

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 会社名      | ファーマエッセンシアジャパン株式会社                                    |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号  | IV S-12  |
|          | 成分名<br>(一般名)  | ロペグインターフェロン $\alpha$ -2b<br>(ropeginterferon alfa-2b (INN))  |
|          | 募集対象の分類<br>(必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの<br><input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの<br><br>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。<br><br><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)                        | 本態性血小板血症   |
|          | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)                        | 2週間に1回皮下投与する。<br>用量は、1回あたり100 $\mu$ g から開始し、患者の忍容性と血液学的効果を十分確認しながら投与ごとに50 $\mu$ g ずつ段階的に維持療法の用量まで増量する。1回あたりの最大用量は500 $\mu$ g とする。なお、リスク、ベネフィット、患者の状態などにより適宜増減する。   |
|          | 備考  | (特記事項等)<br><br><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(該当する場合はチェックする。)   |

|  |  |
|--|--|
| <p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>      | <p>約 20,000 人<br/>         &lt;推定方法&gt;<br/>         10 万人当たり 1～2.5 人の発症率<sup>1)</sup></p>   |
| <p>現在の国内の開発状況</p>                                | <p><input type="checkbox"/>現在開発中<br/>         { <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない<br/>         { <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      }</p> <p>(特記事項等)<br/>         現在米国で本態性血小板血症患者を対象とした第Ⅲ相試験（国際共同試験）を計画中であり、当該試験に日本人被験者を組み入れる予定である。なお、試験デザイン等詳細については現在検討中である。</p>  |
| <p>企業としての開発の意思</p>                               | <p><input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>   |
| <p>「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、類した根拠について</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>         (上記に分類した根拠)</p> <p>本態性血小板血症 (Essential Thrombocythemia; ET) では、脳梗塞、脳出血、心筋梗塞等血栓出血事象の発症リスクが高く、白血病や骨髄線維症への病態移行もみられる<sup>2)</sup>。</p> <p>以上より、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>         (上記に分類した根拠)</p> |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <p>て 記<br/>載 する。<br/>る。)</p> | <p>ET は造血幹細胞に由来するクロナールな骨髄増殖性疾患の一つであり、真性多血症 (Polycythemia Vera; PV) や慢性骨髄白血病, 特発性骨髄線維症の類縁疾患である。類縁疾患の PV の患者を対象に欧州で実施された本剤の第Ⅲ相臨床試験 (PROUD-PV 試験)<sup>3), 4), 5)</sup>において、ヒドロキシカルバミドとの血液学的寛解率の統計学的非劣性が示された。さらには分子遺伝学的寛解が得られた例も報告されている<sup>4), 5)</sup>。分子遺伝学的効果については、これに先立って、同じく PV の患者を対象に実施された第 I / II 相臨床試験 (PEGINVERA 試験) でも報告されている。<sup>6), 7), 8)</sup></p> <p>各疾患でその頻度は異なるものの、ET と PV は JAK2V617F の変異が病態発現の原因の 1 つと同定されており<sup>9)</sup>, ET から PV への病態移行も認められている<sup>9)</sup>。日本における現行の治療選択肢としては、両疾患共にヒドロキシカルバミドを中心とした細胞減少療法が中心となっている<sup>11)</sup>。欧州ガイドライン<sup>12)</sup>ではハイリスクの ET においてインターフェロン α が第一選択薬となっており、特に若年患者において広く使用されている。</p> <p>ropeginterferon alfa-2b は従来のインターフェロン製剤で注意を要するうつ病、自殺企図などの精神神経系の副作用の発現が低くより高い安全性が期待できる<sup>7)</sup>。さらに本剤の原薬は、遺伝子組換えによりインターフェロン分子の N 末端にプロリンを導入し、そのプロリン残基にポリエチレングリコールを特異的に結合させ、均一な分子種が得られるように工夫されている。結果として本剤は、既存のペグ化インターフェロンより投与頻度が減少し、かつ自己注射可能なプレフィルドシリンジの使用により患者への負担軽減と治療アドヒアランスの改善が期待できる<sup>13)</sup>。</p> <p>以上より、「イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p> |
| <p>備考</p>                    | <p>2016 年米国血液学会 (2016 American Society of Hematology Annual Meeting) で、PV および本態性血小板血症 (Essential Thrombocythemia; ET) を対象としたペグインターフェロン α-2a (他社の既存製剤ペガシス) とヒドロキシカルバミドとの比較試験 (MPD-RC 112 試験) の中間解析結果が発表されたが、十分な有効性と安全性が示されなかった。<sup>14)</sup> 一方、本剤についても同学会で PROUD-PV の試験結果が報告され、血液学的奏効率においてヒドロキシカルバミドとの非劣性が証明され、二次性の発がんを含む安全性については ropeginterferon alfa-2b が優れていたことが示された。<sup>3)</sup></p>  |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係るエビデンスの状況

