

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする.)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 社団法人 日本血液学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 骨髄増殖性腫瘍患者・家族会 (MPN-JAPAN)) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する品目	成分名 (一般名)	ロペグインターフェロン α -2b (英文名 : Ropeginterferon Alfa-2B)
	関連企業名 (ある場合)	PharmaEssentia Corporation (台湾) AOP Orphan Pharmaceuticals AG (欧州, Austria) ファーマエッセンシアジャパン株式会社 (日本, 東京)
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) 対象疾患が造血器腫瘍に分類されるため
	募集対象の分類 (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 <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 <small>※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。</small> <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 (要望する効能・効果について記載する。)	真性多血症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	2週間に1回皮下投与する。 用量は、1回あたり 100 μ 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 μ 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 μ 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。(この記載内容は、開発企業である PharmaEssentia Corp. から得た SmPC 案に基づく情報である)。
	備考	(特記事項等)

	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする.)
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.)	約 20,000 人 <推定方法> 10 万人当たり 1~2.5 人の発症率 ¹⁾
「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, 該当 すると考え た根拠につ いて記載す る. 複数の項 目に該当す る場合は, 最 も適切な 1 つにチェッ クする.)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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. 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 欧州で実施された第 III 相臨床試験 (PROUD-PV 試験) ^{2), 3), 4)} 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. さらに分子遺伝学的寛解が得られた例も報告されている ^{3), 4)} . 分子遺伝学的効果については, これに先立って実施された第 I/II 相臨床試験 (PEGINVERA 試験) でも報告されている. ^{5), 6), 7)} 欧州ガイドライン ⁸⁾ ではハイリスクの PV 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. ロペグインター フェロン α -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 ⁶⁾ . 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peg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 ⁹⁾ .

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする.)
備考	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. ¹⁰⁾ 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ロペグインターフェロン α -2b が優れていたことが示された. ²⁾

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	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	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 ID	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (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		

<p>優れた試験成績が論文等で公表されているもの</p>	<p>〔論文等における試験成績の概要〕 ※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>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</p>	
	<p>根拠とする論文等の名称</p>	<p>1) Final Results from PROUD-PV a Randomized Controlled Phase 3 Trial Comparing Ropeginterferon Alpha-2b to Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients. Gisslinger et al. 2016 American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract #475 (https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96208.html) (参考文献 2)</p> <p>2) Phase III PROUD-PV: Ropeginterferon α-2b Noninferior to Hydroxyurea in Polycythemia Vera. Clinical Care Options Sites. Gisslinger et al. (https://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202016/MDS%20and%20MPNs/475.aspx (要登録(無料)) (参考文献 3))</p> <p>3) Molecular Response to Hydroxyurea and Ropeginterferon Alfa-2b in the PROUD-PV Randomized Phase 3 Trial. Kiladjian J. et al. 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) (参考文献 4)</p>
	<p>臨床試験登録 ID</p>	<p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01949805</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>	<p>真性多血症</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p>2週間に1回皮下投与する。 1回あたり 100 μg 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 μg 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 μg 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減量する。</p>	
<p>試験成績の概要</p>	<p>欧州の 13 カ国の 48 の医療機関で 257 名の被験者が本剤投与群あるいはヒドロキシカルバミド投与群に無作為的に割り付けられた。被験者のうち 62%は細胞減少療法を過去に受けたことが無く、38%はヒドロキシカルバミドによる治療を受けたことがあり、19%が過去に血栓性イベントを経験していた。両治療群とも治療反応性に基づいた 10 段階の用量漸増が行われた (本剤投与群では 50-500μg を 2 週に 1</p>	

回、ヒドロキシカルバミド投与群では 250-3000 mg を 1 日 1 回投与した)。両群とも忍容性は良く、脱落率は 15%程度であった。脱落の主たる理由は、2 週に一度の通院頻度によるものだった。

