

# 資料 4 - 8

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
ヒドロキシカルバミド  
真性多血症

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒドロキシカルバミド	
	販売名：ハイドレアカプセル 500mg	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	社団法人 日本血液学会	
要望内容	効能・効果	真性多血症
	用法・用量	ヒドロキシカルバミドとして、通常成人 1 日 500mg～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与する。寛解後の維持には 1 日 500mg～1,000mg 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、「真性多血症」は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であり、適応疾病の重篤性は「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」に該当すると判断した。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

欧州の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<p>悪性黒色腫、難治性の慢性骨髄性白血病並びに再発性、転移性又は手術不能な卵巣癌に対して、有意な腫瘍反応を示した。</p> <p>口唇を除く頭頸部の初期扁平上皮癌に対する局所療法として、放射線療法との併用療法に用いられる。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>細胞毒性薬剤の適正な取扱い及び廃棄の手順を考慮に入れること。これについてはいくつかのガイドラインが発表されている。</p> <p>皮膚曝露のリスクを最小限にするため、カプセルが入った瓶を取り扱うときは、常に不浸透性の手袋を着用する。カプセルを開けてはならない。潰れたカプセルや開いたカプセルには触れないようにすること。触れてしまった場合には直ちによく洗い流す。詳細な情報については後述の参考文献を参照のこと。</p> <p>小児における悪性黒色腫、難治性の慢性骨髄性白血病、卵巣癌及び頭頸部癌はまれであるため、投与方法は確立されていない。</p> <p>投与量は常に、患者の実際の体重又は理想体重のうち、少ない方に基づいて設定すること。</p> <p>他の骨髄抑制薬剤を併用する場合、用量調節が必要となることがある。</p> <p>血清尿酸値が上昇する場合があるので、尿酸排泄促進剤の用量調節が必要となることがある。</p> <p>固形腫瘍 間欠投与 80mg/kgを3日に1回経口投与する。 連続投与 20～30mg/kgを1日1回経口投与する。</p> <p>放射線照射との併用 頭頸部癌－80mg/kgを3日に1回経口投与する。 放射線照射を開始する7日以上前から投与を開始し、放射線治療の期間中も継続する。その後は患者の状態を十分に観察し、異常又は重度の反応が認められない限り投与を継続する。</p> <p>難治性の慢性骨髄性白血病 間欠投与の評価が終了するまでは、連続投与（20～30mg/kgを1日1回経口投与）が推奨される。</p>

	<p>抗腫瘍効果を判定するための適切な試験期間は6週間である。腫瘍サイズの縮小又は腫瘍増殖の抑制が認められている限り投与を継続する。白血球数が<math>2,500/\text{mm}^3</math>以下、又は血小板数が<math>100,000/\text{mm}^3</math>以下に減少した場合には治療を中断しなければならない。この場合、3日後に再検査を行い、許容範囲の数値に回復した際に治療を再開する。造血系の検査値は速やかに回復するので、通常必要となる中断回数は数回のみである。放射線治療との併用下で速やかな回復がみられない場合には、放射線治療も中断することがある。しかし、これまでに放射線照射の延期が必要となったことはまれであり、通常は推奨される線量及び手技により治療が継続されている。重度の貧血が発現した場合には、治療を中断せずに処置を行うこと。広範囲の放射線照射又は他の抗悪性腫瘍剤により造血低下が起こる場合があるので、広範囲の放射線治療又は他の細胞毒性薬剤による化学療法を受けてまもない患者においては、慎重に投与することを推奨する。</p> <p>放射線照射部位の粘膜炎症（粘膜炎）による疼痛又は不快感は、通常は局所麻酔薬、経口鎮痛薬等により管理する。炎症反応が重度の場合には、治療を一時中断することがある。極めて重度の場合には、更に放射線照射も一時延期することがある。しかし、これまでにこれらの治療の中止が必要となったことはまれである。</p> <p>併用療法により発現した悪心、嘔吐、食欲不振等の重度の胃部不快感は、通常は投与を一時中断することにより管理する。</p> <p>腎不全 腎排泄が排泄経路であるため、腎障害のある患者においては減量を考慮する（「使用上の注意」及び「臨床薬理」の項参照）。腎障害を有する患者においては、血液検査値を注意深くモニタリングすること。</p> <p>肝不全 肝障害を有する患者における用量調節に関して特別なガイダンスを支持するデータはない。肝障害を有する患者においては、血液検査値を注意深くモニタリングすること。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	真性多血症の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月9日現在）
備考	
2) 英国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	慢性骨髄性白血病、子宮頸癌に対する放射線療法との併用療法
用法・用量	成人 投与方法は連続又は間欠投与である。連続投与は、慢性骨髄性白血病

	<p>に特に適しており、一方、間欠投与は、骨髄に対する作用が減弱するので、子宮頸癌の管理により適している。</p> <p>放射線療法と併用するときは、7日前から投与を開始すること。放射線療法と併用する場合、必ずしも線量の調節を行う必要はない。</p> <p>抗腫瘍効果を判定するための適切な試験期間は6週間である。臨床的に著明な反応がみられた場合には、患者の状態を十分に観察し、異常又は重度の反応が認められない限り治療を継続することができる。白血球数が <math>2.5 \times 10^9/L</math> 以下、又は血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 以下に減少した場合には治療を中断しなければならない。</p> <p>連続投与： 20～30mg/kg を1日1回投与すること。投与量は患者の実際の体重又は理想体重のうち、少ない方に基づいて設定すること。頻回に血球数をモニターしながら治療を行うこと。</p> <p>間欠投与： 80mg/kg を3日に1回投与すること。間欠投与により白血球数減少の可能性は低下するが、白血球数が減少した場合には、1回以上中断すること。</p> <p>他の骨髄抑制薬剤との併用においては、用量調節が必要となることがある。</p> <p>小児 小児における罹患はまれであるため、投与方法は確立されていない。</p> <p>高齢者 高齢患者においては作用が増強する場合があるので、減量が必要となることがある。</p> <p>注：患者が望む場合、又はカプセルを飲み込めない場合には、カプセルの中身をコップの水に入れ、直ちに服用する。カプセルの中身を吸入したり、皮膚又は粘膜に触れさせないようにすること。カプセルの中身がこぼれたときは、直ちに拭き取ること。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	真性多血症の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月9日現在）。
備考	
3) 独国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（CML）、血栓塞栓症合併のリスクが高い本態性血小板血症又は真性多血症
用法・用量	治療は、経験豊富ながん専門医と血液専門医のみが実施すること。投与量は、実際の体重又は理想体重のうち、少ない方に基づいて設定す

