起こした症例は認められなかった。

■安全性

①副作用

安全性解析対象集団（SAF）29 例において、副作用は 29 例（100.0%）に 185 件発現した。主な副作用（発現率 20%超）は、脱毛症 16 例（55.2% [16 件]）、疲労及びインフルエンザ様疾患が各 8 例（27.6% [それぞれ 26 件及び 16 件]）、ALT 増加及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加が各 6 例（20.7% [それぞれ 9 件及び 6 件]）であった。

重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

試験中止に至った副作用は 1 例（3.4%）1 件（無痛性甲状腺炎）に認められた。

②特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は 9 例（31.0%）9 件に発現した。その内訳は、甲状腺機能低下症及び胃腸炎が各 2 例（6.9%）2 件、無痛性甲状腺炎、不安、出血性素因、網膜出血及び虚血性大腸炎が各 1 例 1 件であった。なお、主要な心血管系の PV 関連事象は発現しなかった。

③免疫原性

試験期間中にロペグインターフェロンアルファ-2b 抗薬物抗体（ADA）陽性が認められた被験者は 29 例中 3 例（10.3%）であったが、試験終了時には陰性となった。また、試験期間中にポリエチレングリコール ADA 陽性が 8 例に認められ、試験終了時にも 2 例が陽性であった。

真性多血症（PV）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PROUD-PV 試験^{12,20)}

目的	HU 未治療又は現在治療中の PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いて HU に対する本剤の非劣性を検証する^{※1}。 ※1 本試験の当初の主要目的は「HU に対する本剤の優越性の検証」であったが、その後に報告された文献において HU の血液学的奏効率が本試験で予測した 15%（過去の文献に基づいて推定）を超える可能性が示唆されたことから、データベースロック並びに盲検解除前に治験実施計画書を改訂し、本試験の主要目的を「非劣性の検証」とした。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間比較、非盲検第Ⅲ相試験
対象	18歳以上の <i>JAK2</i> V617F 変異を有する PV 患者 254 例（本剤群及び HU 群各 127 例）
主な登録基準	• 主要な疾患基準として、<i>JAK2</i> V617F 変異陽性を必須とし、WHO 分類 2008 に基づき PV と診断された患者 • 細胞減少治療歴のない患者では、細胞減少治療を要することが記録で確認でき、以下の 1 つ以上の基準を満たす患者 － 初回投与予定日に 60 歳超 － 主要な心血管系の PV 関連イベント（腹部の出血、PV 関連血栓塞栓性合併症を除く）を過去に少なくとも 1 回発現したことが記録されている患者 － 忍容性が低い患者^{a)}）又は頻回の瀉血を要する患者（試験参加前 3 ヶ月以内に複数回の瀉血^{b)}） － 進行性脾腫（触診可能な脾臓出現又はサイズ増加が確認できる脾腫に関連する症状発現 [例：疼痛、早期満腹感など]）を有する患者 － (1 週以内に 2 回の測定で) $PLT > 1000 \times 10^9/L$ の患者 － 白血球増多症 (1 週以内に 2 回の測定で $WBC > 10 \times 10^9/L$) を有する患者 • HU で現在治療中又は治療歴のある患者で、以下の基準を全て満たす患者： － ノンレスポnder（主要評価項目の奏効条件で定義） － HU の治療期間が 3 年未満 － 改訂された基準で定義された抵抗性又は不耐容な PV であることが記録で確認できない患者 • 不安・抑うつ尺度（HADS）の両サブスケールでスコア 0～7 の患者、一方又は両方のサブスケールスコアが 8～10 の患者は、インターフェロン アルファの潜在的治療で発現した事象の臨床的重大性を除外した精神学的評価で「適格」となる可能性がある患者

試験方法	適格な患者を本剤群又はHU群に1:1の比で無作為に割り付けた〔層別因子：HU治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60歳以下／60歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）〕。本剤群は開始用量をHU未治療例100 µg/回、HU治療歴のある症例50 µg/回で2週ごとに皮下投与、HU群は開始用量500 mg/日で連日経口投与し、事前に規定した用量漸増計画に従って本剤群は最大耐量（≤500 µg）、HU群は各地域の基準に従って漸増し12ヵ月間継続した。禁忌でない限り、各症例に低用量アスピリン^{※2}100 mg/日を併用した。 治験薬初回投与前にHCT<45%を維持するまで全例に瀉血した。投与期間は導入期（最初の12週間）と維持期（12～52週時）で構成され、投与3、6、9ヵ月時に疾患奏効の中間評価を実施した。導入期には、適切な疾患奏効（HCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L）が得られる用量に調整した。なお、奏効評価のゆらぎを避けるため、目標値としてPLT<300×10⁹/L、WBC<8×10⁹/L、HCTは瀉血なしで40～42%の達成を目指した。完全奏効が達成できない場合には最大耐量を投与し、維持期に完全奏効を達成し、その状態を維持するようにした。 12ヵ月間の投与期間の終了後、ベネフィットが得られた全被験者は継続投与試験（CONTINUATION-PV試験）への参加を打診した。（「海外第III相長期継続投与試験」を参照）。評価は、独立したデータモニタリング委員会（DMC）も判定した。 ※2 真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文を確認すること。
主要評価項目	12ヵ月時の疾患奏効率^{※3}：過去3ヵ月以内に瀉血なしでHCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L、脾臓サイズ正常（中央検査施設にて盲検下で画像診断し、長径が女性≤12 cm、男性≤13 cmと定義）の全てを満たす患者の割合 ※3 解析対象集団はFASとし、感度分析としてPPSについても解析した。
主な副次評価項目	- 持続CHR率〔全てのパラメータは、中央検査施設にて盲検下で臨床検査と画像診断（脾臓サイズ測定）を行い、持続CHR者を確定した〕： 12ヵ月時のレスポnder：9～12ヵ月時に瀉血なしでHCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L、脾臓サイズ正常 9ヵ月時のレスポnder：6～9ヵ月時に瀉血なしでHCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L 3、9ヵ月時の疾患奏効率（各医療機関にて脾臓サイズ、血液学的パラメータを測定） - CHR達成までの期間 - CHR持続期間 - 瀉血回数（試験実施計画書の規定でHCT>45%の際に実施） - 最終来院時のHCT、WBC、PLT、赤血球、脾臓サイズのベースラインからの変化量 - 疾患に関連する症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）
その他の評価項目	QOL（EQ-5Dスケール）、HADS、JAK2 V617F変異アレルバーデン値の経時的変動、薬物濃度、遺伝子データ、骨髄の変化量
安全性評価項目	- 有害事象の発現割合、治験薬との関連性、重篤性 - 特に注目すべき有害事象（精神疾患系イベント、眼疾患に関するイベント、免疫反応、疾患に関連する主要な心血管イベント）等

- a) 忍容性が低い患者は、「患者に重大な悪影響を及ぼす瀉血／手順関連の有害事象を呈した患者」、「HCT<45%を維持するための瀉血が制限される患者」と定義した。
- b) 各瀉血はHCT>45%から減少させるために実施するが、瀉血後3ヵ月間にHCT<45%に減少しなかった患者

【結果】

■患者背景・治験薬曝露量

治験薬を1回以上投与した254例全例を最大の解析対象集団（FAS）及びSAFとした。平均年齢（組み入れ時）は58.2歳、男性119例（46.9%）、女性135例（53.1%）で、全て白人であった。PV罹患期間の中央値は本剤群1.9ヵ月（範囲：0～146ヵ月）、HU群3.6ヵ月（範囲：0～126ヵ月）で、94例はHU治療歴があり、そのうち82例（32.3%）が組み入れ時にHU治療を受けていた（HU治療期間の中央値：8.7ヵ月）。ベースライン時の血液学的パラメータ等は下表のとおりであった。なお、治験実施計画書遵守集団（PPS）は229例であった。

平均投与期間は、本剤群で48.1週間（中央値：52週間、範囲：4～57週間）、HU群で48.1週間（中央値：52週間、範囲：2～55週間）であった。試験終了時の平均投与量（SD）及び中央値（範囲）は、本剤群で382μg（141）及び450μg（50～500μg）、HU群で1,234mg（620mg）及び1,000mg（250～3,000mg）であった。

最大プラトー用量に達した期間は、本剤群で28週時（投与量の中央値450μg）、HU群で8週時（投与量の中央値1,250mg）であった。

患者背景（FAS、外国人PV患者）

		本剤群 (N=127)	HU群 (N=127)	全体 (N=254)
年齢（歳），中央値（範囲）		60 (30～85)	60 (21～81)	60 (21～85)
性別, n (%)	女性	68 (53.5)	67 (52.8)	135 (53.1)
	男性	59 (46.5)	60 (47.2)	119 (46.9)
人種, n (%)	白人	127 (100.0)	127 (100.0)	254 (100.0)
ECOG PS, n (%) ^{a)}		(126例)	(126例)	(252例)
	0	82 (64.6)	77 (60.6)	159 (62.6)
	1	41 (32.3)	47 (37.0)	88 (34.6)
	2	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
HU前治療のある被験者の治験薬投与前の最終用量（mg），中央値（範囲）		(45例) 1,000 (500～2,500)	(37例) 750 (500～3,000)	(82例) 1,000 (500～3,000)
HCT（%），中央値（範囲） （中央検査測定値）		(124例) 49.6 (37.7～65.8)	(126例) 49.5 (38.5～70.8)	(250例) 49.6 (37.7～70.8)
WBC（×10 ⁹ /L），中央値（範囲） （中央検査測定値）		(124例) 10.9 (4.6～32.9)	(125例) 10.9 (4.9～30.1)	(249例) 10.9 (4.6～32.9)
PLT（×10 ⁹ /L），中央値（範囲） （中央検査測定値）		(124例) 506.5 (149～1,065)	(126例) 466.5 (135～1,065)	(250例) 490.0 (135～1,065)
脾臓サイズ（縦径） （cm），中央値（範囲）	女性	(68例) 11.5 (7.0～23.0)	(67例) 12.0 (7.5～22.0)	(135例) 12.0 (7.0～23.0)
	男性	(59例) 14.0 (9.0～25.0)	(60例) 14.0 (9.5～24.5)	(119例) 14.0 (9.0～25.0)
JAK2 V617F 変異アレルバーデン値 （陽性例 ^{b)} ）（%），中央値（範囲）		(126例) 37.3 (0～95)	(125例) 37.4 (0～90)	(251例) 37.4 (0～95)

a) 本剤群及びHU群で各1例（全体で2例）がデータ欠損

b) 本剤群1例及びHU群2例（全体で3例）がデータ欠損

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status、HCT：ヘマトクリット、HU：ヒドロキシウレア、JAK2：ヤススキナーゼ2、PLT：血小板、WBC：白血球

■有効性

①12 ヶ月時の疾患奏効率（主要評価項目）

主要評価項目である FAS における 12 ヶ月時（投与終了時）の疾患奏効率は、本剤群 21.3%、HU 群 27.6%であり、12 ヶ月時では HU に対する本剤の非劣性は検証されなかった（ $P=0.2233$ [Wald 検定]）。

12 ヶ月時の疾患奏効率（主要評価項目：非劣性検証）（外国人 PV 患者）

解析対象集団 疾患奏効	本剤群 n (%)	HU 群 n (%)	奏効率の差 (95%CI)	P 値 (非劣性検定)
FAS（主要評価項目）	N/Nmiss : 122/5	N/Nmiss : 123/4		
非奏効例	96 (78.7)	89 (72.4)		
奏効例	26 (21.3)	34 (27.6)	-6.6 (-17.2~4.1)	0.2233
PPS*	N/Nmiss : 115/0	N/Nmiss : 114/0		
非奏効例	89 (77.4)	81 (71.1)		
奏効例	26 (22.6)	33 (28.9)	-6.3 (-17.5~4.9)	0.2353

疾患奏効率の群間差とその 95%CI は CMH 検定を用いて算出した [層別因子：HU 治療歴（有／無）及び年齢（ ≤ 60 歳、 > 60 歳）、血栓塞栓症の既往（有／無）]。

非劣性は、両群の疾患奏効率の差の Mantel-Haenszel の共通推定値の両側 95%CI の下限が -10.5% を上回った場合に検証されることとした。また、両群間の非劣性検定は Wald 検定を用いて算出した（層別因子による調整なし）。

※PPS は感度分析として主要解析と同様の方法で解析した。

CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、FAS：最大の解析対象集団、HU：ヒドロキシウレア、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、PPS：治験実施計画書遵守集団

②各評価時の CHR 率の推移及び CHR 達成までの期間（副次評価項目）

FAS における各評価時点の CHR 率は下表のとおり徐々に上昇した。また、CHR 達成までの期間の中央値は約 9 ヶ月であり、両群で同程度であった。

各評価時の CHR 率（FAS、外国人 PV 患者）

		12 週時	26 週時	40 週時	52 週時
CHR 率	本剤群 (N=127)	11.2%	31.1%	35.2%	43.1%
	HU 群 (N=127)	15.3%	43.7%	38.1%	45.6%

CHR：血液学的奏効、HU：ヒドロキシウレア

CHR 達成までの期間（FAS、外国人 PV 患者）

単位：日	本剤群 (N=127)	HU 群 (N=127)
第 1 四分位 (95%CI)	182 (181~184)	181 (180~182)
中央値 (95%CI)	289 (279~364)	277 (182~363)
第 3 四分位 (95%CI)	369 (367~未到達)	367 (364~378)

CHR：血液学的奏効、CI：信頼区間、HU：ヒドロキシウレア

③血液学的パラメータのベースラインからの変化量（副次評価項目）

HU 群で HCT のより早い奏効を示したものの、両群ともに 12 週時以降の血液学的パラメータはコントロール良好であり、52 週時の各血液学的パラメータの測定値、ベースラインからの変化量は、両群で同程度であった。

52 週時における血液学的パラメータごとの奏効率（主要評価項目の構成項目）（FAS、外国人 PV 患者）

	本剤群 (n=127)	HU 群 (n=127)	両群の差 (95%CI)	P 値
HCT (<45%)	54.8% (68/124 例)	60.3% (76/126 例)	-5.7 (-18.1~6.6)	0.3599
HCT (<45%+瀉血なし ^{a)})	45.2% (56/124 例)	55.1% (70/127 例)	-10.5 (-22.9~2.0)	0.0968
WBC<10×10 ⁹ /L	78.2% (97/124 例)	80.2% (101/126 例)	-2.0 (-12.3~8.3)	0.6982
PLT<400×10 ⁹ /L	74.8% (92/123 例)	73.4% (91/124 例)	1.26 (-9.7~12.2)	0.8213

a) 最終瀉血後 3 ヶ月間以上、瀉血なしで HCT<45%の症例

P 値は CMH 検定を用いて算出した [層別因子: HU 治療歴 (有/無) 及び年齢 (≤60 歳、>60 歳)、血栓塞栓症の既往 (有/無)]。

CI: 信頼区間、CMH: Cochran-Mantel-Haenszel、HCT: ヘマトクリット、HU: ヒドロキシウレア、WBC: 白血球、PLT: 血小板

各評価時の血液学的評価項目のベースラインからの変化量（副次評価項目）（FAS、外国人 PV 患者）

		ベースライン (スクリーニング時)	12 週時	26 週時	40 週時	52 週時
HCT (%) の中央値	本剤群 (N=127)	測定値 (49.6)	44.4	44.3	44.1	44.0
		ベースラインからの変化量	-5.0	-5.6	-6.1	-5.7
	HU 群 (N=127)	測定値 (49.5)	42.0	42.8	42.9	42.8
		ベースラインからの変化量	-6.3	-6.6	-6.2	-6.7
	52 週時のベースラインからの変化量の群間差 (95%CI): 0.60 (-1.20~2.40)、P=0.5296					
WBC (×10 ⁹ /L) の中央値	本剤群 (N=127)	測定値 (10.9)	6.8	6.0	5.7	5.5
		ベースラインからの変化量	-4.3	-5.3	-5.2	-5.5
	HU 群 (N=127)	測定値 (10.9)	6.2	6.0	6.0	5.7
		ベースラインからの変化量	-4.8	-5.4	-5.6	-5.3
	52 週時のベースラインからの変化量の群間差 (95%CI): -0.30 (-1.50~1.10)、P=0.7351					
PLT (×10 ⁹ /L) の中央値	本剤群 (N=127)	測定値 (507)	350	261	234	220
		ベースラインからの変化量	-171	-235	-256	-285
	HU 群 (N=127)	測定値 (467)	260	274	249	262
		ベースラインからの変化量	-202	-207	-219	-189
	52 週時のベースラインからの変化量の群間差 (95%CI): -71.0 (-137.0~-7.0)、P=0.0286					

CI: 信頼区間、HCT: ヘマトクリット、HU: ヒドロキシウレア、PLT: 血小板、WBC: 白血球

P 値は Wilcoxon の 2 標本検定、変化量の群間差及びその 95%CI は Hodges-Lehmann 推定を用いて算出した。

④瀉血回数（副次評価項目）

導入期（漸増期）の1例あたりの平均瀉血回数は、本剤群 0.17 回（範囲：0～2 回）、HU 群 0.21 回（範囲：0～2 回）であり、投与期間とともに減少した。HCT 奏効の遅延に伴い、導入期後の1例あたりの平均瀉血回数は、HU 群（範囲：0.02～0.09 回）よりも本剤群（範囲：0.08～0.18 回）で多かった。

各評価時の瀉血回数（副次評価項目）（FAS、外国人 PV 患者）

			ベースライン (0 週時)	12 週時	26 週時	40 週時	52 週時
瀉血頻度 (回/症例)	本剤群 (N=127)	平均値	1.50	0.18	0.12	0.12	0.08
		n (%)	83 (65.4%)	21 (16.9%)	14 (11.9%)	13 (11.7%)	9 (8.5%)
	HU 群 (N=127)	平均値	1.69	0.15	0.07	0.04	0.04
		n (%)	86 (67.7%)	18 (14.8%)	8 (7.0%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)

HU：ヒドロキシウレア

⑤分子遺伝学的評価（その他の評価項目）

JAK2 V617F 変異アレルバーデン値は投与期間中に両群ともに減少したが、両群間に有意な差は認められなかった。ベースラインからの変化量は両群ともに明らかに減少した。分子遺伝学的奏効率も同様の傾向が認められた。分子遺伝学的奏効率の改善傾向は、本剤群で 26 週時から投与終了時まで認められた（本剤群 +10%、HU 群 -0.7%）。（「分子遺伝学的奏効」の定義は、「V. (3) 用量反応探索試験（PEGIVERA 試験）」を参照）

各評価時の分子遺伝学的奏効率（その他の評価項目）と JAK2 V617F 変異アレルバーデン値の推移及びベースラインからの変化量（その他の評価項目）（FAS、外国人 PV 患者）

			12 週時	26 週時	40 週時	52 週時
分子遺伝学的奏効率	本剤群 (N=127)		—	24.1%	—	34.1%
	HU 群 (N=127)		—	43.0%	—	42.3%
	52 週時における群間差 (95%CI) : -8.07 (-19.99～3.84)、P=0.1909 ^{b)}					
JAK2 V617F 変異アレル バーデン値 (%) の中央値	本剤群 (N=127)	ベースライン ^{a)} (37.3)	—	29.0	—	25.5
		ベースラインからの変化量	—	-6.7	—	-11.4
	HU 群 (N=127)	ベースライン ^{a)} (37.4)	—	20.0	—	19.1
		ベースラインからの変化量	—	-13.7	—	-13.3
	52 週時における群間差 (95%CI) : 4.360 (-0.470～9.450)、p=0.0736 ^{c)}					

a) ベースライン（スクリーニング時）

b) P 値は CMH 検定を用いて算出した [層別因子：HU 治療歴（有／無）及び年齢（≤60 歳、>60 歳）、血栓塞栓症の既往（有／無）]。

c) P 値は Wilcoxon の 2 標本検定、群間差及びその 95%CI は Hodges-Lehmann 推定を用いて算出した。

CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、HU：ヒドロキシウレア、JAK2：ヤヌスキナーゼ 2