抄録登録時点 (2016 年 8 月 4 日) では、ブラインドがかかった状態であったため、予備的な統合分析の結果に基づくと、45%の被験者が血液学的効果を示し、Hct 値は 48%から 42%へ、白血球数は $12 \times 10^9/L$ から $6 \times 10^9/L$ へ、血小板数は $530 \times 10^9/L$ から $260 \times 10^9/L$ へそれぞれ低下した。3 ヶ月以内に瀉血を必要とした割合は 86%から 6%へと減少した。JAK2 に関する分子遺伝学的効果 (分子遺伝学的部分寛解 (partial molecular response; PMR) + 分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response; CMR)) の達成率は 37%で、変異 JAK2 のアレルバーデンの平均値は 42.5%から 28.7%に低下した。

血液学的効果及び有害事象については、学会当日の発表時に提示された資料の公開版³⁾が存在するため、それを記載する。

投与開始 12 ヶ月時点での血液学的完全寛解 (Complete Hematological Response; CHR) の割合を以下に示す。

Mo 12 Response, n/N (%)	Ropeginterferon α -2b	Hydroxycarbamide	Treatment Difference, % (95% CI)
CHR			
・ ITT	53/123 (43.1)	57/125 (45.6)	-2.5 (-14.9 to 9.9)
・ PP	50/113 (44.3)	53/114 (46.5)	-2.2 (-15.2 to 10.7)
CHR with spleen normality†			
・ ITT	26/122 (21.3)	34/123 (27.6)	-6.3 (-17.1 to 4.4)

両群で有意差は認められず、本剤のヒドロキシカルバミドに対する非劣性が確認された。

特定の有害事象についてのまとめを以下に示す。

AE, %	Ropeginterferon α -2b (n=127)	Hydroxycarbamide (n=127)	P Value
Endocrine disorders	3.1	0.8	NS
Psychiatric disorders	1.6	0	NS
Cardiovascular disorders	3.1	1.6	NS
Tissue disorders	1.6	0	NS
AEs occurring in > 10% of pts in either arm			
Anemia	6.3	24.4	< 0.01
Leukopenia	8.7	21.3	< 0.01
Thrombocytopenia	15.0	28.3	< 0.01
Nausea	2.4	11.8	< 0.01
Fatigue	12.6	13.4	NS
Increased GGT	14.2	0.8	< 0.01

インターフェロン治療で懸念される内分泌系、神経系、皮膚、消化器系などの有害事象は両群で有意差は無かったが、貧血、白血球減少症、血小板減少症など造血障害は、ヒドロキシカルバミド群で優位に高かった。

有害事象に関する全般的な集計を以下に示す。

AE, %	Ropeginterferon α -2b (n=127)	Hydroxycarbamide (n=127)
Any AE	81.9	87.4
Treatment-related AE	59.6	75.6
Grade 3 AE	16.5 *	20.5†

	<p>*29 events in 21 pts. †45 events in 26 pts.</p> <p>12ヶ月時点での中止例の割合は、本剤群で16.5%、ヒドロキシカルバミド群では12.6%だった。</p> <p>ヒドロキシカルバミド群では、試験期間中に2例、フォローアップ期間中に3例の合計5例が二次性の発がんを生じた。一方、本剤群では認められなかった。</p>
<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>本邦では、真性多血症に対する標準的な治療は、瀉血及びまたはヒドロキシカルバミドが主体であるが、瀉血は身体的負担が大きく、ヒドロキシカルバミドは副作用の観点から、患者によっては適切な治療法とはいえない場合がある。一方、当該疾患に対する従来型のインターフェロンによる治療は海外では1980年代から有効性が示されてきたものの、頻回の注射による投与を必要とするほか、多くの副作用のために低用量での使用に限られることや投薬を中止せざるを得ない場合が少なくなく、長期に使用することは困難だった。一方、本剤の薬効成分であるRopeginterferon Alpha-2bは、遺伝子組換え技術によりN末端にプロリン残基を導入し、そのプロリン残基だけにポリエチレングリコールを付加した新規の次世代型のインターフェロンであり、海外の試験成績では、良好な忍容性と安全性プロファイルが示されている。また、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ことから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（該当する場合に記載する。）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本邦における真性多血症の患者数は、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。 ・既存の標準的治療法のうち、瀉血は身体的負担の大きく、主たる細胞減少療法であるヒドロキシカルバミド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抗がん剤のため二次発がんの懸念がある。一方、本剤は、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、本剤の投与を受けた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。 ・本剤は、対象疾病に対して海外で臨床試験が実施され、その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るため、開発企業に開発の意志及び計画があれば、日本での開発も可能と考えられる。 <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 での実	<input checked="" 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 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	実績の概要 (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>