	<p>ること。</p> <p>CML治療の場合、1日40mg/kgで投与を開始し、白血球数に応じて投与量を決定する。白血球数が<math>20 \times 10^9/L</math>を下回る場合、投与量を50%（1日20mg/kg）減量すること。その後、白血球数<math>5 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L</math>を維持できる投与量に個々で調節する。白血球数が<math>5 \times 10^9/L</math>以下になった場合は減量し、白血球数が<math>10 \times 10^9/L</math>以上に回復した場合に増量すること。</p> <p>白血球数が<math>2.5 \times 10^9/L</math>又は血小板数が<math>100 \times 10^9/L</math>を下回る場合は、正常値に完全に回復するまで治療を中止すること。</p> <p>抗腫瘍効果を判定するのに必要な期間は6週間である。疾患が明らかに進行している場合には治療を中止すること。臨床的に明らかな効果が認められる場合には、治療の継続が可能である。</p> <p>本態性血小板血症の場合、通常、1日15mg/kgで投与を開始し、血小板数が<math>600 \times 10^9/L</math>以下となるよう投与量を調節し、白血球数が<math>4 \times 10^9/L</math>以下となることを避ける。</p> <p><u>真性多血症の場合、1日15～20mg/kgで投与を開始する。ヘマトクリット値が45%以下、血小板数が<math>400 \times 10^9/L</math>になるよう投与量の調節を行うこと。多くの患者では、1日平均500～1,000mgの用量で投与が継続される。ヘマトクリット値と血小板数が十分にコントロールできている場合には、継続投与が可能である。</u></p> <p>小児 小児での罹患はまれであるため、用法・用量は現時点では確立していない。</p> <p>高齢者 高齢者では本剤に対する感受性が高い可能性があるため、より低用量で投与する必要がある可能性がある。</p> <p>肝又は腎機能低下患者 肝又は腎機能低下患者に対する推奨用量は明確になっていない（4.4項参照）。</p> <p>硬カプセルはそのまま飲み込み、口腔内で溶解しないこと。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2003年11月6日
備考	
4) 仏国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	慢性骨髄性白血病、 <u>真性多血症</u> 、本態性血小板血症、髄外造血による脾腫（Myeloid splenomegaly）、骨髄線維症
用法・用量	1日総投与量に応じて、1日当たり1～3回に分けて投与する。投与量

	<p>は実際の体重又は理想の体重のうち、低い方を考慮の上決定する。</p> <p>慢性骨髄性白血病：          導入療法：30～50mg/kg/24 時間          維持療法：15～30mg/kg/24 時間</p> <p>髓外造血による脾腫（Myeloid splenomegaly）：          5～15mg/kg/24 時間</p> <p>本態性血小板血症：          導入用量：15～30mg/kg/24 時間          維持用量：10～20mg/kg/24 時間</p> <p>真性多血症：  <u>導入用量：15～20mg/kg/24 時間</u>  <u>維持用量：10mg/kg/24 時間</u></p> <p>特に治療初期において、十分な利尿を得ること（4.4.項の「使用上の注意」参照）。硬カプセルを飲み込めない場合には、カプセルの中身をコップの水に溶かし、すぐに飲み込むこと（6.6 項参照）。不溶性の賦形剤が表面に残る。</p> <p>腎機能低下：          主に腎排泄されるため、腎機能が低下している患者においては、減量を考慮すること。血液学的パラメータの綿密なモニタリングが推奨される。</p> <p>肝機能低下：          肝機能低下患者への投与量調節に関する十分なデータは得られていない。血液学的パラメータの綿密なモニタリングが推奨される。</p> <p>小児：          現時点では、小児に対して特定の用量を推奨することはできない。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1974 年 1 月 15 日
備考	
5) 加国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	<p>口唇を除く頭頸部の初期扁平上皮癌に対して、放射線療法との併用療法に用いられる。</p> <p>悪性黒色腫及び難治性の慢性骨髄性白血病において、腫瘍反応が報告されている。</p>
用法・用量	小児における頭頸部癌はまれであるため、投与方法は確立されていない

	<p>い。</p> <p>腫瘍性疾患の治療における投与方法は、患者の実際の体重又は理想体重のうち、少ない方に基づいて設定すること。</p> <p>固形腫瘍</p> <p>間欠投与：80mg/kgを3日に1回経口投与する。</p> <p>間欠投与スケジュールは、1日1回の投与と比べ毒性（骨髄抑制等）が低いことが利点である。</p> <p>放射線照射との併用（頭頸部癌）：80mg/kgを3日に1回経口投与する。放射線照射を開始する7日以上前から投与を開始し、放射線治療期間中も継続する。その後は患者の状態を十分に観察し、異常又は重度の毒性が認められない限り投与を継続する。</p> <p>難治性の慢性骨髄性白血病</p> <p>連続投与</p> <p>20～30mg/kgを1日1回経口投与する。</p> <p>効果を判定するための適切な試験期間は6週間である。腫瘍サイズの縮小又は腫瘍増殖の抑制が認められた場合は、投与を継続する。白血球数が<math>2,500/\text{mm}^3</math>以下、又は血小板数が<math>100,000/\text{mm}^3</math>以下に減少した場合には治療を中断しなければならない。この場合、3日後に再検査を行い、許容範囲の数値に回復した際に治療を再開する。造血系の検査値は通常速やかに回復する。放射線治療との併用下で速やかな回復がみられない場合には、放射線治療も中断することがある。貧血は、重度であっても投与を中断することなく処置可能である。</p> <p>広範囲の放射線治療又は他の細胞毒性薬剤による化学療法を受けてまもない患者に対しては、慎重に投与すること（「警告」及び「有害事象」の項参照）。</p> <p>放射線照射部位の粘膜炎症（粘膜炎）による疼痛又は不快感は、通常は局所麻酔薬及び経口鎮痛薬等により管理する。炎症反応が重度の場合には、治療を一時中断することがある。極めて重度の場合には、更に放射線照射も一時延期することがある。</p> <p>併用療法により発現した悪心、嘔吐、食欲不振等の重度の胃部不快感は、通常は投与を一時中断することにより管理する。</p> <p>用量調節</p> <p>他の骨髄抑制薬剤との併用においては、用量調節が必要となることがある。</p> <p>腎不全：腎機能が低下している患者における用量調節に関して特別なガイダンスを支持するデータはない。腎排泄が排泄経路であるため、腎機能が低下している集団においては減量を考慮し、血液検査値を注</p>
--	--