■安全性

①副作用

安全性解析対象集団（SAF：本剤群 127 例及び HU 群 127 例）において、副作用は、それぞれ 76 例（59.8%）に 369 件及び 96 例（75.6%）343 件に発現した。本剤群における主な副作用（発現率 5%超）は、血小板減少症 18 例（14.2% [32 件]）、GGT 増加 12 例（9.4% [15 件]）、白血球減少症 11 例（8.7% [27 件]）、疲労 10 例（7.9% [34 件]）、筋肉痛 9 例（7.1% [11 件]）、そう痒症、関節痛、肝酵素上昇、貧血、ALT 増加及びインフルエンザ様疾患が各 7 例（5.5% [それぞれ 36 件、11 件、9 件、8 件、7 件、7 件]）であった。HU 群における主な副作用（発現率 5%超）は、血小板減少症 34 例（26.8% [95 件]）、貧血 28 例（22.0% [47 件]）、白血球減少症 27 例（21.3% [53 件]）、悪心 12 例（9.4% [15 件]）、血小板数減少及び疲労が各 8 例（6.3% [それぞれ 14 件及び 10 件]）、下痢 7 例（5.5% [8 件]）であった。

重篤な副作用は本剤群及び HU 群でいずれも 2 例（1.6%）2 件に発現し、内訳は本剤群では心房細動及び関節リウマチが各 1 例（0.8%）1 件、HU 群では基底細胞癌 2 例（1.6%）2 件であった。試験中止に至った副作用は、本剤群 3 例（2.4%）4 件（関節リウマチ、不安、呼吸困難、肺臓炎）、HU 群 1 例（0.8%）1 件（基底細胞癌）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

②特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、本剤群 11 例（8.7%）14 件、HU 群 4 例（3.1%）7 件に認められ、このうち治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、本剤群 7 例（5.5%）8 件であり、HU 群では認められなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した特に注目すべき有害事象は、本剤群の甲状腺機能低下症 2 例（1.6%）2 件であり、いずれも因果関係ありと判定された。また、主要な心血管系の PV 関連事象は、本剤群 11 例（8.7%）13 件、HU 群 7 例（5.5%）20 件であり、主な事象は本剤群で心房細動及び末梢動脈閉塞が各 3 例（2.4%）3 件、HU 群で心房細動 3 例（2.4%）12 件、心不全 2 例（1.6%）2 件、急性心不全 1 例（0.8%）2 件であった。

③免疫原性

本剤投与群に抗薬物抗体陽性の被験者は認められなかった。

真性多血症（PV）患者を対象とした海外第 III 相長期継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験^{12,15)}）

目的	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本剤又は標準的一次治療（HU 又は利用可能な最良の治療法：BAT）の長期有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検第 III 相試験、PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験の延長試験（データ固定日：2018 年 5 月 29 日）
対象	PROUD-PV 試験に組み入れられ、試験を完了した PV 患者 171 例
主な登録基準	- 以下のいずれか 1 つに該当する PROUD-PV 試験完了例 - 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<20×10⁹/L、PLT<600×10⁹/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが正常化 - 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>20×10⁹/L、PLT>600×10⁹/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが 35%超の減少 - 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 - その他、本剤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、<i>JAK2</i> V617F 変異アレルバーデン値の著明減少） - 文書同意した患者
試験方法	PROUD-PV 試験^{12,20)}完了又は PEN-PV 試験²⁴⁾参加例^{a)}で、文書同意取得後、適格例を本試験に組み入れた。PROUD-PV 試験における本剤投与例は本剤群に、HU 投与例は BAT 群に組み入れた。本剤投与群では、PROUD-PV 試験の最終投与日又は PEN-PV 試験の最終来院日を本試験の開始日とした。BAT 群は、本試験開始後に追加したため、PROUD-PV 試験の HU 群からの最初の移行例が本試験の開始約 11 ヶ月後に組み入れられた。HU 群からの移行例のうち、60 歳未満の症例では HU 長期投与に関する懸念から「試験終了後の通常診療」の設定で、試験の途中で利用可能な最良の治療（BAT）への切替え又は追加を許容した。本剤群は前試験で決定した最適な疾患奏効（HCT<45%、PLT<400×10⁹/L、WBC<10×10⁹/L、可能な限り血液目標値レベル^{b)}）が得られる個別の用量を継続して投与した。前試験の用量調整基準を用い、減量や再増量の回数を制限せず、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。BAT 群は治験責任医師の裁量で PV の標準的一次治療^{*1}を受けた。 禁忌でないかぎり、低用量のアスピリン^{*2}を試験期間中、全ての被験者に投与した。 安全性フォローアップとして、本剤最終投与又は BAT 最終治療（早期中止時を含む）の 28 日後に来院した。また、本剤の最終投与後 3、6 ヶ月時に免疫原性用検体を、本剤投与又は BAT 治療の中止 2、3 年後に遺伝子検体を任意で採取することとした（疾患状態の評価のため）。 本試験は、本剤の使用が可能になるまで、有効かつ安全である限り継続投与でできることとし、安全性及び有効性データは定期的に記述的手法で解析することとした。 ※1 PV の標準的一次治療：HU、従来の IFNα、ベスレミ以外の PEG-IFNα、アナグレリド、<i>JAK2</i> 阻害薬、³²P、ブスルファン（HU、<i>JAK2</i> 阻害薬以外の治療は国内では未承認） ※2 真性多血症に対しては国内未承認。効能効果、用法用量は電子添文を確認すること。

主要評価項目 ^{c)}	3 ヶ月ごとの疾患奏効率。疾患奏効の定義は以下の2つとした。 定義1：CHR 及び脾臓サイズ正常（脾臓サイズ長径が女性≤ 12 cm、男性≤ 13 cm） 定義2：CHR 及び疾患負荷の改善（疾患に関連する徴候〔臨床的に重大な脾腫〕・症状の回復か臨床的改善〔又は両方〕） また、感度分析として以下の2つの定義（脾臓サイズ条件なし、脾臓サイズ長径の規定）を追加した。 定義3：CHR 定義4：CHR 及び疾患負荷の改善（疾患に関連する徴候〔脾臓サイズ長径>17 cm と定義した〕・症状の回復か臨床的改善〔又は両方〕） なお、「CHR」、「症状」は以下のように定義した； - CHR（血液学的完全奏効）：瀉血なし（最終瀉血後3 ヶ月以上）で HCT$<45\%$、PLT$<400 \times 10^9/L$、WBC$<10 \times 10^9/L$ - 症状：微小血管障害、そう痒、頭痛
副次評価項目 ^{d)}	- 分子遺伝学的奏効率 - 血液学的パラメータ（HCT、WBC 数、PLT 数、赤血球〔RBC〕数）のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量 - 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） - 各評価時の疾患奏効持続率 - CHR 持続時間（脾臓サイズ条件なし） - 奏効達成までの期間 - 無増悪期間 - 瀉血を要した症例の割合 - 疾患に関連する徴候、症状の変動 - QOL（EQ-5D-3L）のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量（参考情報） - JAK2 V617F 変異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及び中央値
安全性 評価項目	- 有害事象の発現割合、治験薬との関連性、重症度 - 特に注目すべき有害事象、免疫学的検査 等

- a) PROUD-PV 試験からの直接移行、PROUD-PV 試験→PEN-PV 試験→本試験、PROUD-PV 試験→本試験→PEN-PV 試験→本試験、PROUD-PV 試験→（本試験に未登録期間）→本試験（BAT 群のみ）が含まれる。
- b) 血液目標値は、臨床検査値のバラつきに伴う CHR 評価のゆらぎを避ける目的で以下のとおりとした；PLT 目標値 $300 \times 10^9/L$ 、WBC 目標値 $8 \times 10^9/L$ 、HCT 目標値瀉血なしで 40～42%
- c) 本稿では 36 ヶ月までの結果について記載した。
- d) 本稿では JAK2 V617F 変異関連の項目は 12、24、36 ヶ月時の結果、各評価時の疾患奏効持続率は 24～36 ヶ月及び 36 ヶ月までの全期間の結果、その他の評価項目は 36 ヶ月時又は 36 ヶ月までの結果について記載した。

【結果】

■患者背景・治験薬曝露量

本試験に組み入れられた被験者は全例が PROUD-PV 試験を完了していた。36 ヶ月解析対象集団の投与開始前（PROUD-PV 試験組み入れ時）の平均年齢（SD）は 57.5 歳（11.0）、中央値（範囲）は 59.0 歳（30～85 歳）であった。本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、全例が白人であった。36 ヶ月時における BAT 群 66 例のうち、64 例（97.0%）が PV 治療として主に HU を投与されていた。

36 ヶ月時の投与量（中央値）は、本剤が 425 µg（範囲：35～500µg）、HU が 1,000 mg/日（範囲：250～2,000 mg/日）^注であり、両群の投与量は本試験期間（12～36 ヶ月時）を通して変動しなかった。

注）本邦で承認されている HU（本邦の一般名：ヒドロキシカルバミド）の用法及び用量は「ヒドロキシカルバミドとして、通常成人 1 日 500 mg～2,000 mg を 1～3 回に分けて経口投与する。寛解後の維持には 1 日 500 mg～1,000 mg を 1～2 回に分けて経口投与する。なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する。」である。

■有効性

①疾患奏効率（主要評価項目）

疾患奏効率の 4 つの定義は、おおむね 2 年目（12～24 ヶ月時）に本剤群で増加し、BAT 群で減少した。投与 3 年目（24～36 ヶ月時）には両群で安定した経過をたどった。

定義 1：CHR 及び脾臓サイズ正常

疾患奏効率（定義 1：CHR 及び脾臓サイズ正常）は、24 ヶ月時で本剤群 37.4%（34/91 例）及び BAT 群 34.3%（23/67 例）[RR：1.09（95%CI：0.72～1.65）]、36 ヶ月時で 42.2%（38/90 例）及び 30.4%（21/69 例）[RR：1.36（95%CI：0.89～2.07）]であった（層別因子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*）。本剤群における 36 ヶ月時の非奏効 52 例の主な理由は、脾臓サイズ異常単独での該当が 46.2%（24/52 例）、他の基準を含む該当が 15.4%（8/52 例）であった。

*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした（ただし、これらに限定されない）。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

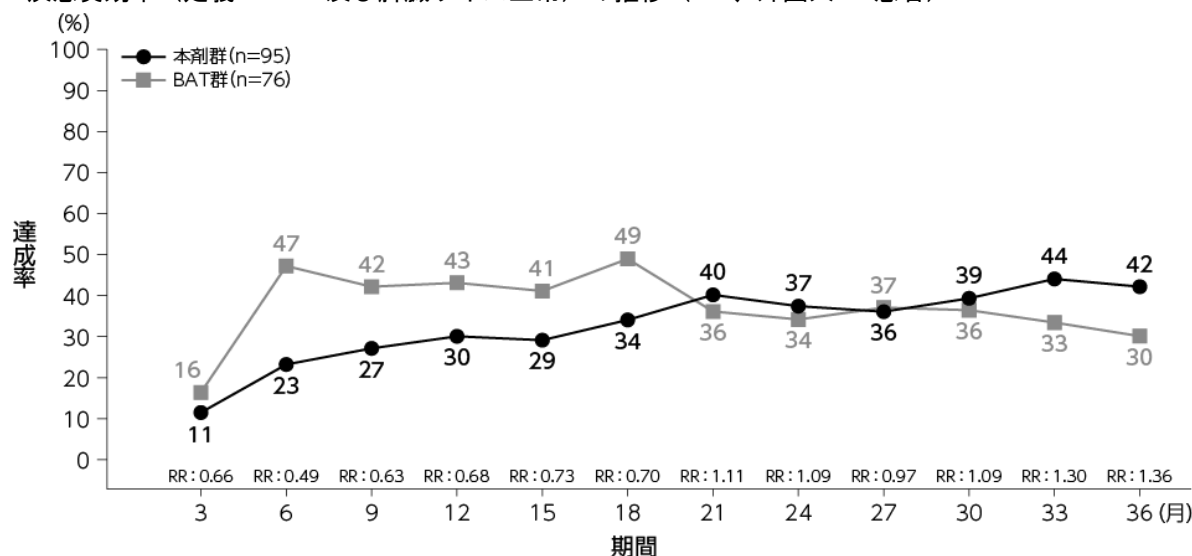
各評価時の疾患奏効率（定義 1：CHR 及び脾臓サイズ正常）（FAS、外国人 PV 患者）

評価時 ^{a)}	本剤群 (N=95)		BAT 群 (N=76)		RR (95%CI)
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)	
12 ヶ月時	91/4	27 (29.7)	76/0	33 (43.4)	0.68 (0.45～1.03)
24 ヶ月時	91/4	34 (37.4)	67/9	23 (34.3)	1.09 (0.72～1.65)
36 ヶ月時	90/5	38 (42.2)	69/7	21 (30.4)	1.36 (0.89～2.07)

a) 12 ヶ月時は PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヶ月時）、24、36 ヶ月時は本試験の 12、24 ヶ月時層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て、各評価時における RR（本剤群／BAT 群）と 95%CI を算出した。

BAT：利用可能な最良の治療法、CI：信頼区間、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比

疾患奏効率（定義 1：CHR 及び脾臓サイズ正常）の推移（FAS、外国人 PV 患者）



RR：両群の奏効率の比（本剤群／BAT 群）

RR とその 95%CI は、層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て算出した。

定義 2：CHR 及び疾患負荷の改善

疾患奏効率 [定義 2：CHR 及び疾患負荷の改善] は、24 カ月時で本剤群 49.5%（47/95 例）及び BAT 群 38.0%（27/71 例） [RR：1.27（0.89～1.81）]、36 カ月時で 52.6%（50/95 例）及び 37.8%（28/74 例） [RR：1.42（95%CI：1.01～2.00）] であった（層別因子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*）。

*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした（ただし、これらに限定されない）。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

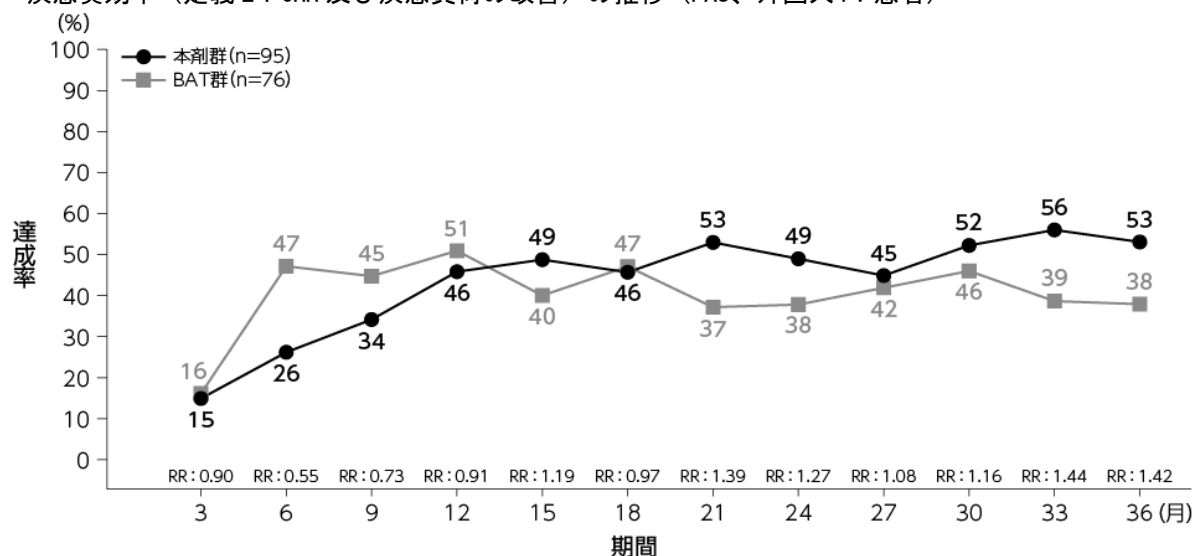
各評価時の疾患奏効率（定義 2：CHR 及び疾患負荷の改善）（FAS、外国人 PV 患者）

評価時 ^{a)}	本剤群 (N=95)		BAT 群 (N=76)		RR (95%CI)
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)	
12 カ月時	95/0	44 (46.3)	76/0	39 (51.3)	0.91 (0.67～1.23)
24 カ月時	95/0	47 (49.5)	71/5	27 (38.0)	1.27 (0.89～1.81)
36 カ月時	95/0	50 (52.6)	74/2	28 (37.8)	1.42 (1.01～2.00)

a) 12 カ月時は PROUD-PV 試験（前試験）の投与終了時（12 カ月時）、24、36 カ月時は本試験の 12、24 カ月時層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て、各評価時における RR（本剤群／BAT 群）と 95%CI を算出した。

BAT：利用可能な最良の治療法、CI：信頼区間、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比

疾患奏効率（定義 2：CHR 及び疾患負荷の改善）の推移（FAS、外国人 PV 患者）



RR：両群の奏効率の比（本剤群／BAT 群）

RR とその 95%CI は、層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て算出した。

定義 3：CHR

疾患奏効率（定義 3：CHR）は、24 カ月時で本剤群 70.5%（67/95 例）、BAT 群 49.3%（33/67 例）[RR：1.42（95%CI：1.08～1.86）]、36 カ月時で 70.5%及び 51.4% [RR：1.38（95%CI：1.07～1.79）] であった（層別因子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*）。

*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした（ただし、これらに限定されない）。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

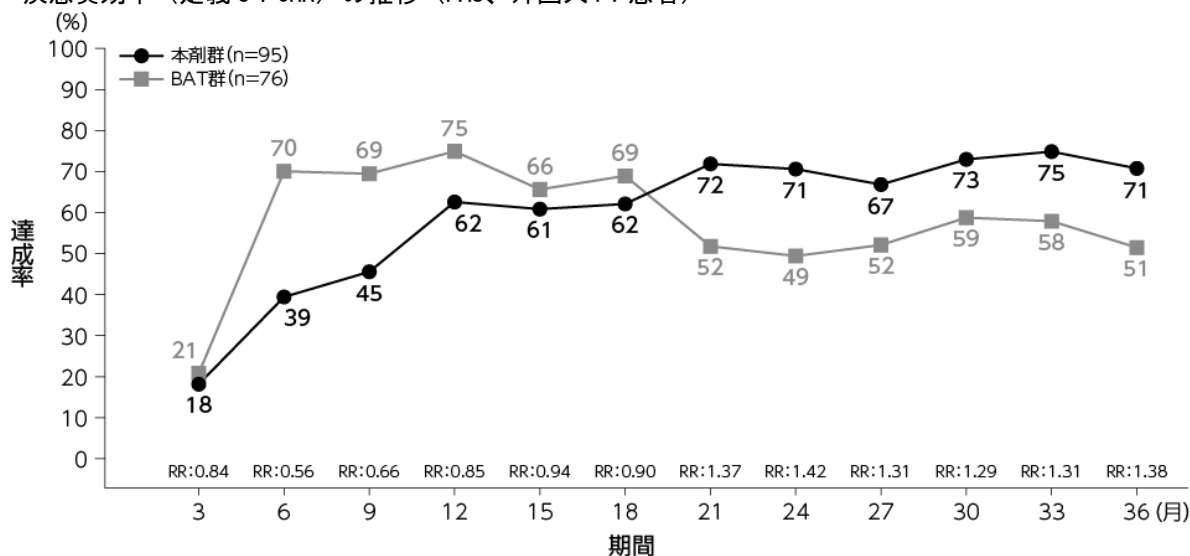
各評価時の疾患奏効率（定義 3：CHR）（FAS、外国人 PV 患者）

評価時 ^{a)}	本剤群 (N=95)		BAT 群 (N=76)		RR (95%CI)
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)	
12 カ月時	95/0	59 (62.1)	76/0	57 (75.0)	0.85 (0.70～1.04)
24 カ月時	95/0	67 (70.5)	67/9	33 (49.3)	1.42 (1.08～1.86)
36 カ月時	95/0	67 (70.5)	74/2	38 (51.4)	1.38 (1.07～1.79)

a) 12 カ月時は PROUD-PV 試験（前試験）の投与終了時（12 カ月時）、24、36 カ月時は本試験の 12、24 カ月時層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て、各評価時における RR（本剤群／BAT 群）と 95%CI を算出した。