PubMed で、“Ropeginterferon “or “AOP2014”を検索キーワード（検索日：2017年9月11日）として検索した結果、真性多血症患者において本剤の最大耐用量を確認することを目的とした試験に関する論文2件（参考文献5,6）を得た。

また、2016年の American Society of Hematology の年次大会および2017年の European Hematology Association の年次大会で、前出の試験に関する報告のほか、既存の他社のペグ化インターフェロン製剤と有効性と安全性の比較を行った報告が計4件（参考文献2,3,4,7）、並びに、ペン型プレフィルドシリンジを用いた自己投与を評価する PEN-PV 試験についての報告が1件（参考文献9）検索された。

これらの情報を基に、以下に臨床試験の概略を記載する。

<海外における臨床試験等>

1)

真性多血症患者におけるヒドロキシウレア（ヒドロキシカルバミド）に対する AOP2014（Ropeginterferon Alpha-2b）の有効性及び安全性を検証する無作為化非盲検多施設共同実薬対照並行群間第III相試験（PROUD-PV 試験，ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01949805）

目的：

主要目的

ヒドロキシカルバミド未治療及び現在治療中の真性多血症患者における治療反応性について、**Ropeginterferon Alpha-2b** のヒドロキシカルバミドに対する非劣性を実証する。

副次的目的

ヒドロキシカルバミドと対比して真性多血症患者における **Ropeginterferon Alpha-2b** に関する包括的な情報を提供するために、副次的評価項目を用いて、両治療群における有効性、安全性、QOL 及び JAK2 アレルバーデンの変化を解析する。

対象：ヒドロキシカルバミド未治療及び現在治療中の真性多血症患者，254 例（18 歳以上）

用法・用量：

AOP2014 (Ropeginterferon Alpha-2b)群

Ropeginterferon Alpha-2b を 2 週間に 1 回皮下投与した（投与期間 12 ヶ月まで）。

1 回あたり 100 μg 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（2 週間ごと）に 50 μg ずつ段階的に維持療法の用量まで増量した。1 回あたりの最大用量は 500 μg 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減量した。

ヒドロキシカルバミド群

ヒドロキシカルバミドを 1 日 1 回経口投与した（投与期間 12 ヶ月まで）。

1 回あたり 500 mg 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来院ごと（2 週間ごと）に 500 mg ずつ段階的に維持療法の用量まで増量した。なお、リスク、ベネフィット、患者の状態などにより適宜減量した。

低用量アスピリン

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：

Ropeginterferon Alpha-2b のヒドロキシカルバミドに対する非劣性が実証された。

JAK2 V617F のアレルバーデンは、ベースライン時に **Ropeginterferon Alpha-2b** 群とヒドロキシカルバミド群でそれぞれ 39.4%と 46.5%であったが、6 ヶ月時点でそれぞれ 29.1%と 25.8%，12 ヶ月時点でそれぞれ 13.8%と 33.2%であった。なお、12 ヶ月時点で分子遺伝学的完全奏効に達した症例は無く、分子遺伝学的部分奏効に達した症例の割合は **Ropeginterferon Alpha-2b** 群とヒドロキシカルバミド群でそれぞれ 40%と 25%であった。一部の被験（EECs）者の骨髄細胞を用いた骨髄 Clonogenic Assay では、Erythropoietin 非依存的に増殖可能な Endogenous Erythroid Colonies (EECs) の割合が、中央値で **Ropeginterferon Alpha-2b** により 64%，ヒドロキシカルバミドにより 25%低下した。さらに、クローン構成に関する試験では、**Ropeginterferon Alpha-2b** 群では治療後にすべての患者で **JAK2V617F** 変異コロニーの割合が大きく減少した（平均値で、ベースライン時は 96%，治療開始 12 ヶ月後は 46%）。が、ヒドロキシカルバミド群では治療後に 1 例のみで減少したが有意な現象ではなかった（平均値で、ベースライン時は 87%，治療開始 12 ヶ月後は 79%）。