	<p>意深くモニタリングすること。</p> <p>肝不全：肝機能が低下している患者における用量調節に関して特別なガイダンスを支持するデータはない。血液検査値を注意深くモニタリングすること。</p> <p>使用、取扱い及び廃棄上の注意</p> <p>患者が望む場合、又はカプセルを飲み込めない場合には、カプセルの中身をコップの水に入れ、直ちに服用する（「注意、患者への情報」の項参照）。カプセル内の賦形剤として用いられている一部の不活性成分は、溶解せず、水面に残ることがある。</p> <p>カプセルの中身を水に入れて服用する患者には、慎重な取り扱いを要する強力な薬剤である旨を注意喚起すること。脱カプセルする際は粉末を吸入しないようにする等、粉末が皮膚及び粘膜に触れないよう患者に警告すること。服用しない者には触れさせないこと。カプセル又はカプセルが入った瓶を取り扱うときは、曝露するリスクを軽減するため、使い捨ての手袋を着用すること。取り扱う者は、瓶又はカプセルに触れる前後に手を洗浄すること。</p> <p>粉末がこぼれた場合には、直ちに濡れた使い捨てタオルで拭き取り、空のカプセルと同様に、ビニール袋のような密閉容器に廃棄する。脱カプセル後のカプセルに子供やペットが近づかないようにすること。皮膚曝露のリスクを最小限にするため、カプセルが入った瓶を取り扱うときは、常に不浸透性の手袋を着用する。これは、解梱、点検、施設への輸送並びに薬剤の調製及び投与のような臨床現場、薬局、貯蔵室及び在宅看護における取り扱いを含む。</p> <p>抗悪性腫瘍剤の適正な取扱い及び廃棄の手順を考慮に入れること。これについてはいくつかのガイドラインが発表されている。ガイドライン中で推奨されている手順を全て行うことが必要である又は適切であるという一般的な同意は得られていない。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	真性多血症の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月9日現在）
備考	
6) 豪州 <sup>6)</sup>	
効能・効果	悪性黒色腫、難治性の慢性骨髄性白血病、再発性、転移性又は手術不能な卵巣癌に対して、著しい腫瘍反応を示した。
用法・用量	<p>小児における悪性黒色腫、難治性の慢性骨髄性白血病、卵巣癌及び頭頸部癌はまれであるため、投与方法は確立されていない。</p> <p>投与方法は、患者の実際の体重又は理想体重のうち、少ない方に基づ</p>



いて設定すること。注：患者が望む場合、又はカプセルを飲み込めない場合には、カプセルの中身をコップの水に入れ、直ちに服用する。カプセル内の賦形剤として用いられている一部の不活性成分は、溶解しないため水面に残ることがある。

カプセルの中身を水に入れて服用する患者には、慎重な取り扱いを要する強力な薬剤である旨を注意喚起すること。脱カプセルする際は粉末を吸入しないようにする等、粉末が皮膚及び粘膜に触れないよう患者に警告すること。服用しない者には触れさせないこと。カプセル又はカプセルが入った瓶を取り扱うときは、曝露するリスクを軽減するため、使い捨ての手袋を着用すること。取り扱う者は、瓶又はカプセルに触れる前後に手を洗淨すること。粉末がこぼれた場合には、直ちに濡れタオルで拭き取り、空のカプセルと同様に廃棄する。特に、脱カプセル後のカプセルに子供やペットが近づかないようにすること。他の骨髄抑制薬剤との併用においては、用量調節が必要となることがある。

#### 固形腫瘍

間欠投与－80mg/kgを3日に1回経口投与する。

連続投与－20～30mg/kgを1日1回経口投与する。

間欠投与を受けた患者において、これまでに毒性による完全な治療中止が必要となったことはまれであるため、間欠投与スケジュールは毒性が低いという利点がある。

放射線照射との併用療法（頭頸部癌）－80mg/kgを3日に1回経口投与する。

放射線照射を開始する7日以上前から投与を開始し、放射線治療の期間中も継続する。その後は患者の状態を十分に観察し、異常又は重度の反応が認められない限り投与を継続する。

放射線照射は、個別の治療状況に応じて適切と考えられる最大線量で行うこと。併用する場合、必ずしも線量調節を行う必要はない。

#### 難治性の慢性骨髄性白血病

間欠投与の評価が終了するまでは、連続投与（20～30mg/kgを1日1回経口投与）を推奨する。

抗腫瘍効果を判定するための適切な試験期間は6週間である。腫瘍サイズの縮小又は腫瘍増殖の抑制が認められた場合は、投与を継続する。白血球数が $2,500/\text{mm}^3$ 以下、又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以下に減少した場合には治療を中断しなければならない。この場合、3日後に再検査を行い、数値が著明に上昇し基準値に回復した際に治療を再開する。造血系の検査値は速やかに回復するので、通常必要となる中断