|                                |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
|--------------------------------|---|--------------------------------|--|-------------|--|----------------------------|---|----------------------------|--|-----------------|--|----|--|
| 国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況              | <p> <input type="checkbox"/> 未実施      <input type="checkbox"/> 実施中      <input type="checkbox"/> 終了         </p> <p>〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線</td> </tr> <tr> <td>臨床試験登録 I D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果<br/>(または効能・効果に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量<br/>(または用法・用量に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>中間解析又は最終解析結果の概要</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>  | 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線 |  | 臨床試験登録 I D  |  | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連する事項) |   | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連する事項) |  | 中間解析又は最終解析結果の概要 |  | 備考 |  |
| 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線 |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 臨床試験登録 I D                     |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連する事項)     |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連する事項)     |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 中間解析又は最終解析結果の概要                |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 備考                             |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 優れた試験成績が論文等で公表されているもの          | <p>〔論文等における試験成績の概要〕</p> <p>※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。</p> <p>本剤の ET に関する臨床試験及び臨床研究は未実施のため、ここでは、類縁疾患である PV に関する優れた試験結果について記載する。ET は造血幹細胞に由来するクロナルな骨髄増殖性疾患の一つであり、PV や慢性骨髄白血病、特発性骨髄線維症の類縁疾患である。要望書に記載された試験成績に加えて、新たな学会発表が 2 件あるため、それらについて概略を記す。学会発表は 2 件とも既存試験である PROUD-PV 試験の継続試験として実施された CONTINUATION-PV 試験に関するものである。</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線</td> </tr> <tr> <td>根拠とする論文等の名称</td> <td>           1) Ropeginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. <i>Heinz Gisslinger et al.</i> 2017 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #320 <sup>15)</sup><br/> <a href="http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320">http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320</a> </td> </tr> <tr> <td></td> <td>           2) Comparison of long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b vs. HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: two-year analysis from the         </td> </tr> </table> | 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線 |  | 根拠とする論文等の名称 | 1) Ropeginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. <i>Heinz Gisslinger et al.</i> 2017 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #320 <sup>15)</sup><br><a href="http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320">http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320</a> |                            | 2) Comparison of long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b vs. HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: two-year analysis from the |                            |  |                 |  |    |  |
| 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線 |   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
| 根拠とする論文等の名称                    | 1) Ropeginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. <i>Heinz Gisslinger et al.</i> 2017 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #320 <sup>15)</sup><br><a href="http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320">http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320</a>  |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |
|                                | 2) Comparison of long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b vs. HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: two-year analysis from the   |                                |  |             |  |                            |   |                            |  |                 |  |    |  |