安全性：

- 両群において、被験者の 10%を超えるグレード 3 以上の有害事象は認められなかった
- 12 ヶ月時点での中止例は、**Ropeginterferon α -2b** 群で 16.5%，ヒドロキシカルバミド群で 12.6% だった
- 有害事象により減量を要した被験者の割合は、**Ropeginterferon α -2b** 群で 25.2%，ヒドロキシカルバミド群で 51.2%だった
- ヒドロキシカルバミド群 127 例のうち 5 例で二次性の発がんが認められた（試験期間中に 2 例、フ

ローアップ期間中に 3 例)

- **Ropeginterferon α -2b** 群では二次性の発がんが認められなかった。

その他：

本試験に参加した被験者の一部は継続試験 (CONTI-PV 試験) に移行している。

(参考文献 2, 3, 4)

2)

真性多血症を治療するための **Pegylated Interferon Alpha 2b** の安全性試験 (PEGINVERA 試験, 非盲検多施設共同用量漸増第 I/II 相試験, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01193699)

目的：

治験薬 **Pegylated Interferon Alpha 2b** の最大耐容量 (maximum tolerated dose, MTD) を明らかにする。さらに、安全性および忍容性の評価を行い、有効性とバイオマーカーの変化に関する探索的解析を行う。

対象： ヒドロキシカルバミド未治療及び現在治療中の真性多血症患者, 25 例 (18 歳以上)

用法・用量：

第 I 相試験のステージ

Pegylated Interferon Alpha 2b を 2 週間に 1 回皮下投与する (投与期間 12 ヶ月まで)。

50 μ 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 2 週間ごとに段階的に次の Dose Level のコホートへの投与を開始した (Dose Levels: 50 μ g, 100 μ g, 150 μ g, 225 μ g, 300 μ g, 360 μ g, 450 μ g, 540 μ g)。なお、各コホートは 3 名ずつとし、MTD が明らかになるまで用量は各コホートの Dose Level を超えないようにし、MTD が明らかになった後は有効性と忍容性に基づいて増量を可能とし用量を決定した。

第 II 相試験のステージ

第 I 相試験のステージの 25 名に加えて新たに 26 名に対して **Pegylated Interferon Alpha 2b** を 2 週間に 1 回皮下投与した (投与期間 12 ヶ月まで)。50 μ 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 2 週間ごとに段階的に増量した (Dose Levels: 50 μ g, 100 μ g, 150 μ g, 225 μ g, 300 μ g, 360 μ g, 450 μ g, 540 μ g)。なお、用量の選択は忍容性よりもヘマトクリット値に基づく有効性によって決定した。

結果：

第 I 相試験のステージ (最大耐容量 (maximum tolerated dose, MTD))

設定した 8 用量 (Dose Levels) では用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity, DLT) が認められなかったため、**Pegylated Interferon Alpha 2b** の最大耐容量 (maximum tolerated dose, MTD) は、最大用量の 540 μ g とした。

第 II 相試験のステージ (有効性)

血液学的効果については、試験期間中の最大値で 90% (完全奏効 47%, 部分奏効 43%) で有効性が認められ、1 例に対しては効果が無く、4 例は最初の評価時 (10 週) 以前に投与を中止していた。分子遺伝学的効果については、試験期間中の最大値で、完全奏効 21%, 部分奏効 47%) で有効性が認められた。