	<p>回数は数回のみである。放射線治療との併用下で速やかな回復がみられない場合には、放射線治療も中断することがある。しかし、これまでに放射線照射の延期が必要となったことはまれであり、通常は推奨される線量及び手技により治療が継続されている。貧血が生じた場合には、治療を中断せず全血輸血による処置を行う。広範囲の放射線照射又は他の抗悪性腫瘍剤により造血低下が起こる場合があるので、広範囲の放射線治療又は他の細胞毒性薬剤による化学療法を受けてまもない患者に対して、慎重に投与することを推奨する。</p> <p>放射線照射部位の粘膜炎症（粘膜炎）による疼痛又は不快感は、通常は局所麻酔薬及び経口鎮痛薬等により管理する。炎症反応が重度の場合には、治療を一時中断することがある。極めて重度の場合には、更に放射線治療も一時延期することがある。しかし、これまでにこれらの治療の中止が必要となったことはまれである。</p> <p>併用療法により発現した悪心、嘔吐、食欲不振等の重度の胃部不快感は、通常は投与を一時中断することにより管理する。これに加えて放射線照射の中断が必要となったことはまれである。</p> <p>腎不全 腎機能が低下している患者における用量調節に関して特別なガイダンスを支持するデータはない。腎排泄が排泄経路であるため、腎機能が低下している患者においては減量を考慮し、血液検査値を注意深くモニタリングすること。</p> <p>肝不全 肝機能が低下している患者における用量調節に関して特別なガイダンスを支持するデータはない。血液検査値を注意深くモニタリングすること。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	真性多血症の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月9日現在）
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Donovan PB, *et al.* Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea. Am J Hematol 1984; 17: 329-34<sup>7)</sup>

真性多血症 (Polycythemia Vera、以下、「PV」) 患者 118 例を対象として、ヒドロキシカルバミド (以下、「本薬」) の有用性を検討した臨床試験が実施された。

本薬の用法・用量は、開始用量として 30mg/kg/day を 1 週間投与し、以降は 15mg/kg/day を投与することと設定した。補助的に瀉血を行いながら、ヘマトクリット値 50%未満、血小板数 100 万/ $\mu$ L 未満を維持することとされた。なお、血球減少が認められた場合は減量し、また、ヘマトクリット値を適切にコントロールするために 5mg/kg/day ずつ増量し、用量を調節した。

有効性について、12 週時点において、投与開始時にヘマトクリット値が上昇したが、補助的な瀉血を未施行であった 21 例のうち 80%でヘマトクリット値の正常化が確認され、また、投与開始時の血小板数が 100 万/ $\mu$ L 以上であった 26 例のうち 88%で血小板数が 60 万/ $\mu$ L 未満に維持された。また、109 例における累積 1 年無イベント生存率<sup>注)</sup>は、未治療患者及び他の骨髄抑制薬による前治療歴がある患者でそれぞれ 73 及び 59%であった。

安全性について、109 例に発現した重篤な副作用は、血小板減少 12 例、白血球減少 8 例、貧血 5 例、発疹、消化器障害、発熱又は倦怠感 10 例であった。また、急性白血病及び血栓症がそれぞれ 2 例発症した。

注) 12 週以降にヘマトクリット値が 50%超となった場合、52 週間で 6 回以上の瀉血が必要となった場合、PV に関連する重大な合併症 (血栓症、白血病、がん又は死亡を含む) を発症した場合、又は副作用により本薬の投与中止が必要となった場合がイベントと定義された。

2) Najean Y, *et al.* Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. Blood 1997; 90: 3370-7<sup>8)</sup>

65 歳未満の PV 患者 292 例を対象として、本薬と放射性同位元素であり骨髄抑制を目的とした放射線治療薬として用いられる pipobroman (本邦未承認、以下、「<sup>32</sup>P」) の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験が実施された。登録された 292 例のうち、本薬群に 150 例、pipobroman 群に 142 例が割付けられた。

用法・用量は、寛解導入療法として、本薬 25mg/kg/day、<sup>32</sup>P 1.25mg/kg/day を完全寛解 (以下、「CR」) が得られるまで投与、維持療法として、本薬 10~15mg/kg/day、<sup>32</sup>P 0.4~0.7mg/kg/day を投与と設定された。なお、CR はヘマトクリット値が 50%未満、血小板数が 40 万/ $\mu$ L 未満と定義された。

有効性について、14 年時点における予測生存率は両群ともに約 70% (ログランク検定、 $p>0.3$ 、Wilcoxon 検定、 $p>0.2$ ) であった。血管合併症は本薬群で 26 例、<sup>32</sup>P 群で 14 例に認められ、14 年時点における発症率は両群で同程度であった。白血病は両群で 13 例に認められ、13 年時点における発症率は両群ともに約 10%であった (ログランク検定、 $p>0.3$ 、Wilcoxon 検定、 $p>0.3$ )。骨髄線維症への進行は本薬群で 26 例、<sup>32</sup>P 群で 3 例に認められた (ログラン

ク検定、 $p=0.03$ 、Wilcoxon 検定、 $p=0.01$ )。

安全性について、2年間の観察期間に認められた副作用は、本薬群 133 例及び  $^{32}\text{P}$  群 108 例でそれぞれ、胃痛又は下痢 9 例及び 19 例、膀胱炎 3 例及び 0 例、下肢潰瘍 12 例及び 1 例、胃炎 13 例及び 4 例、皮膚乾燥又は尋常性ざ瘡 10 例及び 5 例であった。また、固形癌は本薬群及び  $^{32}\text{P}$  群でそれぞれ 10 例及び 6 例に認められ、そのうち皮膚癌は 4 例及び 1 例に認められた。

### 3) Kiladjian JJ, *et al.* Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3907-13<sup>9)</sup>

当該公表文献において、上記の Najean, Y *et al.*が報告した臨床試験<sup>8)</sup>の最終解析結果(観察期間中央値：16.3 年)が報告されている。

有効性について、主要評価項目である全生存期間について、全症例では中央値 17.0 年 [95% 信頼区間 (以下、「CI」)：15.4 年, 19.4 年]、本薬群では中央値 20.3 年 [95%CI：16.4 年, 25.0 年]、 $^{32}\text{P}$  群では中央値 15.4 年 [95%CI：13.4 年, 17.0 年]であった(ログランク検定、 $p=0.008$ )。10 年時点における急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の累積発症率は本薬群では 6.6%、 $^{32}\text{P}$  群では 13.1%であった(Gray 検定、 $p=0.004$ )。10 年時点における骨髄線維症の累積発症率は本薬群では 12.6%、 $^{32}\text{P}$  群では 7.8%であった(Gray 検定、 $p=0.07$ )。血管合併症は両群で計 85 例に認められたが、累積発症率に両群間での統計学的な差は認められなかった(Gray 検定、 $p=0.61$ )