|                            |   |
|----------------------------|---|
|                            | <p>proud/continuation Phase III trials. <i>Heinz Gisslinger et al.</i> 2018 European Hematology Association Annual Meeting, Abstract S132 <sup>16)</sup></p> <p>(<a href="https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214443/">https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214443/</a>)</p>   |
| 臨床試験登録 I D                 | ClinicalTrials.gov Identifier:<br>NCT02218047   |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連する事項) | 真性多血症   |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連する事項) | <p><b>ropeginterferon alfa-2b 群</b></p> <p>PROUD-PV 試験で被験者ごとに最大の治療反応性が得られた用量を 2 週, 3 週或いは 4 週に 1 回皮下投与した.</p> <p><b>Best Available Therapy (BAT)群</b></p> <p>対照 (BAT) 群は, 真性多血症の標準的な第一選択薬が投与された. PROUD-PV 試験で被験者ごとに最大の治療反応性が得られた用量を 1 日 1 回経口投与した.</p> <p><b>アスピリン</b></p> <p>禁忌でない限り低用量アスピリン (アセチルサリチル酸, 100 mg/day) を両群の被験者に投与した.</p>   |
| 試験成績の概要                    | <p>WHO 2008 基準に基づいて細胞減少療法未治療或いはヒドロキシカルバミド (hydroxycarbamide, HU) による前治療があっても治療抵抗性ではない計 254 名の真性多血症 (polycythemia vera, PV) 患者を無作為的に ropeginterferon alfa-2b または HU に割り付けて行われた PROUD-PV 試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 01949805) において 12 か月間の治療および観察が終了した被験者を対象に, 継続試験として CONTINUATION-PV 試験を実施した.</p> <p>PROUD-PV 試験において, ropeginterferon alfa-2b 群で 12 か月の治療期間を完遂した 106 例のうち 95 例 (89.6%) が, HU 群では 12 か月の治療期間を完遂した 111 例のうち 76 例 (68.5%) が CONTINUATION-PV 試験に継続して参加した. HU 群については, Best Available Therapy (BAT)への切り替えを認めたが, 98%以上の被験者が HU による治療を継続した.</p> <p>有効性の評価は, 主要評価項目として血液学的完全寛解 (Complete Hematological Response; CHR) 達成率, CHR 達成率に症状改善を加味したもの, 副次的評価として疾患修飾作用 (disease modification) の代替マーカーとして変異</p> |