安全性

CTCAE v3.0 に基づいて、総計 744 件の有害事象が認められ、うち 330 件が薬剤投与に基づくもの

と判断された。これらの有害事象は被験者 51 例のうち 45 例 (88%) で認められた。10 例 (20%) は有害事象が原因で投与中止に至った。有害事象は最初の 3 ヶ月間で非常に多く観察されたが、時間の経過とともに減少した。20%を超える被験者で観察された有害事象で疾患に関連するが被験薬に関連しないと考えられたものは、そう痒、関節痛、疲労、頭痛、下痢、インフルエンザ様症状及びめまいであった。10%を超える被験者で観察されたものは、鼻咽頭炎、鼻炎、悪心、食欲減退、発熱、筋肉痛、脱毛、悪寒、全般的身体の健康の悪化、注射部位反応、白血球減少症、血小板減少症、GGT 上昇、四肢の痛み、多汗症、寝汗であった。

16 例 (31%) で精神神経系の有害事象 (急性ストレス障害、攻撃性、無感情、うつ病、うつ症状、幻覚、不眠、無関心、気分変動、神経質、睡眠障害、ストレス、不安) が認められた。精神神経系の有害事象によって治療中止に至った被験者は 2 例 (4%) のみで、多くの症状 (70%) は軽度であった。77% の患者でこれらの症状は試験中に消失した。

インターフェロン- α による治療で高頻度に認められる自己免疫性甲状腺炎が 2 例で認められた。潜在性甲状腺機能亢進症が別の 1 例で認められた。抗甲状腺抗体 (anti-TG あるいは anti-TGO) が別の 4 例で認められた。甲状腺関連の有害事象によって治療中止に至った被験者は 2 例 (4%) だった。これらの被験者のうち何名かは、以前より存在した抗甲状腺抗体あるいは甲状腺炎の既往が試験中に状態の増悪に寄与したものと考えられた。

3 例で抗核抗体が認められたが、治療中止に至った被験者は 1 例 (2%) だった。関節リウマチ 2 例が認められた。

すべての薬剤に関連がある有害事象は、インターフェロン- α による治療で既知のものであり、投与中止に至らない限りは、用量調節や追加の補助的治療により管理が可能だった。

SAE の有無の被験者間で、投与量の平均値に差は無かった (それぞれ 252 μg と 254 μg)。

(参考文献 5, 6, 7)

3)

真性多血症患者の治療のために開発したペン型プレフィルドシリンジを用いた AOP2014 (Ropeginterferon Alpha-2b) の自己投与を評価する非盲検単群多施設共同第 III 相試験 (PEN-PV 試験, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02523638)

目的:

AOP2014 (Ropeginterferon Alpha-2b) の自己投与を以下の観点について質問票を用いて評価する。

- ・ 安全性および忍容性の評価: 有害事象, 検査値, 心電図 (ECG) による評価
- ・ 血液学的効果の評価: ヘマトクリット値, 白血球数, 血小板数, 脾臓サイズ
- ・ 自己投与の実現可能性の評価: ペンの自己投与のデバイスとしての適切性 (ハンドリングの容易さ, 安全性, 忍容性, 有効性)

対象: PROUD-PV 試験及びその継続試験 (CONTINUATION-PV) の被験者

用法・用量:

適切な血液学的効果*が得られることを目標とした用量を 2 週に 1 回皮下投与する。

* (ヘマトクリット <45%, 血小板数 <400 x 10⁹/L, 白血球数 <10 x 10⁹/L)

結果:

36 例の PV 患者がペン型デバイスによる自己投与の試験に参加した。平均年齢は 58.5 歳 (37-77 歳) で、23/36 (63.9%) が男性だった。15/36 (41.7%) がベースライン時の投与量が 500 μg で 26/36

(72.2%)が投与時にペンを2本使用し(用量 > 250 µg), 10/36 (27.8%)が1本を使用した(用量 ≤ 250 µg)だった。

試験開始後最初の観察時点の来院時では 29/36 (80.6 %)がペン型デバイスによる自己投与を問題なく完璧に実施できていることと、注入が完了しないうちにペンを早く抜いてしまわないことなどが確認された。2回目の観察時点の来院時では 33/36 (91.7%)が完璧に実施できていた、在宅自己投与を正しく実施するために追加の来院が必要だった被験者は5例(13.9%)だけだった。最終来院時までにはすべての被験者が自己投与を完璧にできる様になった。