<日本における臨床試験等>

#### 1) 浦部晶夫他 骨髄増殖性疾患に対する Hydroxyurea の臨床的検討. *医学と薬学* 1990; 24: 1571-85<sup>10)</sup>

骨髄増殖性疾患に対する寛解導入における有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

本薬の用法・用量は 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与とされた。

登録された 33 例のうち、他の化学療法を併用した 1 例、投与後のデータ不足 1 例を除く 31 例(疾患の内訳：慢性骨髄性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia、以下、「CML」) 17 例、PV 9 例、本態性血小板血症(Essential Thrombocythemia、以下、「ET」) 4 例及び原発性骨髄線維症 1 例)について、臨床効果判定を行った。なお、PV について、CR は血液像が正常化し、脾腫が消失した場合、部分寛解(以下、「PR」)は血液像が改善又は脾腫が縮小した場合と定義された。

有効性について、本薬の PV に対する臨床効果(CR+PR)は 77.8% (7/9 例、CR 1 例、PR 6 例)であり、CR までの導入期間は 118 日であった。

安全性について、副作用は 9.1% (3/33 例)に発現し、その内訳は顔面潮紅、発疹及び色素沈着各 1 例であった。

2) 浦部晶夫他 Hydroxyurea の骨髄増殖性疾患に対する第Ⅲ相臨床試験成績. 医学と薬学 1991; 26: 399-408<sup>11)</sup>

CML、PV 及び ET 患者を対象として、寛解導入療法例では奏効率、維持療法例では延命効果及び急性転化の有無を主要な検討項目とした第Ⅲ相試験が実施された。

本薬の用法・用量については、寛解導入療法において 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与し、維持療法において、1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与するとされた。

登録された 467 例のうち、脱落例 113 例を除く 354 例（疾患の内訳：CML 265 例、PV 44 例及び ET 45 例）について寛解導入療法における臨床効果判定を行った。なお、PV について、寛解導入療法における CR は血液像が正常化し、脾腫が消失した場合、PR は血液像が改善又は脾腫が縮小した場合と定義された。また、維持療法が実施された 436 例のうち、脱落例 88 例を除く 348 例（疾患の内訳：CML 247 例、PV 57 例及び ET 44 例）について生存率の評価を行った。

有効性について、本薬の寛解導入療法における PV に対する臨床効果（CR+PR）は、100%（44/44 例、CR29 例、PR15 例）であり、CR までの平均導入期間は、61.9 日であった。また、本薬の維持療法における PV 患者の生存率（診断からの平均期間は 63.8 ヶ月）は 100%（57/57 例）であった。

安全性について、寛解導入療法では、副作用は 24/467 例（5.1%）に認められ、その内訳は悪心等の消化器症状 11 例、発疹・皮疹等の皮膚症状 9 例、色素沈着 2 例、舌のしびれ感及び脱毛各 1 例であり、また、臨床検査値異常は 10/467 例（2.1%）に認められ、その内訳はいずれも肝機能検査値異常であった。維持療法では、副作用は 13/436 例（3.0%）に認められ、その内訳は嘔気・胃部不快感等の消化器症状 6 例、発疹・皮疹 3 例、皮膚色素の沈着及び倦怠感各 2 例であり、また、臨床検査値異常は 2/436 例（0.5%）に認められ、その内訳はいずれも肝機能検査値異常であった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Finazzi G, *et al.* Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494-502<sup>12)</sup>

PV 又は ET 患者は、年齢及び血栓症の既往歴により低リスク又は高リスクに分類する。低リスクの PV に対しては瀉血によりヘマトクリット値を 45%未満に維持し、低用量アスピリンを投与する。瀉血不耐容、進行性の骨髄増殖（脾腫、白血球増多症又は血小板増多症）、又は血栓症リスクが高い場合は細胞減少治療が推奨され、本薬は全年齢層に対する細胞減少治療の一次治療である。

なお、多くのエビデンスでは白血病移行リスクは本薬に起因するものではないことが示されているが、白血病移行が骨髄増殖性疾患の自然経過の一部によるものか、治療の結果によ

るものかは議論がなされているところである。

2) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. J Clin Oncol 2011; 29: 573-82<sup>13)</sup>

60 歳以上、及び血栓症の既往歴のいずれか又は両方に該当する PV 又は ET 患者は高リスクと分類される。

PV 及び ET に対する現行の治療の目的は、血栓・出血合併症の予防である。PV 及び ET の全患者に対して、低用量アスピリンを投与すべきである。加えて、PV 患者に対しては、必要に応じて、瀉血によりヘマトクリットを 45% に維持する。

高リスク患者に対しては、血栓症のリスクを最小限にするために本薬（開始用量は 1 回 500mg を 1 日 2 回投与）も投与すべきである。本薬の用量は白血球数 2000/ $\mu$ L を下回らずに、血小板数を 40 万/ $\mu$ L 未満に維持するように調節される。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Wintrobe's Clinical Hematology: Lippincott Williams & Wilkins; 12th edition, Volume 2.<sup>14)</sup>

PV 治療の目的は、長期生存や合併症の減少をもたらす方法によって赤血球数を減少させることである。

本薬は、現在、PV の治療において最も広く使用される化学療法剤である。本薬は、PV において、赤血球数、白血球数及び血小板数をコントロールする効果は明確に立証されており、血栓性合併症は、瀉血による治療のみの患者よりも少ない。本薬投与後、白血球数及び血小板数は速やかに減少するが、赤血球数を減少させるために補助的に瀉血が必要になる場合もある。なお、好中球減少症又は血小板減少症は本薬の中止又は減量により速やかに回復する。

本薬による長期治療を行った患者における白血病の発症率は低く、瀉血のみを行った場合と同程度であるが、更なる調査が必要である。一方で、高齢の PV 患者を対象として、<sup>32</sup>P による初期治療後に、本薬による維持治療と無治療（瀉血は実施）を無作為に割り付けた臨床試験においては、本薬群で白血病の発症率が高かったことから、本薬は、少なくとも潜在的な白血病誘発性を有する可能性が示唆された。一般的に、本薬の開始用量は 500mg を 1 日 1 又は 2 回投与であり、臨床的な必要性に基づき用量を調節する。

2) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition.<sup>15)</sup>

血管合併症の発現、並びに骨髄線維症や急性白血病又は骨髄異形成への進行の増加が主要な死亡原因である。PV 患者は低リスクと高リスクに分類され、血栓症の既往及び 60 歳以上の患者が高リスクと定義される。高リスク患者に対しては、細胞減少性の薬剤による治療が選択される。

多血症患者に対する治療目的は、血球数の減少による症状改善、並びに血栓症又は出血リスクの低下であり、骨髄抑制薬が最も用いられる。

本薬は PV の治療で使用される最も一般的な骨髄抑制薬である。本薬は赤血球数、白血球数及び血小板数をコントロールする効果的な治療であり、歴史的対照（瀉血のみ）と比較して治療開始数年間における血栓症のリスクを減少させる。

本薬はアルキル化薬ではないため、他の骨髄抑制薬と比較して急性白血病への移行を誘発する可能性は低い。複数の研究において、本薬は急性白血病への移行リスクが高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、PV 患者 1,638 例が登録された観察研究においては、白血病又は骨髄異形成症候群への移行率の増加は示されなかった。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編

生命予後は良好な疾患であり、治療目標は合併する血栓症、出血の予防である。

高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙等の心血管病変のリスクファクターがある場合はその治療を行う。それに加え、男性で Ht 値 45% 未満、女性で 42% 未満を目標に瀉血療法を行う。

血小板が 150 万/ $\mu$ L 以上の場合やアスピリン投与が禁忌の場合を除き、低用量アスピリンを投与する。これに加え、60 歳以上又は血栓症の既往がある場合には本薬を用いて骨髄抑制療法を行う。

#### （４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Chronic Myeloproliferative Disorders.<sup>17)</sup>

PV に対する治療選択肢として、以下の内容が記載されている。

- 瀉血
- 本薬（±瀉血）
- インターフェロン  $\alpha$
- Chlorambucil 又はブスルファン：特に、インターフェロン  $\alpha$  又は本薬に不耐容な場合（70 歳以上の患者においてよく認められる）
- 低用量アスピリン（ $\leq 100$ mg/日）：大出血又は消化管潰瘍により禁忌でない場合

2) McMullin MF, *et al.* Guideline for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005; 130: 174-95<sup>18)</sup>

瀉血不耐容、症候性又は進行性の脾腫、体重減少や寝汗等の疾患進行を示す症状、若しくは血小板増多症のうちのいずれかを有している症例に対する細胞減少治療の選択肢として、以下の内容が記載されている（エビデンスレベルIV、グレードC）。

- 40 歳未満：一次治療はインターフェロン、二次治療は本薬又は anagrelide
- 40～75 歳：一次治療は本薬、二次治療はインターフェロン又は anagrelide
- 75 歳超：一次治療は本薬、二次治療は  $^{32}$ P 又は低用量ブスルファンの間欠投与

また、本薬について、以下の内容が記載されている。

Donovan PB *et al.*が報告した海外第Ⅱ相試験<sup>7)</sup>において、PVに対する本薬の有効性が示されており、当該試験成績を歴史的対照（瀉血のみ）と比較した結果、本薬は PV に対して有用であることが示唆された。

本薬により、PV の自然経過の一部である急性白血病への進行が増加するかについては、現時点で得られている公表文献からは結論が得られていない。

3) Barbui T, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasma: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761-70<sup>19)</sup>

PV に対する治療法として以下が記載されている。

全ての PV 患者は、瀉血によりヘマトクリット値を 45%に維持し、低用量アスピリンを使用すべきである。細胞減少治療は高リスク患者に適用される。瀉血不耐容又は高頻度に瀉血の実施が必要な場合、症候性又は進行性の脾腫や重症な疾患関連症状がある場合、血小板数が 150 万/ $\mu$ L を超える場合、並びに進行性の白血球増多症を有する場合のうち、いずれかに該当する症例に対して細胞減少治療が適用される。

本薬又はインターフェロン  $\alpha$  は、全年齢層の患者に対する細胞減少治療の一次治療であるが、本薬は、例えば 40 歳未満の患者に対しては注意して投与されるべきである。

心血管系事象のリスク因子のコントロールが良好な低リスク患者に対しては、細胞減少性薬剤適用とはならない。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦では、骨髄増殖性疾患を対象に実施された国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、CML、ET 及び PV に対する本薬の有効性が確認されたものの（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）、ブリストル・マイヤーズ株式会社は骨髄増殖性疾患の中で最も代表的な疾患である CML に対してのみ承認申請を行い、1992 年 7 月 3 日に承認を取得した。

### （2）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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国内臨床試験において PV 患者に対する本薬の有効性が報告されている。また、臨床研究グループによる調査結果において、本邦での臨床使用実態も報告されている<sup>20)</sup>。

なお、平成 19 年 9 月 21 日付の社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例中に『原則として、「ヒドロキシカルバミド」を「真性赤血球増多症、本態性血小板血症、慢性骨髄単球性白血病」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と規定されており、PV 患者に対する本薬投与は、本邦において医療保険上、償還が認められている。



また、企業見解によると、企業が実施した使用成績調査においても、PV 患者に対する臨床使用実態が確認されている。使用成績調査の概要は以下のとおりであった。

安全性解析対象症例 1,806 例のうち、PV 患者は 192 例であり、このうち 189 例について有効性に関する情報が得られている。PV 患者に対する本薬 1 日最大投与量は 500～2,000mg（平均：969mg）であり、その内訳は 500mg：56 例、1,000mg：100 例、1,500mg：28 例、2,000mg：8 例であった。

安全性について、全体の副作用発現率は 27.9%（503/1,806 例）であり、PV 患者における副作用発現率は 19.3%（37/192 例）であった。このうち、重篤な副作用は 79 例 109 件であり、使用理由別では CML 58 例 84 件、ET 9 例 9 件、PV 5 例 6 件等であった。PV 患者で発現した重篤な副作用の内訳は脳梗塞、貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少及び頭重感各 1 件であった。なお、PV 患者において、死亡に至った副作用の発現は認められなかった。