|                  |   |
|------------------|---|
|                  | <p><i>JAK2</i> のアレルバーデンを測定し分子遺伝学的寛解率を設定した。</p> <p>有効性について、24 か月時点での CHR 達成率は ropeginterferon alfa-2b 群で 70.5% (60 歳未満で 77.6%, 60 歳以上で 63.0%), コントロール群で 49.3% (60 歳未満で 55.9%, 60 歳以上で 42.4%) であった。CHR 達成率に症状改善を加味した場合は、ropeginterferon alfa-2b 群で 49.5% (60 歳未満で 55.1%, 60 歳以上で 43.5%), コントロール群で 36.6% (60 歳未満で 37.1%, 60 歳以上で 36.1%) であった。24 か月時点での分子遺伝学的部分寛解率は、ropeginterferon alfa-2b 群で 69.6% (60 歳未満で 78.1%, 60 歳以上で 59.5%), コントロール群で 28.6% (60 歳未満で 33.3%, 60 歳以上で 25.0%) であった。</p> <p>安全性について、TEAE は ropeginterferon alfa-2b 群で 91.6% (60 歳未満で 89.8%, 60 歳以上で 93.5%), HU 群で 92.1% (60 歳未満で 92.3%, 60 歳以上で 91.9%)。Serious TEAE は ropeginterferon alfa-2b 群で 13.7% (60 歳未満で 6.1%, 60 歳以上で 21.7%), コントロール群で 17.1% (60 歳未満で 10.3%, 60 歳以上で 24.3%) で年齢にかかわらず同様だった。Adverse Drug Reaction (ADR) は ropeginterferon alfa-2b 群で 70.5% (60 歳未満で 77.6%, 60 歳以上で 21.7%), コントロール群で 81.6% (60 歳未満で 74.4%, 60 歳以上で 89.2%) で 60 歳未満では同様だったが、60 歳以上では ropeginterferon alfa-2b 群で低頻度の傾向が認められた。Serious ADR は ropeginterferon alfa-2b 群では認められず、コントロール群では 4 例 (急性白血病, 貧血, 白血球減少, 顆粒球減少) 認められ、すべて 60 歳以上だった。</p> |
| 特に優れた試験成績と判断した理由 | <p>PROUD-PV 試験では、既存の主たる細胞減少療法 (ヒドロキシカルバミド) との非劣性が証明され、血液学的効果も実証されたほか、一部の被験者では <i>JAK2</i> 変異遺伝子のアレルバーデンが検出されなくなる分子遺伝学的奏効が達成されたが、さらに当該 CONTINUATION-PV 試験では、ropeginterferon alfa-2b の長期使用によって、年齢に依存なく HU よりも高いレベルでの血液学的完全奏功、症状改善及び分子遺伝学的効果 (<i>JAK2V617F</i> アレルバーデンの低下) が示され、60 歳以上の被験者では HU 群に対して ropeginterferon alfa-2b 群 で ADR が低い傾向にあり、Serious ADR については、ropeginterferon alfa-2b 群 では認められなかったことなど、ropeginterferon alfa-2b が、PV の治療にお</p>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>いて高齢者を含むすべての年齢層の患者に対して，有効かつ安全な新規の治療選択肢であることが示されたため，特に優れた試験成績と判断した。</p>   |
|  | <p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由<br/>(該当する場合に記載する。)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本邦における本態性血小板血症の患者数は，前述のとおり，約 20,000 人と推定され，要件の 50,000 人を下回る。</li> <li>・既存の標準的治療法のうち，主たる細胞減少療法である HU は骨髄抑制の他に皮膚粘膜系や消化器系の副作用が多く認められるほかに抗がん剤のため二次発がんの懸念がある。HU に次いでよく用いられるアナグレリドは変異原性が無いため二次発がんの懸念は無いものの心血管系の副作用が多く認められる。また，これら二剤は，妊婦及び授乳婦への投与は推奨されない。一方，本剤は，類縁疾患の臨床試験において，既存のインターフェロン製剤と比較して安全性プロファイルが改善され，血液学的効果も実証されたほか，一部の患者では分子遺伝学的奏効も示されたことから，医療上特に必要性が高い。</li> <li>・本剤は，類縁疾患である PV に対しては優れた試験成績を基に欧州では新薬として薬事承認を目的として申請済みであり，対象疾病に対しては新たに国際共同試験として臨床試験の実施を準備中で，日本人被験者も組み入れる予定である。</li> </ul> <p>以上の理由から，本剤は希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する。</p> |
|  | <p>備考</p>  |   |

|                |   |  |
|----------------|---|--|
| 先進医療 B<br>での実績 | <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 |  |
|                | 〔先進医療 B の概要〕  |  |
|                | 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線                            |  |
|                | 臨床試験登録 I D  |  |
|                | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連する事項）                                |  |
|                | 用法・用量<br>（または用法・用量に関連する事項）                                |  |
|                | 実績の概要<br>（結果が得られている場合）                                    |  |
|                | 備考  |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### （1）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 「2. 要望内容に係るエビデンスの状況」に CONTINUATION-PV 試験の 24 か月時点の結果について、2017 年 12 月の米国血液学会 (American Society of Hematology, ASH) 及び 2018 年 6 月の欧州血液学会 (European Hematology Association, EHA) での学会発表内容の概略を記載した。<sup>15), 16)</sup> 当該試験結果について論文は未発表であるが、以下に公表情報 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02218047)<sup>17)</sup> を基に情報を追記する。

<海外における臨床試験等>

1) CONTINUATION-PV 試験, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02218047  
 （多施設共同並行群間非盲検比較試験, Phase IIIb）