大多数の被験者(32/36)は、ペン型デバイスの説明書の内容の明確さやわかりやすさとペン自体について高く評価した("very good"及び"good")。

血液学的なパラメータと脾臓サイズは、本試験の期間を通して変化は無く、レスポonderの割合は、試験期間全体を通じて維持された。このことは、今回のペン型デバイスの使用によって薬剤の効果に影響が無いことを示している。

47件の有害事象が報告されたが、そのうち19例は関連のあるものだった。多くは軽度から中等度のもので、SAEが1例だけ認められたが軽度の心房細動で投与との関連は無かった。ペンの使用に関連した有害事象が1件報告されたが、最初の在宅自己投与に先立って報告された軽度の神経質だった。投与に関連性がある四肢の痛みが1件、Grade 3のTEAEとして報告された。しかしながら、用量を減量した症例は無かった。

用いたペン型デバイスは、よく受け容れられ、使用に際して大きな問題となるような困難は認められなかった。被験薬は期待通りの有効性を示し、本デバイスを使用した投与によって生じた安全性の問題は無かった。また、本デバイスは個別の用量設定や自宅などでの自己投与など患者の利便性を可能とする。したがって、PV患者の長期治療においてアドヒアランスをサポートすることが期待される。

(参考文献 9)

4)

癌領域に関するNCCN診療ガイドライン、骨髄増殖性腫瘍, Version 2.2018, 2017年9月7日, PV-2 (NCCN Guidelines Version 2.2018, 真性多血症)

(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018 – September 7, 2017¹¹⁾

PV-2 (NCCN Guidelines Version 2.2018, Polycythemia Vera)

Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a 或いは Peginterferon alfa-2b は、細胞減少療法或いはヒドロキシウレア以外による細胞減少療法を必要とする若年患者及び妊娠患者に考慮される。

(参考文献 11)

<日本における臨床試験等*>

要望内容に関して、企業が実施した国内臨床試験はないが、「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」には、類縁疾患の本態性血小板血症 (Essential Thrombocythemia; ET) に関して、妊娠合併 ET に対するインターフェロン α (IFN α) による治療介入は流産を減らす可能性がある旨の記載がある¹²⁾。この根拠論文には、「後方

視的な検討においては、インターフェロン α (IFN α) が、胎児死亡を有意に減らすという報告がある。特に JAK2V617F 変異は流産をきたす独立した予後不良因子であり、IFN α で血小板数を減らすことにより合併症を回避できる可能性がある」旨の記載がある。¹³⁾

※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

なし。

(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

要望内容に関して、企業が実施した国内臨床試験はない。

(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>

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 (PV 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) は適切であると考えられる。

<要望用法・用量について>

既存のインターフェロン製剤では、海外と日本で用法用量が異なるものは無いため、本剤についても同様に海外での用法並びに用量が適応できるものとする。

<臨床的位置づけについて>

本邦における PV の薬物治療では、ヒドロキシカルバミドが使用可能であるが、ヒドロキシカルバミドは代謝拮抗剤分類される抗がん剤である。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。また、下腿潰瘍や粘膜症状、爪の変色などの副作用などの副作用が生じ、投薬量の減量や投与中止となる症例もある。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 α が第一選択薬として採用されており、ヒドロキシカルバミドに不応・不耐容の PV 患者および新規の PV 患者に対する第一選択薬として使用されるようになることが見込まれる。

その他に、ルキソリチニブが PV の治療で使用可能であるが、効能又は効果に基づく投与は「既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る」とされ、さらに効能又は効果に関連する使用上の注意では、(1) ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること、(2) 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行うこととされている。実際に、臨床試験での対象患者が(1) ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者、(2) 脾臓容積が 450cm³ 以上