BAT：利用可能な最良の治療法、CI：信頼区間、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比

疾患奏効率（定義 3：CHR）の推移（FAS、外国人 PV 患者）



RR：両群の奏効率の比（本剤群／BAT 群）

RR とその 95%CI は、層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て算出した。

定義 4：CHR 及び疾患負荷（脾臓サイズ長径>17 cm）の改善

疾患奏効率 [定義 4：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）、症状の回復又は臨床的改善（又は両方）] は、24 ヶ月時で本剤群 56.8%（54/95 例）、及び BAT 群 42.3%（30/71 例） [RR：1.33（95%CI：0.98～1.81）]、36 ヶ月時で 55.8%及び 41.9% [RR：1.38（95%CI：1.01～1.89）] であった（層別因子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*）。

*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした（ただし、これらに限定されない）。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

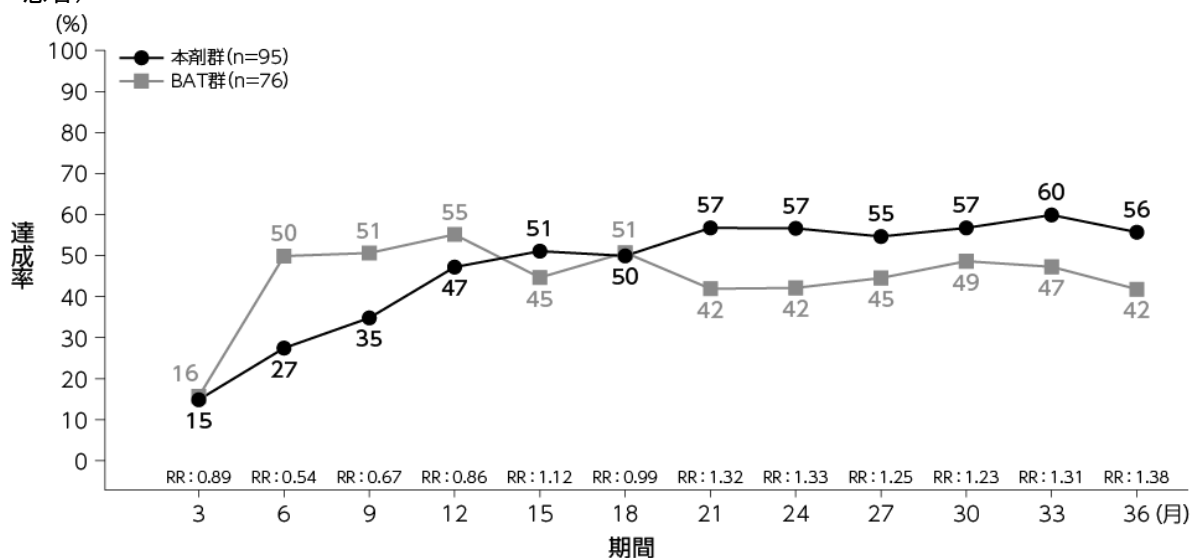
各評価時の疾患奏効率 [定義 4：CHR 及び疾患負荷（脾臓サイズ長径>17 cm）の改善]（FAS、外国人 PV 患者）

評価時 ^{a)}	本剤群 (N=95)		BAT 群 (N=76)		RR (95%CI)
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)	
12 ヶ月時	95/0	45 (47.4%)	76/0	42 (55.3%)	0.86 (0.65～1.14)
24 ヶ月時	95/0	54 (56.8%)	71/5	30 (42.3%)	1.33 (0.98～1.81)
36 ヶ月時	95/0	53 (55.8%)	74/2	31 (41.9%)	1.38 (1.01～1.89)

a) 12 ヶ月時は PROUD-PV 試験（前試験）の投与終了時（12 ヶ月時）、24、36 ヶ月時は本試験の 12、24 ヶ月時層別因子 [HU 治療歴（有／無）、スクリーニング時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）] 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て、各評価時における RR（本剤群／BAT 群）と 95%CI を算出した。

BAT：利用可能な最良の治療法、CI：信頼区間、N：評価例数、Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比

疾患奏効率 [定義 4 : CHR 及び疾患負荷 (脾臓サイズ長径>17 cm) の改善] の推移 (FAS、外国人 PV 患者)



RR : 両群の奏効率の比 (本剤群 / BAT 群)

RR とその 95%CI は、層別因子 [HU 治療歴 (有 / 無)、スクリーニング時の年齢 (60 歳以下 / 60 歳超)、血栓塞栓症の既往 (有 / 無)] 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て算出した。

②分子遺伝学的奏効 (副次評価項目)

JAK2 V617F 変異アレルバーデン

36 カ月時の JAK2 V617F 変異アレルバーデン中央値は本剤群が 9.5%、BAT 群 42.3% であった。JAK2 V617F 変異アレルバーデン平均値の推移は、本剤群ではベースラインから 24 カ月時まで減少し、その後 36 カ月時まで一定であり、BAT 群ではベースラインから 12 カ月時まで減少したが、その後 36 カ月時まで増加した。

JAK2 V617F 変異アレルバーデン値及びベースラインからの変化量 (FAS、外国人 PV 患者)

評価時 a)	本剤群				BAT 群			
	n	平均値 (SD)	中央値	BL からの変化量 (SD)	n	平均値 (SD)	中央値	BL からの変化量 (SD)
BL (Day 0)	94	42.8 (23.4)	37.3	—	74	42.9 (23.1)	38.1	—
12 カ月時	92	30.1 (23.0)	23.7	-12.1 (17.0)	74	24.4 (20.6)	18.2	-18.7 (21.0)
24 カ月時	73	18.5 (17.1)	14.3	-24.6 (22.1)	36	33.7 (22.6)	28.3	-10.4 (24.1)
36 カ月時	71	16.6 (18.2)	9.5	-25.4 (24.4)	31	42.5 (27.0)	42.3	0.3 (20.7)

a) 12 カ月時は PROUD-PV 試験 (前試験) の投与終了時 (12 カ月時)、24、36 カ月時は本試験の 12、24 カ月時
BAT : 利用可能な最良の治療法、BL : ベースライン、SD : 標準偏差

分子遺伝学的奏効率

36 カ月時における分子遺伝学的奏効率は、本剤群 58.5% (48/82 例)、BAT 群 22.2% (8/36 例) で、RR は 2.44 (95%CI : 1.31 ~ 4.55) であった (反復測定を伴う対数二項回帰モデル*)。

* 本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした (ただし、これらに限定されない)。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

各評価時の分子遺伝学的奏効率 (FAS、外国人 PV 患者)

評価時 ^{a)}	本剤群 (N=95)		BAT 群 (N=76)		RR (95%CI)
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)	
12 カ月時	91/4	39 (42.9)	73/3	36 (49.3)	0.85 (0.62~1.18)
24 カ月時	79/16	55 (69.6)	38/38	10 (26.3)	2.39 (1.39~4.08)
36 カ月時	82/13	48 (58.5)	36/40	8 (22.2)	2.44 (1.31~4.55)

a) 12 カ月時は PROUD-PV 試験 (前試験) の投与終了時 (12 カ月時)、24、36 カ月時は本試験の 12、24 カ月時層別因子 [HU 治療歴 (有/無)、スクリーニング時の年齢 (60 歳以下/60 歳超)、血栓塞栓症の既往 (有/無)] で調整した反復測定を伴う対数二項回帰モデルを用いて、各評価時における RR (本剤群/BAT 群) と 95%CI を算出した。

BAT: 利用可能な最良の治療法、CI: 信頼区間、CMH: Cochran-Mantel-Haenszel、FAS: 最大の解析対象集団、HU: ヒドロキシウレア、N: 評価例数、Nmiss: データ欠測例数、RR: 両群の奏効率の比

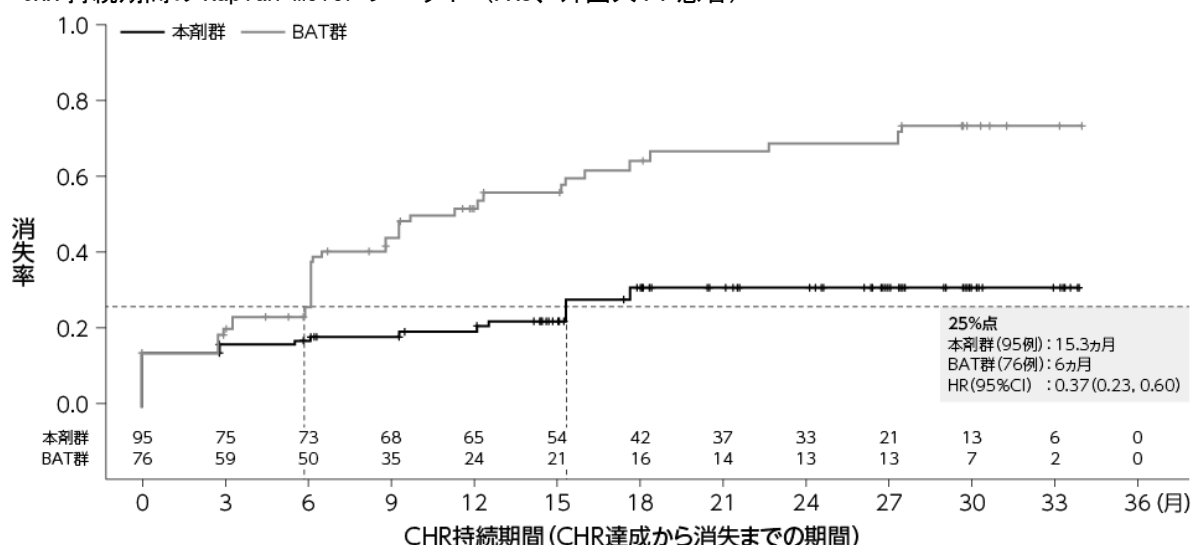
③CHR 持続期間 (脾臓サイズ条件なし) (副次評価項目)

全症例における脾臓サイズ条件のない CHR 持続期間 (定義 3) の BAT 群と比較した本剤群の奏効消失のハザード比 (HR) は 0.37 (95%CI: 0.23~0.60) であった (Cox 比例ハザードモデル*)。

残り 3 つの定義の CHR 持続期間の奏効消失の HR は、定義 1 で 0.78 (95%CI: 0.55~1.11)、定義 2 で 0.57 (95%CI: 0.38~0.86)、定義 4 で 0.55 (95%CI: 0.36~0.84) であった (Cox 比例ハザードモデル*)。

*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした (ただし、これらに限定されない)。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

CHR 持続期間の Kaplan-Meier プロット (FAS、外国人 PV 患者)



全例を対象とし、CHR 未達成の被験者は CHR 持続期間を 0 として扱った。

BAT: 利用可能な最良の治療法、CHR: 血液学的奏効

④その他の副次評価項目（36 ヲ月時）

36 ヲ月時の主な副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

36 ヲ月時の主な副次評価項目の成績（FAS、外国人 PV 患者）

	本剤群 (N=95)	BAT 群 (N=76)
血液学的パラメータ（中央値）		
HCT (%)	40.0	42.3
ベースラインからの変化量	-2.2	-0.3
WBC (×10 ⁹ /L)	4.8	6.4
ベースラインからの変化量	-6.1	-4.5
PLT (×10 ⁹ /L)	182	287
ベースラインからの変化量	-259	-176
RBC (×10 ¹² /L)	4.7	4.1
ベースラインからの変化量	-0.7	-1.1
脾臓サイズ (cm、中央値)	12.4	12.6
QOL (EQ-5D-3L 質問票による) : ベースラインからの変化量 (参考情報)		
総スコア (平均値±SD)	-0.0 (1.1)	0.1 (1.5)
視覚アナログ尺度 (VAS)、 平均値 (SD)	1.6 (13.0)	1.2 (14.4)
前回評価時以降に瀉血を要した 症例の割合	14.5%	10.3%
RR (95%CI)	1.45 (0.61～3.49) ^{b)}	
奏効達成までの期間 (月、中央値) ^{a)}	9～18	6～8
疾患奏効持続率		
投与 3 年目 (24～36 ヲ月時)	70.5%	46.1%
RR (95%CI)	1.55 (1.19～2.02) ^{b)}	
全期間	38.9%	14.5%
無増悪期間 (試験期間に対する 無増悪日数の割合) ^{a)}	23.7～53.1%	22.2～45.8%

a) 各疾患奏効の定義により数値が異なる。

b) RR (本剤群/BAT 群) と 95%CI は層別因子 [HU 治療歴 (有/無)、スクリーニング時の年齢 (60 歳以下/60 歳超)、血栓塞栓症の既往 (有/無)] で調整した反復測定を伴う対数二項回帰モデル*を用いて算出した。

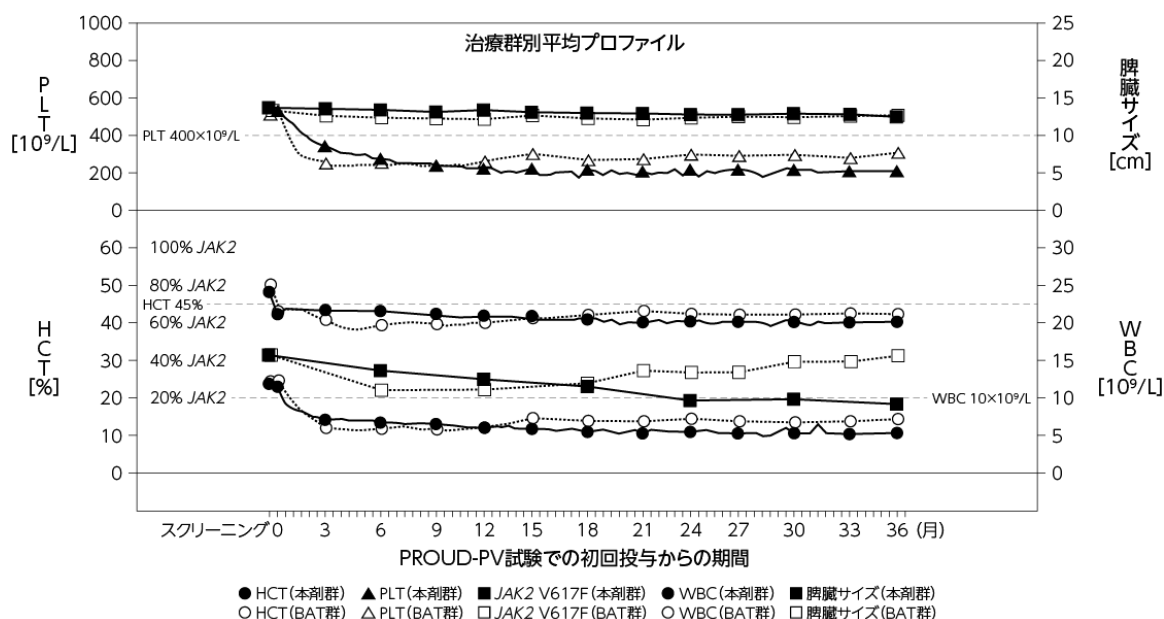
*本試験において各モデルで使用する共変量は、投与群、来院、層別因子、治療と来院の交互作用とした (ただし、これらに限定されない)。連続変数については、ベースライン値も共変量とした。

BAT : 利用可能な最良の治療法、CI : 信頼区間、評価例数、HCT : ヘマトクリット、PLT : 血小板、RBC : 赤血球、RR : 両群の奏効率の比 (本剤群/BAT 群)、WBC : 白血球

⑤各指標 (HCT、PLT、WBC、脾臓サイズ、*JAK2* V617F 変異アレルバーデン値) の推移

ベースラインから 36 ヲ月目までの平均 HCT は、本剤群では持続的に減少し、BAT 群では 12 ヲ月時までは減少したが、その後 24 ヲ月時まで上昇し、24 ヲ月時から 36 ヲ月目まで一定となった。平均 PLT 値は、BAT 群ではベースラインから 12 ヲ月時まで減少し、その後 36 ヲ月時までわずかに上昇し、本剤群では 12 ヲ月時まで減少した後、36 ヲ月時まで一定となった。平均 WBC 値は 24 ヲ月時及び 36 ヲ月時に BAT 群と比較して本剤群でベースラインからの変化量が低下した。脾臓サイズは、両群とも試験期間をとおして大きな変化がみられなかった。

JAK2 V617F 変異アレルバーデン値及び脾臓サイズを含む血液学的パラメータの平均プロファイル
(FAS、外国人 PV 患者)



■安全性

①副作用

安全性解析対象集団 (SAF: 本剤群 95 例及び BAT 群 76 例) において、副作用は、それぞれ 73 例 (76.8%) に 613 件及び 64 例 (84.2%) に 288 件発現した。主な副作用 (発現率 10%超) は、本剤群で血小板減少症 24 例 (25.3% [67 件])、白血球減少症 21 例 (22.1% [120 件])、GGT 増加 11 例 (11.6% [41 件])、ALT 増加、貧血及び筋肉痛が各 10 例 (10.5% [それぞれ 21 件、19 件、14 件])、BAT 群で血小板減少症 25 例 (32.9% [72 件])、白血球減少症 23 例 (30.3% [48 件])、貧血 22 例 (28.9% [43 件])、血小板数減少 8 例 (10.5% [12 件]) であった。

重篤な副作用は、本剤群で 1 例 (1.1%) 2 件 (貧血、小球性貧血: 各 1 件)、BAT 群で 3 例 (3.9%) 5 件 (急性白血病、悪性黒色腫、貧血、顆粒球減少症、白血球減少症: 各 1 件) に発現した。試験中止に至った有害事象は、本剤群 7 例 (7.4%) に 10 件 (貧血、血小板減少症、小球性貧血、胆管癌、結核、ALT 増加、AST 増加、シェーグレン症候群、うつ病、神経過敏: 各 1 件)、BAT 群 5 例 (6.6%) に 6 件 (貧血、血小板減少症、急性白血病、骨髓線維症、発熱、皮膚潰瘍: 各 1 件) 発現した。

なお、死亡に至った副作用は BAT 群で 1 例 (急性白血病) が認められた。

②特に注目すべき有害事象

本剤群における特に注目すべき有害事象は、11 例 (11.6%) 19 件に発現した。そのうち、甲状腺機能低下症 2 例 (2.1%)、甲状腺機能亢進症、うつ病、不安、気分変化、神経過敏、ざ瘡様皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス及びシェーグレン症候群の各 1 例 (1.1%) が「治験薬との関連あり」と判定され、易刺激性、神経過敏、脾臓梗塞、霧視、網膜損傷、腹腔動脈血栓、卒中の出血性変化及び虚血性脳卒中の各 1 例が「治験薬との関連なし」と判定された。

主要な心血管系の PV 関連事象は、本剤群で 8 例 (8.4%) 11 件、BAT 群で 4 例 (5.3%) 16 件に発現した。本剤群で比較的好くみられた主要な心血管系の PV 関連事象は心房細動 3 例 (3.2%) であり、残りの事象は各 1 例の発現であった。BAT 群の主要な心血管系の PV 関連事象は各 1 例の発現であった。