PROUD-PV 試験参加者を対象とした真性多血症患者における Best Available Therapy (BAT) 及び AOP2014 (ropeginterferon alfa-2b) の有効性及び安全性を比較する試験

目的：

被験薬 AOP2014 (ropeginterferon alfa-2b: pegylated proline interferon alpha-2b) の長期間使用下における有効性と安全性を示すことを目的とする。

評価方法：

3 か月ごとの来院時の治療反応性の評価（予定観察期間：3 年）

### 主要評価項目

3 か月ごとの来院時の治療反応率

### 評価基準

1. 血液学的奏功として定義される治療反応性：瀉血を要せずに Hct<45%（直近の瀉血から少なくとも3 か月経過）、PLTs<400 x 10<sup>9</sup>/L、WBCs<10 x 10<sup>9</sup>/L および脾臓サイズの正常化を達成。及び、
2. 血液学的奏功として定義される治療反応性（Hct<45%（直近の瀉血から少なくとも3 か月経過）、PLTs<400 x 10<sup>9</sup>/L、WBCs<10 x 10<sup>9</sup>/L）、疾患に伴う兆候（臨床的に意義のある脾腫）や症状（微小血管障害）の消散及び又は臨床上的の改善

### 副次評価項目（主なものの抜粋）

1. CONTINUATION-PV 試験ベースライン時からの血液学的パラメータ（Hct, WBCs, PLTs 及び RBCs）の変化
2. CONTINUATION-PV 試験ベースライン時からの脾臓サイズの変化（日症候性、症候性及び脾腫の進行などの臨床評価を含む）
3. 来院時ごとの治療反応性
4. QOL
5. JAK2 アレルバーデン

### 対象：

PROUD-PV 試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 01949805）において12 か月間の治療および観察が終了した被験者。PROUD-PV 試験において、ropeginterferon alfa-2b 群で12 か月の治療期間を完遂した106 例のうち95 例（89.6%）が、HU 群では12 か月の治療期間を完遂した111 例のうち76 例（68.5%）が CONTINUATION-PV 試験に継続して参加した。HU 群については、Best Available Therapy (BAT)への切り替えを認めたが、98%以上の被験者が HU による治療を継続した。なお、年齢は18 歳以上、性別は両方とした。

### 主な適格基準

1. PROUD-PV 試験において ropeginterferon alfa-2 による12 か月間の治療完了後に確認のための医療機関訪問も完了した被験者のうち以下の基準の少なくとも一つを満たす者
  - ・ 3 つの主要血球パラメータ（Hct, PLTs, WBCs）が PROUD-PV 試験のベースライン時に中等度に増加していた場合（Hct<50%, WBC<20 x 10<sup>9</sup>/L, PLTs<600 x 10<sup>9</sup>/L）、これらのうち少なくとも2 つが正常化した。あるいは、
  - ・ 3 つの主要血球パラメータ（Hct, PLTs, WBCs）が PROUD-PV 試験のベースライン時に著しく増加していた場合（Hct>50%, WBC>20 x 10<sup>9</sup>/L, PLTs>600 x 10<sup>9</sup>/L）、これらのうち少なくとも2 つが35%を超える減少を示した。ある

いは、

- ・ PROUD-PV 試験のベースライン時に脾臓が肥大していた場合、大きさが正常化した。あるいは、
- ・ ropeginterferon alfa-2 による治療によって明確かつ医学的に実証されたベネフィットが示された（疾患に関連した微小血管症状の正常化、*JAK2* アレルバーデンの十分な低下など）。