有効性について、主治医判定により算出した有効率（著明改善+改善）は PV 患者では 75.7%（143/189 例）であった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

PV に対する本薬の有効性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) Donovan PB *et al.*の報告<sup>7)</sup>では、PV 患者 118 例を対象として、本薬（開始用量 1 日 30mg/kg を 1 週間、それ以降は 1 日 15mg/kg）投与の有効性を検討した臨床試験において、12 週時点での血小板数 60 万/ $\mu$ L 未満の維持及びヘマトクリットの正常化が、それぞれ 88%（評価例数 26 例）及び 80%（評価例数 21 例）で確認された。また、109 例における累積 1 年無イベント生存率は未治療患者及び他の骨髄抑制薬による前治療歴がある患者でそれぞれ 73%及び 59%であった。
- 2) Najean, Y *et al.*の報告<sup>8)</sup>では、65 歳未満の PV 患者 292 例を対象とした本薬（開始用量 1 日 25mg/kg、維持用量 1 日 10～15mg/kg）と <sup>32</sup>P の無作為化比較試験において、14 年時点における予測生存率は両群ともに約 70%（ログランク検定、 $p>0.3$ 、Wilcoxon 検定、 $p>0.2$ ）であった。血管合併症は本薬群で 26 例、<sup>32</sup>P 群で 14 例に認められ、14 年時点における発症率は両群で同程度であった。白血病は両群で 13 例に認められ、13 年時点における発症率は両群ともに約 10%であった（ログランク検定、 $p>0.3$ 、Wilcoxon 検定、 $p>0.3$ ）。骨髄線維症への進行は本薬群で 23 例、<sup>32</sup>P 群で 3 例に認められた（ログランク検定、 $p=0.03$ 、Wilcoxon 検定、 $p=0.01$ ）。
- 3) Kiladjian JJ *et al.*の報告<sup>9)</sup>では、Najean, Y *et al.*が報告した臨床試験の最終解析結果（観察

期間中央値：16.3年）が報告された。主要評価項目である生存期間について、全症例では中央値は17年[95%信頼区間(以下、「CI」):15.4,19.4]、本薬群で20.3年[95%CI:16.4,25.0]、<sup>32</sup>P群で15.4年[95%CI:13.4,17.0]であった(ログランク検定、 $p=0.008$ )。10年時点における急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の累積発症率は本薬群では6.6%、<sup>32</sup>P群では13.1%であった(Gray検定、 $p=0.004$ )。10年時点における骨髄線維症の累積発症率は本薬群では12.6%、<sup>32</sup>P群では7.8%であった(Gray検定、 $p=0.07$ )。血管合併症は85例に認められたが、累積発症率に両群間での統計学的な差は認められなかった(Gray検定、 $p=0.61$ )。

以上より、海外臨床試験において、PV患者に対して、本薬投与による有効性が示されていると考える。また、当該海外臨床試験成績等に基づき、国内外の教科書及び海外の診療ガイドラインでは、本薬投与が高リスクのPVに対する一次治療として位置付けられている。

本邦においては、PV患者を含む骨髄増殖性疾患患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験が実施されている。当該試験における本薬の用法・用量は寛解導入量として1日500～2,000mgを1～3回に分けて経口投与し、維持量として1日500～1,000mgを1～2回に分けて経口投与することと設定されており、海外臨床試験、並びに独国及び仏国で承認されている用法・用量の範囲内であった。当該試験における寛解導入療法における臨床効果(完全寛解+部分寛解)100%(44/44例)であり、維持療法例における生存率(診断からの平均期間63.8ヶ月)は100%(57/57例)であった。なお、本邦における臨床使用実態として、使用成績調査に登録されたPV患者に対して、本薬は概ね国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で用いられ、一定の有効性が確認されている。

以上の国内臨床試験成績等より、日本人PV患者に対して、本薬投与の有効性が示されている。

検討会議は、以上の国内外の臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人の高リスクのPV患者に対して、本薬を1日500～2,000mgを1～3回に分けて経口投与し、寛解後の維持には1日500～1,000mgを1～2回に分けて経口投与する用法・用量の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

PVに対する本薬の安全性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した(「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

- 1) Donovan PB *et al.*の報告<sup>7)</sup>では、109例に発現した重篤な副作用は、血小板減少12例、白血球減少8例、貧血5例、発疹、消化器障害、発熱又は倦怠感10例であった。また、急

性白血病及び血栓症各 2 例が発現した。

- 2) Najean, Y *et al.*の報告<sup>8)</sup>では、2年間の観察期間に認められた副作用は、本薬群 133 例で胃痛又は下痢 9 例、膀胱炎 3 例、下肢潰瘍 12 例、胃炎 13 例、皮膚乾燥又は尋常性ざ瘡 10 例であった。また、固形癌は本薬群で 10 例に認められ、そのうち皮膚癌は 4 例に認められた。

以上より、海外臨床試験において認められた有害事象のうち、膀胱炎及び尋常性ざ瘡を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書でも注意喚起されている事象であった。なお、国内添付文書に未記載であった膀胱炎等の有害事象について、当該公表文献からは、発現例の詳細情報は得られなかったことから、本薬との関連性を評価することは困難であった。

本邦で実施された PV 患者を含む骨髄増殖性疾患患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において認められた副作用は、以下に示したとおり、いずれも国内添付文書にて注意喚起されている事象であった。

また、企業見解によると、本邦における使用実態として、使用成績調査に登録された PV 患者においても、国内臨床試験と概ね同様の用法・用量が用いられており、副作用発現率は 19.3% (37/192 例) であった。発現した副作用のうち、厚生労働省に報告した重篤な副作用は 5 例 6 件で、その内訳は脳梗塞、貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少及び頭重感各 1 件であった。脳梗塞については、未知の事象ではあるものの、原疾患や他の要因の影響も考えられること等の理由で注意喚起は不要と企業は判断している。