③免疫学的検査

臨床的に意義のある免疫学的検査パラメータの陽性例の割合（全評価時の最大値）は、BAT 群に比べて本剤群で高い傾向がみられた。臨床的に意義のある抗核抗体（ANA）異常は、本剤群で 6、9、33、39 カ月時、試験終了時に各 1 例、48 カ月時に 2 例、BAT 群で 36、45 カ月時に各 1 例に認められた。

臨床的に意義のあるサイログロブリン抗体（TgAb）異常は、本剤群で 3、6、9、12、21、42、45、48 カ月時、PROUD-PV 試験終了時及び CONTINUATION-PV 試験開始 1 週時に各 1 例、18、36、39 カ月時に各 2 例、24、27、30、33 カ月時に各 3 例で認められ、BAT 群には認められなかった。

なお、中和抗体陽性例が本剤群で 42 カ月時に 1 例に認められた。

注）本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

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。

2) 安全性試験

真性多血症（PV）患者を対象とした海外第 III 相長期継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験^{12, 15)}

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 真性多血症（PV）患者を対象とした海外第 III 相長期継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験）」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

＜安全性検討事項＞

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、間質性肺疾患、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、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病および過敏症

目的	使用実態下における本剤の真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）患者に対する安全性及び有効性を評価し、併せて問題点等を迅速に把握することを目的として実施する。
実施期間	2024年1月1日～2027年12月31日（4年）
登録期間	2024年1月1日～2025年12月31日（2年）
観察期間	本剤の投与開始から最長2年（104週間）
目標症例数	200（安全性解析対象症例として）
実施方法	中央登録方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン アルファ 製剤：ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロペグインターフェロンアルファ-2b は、I 型インターフェロン（IFN）受容体に結合し、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及びチロシンキナーゼ（TYK）2 の活性化を介して、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を増加し、IFN 誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている。しかし、真性多血症（PV）患者での効果の発現機序については不明である。

腫瘍細胞増殖抑制作用

ロペグインターフェロンアルファ-2b は、*in vitro* において、変異型 *JAK2*（V617F）を有するヒト PV 患者由来造血前駆細胞により産生される赤血球数を減少させた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²⁹⁾

1) ロペグインターフェロン アルファ-2b の生物活性（他のペグインターフェロンアルファ-2a との比較（カニクイザル））

ロペグインターフェロン アルファ-2b を皮下投与した後の PD/PK プロファイルを、雄性カニクイザルを用いてペグインターフェロン アルファ-2a と比較した^{※1}。

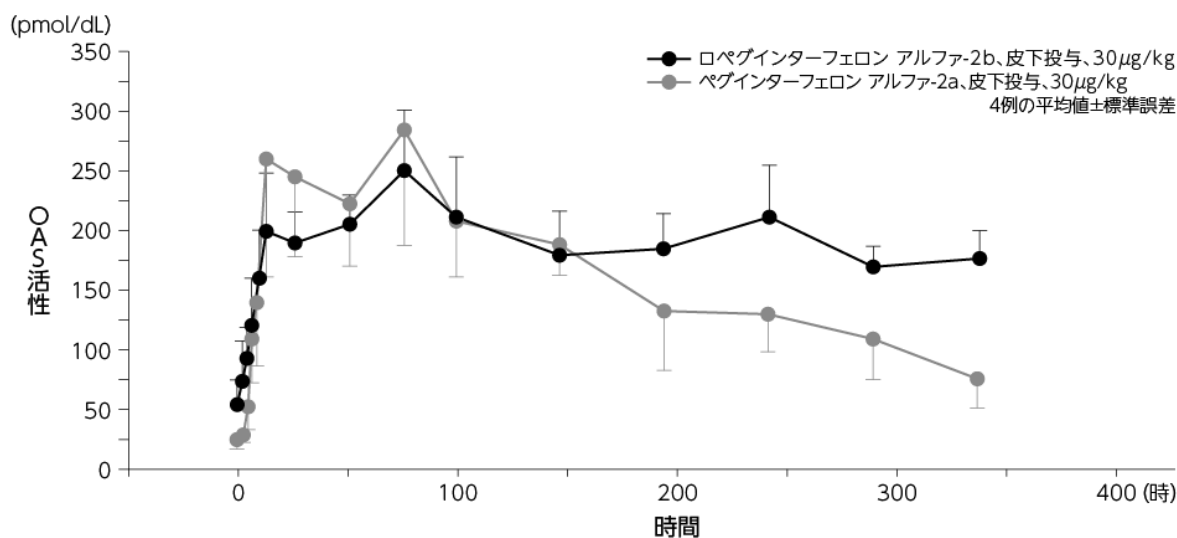
^{※1}PV 治療におけるインターフェロン アルファの作用についてはすでに多くの報告があることから、PV モデルを用いたロペグインターフェロン アルファ-2b の薬効評価試験は実施せず、ロペグインターフェロン アルファ-2b の生物活性をカニクイザルで確認し、ペグインターフェロンアルファ-2a と比較した（PD/PK 複合試験）。

<血清中 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）^{※2}活性>

フェーズ I では、ロペグインターフェロン アルファ-2b もしくはペグインターフェロン アルファ-2a を皮下投与し（各群 4 匹、30 µg/kg）、その血清 OAS 活性を評価した。その結果、いずれの薬剤も投与後 72 時間をピークとする血清中 OAS 活性の増大、及び投与後 6 日まで同程度の活性持続が認められた。

^{※2}2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）は IFN 産生に伴い誘導される酵素であり、IFN 投与によって増加することから IFN 療法時の抗ウイルス作用の指標などとして用いられている³⁰⁾。

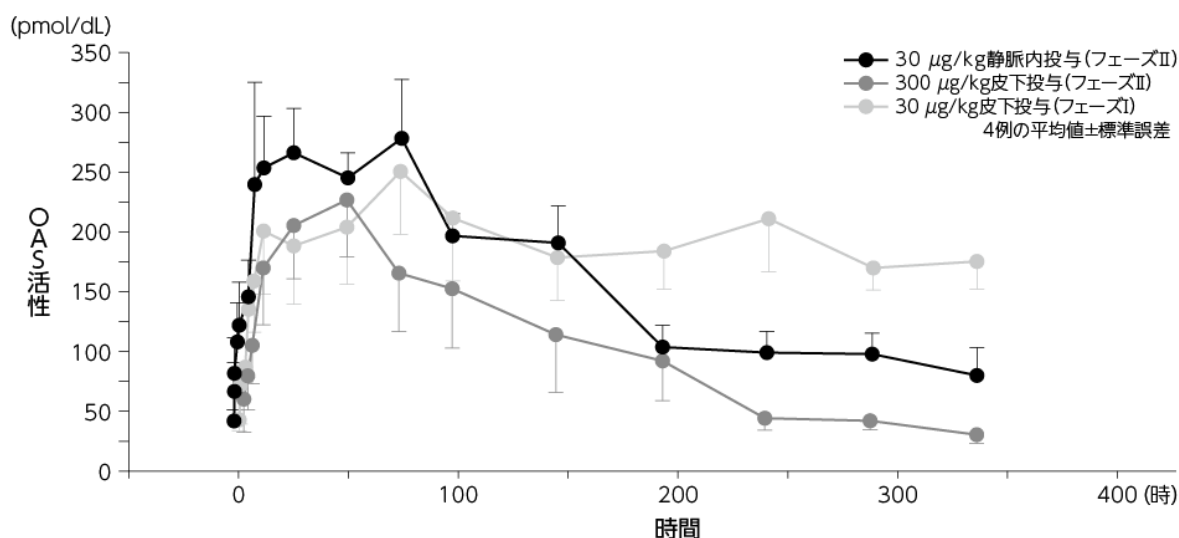
ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a による OAS 活性の誘発（カニクイザル、フェーズ I）



ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a 30 µg/kg を雄性カニクイザル（各群 4 匹）に皮下投与し、血清中の OAS 活性を測定した。

フェーズ I から 45 日間の休薬後に実施したフェーズ II では、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群にはロペグインターフェロン アルファ-2b 30 µg/kg を静脈内投与、ペグインターフェロン アルファ-2a 投与群にはロペグインターフェロン アルファ-2b 300 µg/kg を皮下投与し、血清中 OAS 活性を評価した。その結果、ロペグインターフェロン アルファ-2b の静脈内投与により、血清ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度がすみやかに上昇したのに一致して、血清 OAS 活性は皮下投与よりも早く増加した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下及び静脈内投与後の OAS 活性の推移 (*in vivo*、カニクイザル、フェーズⅡ)

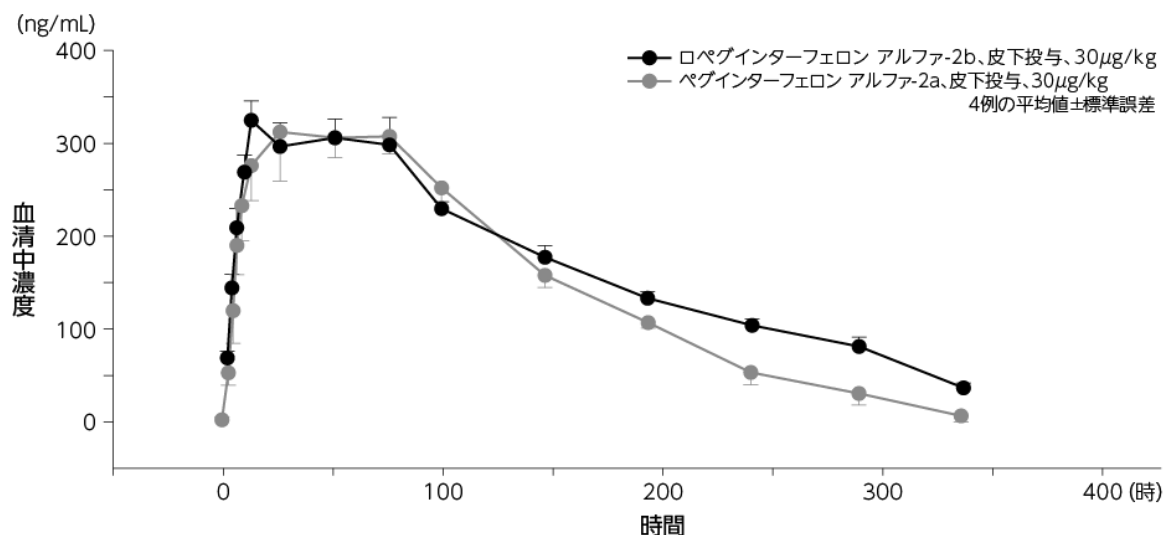


ロペグインターフェロン アルファ-2b を雄性カニクイザル (各群 4 匹) に静脈内投与 (30 µg/kg) 又は皮下投与し (30 又は 300 µg/kg)、血清中の OAS 活性を測定した。

<PK プロファイル>

ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a の皮下投与 (30 µg/kg) により、いずれも同程度の曝露と同様の PK プロファイルが得られた。ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a 間での PK パラメータ [C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、平均滞留時間 (MRT_{last}) 及び終末相消失半減期 ($t_{1/2}$)] の違いはいずれも 20% 以下であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a の皮下投与後の血清中濃度 (カニクイザル、フェーズⅠ)



ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a 30 µg/kg を雄性カニクイザル (各群 4 匹) に皮下投与し、平均血清中 IFNα 濃度を測定した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a の PK パラメータ
(カニクイザル)

IFN α の PK パラメータ	ロペグインターフェロン アルファ-2b (グループ 1)	ペグインターフェロン アルファ-2a (グループ 2)	グループ 1/ グループ 2 の比
投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	30	30	1.00
t_{max} (hours)	33 ± 13.3	66 ± 15.1	0.50
C_{max} (ng/mL)	332.57 ± 22.94	344.05 ± 35.57	0.97
$t_{1/2}$ (hours)	66.06 ± 7.90	61.72 ± 8.44	1.07
AUC_{last} (hr·ng/mL)	56883.49 ± 3333.57	49546.20 ± 2739.67	1.15
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)	60528.28 ± 3779.34	50882.71 ± 2438.23	1.19
MRT_{last} (hours)	120.87 ± 1.15	100.76 ± 7.41	1.20
V_z/F (mL/kg)	47.36 ± 4.77	53.45 ± 9.38	0.89
CL/F (mL/hr/kg)	0.50 ± 0.034	0.59 ± 0.029	0.85

4 例の平均値 $\pm$ 標準誤差

試験方法：成熟雄性カニクイザル（4 例/群）に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（グループ 1）又はペグインターフェロン アルファ-2a（グループ 2）をそれぞれ 30 $\mu\text{g/kg}$ の用量で皮下投与し、血清中 OAS 活性及び血清中 IFN α 薬物濃度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

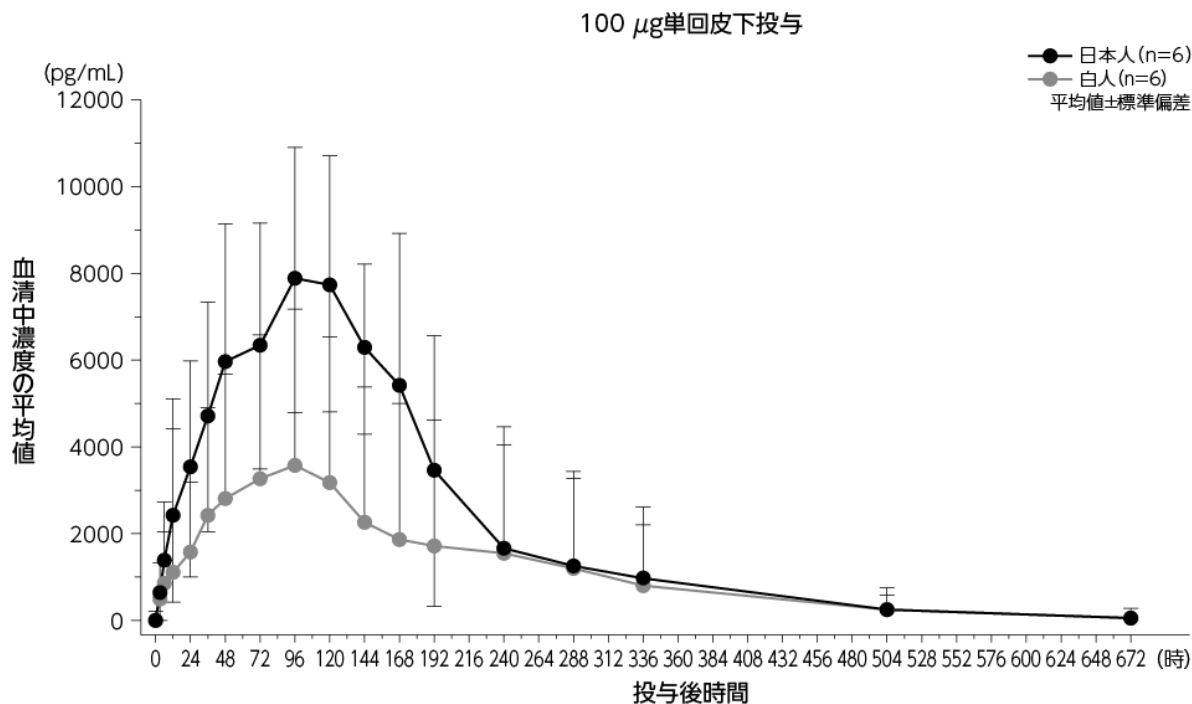
PV 患者を対象とした海外臨床試験 [第 I/II 相試験 (PEGIVERA 試験^{18, 19)}、第 III 相試験 (PROUD-PV 試験^{12, 20)}及び PEN-PV 試験²⁴⁾、CONTINUATION-PV 試験^{12, 15)}] のデータを用いた曝露-有効性反応解析の結果、本剤の血液学的奏効は $AUC_{0-\tau}$ 値が $200 \text{ ng} \cdot \text{day/mL}$ を超えると増加が緩やかになることが示された。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

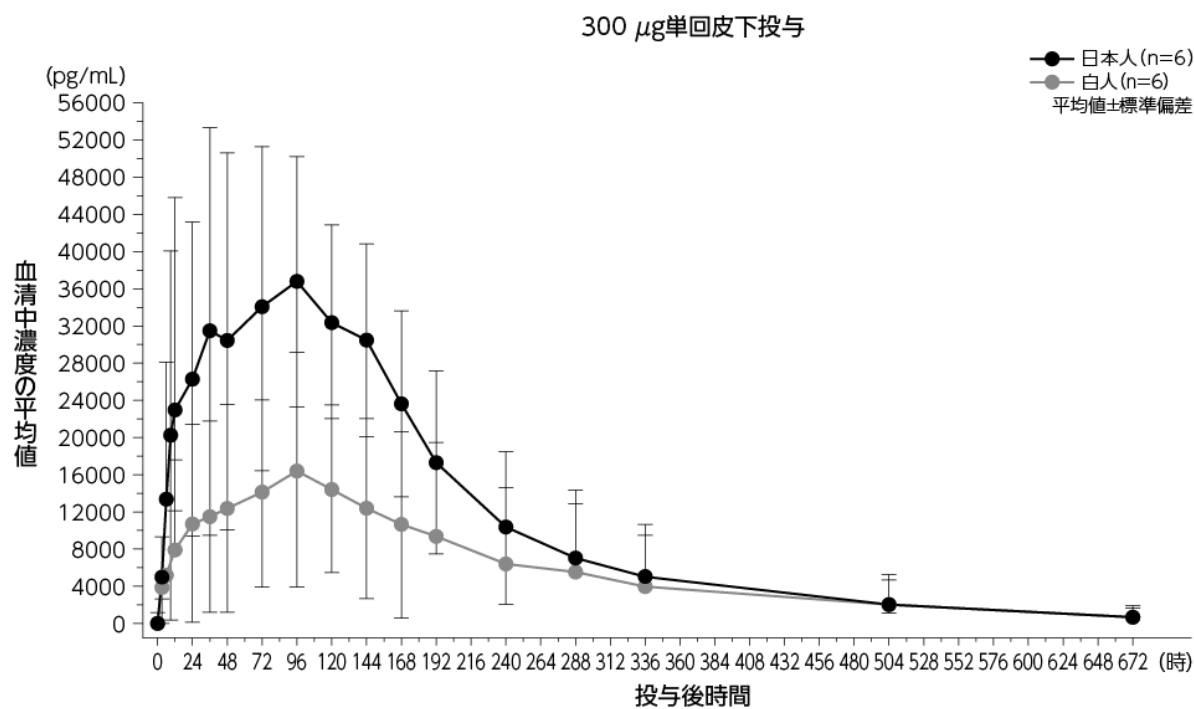
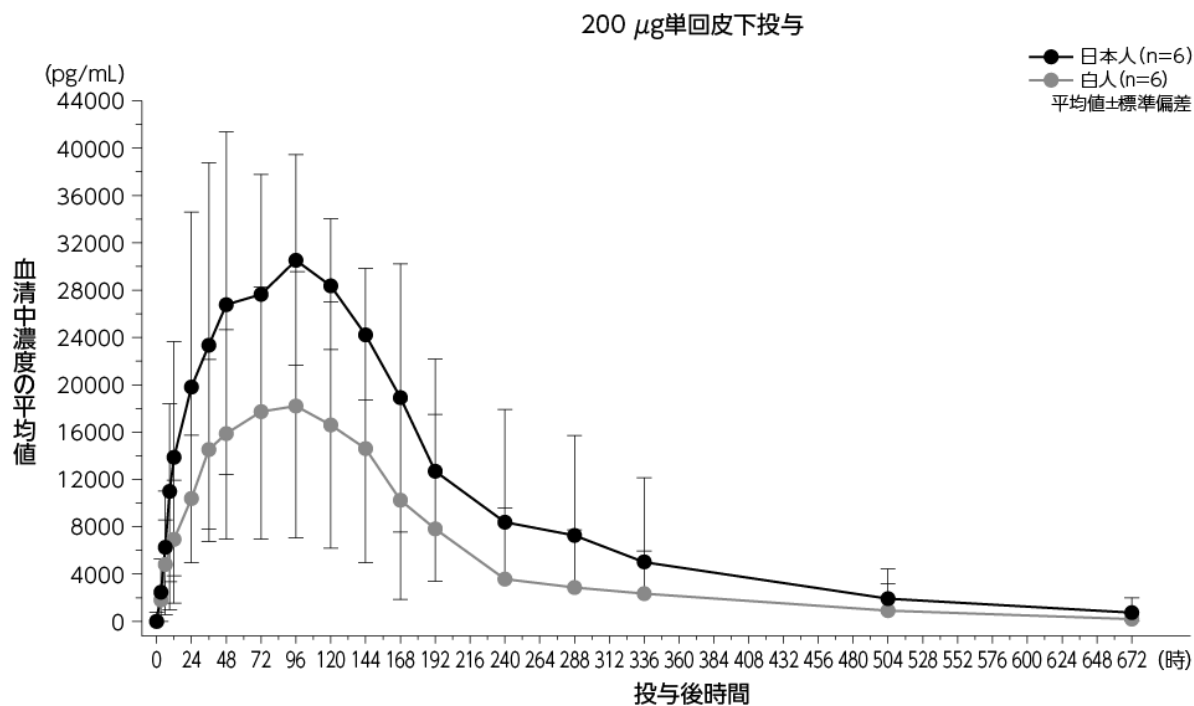
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人データ：A17-102 試験^{21, 22)}）