の脾腫を有する患者であったため、ルキソリチニブは実臨床において脾腫大を有する患者の治療に対して用いられているケースが多いと想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外で実施済みの試験での用法用量に基づいて、日本人 PV 患者における本剤の安全性と有効性を検証する臨床試験の実施が望まれる。また、投与を受けた一部の患者で PK パラメータの測定を行う。

5. 備考

<その他>

1) 海外での承認審査状況 (AOP Orphan の HP の Press release ¹⁴⁾ より)

- ・ EMA は、PV の治療に対する Ropeginterferon alfa-2b の適用について中央審査方式による審査を 2017 年 2 月 23 日に開始した。
- ・ Ropeginterferon alfa-2b は、ポリエチレングリコールを特定のアミノ酸にのみに結合させた 2 週間に 1 回の投与が可能な新規のインターフェロンで、欧州と米国でオーファン指定を受けている。
- ・ PharmaEssentia Corporation は、本薬の米国における薬事承認取得のために、AOP の開発プログラムから得られたデータを米国 FDA に提出予定である。
- ・ 継続中の第 II 相試験 (PEGINVERA) では、患者は 5 年間に渡って Ropeginterferon alfa-2b を投与され、確固たる有効性と忍容性を示している。治療継続中の患者はすべて 1 ヶ月に 1 回の投与で治療を受けている。
- ・ 第 III 相試験 (PROUD-PV) の継続試験 (CONTINUATION-PV) において、長期投与に関するデータを収集中である。

2) 過去の本検討会議での類薬に関する「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価結果 ¹⁵⁾

平成 23 年 4 月 18 日に開催された第 7 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に関する専門作業班 (WG) の評価 (抗がん WG) (資料 3-5) が示された ¹⁵⁾。WG の評価結果に基づく、インターフェロンの臨床的位置づけは PV, ET とともに認めているものの、当時は、両疾患の治療における用法・用量が明確にされていなかったこと、並びに、対象患者が主に妊娠女性であることを考慮した場合、臨床試験の実施が困難と考えられることから、開発要請することは適切ではないとの判断が示された。

なお、今回の要望対象薬の Ropeginterferon Alfa-2b については、用法・用量が海外試験で検討済みである。

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) Gisslinger et al. Final Results from PROUD-PV a Randomized Controlled Phase 3 Trial Comparing Ropoginterferon 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>)
- 3) Gisslinger et al. Phase III PROUD-PV: Ropoginterferon α -2b Noninferior to Hydroxyurea in Polycythemia Vera. Clinical Care Options Sites
(<https://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Hematology%202016/MDS%20and%20MPNs/475.aspx> (要登録 (無料)))
- 4) Kiladjian J. 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>)
- 5) Gisslinger H et al. Ropoginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood. 2015 Oct 8;126(15):1762-9
- 6) 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
- 7) Gisslinger 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>)
- 8) 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
- 9) Gisslinger 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 0) John O. Mascarenhas 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 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018 – September 7, 2017, PV-2 (NCCN Guidelines Version 2.2018, Polycythemia Vera) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf (要登録 (無料))
- 1 2) 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)
- 1 3) Melillo L, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients : A report from the Italian registry. Am J Hematol. 2009 ; 84 (10): 636-40.
- 1 4) AOP Orphan Pharmaceuticals AG announces start of EMA marketing authorization application procedure for Ropoginterferon alfa-2b in Polycythemia Vera. AOP Orphan, Press release, 14.03.2017: (<http://www.aoporphan.com/en/news-media/press-release/aop-newscenter-detail-page/artikel/aop-orphan-pharmaceuticals-ag-announces-start-of-ema-marketing-authorization-application-procedure-for-ropeginterferon-alfa-2b-in-polycythemia-vera.html>)
- 1 5) 平成 23 年 4 月 18 日開催 第 7 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議, (資料 3 – 5) 医療上の必要性に関する専門作業班 (WG) の評価 (抗がん WG) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g-att/2r98520000018xf7.pdf>