## 2. 治験参加同意説明文書に署名した者

### 除外基準

PROUD-PV 試験の規定に基づく治療中止基準に当てはまる場合：

1. 継続投与が可能な程度の ropeginterferon alfa-2 に関連する毒性が回復不能である。
2. HARDS スコアのサブスケールのどちらか一方又は両方について 11 以上、及び又は臨床的に重度のうつ病の悪化あるいは自殺念慮の発現が認められる。
3. 投薬量減量にもかかわらず、進行性及び臨床的に意義のある肝酵素値の上昇、あるいはそのような肝酵素値上昇がビリルビン値上昇や臨床的に意義のある自己免疫疾患の兆候や症状を伴う。
4. 臨床的に意義のある新たな眼疾患の発現、あるいは当該試験期間中における既存眼疾患の悪化が認められる。
5. 治験医師の判断に基づいて、ropeginterferon alfa-2 の薬効の消失あるいは治療の継続によるベネフィットが期待できないと同等の状況にある。

### 用法・用量：

#### ropeginterferon alfa-2b 群

PROUD-PV 試験で被験者ごとに最大の治療反応性が得られた用量を 2 週、3 週或いは 4 週に 1 回皮下投与した。

#### Best Available Therapy (BAT)群

対照 (BAT) 群は、真性多血症の標準的な第一選択薬が投与された。PROUD-PV 試験で被験者ごとに最大の治療反応性が得られた用量を 1 日 1 回経口投与した。

#### アスピリン

禁忌でない限り低用量アスピリン（アセチルサリチル酸，100 mg/day）を両群の被験者に投与した。

### 有効性：

### 安全性：

有効性及び安全性の概要については、「2. 要望内容に係るエビデンスの状況」の「優れた試験成績が論文等で公表されているもの」の「試験成績の概要」の欄に記載した。

（出展 ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02218047>）<sup>17)</sup>

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(4) 上記の (1) から (3) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本剤は、前述のように海外で実施された臨床試験において、安全性と有効性が証明されている薬剤である。本剤の投与を受けた被験者 (類猿疾患である PV の患者) の一部では、血液学的奏効のみならず分子遺伝学的寛快も達成されている。また、インターフェロン製剤でよく見られる有害事象についても軽減されている。以上のことにより、本剤の効能・効果として、真性多血症 (PV) と同様に、本態性血小板血症 (ET) の適応症は適切であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 現時点では、要望書に記載されている PROUD-PV 試験での用法・用量で妥当であると考えられるが、PROUD-PV 試験では、至適用量に到達するまでに長期間を要し、結果として有効性 (血液学的効果及び分子遺伝学的効果) の発現にも時間を要したため、今後実施予定の国際共同試験及び上市後の実臨床での使用経験等の蓄積に基づく安全性及び有効性の観点から、より良い用法・用量への変更が望ましいと判断できる場合は変更も考慮すべきと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦における ET の薬物治療では、HU やアナグレリドが使用可能である。HU は代謝拮抗剤分類される抗がん剤で、骨髄抑制の他に下腿潰瘍や粘膜症状、爪の変色などの皮膚粘膜系や消化器系の副作用が多く認められ、投薬量の減量や投与中止となる症例もある。その他にも、患者が若年の場合には長期の使用を余儀なくされることから、二次性の発がんの懸念がある。一方、アナグレリドは変異原性が無いため二次発がんの懸念は無いものの心血管系の副作用が多く認められる。一方、インターフェロン $\alpha$  製剤が PV の治療において有効であることは 1980 年代から報告がある<sup>18)</sup>。血液学的奏功、瀉血が不要になること、掻痒感の改善、変異 JAK2 アレルバーデンの持続的低下などが認められているほか、変異クローンを選択的に排除することによって疾

患を治療する可能性が期待される薬剤のひとつである<sup>19)</sup>。欧州のガイドラインでは先行他剤ではあるがインターフェロン $\alpha$ が第一選択薬として採用されていることに加えて、「1. 要望内容に関連する事項」に示されるように、類猿疾患のPVを対象として海外で実施された臨床試験結果から、本剤は既存のペグ化インターフェロン製剤よりも高い安全性及び有効性が期待されることから、PVと同様にETの治療においてもHU及びアナグレリドに不応・不耐容のET患者および新規のET患者に対する第一選択薬として位置付けることが可能と考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) 第I相試験