日本人及び白人健康成人男子 36 例に本剤 100、200、300 μg （各投与群 6 例）を単回皮下投与したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の血清中濃度平均値の推移（日本人健康成人）





ロペグインターフェロン アルファ-2b 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ
(日本人及び白人健康成人)

		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
100μg	日本人	1927±1046 ^{a)}	1445±879.7	8.421±2.980	110.73 (95.00～170.73)	68.95±44.91 ^{a)}
	白人	1510±987.2 ^{a)}	944.9±1021 ^{c)}	4.491±3.588 ^{c)}	96.00 (36.07～144.20) ^{c)}	67.17±39.62 ^{b)}
200μg	日本人	6517±2251	6230±2106	35.21±11.19	108.07 (36.00～168.28)	67.11±51.46
	白人	3643±2876	3534±2759	19.22±10.54	84.04 (36.05～147.97)	52.07±56.76
300μg	日本人	7843±1345	7658±1362	41.40±15.47	108.08 (36.00～239.77)	66.52±48.75
	白人	5433±3468 ^{b)}	3933±3336	18.99±13.05	108.31 (48.02～192.25)	111.8±97.85 ^{c)}

		CL/F (L/h)	V _z /F (L)
100μg	日本人	0.06474±0.03738 ^{a)}	4.849±1.195 ^{a)}
	白人	0.08498±0.04449 ^{a)}	6.183±5.527 ^{a)}
200μg	日本人	0.03351±0.01029	2.777±1.839
	白人	0.1242±0.1347	4.303±3.003
300μg	日本人	0.03917±0.006492	3.621±2.468
	白人	0.08309±0.06788 ^{b)}	5.550±2.271 ^{b)}

t_{max} 以外は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値～最大値)で示す。n=6

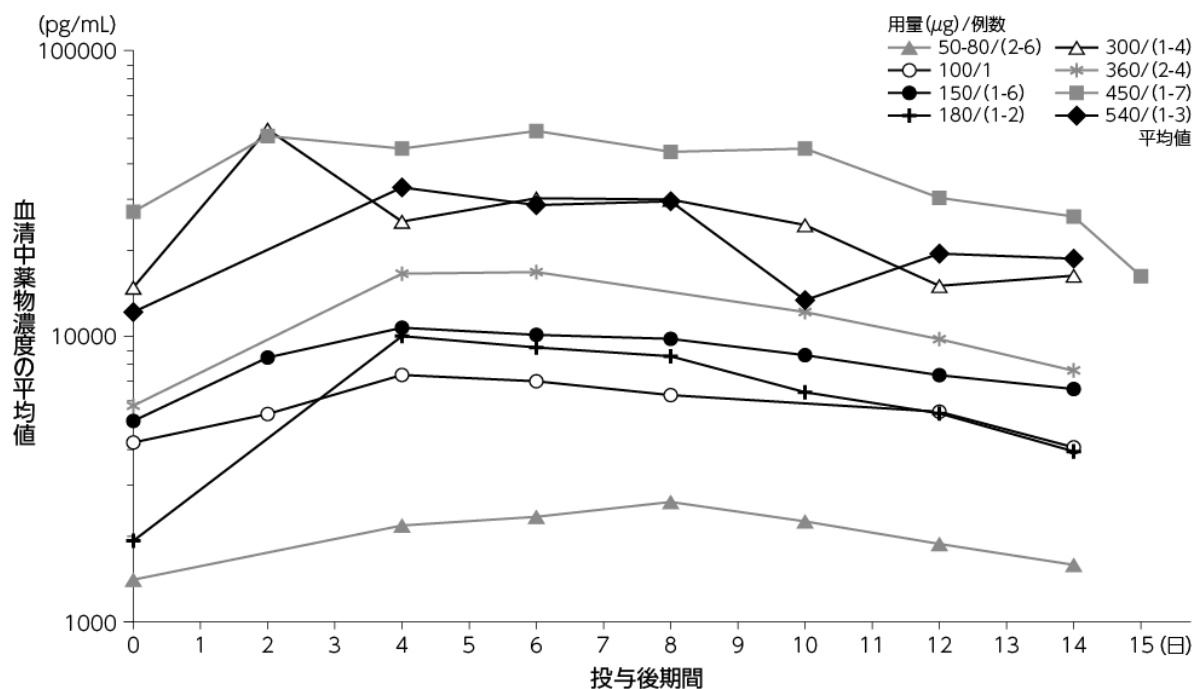
a) n=3、b) n=4、c) n=5

2) 反復投与 [外国人データ：海外第 I/II 相試験 (PEGINVERA 試験^{18, 19)}]

外国人 PV 患者 51 例を対象に、本剤 50～540 μg を一定用量で 2 週間ごとに 5 回連続皮下投与した後、さらに 14 日間間隔で 2 回追加投与したときの平均血清中濃度推移は下図のとおりでした。なお、追加投与 0 日目及び 14 日目の投与前の血清中薬物濃度（それぞれ C_{min}D0 及び C_{min}D14）から、血清中濃度は定常状態に到達していると考えられた。

C_{max} の幾何平均値は 2.33～43.98 ng/mL、t_{max} の中央値は 3～6 日で、曝露パラメータは用量増加に伴って増加した。また、t_{1/2} の平均値は 6.0～10.0 日であった。（試験概要等は、「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照）

ロペグインターフェロン アルファ-2b 反復投与（14 日間間隔）における血清中濃度の推移
（外国人）



注：血清中薬物濃度データを使用した症例数を凡例（用量別）に記載した。

本剤の連続皮下投与時におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の薬物動態パラメータ
(外国人)

PK パラ メータ	ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量							
	50-80 µg	100 µg	150 µg	180 µg	300 µg	360 µg	450 µg	540 µg
C _{max} (ng/mL)	2.33 (NR) [3]	7.32 (NA) [1]	10.92 (NR) [4]	10.00 (NA) [1]	33.97 (NR) [3]	17.06 (NR) [2]	43.98 (NR) [5]	32.19 (NR) [2]
t _{max} (day)	6.0 (6.0-6.0) [3]	4.0 (NA) [1]	4.0 (3.0-6.0) [4]	3.0 (NA) [1]	3.0 (2.0-7.0) [3]	5.0 (5.0-5.0) [2]	6.0 (5.0-6.0) [5]	4.5 (3.0-6.0) [2]
C _{min} D0 (ng/mL)	1.41 (NR) [3]	4.23 (NA) [1]	4.61 (NR) [4]	1.92 (NA) [1]	14.14 (NR) [3]	5.68 (NR) [2]	24.49 (NR) [5]	10.14 (NR) [2]
C _{min} D14 (ng/mL)	1.56 (NR) [3]	4.08 (NA) [2]	6.32 (NR) [6]	3.95 (NA) [1]	16.08 (NR) [3]	7.64 (NR) [2]	24.53 (NR) [6]	17.08 (NR) [3]
AUC _{last} (ng•day/mL)	27.7 (NR) [3]	82.2 (NA) [1]	117.9 (NR) [4]	97.9 (NA) [1]	354.4 (NR) [3]	179.9 (NR) [2]	501.7 (NR) [5]	315.0 (NR) [2]
t _{1/2} (day)	8.9 (5.02) [3]	6.9 (NA) [1]	10.0 (6.72) [3]	6.6 (NA) [1]	8.2 (2.92) [3]	6.0 (0.58) [2]	8.2 (1.87) [5]	8.1 (2.49) [2]

t_{max} 及び t_{1/2} 以外は幾何平均値 (%CV)、t_{max} は中央値 (範囲)、t_{1/2} は平均値 (標準偏差) で示す。[] 内は症例数。
%CV : 変動係数の百分率、C_{min}D0 : Day 0 における投与前濃度又はトラフ濃度、C_{min}D14 : Day 14 における投与前濃度又はトラフ濃度、NA : 該当なし、NR : 報告なし

注) 本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

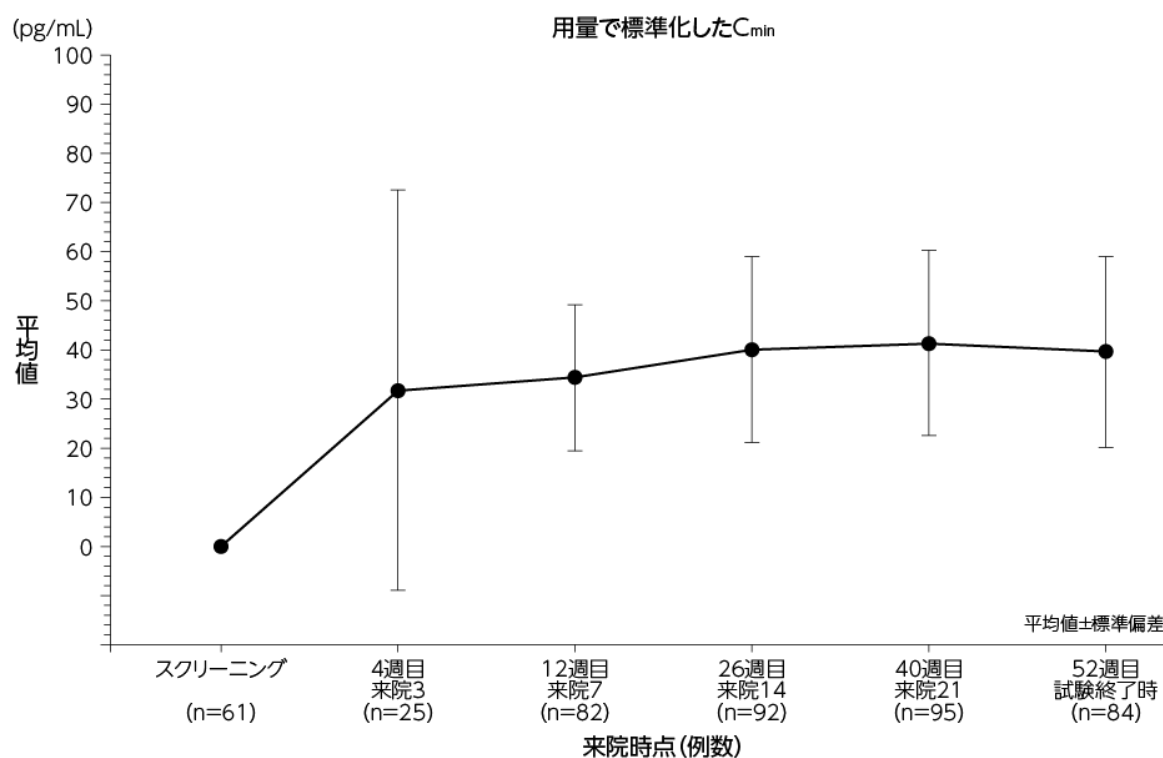
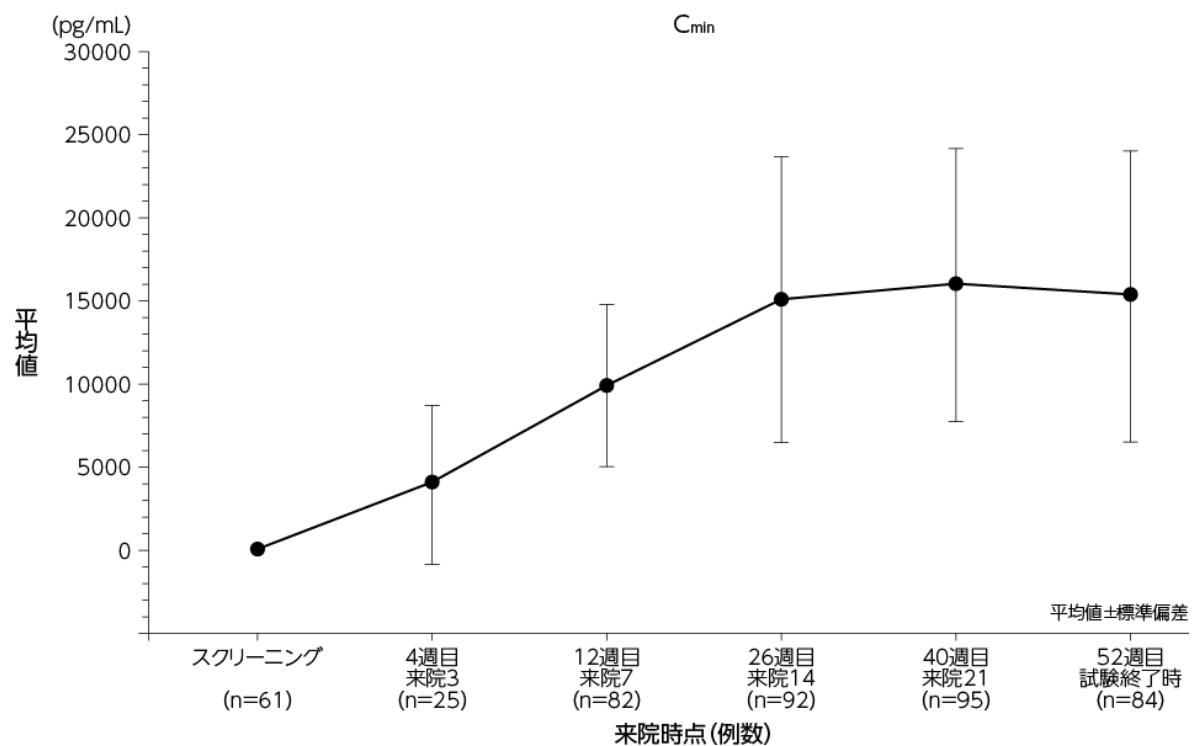
通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として) 1 回 100 µg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg) を開始用量とし、2 週に 1 回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、1 回 500 µg を超えないこと。

3) 反復投与 [外国人データ：海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験^{12, 20)}]

外国人 PV 患者に本剤 100 µg を開始用量として 2 週間に 1 回皮下投与し、用量漸増期 (最初の 12 週間) に最適な疾患反応が得られる用量に調整し、維持投与期に許容できる最高用量で 12 カ月間継続投与した。

スクリーニング時及び特定の来院日における本剤投与前の C_{min} の平均値は用量漸増に伴って上昇し、26 週目にプラトーに達した。12 週目以降の用量範囲の中央値である 300~450 µg で 2 週間ごとに 1 回投与したとき、用量補正した C_{min} 値は一定であったことから、定常状態に到達した後は本剤の PK が線形になることが示唆された。なお、初回投与後、2 週間ごとに用量を漸増したため蓄積性は評価できなかった。(試験概要等は、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

ロペグインターフェロン アルファ-2b を反復投与（14 日間間隔）における来院ごとの C_{min} 平均値（外国人）



ロペグインターフェロン アルファ-2b を反復投与（14 日間間隔）における来院ごとの $C_{\min}$ の中央値（範囲）（外国人）

来院日	投与量 (μg)	$C_{\min}$ (ng/mL)	用量で標準化した $C_{\min}$ (ng/mL/μg)
スクリーニング	NA	NA (NA) [61]	NA (NA) [61]
4 週目	150 (50～150) [25]	3.02 (0.09～19.00) [25]	0.022 (0.001～0.179) [25]
12 週目	300 (100～350) [82]	8.58 (1.84～25.61) [82]	0.032 (0.009～0.084) [82]
26 週目	400 (100～500) [92]	13.71 (0.09～44.62) [92]	0.037 (0.0003～0.112) [92]
40 週目	450 (100～500) [95]	14.35 (1.10～40.46) [95]	0.037 (0.002～0.093) [95]
52 週目	450 (50～500) [84]	15.71 (0.55～48.05) [84]	0.038 (0.002～0.120) [84]

投与直前に採取した $C_{\min}$ の中央値（範囲）[N]

NA：該当なし

4) 反復投与〔日本人データ：国内第Ⅱ相試験（A19-201 試験^{13, 14)}〕

日本人 PV 患者 29 例を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b の初回皮下投与（0 週）及び反復皮下投与（28 週）した際の PK パラメータは以下に示すとおりであり、50～500 µg を 2 週間ごとに反復皮下投与したときの $t_{\max}$ の中央値は約 4～7 日、 $t_{1/2}$ の平均値は約 3～17 日であった。なお、450 µg（2 例）を 2 週間ごとに反復皮下投与したときの $C_{\max}$ 平均値は 58.5 ng/mL であり、PEGINVERA 試験の結果（48.64 ng/mL）^{18, 19)}とほぼ同程度と考えられた。なお、 AUC_{last} の平均値は 14700 ng・h/mL [=612.5 ng・day/mL（2 例）] であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 反復投与（14 日間間隔）における PK パラメータ（日本人データ）

