

# 資料 4 - 7

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  
本態性血小板血症

## 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	本態性血小板血症
	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、「本態性血小板血症」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。 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。 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）	本態性血小板血症の効能・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）	本態性血小板血症の効能・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）、 <u>血栓塞栓症合併</u> 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><u>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。</u></p> <p>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。</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、真性多血症、 <u>本態性血小板血症</u> 、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>髄外造血による脾腫（Myeloid splenomegaly）：          5～15mg/kg/24 時間</p> <p><u>本態性血小板血症：</u>  <u>導入用量：15～30mg/kg/24 時間</u>  <u>維持用量：10～20mg/kg/24 時間</u></p> <p>真性多血症：          導入用量：15～20mg/kg/24 時間          維持用量：10mg/kg/24 時間</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>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2,500/mm<sup>3</sup>以下、又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>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（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淨すること。</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）	本態性血小板血症の効能・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	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。 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。注：患者が望む場合、又はカプセルを飲み込めない



<p>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。</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。</p> <p><b>固形腫瘍</b></p> <p>間欠投与－80mg/kgを3日に1回経口投与する。</p> <p>連続投与－20～30mg/kgを1日1回経口投与する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>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。</p> <p><b>難治性の慢性骨髄性白血病</b></p> <p>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。</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、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</p>
--

	<p>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）	本態性血小板血症の効能・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) Cortelazzo S, *et al.* Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1132-6<sup>7)</sup>

血小板数 150 万/ $\mu$ L 以下であり、かつ血栓合併症について高リスクの本態性血小板血症 (Essential Thrombocythemia、以下、「ET」) 患者 114 例を対象として、ヒドロキシカルバミド (以下、「本薬」) 投与により血小板数を 60 万/ $\mu$ L 未満に維持することで血栓症発現率が減少するかを検討する無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

高リスク患者の定義は 60 歳以上、血栓の既往のいずれか又は両方を満たす患者とされた。登録された 114 例のうち、本薬群に 56 例、骨髄抑制治療未実施群 (コントロール群) に 58 例が無作為に割り付けられた。

用法・用量について、本薬の開始用量は 1 日 15mg/kg とされ、以降の用量は白血球数 4,000/ $\mu$ L を下回らずに、血小板数 60 万/ $\mu$ L 未満を維持するように調節することとされた。なお、動脈血栓症の既往のある患者に対する予防及び虚血症状のコントロールを目的として、50 例 (44%) にアスピリン 300mg/日、29 例 (25%) にチクロピジン 500mg/日が投与された。

追跡期間の中央値は 27 カ月 (範囲 : 本薬群 2.5~42 カ月、コントロール群 3.8~40 カ月) であった。本薬の投与日数の中央値 30 日 (範囲 : 16~60 日) において血小板数の中央値は 459,000/ $\mu$ L (範囲 285,000~628,000/ $\mu$ L) であり、ほぼ全例で 600,000/ $\mu$ L 未満を維持していた。

有効性について、血栓症を発症した症例は、本薬群では 2 例 (3.6%、脳卒中 1 例、心筋梗塞 1 例)、コントロール群では 14 例 (24%、脳卒中 1 例、一過性虚血性発作 5 例、末梢動脈塞栓 5 例、深部静脈血栓 1 例、表在性血栓性静脈炎 2 例) であり、血栓症の発症率は本薬群で統計学的に有意に低かった (Yates 補正  $\chi^2$  検定、 $p=0.003$ )。

安全性について、本薬投与による白血球減少 (4,000/ $\mu$ L 未満)、血小板減少、皮疹、胃刺激症状の発現は認められなかった。

2) Claire N, *et al.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Eng J Med* 2005; 353: 33-45<sup>8)</sup>

血栓又は出血事象について高リスクの ET 患者 809 例を対象として、本薬と血小板凝集抑制及び血小板数減少作用を有する anagrelide (本邦未承認) の有効性及び安全性を検討した無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

高リスク患者の定義は、①60 歳以上、②血小板数 100 万/ $\mu$ L 以上、③虚血、血栓又は塞栓の既往、④本態性血小板血症による出血、⑤治療を要する高血圧、⑥血糖降下剤の投与を要する糖尿病のいずれかを満たした患者とされた。登録された 809 例のうち、本薬群に 404 例、anagrelide 群に 405 例が割付けられた。

用法・用量について、本薬の開始用量は 1 日 500~1,000mg、anagrelide の開始用量は 1 回 500mg を 1 日 2 回とされ、以降の用法・用量は血小板数を 40 万/ $\mu$ L 未満に維持するように調節することとされた。また、全患者に対して、アスピリン 1 日 75mg (オーストラリアでは

100mg) が投与された。なお、アスピリン投与が禁忌の患者に対しては、代替薬が投与され、内訳は、ジピリダモール 13 例、クロピドグレル 4 例であった。

有効性について、主要評価項目は、無作為化時点から、動脈血栓症（心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作及び末梢動脈血栓症）、静脈血栓症（内臓静脈血栓症、深部静脈血栓症、及び肺塞栓）又は重篤な出血の発現までの期間、若しくは血栓症又は出血による死亡までの期間とされ、主要評価項目であるイベント発生までの期間について、本薬群に対する anagrelide 群のオッズ比は 1.57 [95%信頼区間（以下、「CI」）：1.04, 2.37] であり、本薬群でイベント発生までの期間が統計学的に有意に延長した（ログランク検定、 $p=0.03$ ）。また、骨髄線維症への進行、並びに骨髄異形成症候群又は急性白血病への進行について、本薬群に対する anagrelide 群のオッズ比は、それぞれ 2.92 [95%CI : 1.24, 6.86]（ログランク検定、 $p=0.01$ ）及び 0.67 [95%CI : 0.20, 2.33]（ログランク検定、統計学的な有意差なし）であった。