- 1) 国内第Ⅱ相試験における副作用発現率は 9.1% (3/33 例) で、発現した副作用の内訳は顔面潮紅、発疹及び色素沈着各 1 例であった（重篤例なし、副作用発現例の原疾患は不明）。
- 2) 国内第Ⅲ相試験において、寛解導入時の副作用発現率は 5.1% (24/467 例) で、発現した副作用の内訳は悪心等の消化器症状 11 例、発疹・皮疹等の皮膚症状 9 例、色素沈着 2 例、舌のしびれ感及び脱毛各 1 例であった。また、臨床検査値異常として、肝機能検査値異常が 10 例に認められた。維持療法時の副作用発現率は 3.0% (13/436 例) で、発現した副作用の内訳は嘔気・胃部不快感等の消化器症状 6 例、発疹・皮疹 3 例、皮膚色素の沈着及び倦怠感各 2 例であった。また、臨床検査値異常として、肝機能検査値異常は 2 例に認められた。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験において認められた有害事象のうち、膀胱炎及び尋常性ざ瘡を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である膀胱炎等の有害事象については、PV の適応を有する独国及び仏国を含む欧米等の添付文書で注意喚起されていなかった。また、当該公表文献からは発現例の詳細は不明であり、本薬との関連性を評価することは困難であったことから、企業が有す

る安全性情報も併せて検討した。その結果、複数の自発報告は確認されているものの、いずれの報告も原疾患や他の要因等による可能性も考えられたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

また、国内臨床試験や臨床使用実態において確認された副作用はいずれも国内添付文書にて注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

なお、本薬投与後の PV 患者における白血病の発症については、国際的な教科書では、本薬投与により急性白血病の発症率が上昇するとの報告がある一方で、関連性が示唆されない報告もある旨が記載されていることを踏まえると、現時点までに得られる情報からは、原疾患の進行による発症とも考えられ、本薬投与との関連性は不明であると考ええる。

したがって、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量、休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の高リスク PV 患者に対して、既承認の用法・用量と同一の本薬 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与、寛解後の維持には 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与し、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用法・用量は管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験において本薬の PV に対する有効性が示されており、当該試験成績等に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、高リスクの PV に対する一次治療として本薬の投与が推奨されている。また、本薬は独国及び仏国において、PV を適応として承認されている。

本邦においては、PV 患者が含まれた臨床試験が実施され、本薬の有効性が示されている。当該試験における本薬の用法・用量は、寛解導入量として 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与し、維持量として 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与することと設定されており、海外臨床試験、並びに独国及び仏国で承認されている用法・用量の範囲内であった。

以上の国内外の臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人の高リスクの PV 患者に対して、本薬を 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与し、寛解後の維持には 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与する用法・用量の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性については、海外臨床試験において認められた有害事象のうち、膀胱炎及び尋常性ざ瘡を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である膀胱炎等の有害事象については、企業が有する安全性情報も併せて検討を行ったが、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考

る。

また、国内臨床試験や臨床使用実態において確認された副作用はいずれも国内添付文書にて注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

したがって、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量、休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の高リスクの PV 患者に対して、既承認の用法・用量と同一の本薬 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与、寛解後の維持には 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与し、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用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、高リスクの PV に対して、本薬 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与、寛解後の維持には 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与し、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用法・用量の有用性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

真性多血症

#### 【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、高リスクの PV に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

なお、高リスク患者の定義については、年齢、血栓症の有無、原疾患の状況等により定められるものの、各臨床試験、並びに国内外の教科書や海外診療ガイドライン間で一律ではないことを踏まえ、造血器悪性腫瘍に十分な知識及び経験を有する医師により使用されるのであれば、高リスクに関する規定については、効能・効果に表記しないことで差し支えないと考える。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

### 【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

ヒドロキシカルバミドとして、通常成人 1 日 500mg～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与する。寛解後の維持には 1 日 500mg～1,000mg 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。

### 【設定の妥当性について】

海外臨床試験において本薬の PV に対する有用性が示されており、当該試験成績等に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、高リスクの PV に対する一次治療として本薬の投与が推奨されている。また、本薬は独国及び仏国において、PV に対する適応が承認されている。

国内臨床試験においては、海外臨床試験で有用性が示された用法・用量、並びに独国及び仏国の承認用法・用量の範囲内の用法・用量が設定され、一定の有効性が示されている。また、発現した副作用はいずれも国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

したがって、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量、休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の高リスクの PV 患者に対して、本薬 1 日 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与、寛解後の維持には 1 日 500～1,000mg を 1～2 回に分けて経口投与し、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用法・用量は管理可能であり、その有用性は医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

以上より、検討会議は、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドライン等を踏まえて、高リスクの PV に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

海外臨床試験、並びに本邦における臨床試験及び臨床使用実態で発現した有害事象は、国内添付文書で注意喚起されていない事象も含まれたが、現時点で得られた情報から本薬との関連性は明確ではなく、PV 患者への本薬投与の際に特別に注意を要するものではないと考えたことから、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、当該用法・用量は、既承認で設定された用法・用量と同一であることも踏まえると、

当該用法・用量に関して、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていると考える。  
したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

#### 10. 備考

なし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書
- 7) Donovan PB, *et al.* Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea. *Am J Hematol* 1984; 17: 329-34
- 8) Najean Y, *et al.* Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997; 90: 3370-7
- 9) Kiladjian JJ, *et al.* Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3907-13
- 10) 浦部晶夫 他. 骨髄増殖性疾患に対する Hydroxyurea の臨床的検討 *医学と薬学* 1990; 24: 1571-85
- 11) 浦部晶夫 他. Hydroxyurea の骨髄増殖性疾患に対する第Ⅲ相臨床試験成績 *医学と薬学* 1991; 26: 399-408
- 12) Finazzi G, *et al.* Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494-502
- 13) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 573-82
- 14) Wintrobe's Clinical Hematology: Lippincott Williams & Wilkins; 12th edition, Volume 2.

- 15) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition.
- 16) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編.
- 17) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Chronic Myeloproliferative Disorders.
- 18) McMullin MF, *et al.* Guideline for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005; 130: 174-95
- 19) Barbui T, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasma: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011; 29: 761-70
- 20) Dan K, *et al.* Clinical Features of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in Japan: Retrospective Analysis of a Nationwide Survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. Int J Hematol 2006; 83: 443-9