投与量	PK パラメータ					
	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h)		C_t (ng/mL)	
	例数	平均値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数	平均値（範囲）
50 µg ^a	12	4.44 (0.967～9.69)	12	107 (26.5～166)	12	1.46 (0.055～5.40)
100 µg ^a	17	8.05 (0.485～13.0)	17	91.4 (45.8～171)	17	2.76 (0.054～8.01)
150 µg	3	16.5 (11.5～24.9)	3	165 (94.6～166)	3	10.0 (8.45～12.5)
250 µg	3	35.7 (28.1～46.5)	3	165 (93.7～166)	3	20.8 (15.9～29.1)
300 µg	1	33.3 (–)	1	94.6 (–)	1	18.9 (–)
350 µg	3	42.5 (15.8～79.7)	3	167 (166～357)	3	20.4 (15.8～28.3)
400 µg	2	64.8 (45.1～84.4)	2	141 (117～165)	2	44.1 (11.1～77.2)
450 µg	2	58.5 (34.8～82.3)	2	105 (44.9～164)	2	26.5 (21.5～31.4)
500 µg	13	50.3 (31.1～84.0)	13	95.1 (45.1～166)	13	26.9 (12.4～77.4)
投与量	AUC_{last} (ng・h/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) ^b		λ_z (h ⁻¹)	
	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）
	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）
50 µg ^a	12	828 (109～2,210)	7	1,090 (168～2,930)	7	0.015 (0.0051～0.029)
100 µg ^a	17	1,310 (38.4～2,460)	8	2,080 (920～2,890)	8	0.0104 (0.0065～0.0258)
150 µg	3	4,660 (3,470～6,720)	1	3,490 (–)	1	0.00173 (–)
250 µg	3	9,710 (7,900～13,000)	1	7,990 (–)	1	0.00279 (–)
300 µg	1	9,360 (–)	1	9,390 (–)	1	0.00324 (–)
350 µg	3	12,400 (4,900～23,500)	2	12,900 (4,570～21,200)	0	– (–)
400 µg	2	18,000 (9,830～26,100)	1	9,860 (–)	1	0.00702 (–)
450 µg	2	14,700 (11,000～18,300)	2	14,200 (10,000～18,400)	1	0.00362 (–)
500 µg	13	13,100 (8,250～24,300)	9	11,100 (8,220～18,300)	9	0.00399 (0.00296～0.0061)
投与量	$t_{1/2}$ (h)		CL/F (L/h)		V_d/F (L)	
	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）
	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）	例数	平均値（範囲）
50 µg	7	65.6 (23.7～137)	7	0.0999 (0.017～0.297)	7	6.99 (3.36～23.6)
100 µg	8	82.1 (26.9～107)	8	0.0562 (0.035～0.109)	8	6.10 (4.10～11.8)
150 µg	1	400 (–)	1	0.043 (–)	1	24.8 (–)
250 µg	1	249 (–)	1	0.0313 (–)	1	11.2 (–)
300 µg	1	214 (–)	1	0.032 (–)	1	9.86 (–)
350 µg	0	– (–)	2	0.0466 (0.017～0.077)	0	– (–)
400 µg	1	98.8 (–)	1	0.0406 (–)	1	5.79 (–)
450 µg	1	192 (–)	2	0.0346 (0.0244～0.0448)	1	6.75 (–)
500 µg	9	184 (114～234)	9	0.0481 (0.027～0.061)	9	12.8 (7.94～20.5)

a) 0 週のロペグインターフェロン アルファ-2b 投与開始用量は 50 µg 及び 100 µg とし、全例が 28 週時点で 100 µg 以上の投与を受けていた。

b) 28 週（150～500 µg 投与例）では、 $AUC_{0-\infty}$ に代わって AUC_{0-336} が報告された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響 (*in vitro*³¹⁾)

In vitro 試験において、本剤は直接的な CYP 酵素阻害作用はないが、時間依存的な阻害作用が示唆された (CYP2A6 を阻害する)。また、CYP 誘導作用は認められなかった。 (「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態の解析は、海外第 I 相試験 (A09-102 試験¹⁷⁾) では WinNonlin を用いたノンコンパートメント解析法、海外第 I/II 相試験 (PEGINVERA 試験^{18, 19)}) ではノンコンパートメント解析法を用いた。また、母集団薬物動態解析³²⁾では皮下投与部位からの吸収のラグタイム t_{lag} と一次吸収速度定数を含む 1 コンパートメント標的介在性の消失 (TMDD) モデルに、標的受容体の最大結合量 (R_{tot}) の経時変化を追加して解析した。 (「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照)

(2) 吸収速度定数³²⁾

母集団モデルにおける一次吸収速度定数 (k_a) の推定値 (%相対標準誤差) は $0.542 (7.4) \text{ day}^{-1}$ であった。また、代表的な PV 患者 (BSA : 1.92 m^2 、*JAK2* アレルバーデン : 35.3%、平均年齢 : 54.3 歳) の k_a 推定値 (%相対標準誤差) は $0.120 (5.73) \text{ day}^{-1}$ であり、年齢のべき乗で低下 (-0.655) すると推定された。

(3) 消失速度定数³²⁾

母集団モデルにおける薬物-標的複合体の一次消失速度定数 (k_{int}) の推定値 (%相対標準誤差) は $0.756 (11.9) \text{ h}^{-1}$ 、一次分解速度定数 (k_{deg}) の推定値 (%相対標準誤差) は $0.0929 (7.6) \text{ h}^{-1}$ であった。

(4) クリアランス

見かけのクリアランス (CL/F) の平均値は、日本人及び非日本人 (白人) 健康被験者 ($100 \sim 300 \mu\text{g}$ を単回皮下投与時) でそれぞれ $0.80 \sim 1.55$ 及び $1.99 \sim 2.98 \text{ L/day}^{21)}$ 、非日本人健康被験者 ($24 \sim 270 \mu\text{g}$ を単回皮下投与時) で $1.11 \sim 2.60 \text{ L/day}^{17)}$ であった。

非日本人 PV 患者を対象とした母集団薬物動態 (PPK) 解析³²⁾における CL/F の推定値 (%相対標準誤差) は $1.12 (2.70) \text{ L/day}$ で、体表面積 (BSA) のべき乗で増加 (1.15) し、スクリーニング時の *JAK2* アレルバーデンに比例して増加 (傾き : 0.000164) することが推定された (平均 BSA : 1.92 m^2 、ベースライン時の平均 *JAK2* アレルバーデン : 35.3%、平均年齢 : 54.3 歳)。

(5) 分布容積

見かけの分布容積 (V_d/F) の平均値は、日本人及び非日本人（白人）健康被験者（100～300 μg を単回皮下投与時）でそれぞれ 2.78～4.85 及び 4.30～6.18 $\text{L}^{21)}$ 、非日本人健康被験者（24～270 μg を単回皮下投与時）で 4.35～11.09 $\text{L}^{17)}$ であった。

非日本人 PV 患者を対象とした PPK 解析³²⁾における V_d/F （中央コンパートメントのみかけの分布容積）の推定値（%相対標準誤差）は 2.56（12.4） L であった（平均 BSA：1.92 m^2 、ベースライン時の平均 $JAK2$ アレルバーデン：35.3%、平均年齢：54.3 歳）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析³²⁾

(1) 解析方法

本剤の PK データを適切に記述する最も単純な構造モデルは、皮下投与部位からの吸収のラグタイム、一次吸収速度、 CL/F 、 V_d/F を組み込んだ 1 コンパートメントモデルであり、さらに標的部位におけるダウンレギュレーションを反映するため、 R_{tot} （単位： ng/mL ）が初期状態の値から新たな定常状態の値に経時的に低下するような標的介在性の消失（TMDD）モデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態（PPK）解析データセットに含まれる体重、年齢、性別、疾患状態（健康被験者と PV 患者）、ECOG PS スコア、 $JAK2$ アレルバーデン値には、用量調整を必要とするような PK への影響はみられなかった。また、腎機能障害者への影響は、クレアチニンをクリアランス (CL_{cr}) が 29 mL/min/1.73m^2 以下の患者は 1 例のみであったが、 CL_{cr} に関連する用量調整を必要とするような PK への影響はみられなかった。

人種に関しては、黒人及びアジア人のカテゴリーの患者数が不十分であったため、PK に及ぼす人種の影響は不明であった。また、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の組み入れ数が不十分であったため、肝機能障害者への明らかな影響（ALT 又は AST への影響）は認められなかった。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考：ラットに対するインターフェロン製剤の報告³³⁾）

ラットにおける ^{125}I 標識ペグインターフェロン アルファ-2b 又は ^{125}I 標識インターフェロン アルファ-2b 単回投与時の脳への移行はほとんど認められなかったと報告されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラットに対するインターフェロン製剤の報告³⁴⁾〉

妊娠 13 日目のラットに ¹⁴C 標識ペグインターフェロン アルファ-2a を単回皮下投与したとき、胎児の放射能濃度はわずかであり、妊娠 18 日目のラットに単回皮下投与した場合は胎児の放射能はほとんど認められなかったと報告されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラットに対するインターフェロン製剤の報告³⁴⁾〉

授乳ラットに ¹⁴C 標識ペグインターフェロン アルファ-2a 単回皮下投与時の母動物の血清及び乳汁中放射能濃度は最高濃度に到達後にほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中への放射能移行は低かったと報告されている（AUC の比較で血清中の約 1/25）。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：ラットに対するインターフェロン製剤の報告^{33, 34)}〉

ラットにおける ¹²⁵I 標識ペグインターフェロン アルファ-2b 又は ¹²⁵I 標識インターフェロン アルファ-2b を単回投与したとき、ともに放射能は脳を除く各組織に広範に分布し、腎臓における放射能濃度が最も高かった。¹²⁵I 標識ペグインターフェロン アルファ-2b での最高組織内濃度への到達及びその後の消失は ¹²⁵I 標識インターフェロン アルファ-2b に比べて緩慢であった³³⁾。ラットに ¹⁴C 標識ペグインターフェロン アルファ-2a を単回皮下投与したとき、放射能は緩やかに主要な分布組織である腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓、骨髓に移行した。最も放射能濃度が高かったのは腎臓であり（投与部位を含む皮膚を除く）、唯一血中を超える濃度を示した³⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

該当資料なし

ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝に関しては十分に解明されていない。インターフェロン アルファ-2b が高分子量（40 kDa）の二分岐型 mPEG に結合していることが、非ペグ化インターフェロンと比較して消失半減期が異なる主な理由と考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率³¹⁾

CYP 阻害作用（*in vitro*）：ロペグインターフェロン アルファ-2b の直接的及び時間依存的な阻害作用を評価するための非臨床試験（*in vitro*）では、ロペグインターフェロン アルファ-2b は CYP2A6 に対してのみ時間依存的な阻害作用を示し、他の CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する直接的及び時間依存的な阻害作用は認めなかった。

一方で、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、薬物相互作用試験において CYP1A2 及び CYP2D6 の活性に影響を与えることが示されている³³⁾。また、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）の薬物相互作用試験では、CYP1A2 基質に対する中程度の阻害効果（テオフィリンとの併用により AUC が約 25%増加）が示されている³⁴⁾。

以上から、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、CYP1A2 及び CYP2D6 の活性を阻害し、これらの基質となる薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があり、CYP1A2 基質、特にテオフィリンやチザニジンなどの治療マージンが狭い基質と併用する場合や、CYP2D6 基質（メトプロロールやアミトリプチンなど）との併用には注意が必要となる。

CYP 誘導作用（*in vitro*）：ヒト初代培養肝細胞（約 0.7×10^6 cells/mL）において、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性並びに mRNA 発現量に対するロペグインターフェロン アルファ-2b（5、50、500 ng/mL）の誘導作用を検討した結果、5 及び 50 ng/mL の濃度では、肝細胞に対する細胞毒性を示さなかった。なお、ベスレミ 500 ng/mL では肝細胞に対する細胞毒性が示唆されたが、これは PV 患者で観察された C_{max} の約 11 倍に相当する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝物は、腎臓から尿中に排泄されると推定される。加水分解を受けてインターフェロン分子及び PEG 分子が遊離し、PEG 分子は主に尿中に排泄され、インターフェロンは、他のタンパク質と同様に、タンパク質分解により分解されて小さなペプチド及び各アミノ酸になり、内因性の代謝経路に取り込まれる。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、インターフェロン受容体との標的結合親和性による異化作用を受けて腎臓で分解されるが、尿中排泄はおそらく副次的な排泄経路と考えられる。

〈参考：サル及びラットに対するインターフェロン製剤の報告^{33, 34)}〉

- ・サルにおける ^{125}I 標識ペグインターフェロン アルファ-2b を単回投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の約 93%が尿中に排泄されたが、尿中放射能の大部分は低分子量のペプチド、アミノ酸又は遊離の ^{125}I であった³³⁾。
- ・ラットに ^{14}C 標識ペグインターフェロン アルファ-2a を単回皮下投与したとき、放射能は主に尿中に排泄された（すなわち投与量の 35%、総排泄放射能の 80%以上に相当）。尿中にタンパク質由来〔トリクロロ酢酸（TCA）不溶性〕放射能が認められ、そのうちの少なくとも一部は未変化体であることが示唆された。また、反復皮下投与後の尿中には遊離した PEG 分子も検出された³⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者³²⁾

ロペグインターフェロン アルファ-2b のクリアランスと、ベースライン時の CL_{cr} に基づく腎機能の状態との関連性を PPK により評価した。PPK 解析データセットに含まれる被験者 ($n=200$) のベースライン時の CL_{cr} は $23.9 \sim 152 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であり、 CL_{cr} の平均値は $75.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、中央値は $71.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。 CL_{cr} が $29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以下の被験者は 1 例であり、末期腎不全 ($CL_{cr} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) の被験者は参加しなかった。 CL_{cr} は、ロペグインターフェロン アルファ-2b のいずれの PK パラメータにおいて統計学的に有意な予測因子ではなかった。PPK モデルでは CL_{cr} に関連した説明を要する用量調整の必要性はないことが確認された。

(2) 肝機能障害患者³²⁾

ロペグインターフェロン アルファ-2b のクリアランスと、肝機能障害のサロゲートバイオマーカーである肝酵素アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) に基づく肝機能状態との関係を、PPK により評価した。しかし、Child-Pugh スコアに関して評価しなかった。PPK 解析データセットに含まれる被験者 ($n=200$) のベースライン時の ALT は $4.00 \sim 107 \text{ U/L}$ 、平均値は 26.3 U/L 、中央値は 22.0 U/L であった。ベースライン時の AST は $2.00 \sim 49.0 \text{ U/L}$ 、平均値は 24.2 U/L 、中央値は 23.0 U/L であった。PPK 解析の結果、これらの共変量（ベースライン値として評価した場合、又は時変共変量として評価した場合）とロペグインターフェロン アルファ-2b の PPK モデルパラメータ推定値との間に明らかな関係は認められなかった。これまでに実施された試験では、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者の組入れ数が不十分であった。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.8 参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.2、8.7、9.1.1、9.1.7、11.1.1、11.1.6 参照]

（解説）

- 1.1 本剤の投与は、造血器悪性腫瘍の治療に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守され、かつ患者又はその家族に有効性及び安全性を理解していただき、同意を得てから投与する必要があることから設定した。
- 1.2 国内外の臨床試験成績及びインターフェロン製剤共通の記載事項であることから設定した。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化することがある。]
- 2.4 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化することがある。]

（解説）

- 2.1 一般的な注意事項として設定した。本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられることから、これらの患者には本剤を投与しないこと。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
- 2.2 インターフェロン製剤共通の記載事項であることから設定した。インターフェロンと小柴胡湯との併用により間質性肺炎を起こすことが知られている。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.3 インターフェロン製剤共通の記載事項であることから設定した。インターフェロン アルファ製剤は、免疫系に対して影響を及ぼすことが知られており、自己免疫性肝炎の発症や自己免疫性肝炎の患者で肝炎が悪化したとの報告がある。
- 2.4 本剤の米国添付文書の記載に準じて設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。
- 8.2 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するように注意を与えること。〔1.2、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.3 意識障害、失神、昏睡、錯乱等を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。〔11.1.2 参照〕
- 8.4 骨髓機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査等）を行うこと。〔9.1.3、9.1.4、11.1.3、11.1.8、11.1.9、11.1.13 参照〕
- 8.5 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。〔9.1.5、11.1.4 参照〕
- 8.6 心臓障害があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔9.1.6、11.1.5 参照〕
- 8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。〔1.2、9.1.7、11.1.6 参照〕
- 8.8 網膜症等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔11.1.7 参照〕
- 8.9 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔11.1.17 参照〕
- 8.10 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。〔11.1.18 参照〕
- 8.11 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。
- 8.12 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
- 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

(解説)

- 8.1 本剤のプレフィルドシリンジは細く、薬剤量を表記した目盛数字も小さいため、皮下投与時に注射部位に針を刺したままでの用量調整には注意を要する。そこで、正確な投与量（50～500 µg）を投与するために、あらかじめ必要薬液量を調製しておくことが重要であると考え、投与前に過量薬液を廃棄する手順を明記した。
- 8.2 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤の投与により、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状が報告されている。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、意識障害、失神、昏睡、錯乱等が副作用として報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.4 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤の投与により骨髓機能抑制、肝機能障害、急性腎障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるため設定した。（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤の投与により糖尿病が増悪又は発症することがあるため設定した。（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.6 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤の投与により心臓障害があらわれることがあるため設定した。（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.7 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤の投与により間質性肺炎があらわれることがあるため設定した。特に間質性肺炎の既往歴のある患者に使用する場合には注意すること。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.8 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤による副作用として、網膜症をはじめ、網膜出血、網膜滲出物、網膜剥離、網膜動静脈閉塞症などの重度の眼障害が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.9 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、他のインターフェロン アルファ製剤で溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.10 インターフェロン製剤共通の記載事項である。本剤の投与による過敏症等の反応を予測するために十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.11 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤の投与初期に、インフルエンザ様疾患に関連した発熱がみられる場合があるため設定した。

8.12 自己注射を行った患者の有効性と安全性について検討を実施した。

患者は男性2名及び女性3名の計5名で、年齢の中央値は55歳（36～65歳）であった。自己注射を行った5名の患者全員が試験終了時にはCHRを達成し、CHR達成期間の中央値は25.7ヵ月（1.7～34.1ヵ月）であった。4名は自己注射実施前から既にCHRを達成しており、自己注射期間中もCHRは継続していた。1名は自己注射実施中にCHRを達成した（実施医療機関での血液検査による）。5例全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。いずれもGrade1又は2であり、重篤な有害事象は報告されず、投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。1例で減量に至った有害事象として血小板減少症が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。特に注目すべき有害事象（AESI）は1例に甲状腺機能低下症が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、自己注射した患者において、安全性評価項目であった針刺し事故や用量誤投与の報告はなかった。

社内資料（添付文書改訂時の評価資料）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者

中枢・精神神経障害が増悪することがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 痙攣発作のある患者

症状が増悪することがある。[11.1.2 参照]

9.1.3 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者

甲状腺機能障害が悪化することがある。[8.4、11.1.3 参照]

9.1.4 骨髓機能抑制のある患者

重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい。
[8.4、11.1.13、11.1.14 参照]

9.1.5 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者

糖尿病が増悪又は発症するおそれがある。[8.5、11.1.4 参照]

9.1.6 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

心疾患が増悪することがある。[8.6、11.1.5 参照]

9.1.7 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[1.2、8.7、11.1.6 参照]

9.1.8 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者

定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。疾患が増悪又は顕性化することがある。[11.1.16 参照]

9.1.9 高血圧症の患者

脳出血等の脳血管障害があらわれることがある。[11.1.14 参照]

9.1.10 アレルギー素因のある患者

(解説)

- 9.1.1 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、抑うつ、うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動といった精神神経系の副作用が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 9.1.2 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、他のインターフェロン製剤において、痙攣発作の増悪が報告されていることから設定した。
本剤で報告された痙攣発作は、国際誕生日からデータ固定日（2021年2月14日）までの市販後の自発報告において、重篤な副作用として1例が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.3 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、甲状腺機能障害の副作用が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.4 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、重度の白血球減少や血小板減少等の骨髓機能抑制に伴う感染症や出血傾向を合併しやすいことが報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.5 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、糖尿病の副作用が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.6 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含む他のインターフェロン製剤において、心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈（心房細動、心室性頻脈等）等の心血管系の副作用が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.7 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、間質性肺炎の副作用が報告されていることから設定した。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.8 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、インターフェロン アルファ製剤は免疫系に対してさまざまな影響を及ぼすことが知られていることから設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.9 インターフェロン製剤共通の記載事項であり、本剤を含むインターフェロン製剤において、脳出血等の脳血管障害の副作用が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.10 インターフェロン製剤共通の記載事項であることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

腎障害が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

(解説)

- 9.2.1 本剤を含むインターフェロン製剤において、腎機能障害の報告があることから設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.8 参照]

(解説)

- 9.3.1 本剤を含むインターフェロン製剤において、肝機能障害の報告があることから設定した。
なお、米国及び EU では中等度 (Child-Pugh B) 又は重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。 (「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。 [9.5 参照]

(解説)

- 9.4 本剤の妊娠に対する安全性は検討していないこと、サル胚・胎児発生に関する試験³⁶⁾において流産及び胚死亡が認められたことから設定した。 (「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている³⁶⁾。 [9.4 参照]

(解説)