現在海外で計画中の第III相試験（国際共同試験）に日本人被験者を組み入れるに先立って、日本人を対象とした忍容性、安全性及び薬物動態を確認することを目的とした第I相試験の実施が必要と考える。

##### 2) 第III相試験（国際共同試験）

本態性血小板血症患者を対象とした第III相試験（国際共同試験）を計画中であり、当該試験に日本人被験者を組み入れる予定である。なお、試験デザイン等詳細については現在検討中である。

#### 5. 備考

<その他>

##### 1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Ma X. et al. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Hematol 2008; 83(5): 359-362.
- 2) Tefferi A. et al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017 Jan;92(1):94-108
- 3) Gisslinger H. et al. Final Results from PROUD-PV a Randomized Controlled Phase 3 Trial Comparing Ropeginterferon Alpha-2b to Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients. 2016 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #475  
( <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96208.html> )
- 4) Gisslinger H. et al. Phase III PROUD-PV: Ropeginterferon  $\alpha$ -2b Noninferior to Hydroxyurea in Polycythemia Vera. Clinical Care Options Sites  
( <https://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hemat> )

ology%202016/MDS%20and%20MPNs/475.aspx (要登録 (無料))

- 5) Kiladjian JJ. et al. Molecular Response to Hydroxyurea and Ropoginterferon Alfa-2b in The PROUD-PV Randomized Phase 3 Trial. 2017 European Hematology Association Annual Meeting, Abstract #S787  
( <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182074/jean-jacques.kiladjian.molecular.response.to.hydroxyurea.and.ropeginterferon.html?f=m3>)
- 6) Gisslinger H. et al. Ropoginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood. 2015 Oct 8;126(15):1762-9
- 7) Them NC. et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. Am J Hematol. 2015 Apr;90(4):288-94
- 8) Gisslinger H. et al. Successful Long-Term Maintenance of PV Patients with a Monthly Schedule of Ropoginterferon Alpha-2b-An Update from the PEGINVERA Study. 2017 European Hematology Association Annual Meeting, Abstract #P707  
( <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181994/heinz.gisslinger.successful.long-term.maintenance.of.pv.patients.with.a.html?f=m3>)
- 9) Kralovics R. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
- 1 0) Rumi E. et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014 Mar 6;123(10):1544-51
- 1 1) 日本血液学会 造血器腫瘍治療ガイドライン I-4: 慢性骨髄性白血病/ 骨髄増殖性腫瘍 ([http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1\\_4.html#algo](http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_4.html#algo))
- 1 2) Vannucchi AM. et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99
- 1 3) Gisslinger H. et al. Final Results from PEN-PV Study, A Single-Arm Phase 3 Trial Assessing the Ease of Self-Administrating Ropoginterferon Alfa-2b

Using a Pre-Filled Pen in Polycythemia Vera Patients. 2017 European Hematology Association Annual Meeting, Abstract #PB2053  
( <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182767/heinz.gisslinger.final.results.from.pen-pv.study.a.single-arm.phase.3.trial.html?f=m3>)

- 1 4 ) Mascarenhas J. et al. Interim Analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. 2016 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #479  
(<http://www.bloodjournal.org/content/128/22/479>)
- 1 5 ) Gisslinger H. et al. Ropoginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. 2017 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #320  
([http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/320](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/320))
- 1 6 ) Gisslinger H. et al. Comparison of long-term efficacy and safety of ropoginterferon alfa-2b vs. HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: two-year analysis from the proud/continuation Phase III trials. 2018 European Hematology Association Annual Meeting, Abstract S132  
(<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214443/>)
- 1 7 ) AOP2014 vs. BAT in Patients With Polycythemia Vera Who Previously Participated in the PROUD-PV Study. (CONTI-PV), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02218047  
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02218047>)
- 1 8 ) Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera. Lancet. 1988;2:403
- 1 9 ) Kiladjian JJ. et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008 Oct 15;112(8):3065-72