- 9.5 本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は検討していないこと、サル胚・胎児発生に関する試験³⁶⁾において流産及び胚死亡が認められたことから設定した。 (「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められている。

(解説)

- 9.6 一般的な注意事項として設定した。ペグインターフェロン アルファ-2a 製剤でラットの乳汁への移行が報告³⁴⁾されている。この報告では、授乳ラットに¹⁴C 標識ペグインターフェロン アルファ-2a を単回皮下投与時の母動物の血清及び乳汁中放射能濃度を測定しており、乳汁中への放射能移行は血清よりも低いことが示されている (AUC の比較で血清中の約 1/25)。 (「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

- 9.7 一般的な注意事項として設定した。国内外の臨床試験において小児等を対象とした検討は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般的な注意事項として設定した。国内外の臨床試験において年齢に関する検討は実施していない。なお、本剤の母集団薬物動態解析（健康被験者 32 例、PV 患者 168 例が含まれ、20.0～85.0 歳、平均年齢 54.3 歳、中央値 56.0 歳）において、年齢は、一次吸収速度定数〔推定値： $k_a = 0.120 \text{ day}^{-1}$ 、年齢のべき乗で低下（ -0.655 ）〕以外の PK パラメータには統計学的に有意な予測因子が認められなかったことから、年齢による用量調整の必要性はないと考えられた。（「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は CYP1A2 及び 2D6 の阻害作用を有する。

(解説)

ペグインターフェロン アルファ-2a 及びペグインターフェロン アルファ-2b の薬物相互作用試験の成績では、CYP1A2 及び CYP2D6 を阻害することが示されていることから設定した^{33,34)}。（「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯、テイコク小柴胡湯エキス等） [2.2 参照]	他のインターフェロン製剤で、間質性肺炎があらわれることが報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

(解説)

インターフェロン アルファ製剤と小柴胡湯が併用されている症例において間質性肺炎が報告されているため、安全性の観点から両剤の併用を禁忌に設定した。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 の基質 テオフィリン チザニジン イミプラミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）は CYP1A2 の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2D6 の基質 メトプロロール アミトリプチリン メトクロプラミド等		ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）は CYP2D6 の阻害作用を有することから、本剤の併用によりこれらの薬剤の代謝が抑制され、これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アンチピリン ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

（解説）

CYP1A2 の基質：テオフィリン、チザニジン、イミプラミン等

ペグインターフェロン アルファ-2a（ペガシス）180 µg を週 1 回 4 週間、健康成人に投与したところ、テオフィリンの AUC を約 25% 上昇したと報告されている³⁴⁾。また、ペグインターフェロン アルファ-2b（ペグイントロン）は、CYP1A2 の基質であるカフェインの AUC を 36% 上昇したと報告されている³³⁾。

本剤の非臨床試験（*in vitro*）では CYP1A2 に対する直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかったが、類薬で CYP1A2 の基質との薬物相互作用が認められていることから設定した。

CYP2D6 の基質：メトプロロール、アミトリプチリン、メトクロプラミド等

本剤の非臨床試験（*in vitro*）では CYP2D6 に対する直接阻害作用及び時間依存的阻害作用は認められなかったが、類薬で CYP2D6 の基質との薬物相互作用が認められていることから設定した。（「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

ジドブジン

他のインターフェロン製剤との併用により骨髓機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することが報告されていることから設定した。

免疫抑制療法

他のインターフェロン製剤との併用により移植患者（腎・骨髓移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることが報告されていることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（いずれも頻度不明）

抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。〔1.2、8.2、9.1.1 参照〕

(解説)

11.1.1 国内外において、抑うつあるいはうつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動が死亡例を含めて報告されていることから設定した。投与の際には患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥感、情緒不安定、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、患者、その介護者、及び家族に対して、気分や行動の異常な変化、うつ病の新たな発症や悪化、自殺念慮や自殺企図などの自殺行動に関する情報を速やかに提供し、これらの徴候があらわれた場合には、直ちに医療機関を受診するよう指導すること。併せて「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.2 意識障害、失神、見当識障害、痙攣、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）（いずれも頻度不明）

(解説)

11.1.2 海外において、失神、痙攣、易刺激性等の精神・神経障害が報告されていることから設定した。また他のインターフェロン製剤でもこれらの精神・神経障害が報告されている。

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能亢進（0.1%未満）又は低下（2.6%）が増悪又は発症することがある。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。〔8.4、9.1.3 参照〕

(解説)

11.1.3 国内外において、甲状腺機能亢進又は甲状腺機能低下の増悪又は発症が報告されていることから設定した。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.4 糖尿病（頻度不明）

糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。[8.5、9.1.5 参照]

（解説）

11.1.4 インターフェロンアルファ-2b 製剤を投与された患者において、1 型糖尿病の新規発及び 2 型糖尿病を含む高血糖症が報告されていることから設定した。1 型又は 2 型の糖尿病が増悪又は発症し、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至る可能性もあるため、定期的に血糖値や尿糖等の検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.5 心臓障害（頻度不明）

心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈（心房細動、心室性頻脈等）等があらわれることがある。[8.6、9.1.6 参照]

（解説）

11.1.5 国内外において、心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈（心房細動、心室性頻脈等）等の心血管疾患が報告されていることから設定した。心血管疾患の既往歴のある患者は、本剤投与中に心血管毒性について綿密にモニタリングし、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度又は不安定な心血管疾患〔コントロール不良の高血圧、うっ血性心不全（NYHA クラス 2 以上）、重篤な心不整脈、重大な冠動脈狭窄、不安定狭心症等）や最近の脳卒中又は心筋梗塞を発症した患者への使用は避けること。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.7、9.1.7 参照]

（解説）

11.1.6 国内外において、間質性肺炎の発現が報告されていることから設定した。肺毒性は、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や胸部 X 線異常として発現することがあり、これらの症状を含めた異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。併せて「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.7 眼障害

網膜症（頻度不明）等があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.8 参照]

（解説）

11.1.7 国内外において、網膜症が報告されていることから設定した。網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。特に、糖尿病や高血圧などの網膜症に関連する疾患を有する患者では、本剤投与開始前及び投与中に眼科検査を受け、飛蚊視、視力低下、視野中の暗点が出現した場合には速やかに眼科医の診察を受けるよう患者を指導すること。併せて「重要な基本的注意」の記載も参照すること。

11.1.8 肝機能障害 (23.7%)

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [8.4、9.3.1 参照]

(解説)

11.1.8 国内外において重篤な肝機能障害が報告されていることから設定した。定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。なお、米国及び EU では中程度 (Child-Pugh B) 又は重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。

11.1.9 急性腎障害 (頻度不明)

急性腎障害、ネフローゼ症候群等があらわれることがある。 [8.4、9.2.1 参照]

(解説)

11.1.9 国内外において、急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害が報告されていることから設定した。定期的に血清クレアチニン等の腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.10 皮膚障害 (頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

(解説)

11.1.10 インターフェロン アルファ製剤を投与された患者において、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の重篤な皮膚障害が報告されている。投与中は観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 感染症 (頻度不明)

易感染性となり、敗血症、肺炎等があらわれることがある。

(解説)

11.1.11 本剤の投与により易感染性となり、敗血症、肺炎等があらわれることがある。投与中は観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管障害 (頻度不明)

消化管出血 (下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等があらわれることがある。

(解説)

11.1.12 国内外において、消化管出血 (下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎等を発現することが報告されている。投与中は観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 骨髄抑制

白血球数減少 (3.2%)、血小板数減少 (1.9%)、汎血球減少症 (頻度不明)、無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少症 (7.0%)、血小板減少症 (12.1%)、貧血 (6.4%) 等があらわれることがある。 [8.4、9.1.4 参照]

(解説)

11.1.13 国内外において、白血球数減少（3.2%）、血小板数減少（1.9%）、汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少症（7.0%）、血小板減少症（12.1%）、貧血（6.4%）等の骨髓抑制が報告されていることから設定した。定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.14 出血

脳出血（頻度不明）等があらわれることがある。 [9.1.4、9.1.9 参照]

(解説)

11.1.14 国内外において、脳出血等の出血が報告されている。投与中は観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.15 血栓塞栓症（頻度不明）

脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

(解説)

11.1.15 国内外において、脳梗塞、肺塞栓症等の血栓塞栓症が報告されている。投与中は観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16 自己免疫疾患（頻度不明）

自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等] があらわれることがある。 [9.1.8 参照]

(解説)

11.1.16 国内外において、インターフェロン アルファ製剤の投与により肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病等の自己免疫現象に基づく症状・徴候が報告されている。本剤投与中は定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、自己免疫現象によると思われるこれらの症状・徴候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.17 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)（頻度不明）

血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする HUS、TTP があらわれることがある。 [8.9 参照]

(解説)

11.1.17 国内外において、インターフェロン アルファ製剤の投与により血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) が報告されている。本剤投与中は、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）や腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」の記載も参照すること。

11.1.18 過敏症

ショック（頻度不明）等があらわれることがあるので、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧低下等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。 [8.10 参照]

(解説)

11.1.18 国内外において、インターフェロン アルファ製剤の投与により不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧低下等の症状を伴うショック等が報告されている。これらの症状があらわれた場合には投与を直ちに中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。ショックを含めた過敏症等の反応を予測するために、投与前には十分な問診を行い、本剤によるプリック試験や皮内反応試験を実施した後に投与を開始すること。また、アレルギー素因のある患者への投与は慎重に行うこと。併せて「重要な基本的注意」の記載も参照すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
全身症状	インフルエンザ様疾患 (9.6%)、疲労 (11.5%)、発熱 (6.4%)	倦怠感	悪寒、疼痛
精神・神経系		気分動揺、頭痛、浮動性めまい、傾眠	感情的苦悩、気分変化、神経根障害
肝臓	γ -GTP 上昇 (9.6%)		血中アルカリフォスファターゼ上昇
循環器			動悸、心室壁運動低下
消化器	下痢 (5.8%)	腹痛、悪心、便秘	上腹部痛、口内乾燥
皮膚	脱毛症 (14.1%)、そう痒症 (6.4%)	発疹、湿疹、紅斑、乾皮症	多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症
神経・筋	筋肉痛 (8.3%)、関節痛 (6.4%)	四肢痛、筋骨格痛	骨痛、筋骨格系胸痛
呼吸器			咳嗽、咽喉刺激感、労作性呼吸困難
眼			ドライアイ、霧視
投与部位			注射部位疼痛、注射部位そう痒感
その他	尿中 β 2ミクログロブリン増加 (20.7%)	血中甲状腺刺激ホルモン増加、抗甲状腺抗体陽性	血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加、無痛性甲状腺炎

注) 国内第 II 相試験 (A19-201 試験)¹³⁾ 及び海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験)²⁰⁾ の結果に基づき頻度を算出した。

(解説)

国内第 II 相試験 (A19-201 試験) 及び海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験) における副作用発現状況により設定した。

- ・国内第 II 相試験 (A19-201 試験) における本剤の主な副作用 (発現頻度>10%) は、脱毛症 55.2%、疲労及びインフルエンザ様疾患が各 27.6%、ALT 増加及び尿中 β 2ミクログロブリン増加が各 20.7%、AST 増加及び下痢が各 17.2%、肝機能検査異常、発熱、筋肉痛が各 13.8%、GGT 増加、注射部位反応、倦怠感、関節痛及び貧血が各 10.3%であった^{13,14)}。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- ・海外第 III 相検証試験 (PROUD-PV 試験) における本剤の主な副作用 (発現頻度>5%) は、血小板減少症 14.2%、GGT 増加 9.4%、白血球減少症 8.7%、疲労 7.9%、筋肉痛 7.1%、貧血、ALT 増加、肝酵素上昇、インフルエンザ様疾患、関節痛及びそう痒症が各 5.5%であった^{12,20)}。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

◆副作用発現頻度一覧

国内第Ⅱ相試験（A19-201 試験^{13, 14)}）における副作用（発現率 10%超）

	計
安全性解析対象	29 例
副作用発現例数 (%)	29 例 (100.0%)
副作用発現件数	185 件

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

MedDRA version 23.0

海外第 III 相試験（PROUD-PV 試験^{12, 20)}）における本剤群の副作用（発現率 5%超）

	計
安全性解析対象	127 例
副作用発現例数 (%)	76 例 (59.8%)
副作用発現件数	369 件

器官別大分類 基本語	ベスレミ群 127 例	
	発現件数	発現例数 (%)
副作用	369 件	76 例 (59.8%)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	32 件	18 例 (14.2%)
白血球減少症	27 件	11 例 (8.7%)
貧血	8 件	7 例 (5.5%)
臨床検査		
GGT 増加	15 件	12 例 (9.4%)
ALT 増加	7 件	7 例 (5.5%)
肝酵素上昇	9 件	7 例 (5.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	34 件	10 例 (7.9%)
インフルエンザ様疾患	7 件	7 例 (5.5%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	11 件	7 例 (5.5%)
筋肉痛	11 件	9 例 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	36 件	7 例 (5.5%)

MedDRA version 18.1

海外第 III 相継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験^{12, 15)}）における本剤群の副作用（発現率 5%超）

	計
安全性解析対象	95 例
副作用発現例数 (%)	73 例 (76.8%)
副作用発現件数	613 件

器官別大分類 基本語	ベスレミ群 95 例	
	発現件数	発現例数 (%)
副作用	613 件	73 例 (76.8%)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	67 件	24 例 (25.3%)
白血球減少症	120 件	21 例 (22.1%)
貧血	19 件	10 例 (10.5%)
臨床検査		
GGT 増加	41 件	11 例 (11.6%)
ALT 増加	21 件	10 例 (10.5%)
AST 増加	13 件	9 例 (9.5%)
白血球数減少	11 件	5 例 (5.3%)
肝酵素上昇	10 件	5 例 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	14 件	10 例 (10.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	34 件	9 例 (9.5%)
無力症	13 件	7 例 (7.4%)
発熱	13 件	7 例 (7.4%)
インフルエンザ様疾患	7 件	6 例 (6.3%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	64 件	7 例 (7.4%)
脱毛症	8 件	5 例 (5.3%)

MedDRA version 18.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位を腹部、大腿等広範に求め、同一部位に短期間に繰り返し投与しないこと。

(解説)

14.1.1 一般的な注意事項として設定した。本剤は他の製剤と混合して使用した際のデータはない。

14.2.1 一般的な注意事項として設定した。本剤の国内第Ⅱ相試験（A19-201 試験）において報告された注射部位反応は 4/29 例（13.8%）に 11 件であり、そのうち 3 例（10.3%）10 件は「関連あり」（副作用）と判定された^{13,14)}。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(解説)

15.1 国内第Ⅱ相試験の試験期間中に、29 例中 3 例（10.3%）にロペグインターフェロン アルファ-2b 抗薬物抗体（ADA）陽性が認められたことから設定した。ただし、試験終了時には全例が陰性であった。また、試験期間中にポリエチレングリコール ADA 陽性が 8 例に認められ、試験終了時にも 2 例が陽性であった^{13,14)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁷⁾

評価器官系	動物種／系統 動物数／群	投与方法 用量／濃度	特記すべき所見
心血管系 (ホールセル パッチクラ ンプ法)	HEK293 細胞 各 4 細胞	<i>in vitro</i> 0、0.3、2.5 μ M	hERG カリウム電流の阻害率は、0.3 及び 2.5 μ M で、それぞれ 10.8%及び49.9%であった。陽性対照のテルフェナジン 60 nM の阻害率は 77.1%であった。
心血管系 (テレメトリ ー法)	サル／カニクイ 雄 各 4 匹	単回静脈内投与 0、60、600 μ g/kg	・体温上昇（平均38.5℃）：投与後180～840分の間に、600 μg/kg で3匹、0及び60 μg/kg で各1匹に認められた。 ・心拍数の増加とそれに伴う QT 短縮：600 μg/kg で2匹に QTcF 短縮が認められた（体温上昇と同じ動物）。 ・平均動脈圧の上昇：600 μg/kg の1匹に認められた。 ・死亡、試験項目に関連する症状・所見、体重への影響は認められなかった。
中枢神経系 (Irwin 法)	ラット／SD 雄 各 6 匹	単回皮下投与 0、0.2、2、 20 mg/kg	一般行動、自律神経系及び自発運動に及ぼす影響は認められなかった。
呼吸器系 (プレチスモ グラフ法)	ラット／SD 雄 各 6 匹	単回静脈内投与 0、0.1、1、 10 mg/kg	6 時間にわたる呼吸パラメータ（一回換気量、分時換気量、呼吸数）に対する影響は認められなかった。

HEK293：ヒト胎児由来腎臓細胞 293、hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、QTcF：Fridericia 法により補正した QTc 間隔

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{38, 39)}

単回投与単独の毒性試験は実施されていない。ラットを用いた単回及び反復皮下投与予備試験³⁸⁾における単回投与後の成績（下表）、並びにカニクイザルを用いた漸増用量設定及び反復皮下投与毒性試験³⁹⁾における漸増投与後の成績から評価され、ラット及びカニクイザルで死亡例及び急性毒性は認められず、ラットにおける概略の致死量は 20 mg/kg 超と判断された。

動物種／系統 動物数／群	投与 経路	用量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	主な所見
ラット／ CrI:CD (SD) 雌雄 各 3 匹	皮下	0、0.2、2、20	>20	良好な忍容性を示し、投与に関連した所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験³⁹⁾

動物種／系統 動物数／群	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)
ラット／ CD (SD) IGS 雌雄 各 10～15 匹	皮下	13 週間 (週 1 回、 計 13 回) 4 週間回復	0、0.4、 1.4、4	4 [78 倍] ^{a)}	臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査に、被験物質に関連した変化は認められなかった。 抗薬物抗体陽性動物が存在し、血清薬物濃度に影響を及ぼした可能性が示唆された。
サル／ カニクイ 雌雄 各 3～5 匹	皮下	4 週間 (3～4 日に 1 回、 計 8 回) 4 週間回復	0、 0.675、 2、6.75	6.75 [283 倍] ^{b)}	・ 6.75：非形状便又は液状便（雄）、血小板数の軽度減少、アルカリフォスファターゼ値の軽度低下 ・ ≥ 2：軽度の体重減少、軽度の赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少 ・ ≥ 0.675：網状赤血球数の減少、総蛋白、アルブミン、カルシウム及び無機リン値の軽度減少、ケトン尿（一過性） ・ 全投与群：摂取量低下（高用量群で頻度が最も高かった）、APTT の延長、病理組織学検査で投与部位に免疫細胞浸潤（多くはリンパ球、マクロファージの血管周囲浸潤）が認められた。 ・ 回復期には全ての所見が回復又は回復傾向がみられた。
サル／ カニクイ 雌雄 各 3 匹	皮下	14 日間 (週 2 回、 計 4 回)	0、 6.75 ^{c)} 、 6.75 ^{d)}	—	両ロット：軽度の体重減少、摂餌量の減少、血圧低下、軽度の体温低下、白血球数及び好中球数平均値の減少（毒性ロットの雄、臨床ロットの雌雄）、

動物種／系統 動物数／群	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)
					好塩基球数平均値の増加（毒性ロットの雌）、APTTの延長、ALT、AST、BUN及びBUN/C値の増加、並びに総蛋白、アルブミン、グロブリン及びトリグリセリドの減少、尿潜血（毒性ロットの雌、臨床ロットの雌雄）、胸腺重量の減少及びびまん性萎縮、脳の単核免疫細胞の血管周囲浸潤（毒性ロットの雌雄、臨床ロットの雄）、肺の混合細胞炎症 両ロットに意義のある差はなかった。
サル／ カニクイ 雌雄各3匹	皮下	14日間 (週2回、 計4回)	0、 0.675 ^{e)} 、 0.675 ^{e)}	—	摂餌量の低下、網状赤血球数の減少、並びに赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の軽度減少、白血球数、リンパ球数及び好酸球数の軽度減少、並びに好中球数（雄のみ）の減少 毒性学的に重要又は意味のある差はなかった。

- a) ヒトにおける最大の予定臨床用量（500 µg : 60 kg 体重で 8.3 µg/kg に相当）との比較で、ヒトの 8.3 µg/kg はラットでは 51.46 µg/kg（8.3 µg/kg × 6.2、体表面積変換）に相当し、この数値に基づいて算出した。
- b) ヒトにおける最大用量（540 µg : 70 kg 体重で 7.7 µg/kg に相当）との比較で、ヒトの 7.7 µg/kg はカニクイザルでは 23.87 µg/kg（7.7 µg/kg × 3.1、変換係数）に相当し、この数値に基づいて算出した。
- c) 毒性ロット（DPL-0006-5）、d) 臨床ロット（0013-3.375）、e) 臨床ロット（08-DPL-B001）
APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN：血中尿素窒素、BUN/C：血中尿素窒素/クレアチニン比

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

試験の 種類	試験系等	投与期間及び 投与方法	処理濃度/ 投与量	試験結果
復帰突然変異 試験	ヒスチジン要求性 ネズミチフス菌 4 菌株 (TA98、 TA100、TA1535、 TA1537) トリプトファン要 求性大腸菌 1 菌株 (WP2uvrA)	<i>in vitro</i> (プレート法： 3 回繰り返す)	TA100 株・ WP2uvrA 株：6.67 ～5000 µg/plate その他：33.3～ 5000 µg/plate 9 mix 代謝活性化 系の存在下又は非 存在下で実施	変異原性は陰性
染色体 異常試験	チャイニーズ ハムスター卵巣 (CHO) 細胞	<i>in vitro</i>	199～1590 µg/mL (漸増) 9 mix 代謝活性化 系の存在下又は非 存在下で実施	代謝活性化系存在 下の高濃度群で染 色体異常発現率が わずかに増加した が、臨床的に重要 ではないと判定

試験の種類	試験系等	投与期間及び投与方法	処理濃度/投与量	試験結果
小核発現 ^{a)}	CD (SD) IGS ラット 雌雄 各 10～15 匹/群	13 週間 皮下投与 (週 1 回、計 13 回) 4 週間回復	0、0.4、1.4、4 mg/kg	多染性赤血球 (PCE) 並びに小核 を含む PCE 頻度に 影響がなく、染色 体への遺伝毒性誘 発性なしと判定

a) ラットを用いた 13 週間の反復皮下投与毒性試験³⁹⁾ の末梢血小核検査により小核発現率を検討した。
S9 mix : AroclorTM 誘発ラット肝臓 S9 分画

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

試験の種類	動物種 動物数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)
胚・胎児発生 に関する試験	妊娠雌 カニクイザル 12 匹	器官形成 期 (妊娠 20～48 日) に週 2 回皮下 投与 (計 9 回)	0、 0.675、 2	- 母動物の一般毒性及び生殖機能： <0.675^{a)} (28 倍) - 胎児：2^{a)} (84 倍)	2：流産 1 匹 (妊娠 25 日)、胚死亡 2 匹 (妊娠 39 日)、顕著な体重減少 4 匹、摂餌量の有意な低下 0.675：流産 4 匹 (妊娠 32 日及び 39 日)、胚死亡 1 匹 (妊娠 32 日)、顕著な体重減少 2 匹、摂餌量の有意な低下 0：流産 1 匹 (妊娠 25 日) - 胎児の生存、発生及び異常発現頻度に関連した変化なし

a) ヒトにおける最大用量 (540 µg : 70 kg 体重で 7.7 µg/kg に相当) との比較で、ヒトの 7.7 µg/kg はカニクイザルでは 23.87 µg/kg (7.7 µg/kg × 3.1、3.1 は変換係数) に相当することから、0.675 mg/kg は 28 倍、2 mg/kg は 84 倍に相当する。

本剤 0.675 mg/kg 以上の用量で流産及び胚死亡がみられたが、本剤投与群の胚胎児死亡率の頻度は直近の背景値と同等でその意義は低いと考えられる。これはインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (イントロン[®]A) によるアカゲザルの流産を促進した所見と同様であり、ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (ペグイントロン[®]) 又はイントロン[®]A の雌カニクイザルへの投与は卵巣機能を抑制し、血清エストラジオール及びプロゲステロンのピーク濃度を低下させることが報告されている³³⁾。インターフェロンアルファ-2b を有効成分とする点で、本剤はこれら既承認製剤と同様であることから、雌の生殖機能へ類似の影響を及ぼすと考えられる。

(6) 局所刺激性試験³⁹⁾

単独の局所刺激性試験は実施しなかった。反復投与毒性試験で局所刺激性を評価した。

ラット 13 週間反復投与毒性試験において、投与部位に剖検及び病理組織学的所見がみられたが、対照群と比べ程度及び頻度に差はなく、また回復性が認められた。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、軽度の発赤がわずかの頻度で認められたが、対照群にもみられた（サルの 14 日間反復皮下投与毒性試験：6.75 mg/kg 投与）ことから、投与手技に関連した所見と考えられた。投与期間終了時、投与部位にマクロファージ及びリンパ球の血管周囲浸潤がみられたが、肉眼的に相関する変化は認められなかった（サルの 4 週間皮下投与毒性試験）。これらの炎症性反応は 4 週間の回復期間後に回復又は回復傾向が認められた。

注射部位に認められたこれら軽度の刺激反応は、製剤緩衝液によるものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 ベスレミ皮下注 250 µg／500 µg シリンジ：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分 ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）：劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：ベスレミ皮下注を使用される真性多血症の患者さんへ
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

2019 年 2 月 15 日（欧州連合）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2023 年 3 月 27 日

承 認 番 号：ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ 30500AMX00115000
ベスレミ皮下注 500 µg シリンジ 30500AMX00116000

薬価基準収載年月日：2023 年 5 月 24 日

販 売 開 始 年 月 日：2023 年 6 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2023年3月27日～2031年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ	4291467G1021	4291467G1021	199237301	629923701
ベスレミ皮下注 500 µg シリンジ	4291467G2028	4291467G2028	199238001	629923801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms Version 2. 2023.
- 2) Griesshammer M, et al. Ann Hematol. 2019; 98(5): 1071-1082. (PMID: 30848334)
- 3) Mascarenhas J, et al. Blood. 2018; 132: Abst 577.
- 4) Tefferi A. Mayo Clin Proc. 2003; 78(2): 174-194. (PMID: 12583529)
- 5) Tefferi A, et al. JAMA Oncol. 2015; 1(1): 97-105. (PMID: 26182311)
- 6) Vainchenker W, et al. Blood. 2017; 129(6): 667-679. (PMID: 28028029)
- 7) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (第 3 版). 金原出版, 2023.
- 8) Hasselbalch HC, et al. Semin Immunopathol. 2019; 41(1): 5-19. (PMID: 30203226)
- 9) Kiladjian JJ, et al. Blood. 2008; 112(8): 3065-3072. (PMID: 18650451)
- 10) Quintás-Cardama A, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(32): 5418-5424. (PMID: 19826111)
- 11) Stauffer Larsen T, et al. Leuk Res. 2013; 37(9): 1041-1045. (PMID: 23827351)
- 12) Gisslinger H, et al. Lancet Haematol. 2020; 7(3): e196-e208. (PMID: 32014125)
- 13) 社内資料：国内第 II 相試験 (A19-201 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.6)
- 14) Edahiro Y, et al. Int J Hematol. 2022; 116 (2) : 215-227. (PMID: 35430707)
- 15) 社内資料：海外第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.5)
- 16) 社内資料：安定性試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.3.P.8)
- 17) 社内資料：海外第 I 相試験 (外国人健康成人を対象とした忍容性、薬物動態試験) [A09-102 試験] (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.3)
- 18) 社内資料：海外第 I/II 相試験 (外国人 PV 患者を対象とした最大耐量の検討、有効性の探索試験) [PEGINVERA 試験] (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.7)
- 19) Gisslinger H, et al. Blood. 2015; 126 (15) : 1762-1769. (PMID: 26261238)
- 20) 社内資料：海外第 III 相試験 (外国人 PV 患者を対象とした検証的試験) [PROUD-PV 試験] (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.4)
- 21) 社内資料：海外第 I 相試験 (A17-102 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.1)
- 22) Miyachi N, et al. Clin Drug Investig. 2021; 41(4): 391-404. (PMID: 33725322)
- 23) 社内資料：海外第 I 相試験 (A17-101 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.2)
- 24) 社内資料：海外第 III 相試験 (PEN-PV 試験) (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.6.8)
- 25) Kiladjian JJ, et al. Blood. 2006; 108(6): 2037-2040. (PMID: 16709929)
- 26) Barosi G, et al. Blood. 2009; 113(20): 4829-4833. (PMID: 19278953)
- 27) Crowley J and Ankerst DP. Handbook of statistics in clinical oncology. Second Edition, Boca Raton, Chapman & Hall/CRC Press, 2006.)
- 28) Barosi G, et al. Blood. 2013; 121(23): 4778-4781. (PMID: 23591792)
- 29) 社内資料：ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬理試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2)
- 30) 大東恭子 他. 日本臨牀. 1995; 53(増刊号 4): 981-985. (PMID: 7563914)
- 31) 社内資料：In vitro CYP への影響試験 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2)
- 32) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 33) ペグイントロン®電子添文及びインタビューフォーム (2021 年)、ペグイントロン®審査報告書 (2004 年)
- 34) ペガシス®電子添文及びインタビューフォーム (2021 年)、ペガシス®審査報告書 (2003 年)

- 35) 社内資料：薬物代謝及び消失に関する試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.4）
- 36) 社内資料：サルの胚・胎児発生に関する試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.6.1）
- 37) 社内資料：安全性薬理試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.2.4）
- 38) 社内資料：ラットを用いた単回及び反復皮下投与予備試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3.1）
- 39) 社内資料：ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.3）
- 40) 社内資料：遺伝毒性試験（2023 年 3 月 27 日承認、CTD2.6.6.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 3 月現在、本剤は欧州連合（EU）（商品名：Besremi）及び米国（商品名：BESREMi）で承認されている。海外における承認状況は以下のとおりであり、国内の効能又は効果、用法及び用量とは異なるため、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(1) EU 及び米国の添付文書

国名	EU（最新版：2023 年 1 月 25 日）
販売企業名	PharmaEssentia Corp. AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
販売名	Besremi 250 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled pen Besremi 500 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled pen
剤形・規格	注射剤（ペン型プレフィルド製剤）、250 µg/0.5 mL 及び 500 µg/0.5 mL
承認年月日	2019 年 2 月 15 日
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Besremi is indicated as monotherapy in adults for the treatment of polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly.
用法及び用量 （一部省略）	4.2 Posology and method of administration Treatment should be initiated under supervision of a physician experienced in the management of the disease. <u>Posology</u> <i>Titration phase</i> The dose is titrated individually with a recommended starting dose of 100 micrograms (or 50 micrograms in patients under another cytoreductive therapy). The dose should be gradually increased by 50 micrograms every two weeks (in parallel, other cytoreductive therapy should be decreased gradually, as appropriate) until stabilisation of the haematological parameters is achieved (haematocrit <45%, platelets <400 x 10 ⁹ /L and leukocytes <10 x 10 ⁹ /L). The maximum recommended single dose is 500 micrograms injected every two weeks. Phlebotomy as rescue treatment to normalise blood hyperviscosity may be necessary. <i>Maintenance phase</i> The dose at which stabilisation of the haematological parameters is achieved should be maintained in a two-week administration interval for at least 1.5 years. After that, the dose may be adapted and/or the administration interval prolonged up to every four weeks, as appropriate for the patient. If adverse events develop during therapy, the administered dose should be reduced or treatment discontinued temporarily until adverse events abate; further, treatment should be re-initiated with a lower dose than the dose that caused adverse events. If an increase of haematological parameters (haematocrit, platelets, leukocytes) is observed, the dose and/or dosing interval needs to be adapted individually. (中略)

用法及び用量 (一部省略)	Method of administration For subcutaneous use. The medicinal product is intended for long-term treatment and can be administered by a physician, nurse, family member or patient when trained in the administration of subcutaneous injections with the pre-filled pen. The instructions for use in the package leaflet should be followed. The recommended injection site is the abdominal skin around but not within 5 cm of the navel or the thigh. Do not inject into an area where the skin is irritated, reddened, bruised, infected or scarred. The pen can be adjusted to administer doses in 50 microgram intervals in the range of 50 to 250 micrograms or 50 to 500 micrograms.
------------------	--

国名	米国（最新版：2021年11月12日）
販売企業名	PharmaEssentia USA Corporation
販売名	BESREMi injection, for subcutaneous use
剤形・規格	注射剤（プレフィルドシリンジ）、500 µg/mL
承認年月日	2021年11月12日
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE BESREMi is indicated for the treatment of adults with polycythemia vera.
用法及び用量 (一部省略)	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Pre-Treatment Testing Pregnancy testing is recommended prior to BESREMi treatment in females of reproductive potential [see Use in Specific Populations (8.3)]. 2.2 Recommended Dosage <u>Patients Not Already on Hydroxyurea:</u> • The recommended BESREMi starting dosage for patients not on hydroxyurea is 100 mcg by subcutaneous injection every two weeks. • Increase the dose by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than $400 \times 10^9/L$, and leukocytes less than $10 \times 10^9/L$). <u>Patients Transitioning from Hydroxyurea:</u> • When transitioning to BESREMi from hydroxyurea, start BESREMi at 50 mcg by subcutaneous injection every two weeks in combination with hydroxyurea. • Gradually taper off the hydroxyurea by reducing the total biweekly dose by 20-40% every two weeks during Weeks 3-12. • Increase the dose of BESREMi by 50 mcg every two weeks (up to a maximum of 500 mcg), until the hematological parameters are stabilized (hematocrit less than 45%, platelets less than $400 \times 10^9/L$, and leukocytes less than $10 \times 10^9/L$). • Discontinue hydroxyurea by Week 13. Maintain the two week dosing interval of BESREMi at which hematological stability is achieved for at least 1 year. After achievement of hematological stability for at least 1 year on a stable dose of BESREMi, the dosing interval may be expanded to every 4 weeks. Monitor patients closely especially during the titration phase. Perform complete blood counts (CBC) regularly, every 2 weeks during the titration phase and every 3-6 months during the maintenance phase (after the patient's optimal dose is established). Monitor CBC more frequently if clinically indicated. Phlebotomy as rescue treatment to normalize blood hyperviscosity may be necessary during the titration phase [see Clinical Pharmacology (12.2)].

用法及び用量
(一部省略)

2.3 Dose Modifications

Monitor CBC every 2 weeks during the titration phase and dose modification phase. Phlebotomy as rescue treatment to normalize blood hyperviscosity may be necessary [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

If dose interruption occurs, resume dosing at previously attained levels. If drug-related toxicities arise, reduce the dose to the next lower level or interrupt in accordance with the table below (Table 1). If there is insufficient efficacy at the decreased dose following dose modification, a dose increase attempt to the next higher dose level should be considered after recovery to grade 1 toxicity.

Adverse Reaction ^a	Severity	Dosage Modification
Liver enzyme elevation with concomitant bilirubin elevation, or other evidence of hepatic decompensation	Any increase above baseline	Interrupt treatment until recovery, restart at dose 50 mcg lower than the interrupted dose. If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery. Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.
Liver enzyme elevation	>5 x the upper limit of normal (ULN) but ≤20 x ULN	Decrease dose by 50 mcg; if toxicity does not improve, continue decreasing at biweekly intervals until alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) recover < 3 x ULN if baseline was normal; 3 x baseline if baseline was abnormal, and gamma-glutamyltransferase (GGT) recovers to < 2.5 x ULN if baseline was normal; 2.5 x baseline if baseline was abnormal. If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery.
	>20 x ULN	Interrupt treatment until ALT and AST recover to < 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 x baseline if baseline was abnormal, and gamma-glutamyltransferase (GGT) recovers to < 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 x baseline if baseline was abnormal. Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.

用法及び用量 (一部省略)	Cytopenia	Anemia: Hemoglobin (Hgb) < 8 g/dL Thrombocytopenia: platelet count < 50,000/mm ³ but ≥25,000/mm ³ Leukopenia: white blood cell count (WBC) <2000/mm ³ but ≥1,000/mm ³	Decrease dose by 50 mcg; if toxicity does not improve, continue decreasing at biweekly intervals until recovery of Hgb >10.0 g/dL, platelets >75,000/mm ³ , and WBC >3,000/mm ³ If the interrupted dose is 50 mcg, refrain from treatment until recovery.
		Anemia: Hemoglobin levels are life threatening, or urgent intervention needed	Interrupt treatment until recovery of Hgb >10.0 g/dL, platelets
		Thrombocytopenia: platelet count <25,000/mm ³ Leukopenia: WBC <1000/mm ³	>75,000/mm ³ , and WBC >3,000/mm ³ . Consider permanent discontinuation if toxicity persists after four dose-modifications.
	Depression	Mild, without suicidal ideation Moderate, without suicidal ideation Severe, or any severity with suicidal ideation	Consider psychiatric consultation if persistent (>8 weeks). Consider dose reduction and psychiatric consultation. Discontinue therapy, recommend psychiatric consultation.
	^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0		

(2) 本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。承認の範囲で使用する事。

4. 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当な場合に限る）

6. 用法及び用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

EU の添付文書 (2023 年 1 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/Contraception in females</u> Women of childbearing potential must use effective contraception during the treatment with ropeginterferon alfa-2b, unless otherwise discussed with the physician. <u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of interferon alfa in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). As ropeginterferon alfa-2b may have the same effect, Besremi is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. <u>Breast-feeding</u> It is not known whether ropeginterferon alfa-2b is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Besremi therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> There are no data on the effect of ropeginterferon alfa-2b therapy on the fertility of females or males.
米国の添付文書 (2021 年 11 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available human data with BESREMi use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal studies assessing reproductive toxicity of BESREMi have not been conducted. Based on mechanism of action and the role of interferon alfa in pregnancy and fetal development, BESREMi may cause fetal harm and should be assumed to have abortifacient potential when administered to a pregnant woman. There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with polycythemia vera in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i> Untreated polycythemia vera during pregnancy is associated with adverse maternal outcomes such as thrombosis and hemorrhage. Adverse pregnancy outcomes associated with polycythemia vera include increased risk for miscarriage. 8.2 Lactation There are no data on the presence of BESREMi in human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from BESREMi, advise women not to breastfeed during treatment and for 8 weeks after the final dose.

米国の添付文書 (2021 年 11 月)	8.3 Females and Males of Reproductive Potential BESREMi may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy testing prior to BESREMi treatment is recommended for females of reproductive potential. <u>Contraception</u> Females Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESREMi and for at least 8 weeks after the final dose. <u>Infertility</u> Females Based on its mechanism of action, BESREMi can cause disruption of the menstrual cycle [see Clinical Pharmacology (12.1)]. No animal fertility studies have been conducted with BESREMi.
--------------------------	--

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋） 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する実験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から流産及び胚死亡が認められている³⁶⁾。[9.4 参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他のインターフェロン製剤においてラットで乳汁中への移行が認められている。	
--	--

(2) 小児に関する海外情報

EU の添付文書 (2023 年 1 月)	4.2 Posology and method of administration（抜粋） <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Besremi in children and adolescents has not been established. No data are available (see section 4.4).
米国の添付文書 (2021 年 11 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋） 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	
--	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

(2) その他の関連資料

・患者向け資料：ベスレミ皮下注を使用される真性多血症の患者さんへ

文献請求先及び問い合わせ先

ファーマエッセンシアジャパン株式会社 医薬品情報センター
フリーダイヤル：0120-460-010