安全性について、副作用による脱落例は本薬群で 43 例、anagrelide 群で 88 例に認められた。また、有害事象の発現状況としては、本薬群及び anagrelide 群でそれぞれ、心不全 7 例及び 14 例、不整脈 4 例及び 8 例、動悸 7 例及び 63 例、その他の非血栓性心血管系事象 12 例及び 22 例、下痢 6 例及び 18 例、吐気又は嘔吐 12 例及び 16 例、消化管潰瘍又は胃食道炎 18 例及び 18 例、腹痛 1 例及び 9 例、過敏性腸症候群 0 例及び 5 例、炎症性腸疾患 2 例及び 2 例、その他の胃腸系事象 8 例及び 18 例、発疹 10 例及び 15 例、下肢潰瘍 20 例及び 9 例、口腔潰瘍 8 例及び 1 例、その他の皮膚系事象 16 例及び 7 例、鉄欠乏性貧血 4 例及び 10 例、その他の貧血 13 例及び 22 例、血小板減少又は好中球減少 8 例及び 5 例、その他の血液系事象 1 例及び 4 例、非心原性浮腫 5 例及び 25 例、頭痛 8 例及び 51 例、全身症状 12 例及び 41 例、糖尿病 10 例及び 3 例、末梢血管障害 11 例及び 11 例、小出血 42 例及び 50 例、非血液細胞癌 14 例及び 11 例であった。

<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>9)</sup>

骨髄増殖性疾患に対する寛解導入における有効性と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であった。

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、真性多血症（Polycythemia Vera、以下、「PV」）9 例、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、ET について、完全寛解（以下、「CR」）は血小板数が 40 万/ $\mu\text{L}$  以下になった場合、部分寛解（以下、「PR」）は血小板数が 40 万/ $\mu\text{L}$  から 100 万/ $\mu\text{L}$  以下になった場合と定義された。

有効性について、本薬の ET に対する臨床効果（CR+PR）は 100%（4/4 例、CR 1 例、PR 3 例）であり、CR までの導入期間は 110 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>10)</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、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であった。

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 : CML265 例、PV44 例及び ET45 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、ET について、寛解導入療法における CR は血小板数が 40 万/ $\mu$ L 以下になった場合、PR は血小板数が 40 万/ $\mu$ L から 100 万/ $\mu$ L 以下になっ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 : CML247 例、PV57 例及び ET44 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 ET に対する臨床効果 (CR+PR) は 95.6% (43/45 例、CR24 例、PR19 例) であり、CR までの平均導入期間は 52.6 日であった。また、本薬の維持療法における ET 患者の生存率 (診断からの平均期間は 37.8 カ月) は 95.5% (42/44 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>11)</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。

微少血管障害を有する低リスクの ET 患者に対しては低用量アスピリンが投与される。

血栓症又は大出血合併症の既往又は合併を有する場合、若しくは 60 歳を超える場合は、細胞減少治療が推奨される。本薬は、生命を脅かす血栓合併症を減少させる効果が証明された唯一の治療薬であることから、細胞減少治療が必要とされる PV 及び ET 患者に対する一次選

択肢である。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。また、インターフェロン $\alpha$ 及びanagrelideは、例えば、若年者や妊婦等の特別な臨床背景を有する患者、及び本薬抵抗性又は不耐容の患者に対して使用が考慮される。

2) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. J Clin Oncol 2011; 29: 573-82<sup>12)</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、低用量アスピリンが使用されるべきである。加えて、高リスク患者で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）も使用されるべきである。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>13)</sup>

ETに対する現行の治療は、生存率及び急性骨髄性白血病や二次性骨髄線維症への疾患進行率の改善には寄与しない。一方で、抗血小板薬剤（アスピリン等）及び細胞減少治療剤（本薬等）は、微小血管症状の軽減又は血栓出血合併症の予防目的で投与されている。一般的に、細胞減少治療は主に高リスク患者に対して適用され、低リスク患者に対しては保守的なアプローチが望ましい。

高リスク患者を対象とした大規模無作為化試験の結果、アスピリンとの併用下で、本薬はanagrelideと比較して動脈血栓症、大出血及び骨髄線維症への移行リスクを有意に低下させることが報告されたことから、高リスク患者に対して、細胞減少治療が必須であることが認識されており、近年、高リスク患者に対しては本薬と低用量アスピリン（81mg/day）の併用投与が行われている。なお、レトロスペクティブな検討から、血小板数の治療目標値は40万/ $\mu$ L未満に設定されている。

2) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition.<sup>14)</sup>

本薬は、治療を要するET患者に対して、一次治療として広く使用されており、無作為化比較試験において血栓症発症を減少させることが示された唯一の細胞減少治療剤である。

本薬の合併症は可逆的な骨髄抑制、並びに口腔粘膜又は下肢の潰瘍である。いくつかの臨床試験においては、本薬が投与されたET患者における急性白血病リスクの上昇が報告されている一方で、関連性が示されていない報告もある。現時点では本薬の単独使用と急性白血病

リスクとの関連は明確ではない。しかしながら、本薬によるわずかな急性白血病リスクがある可能性も否定できないことから、血栓合併症のリスク減少とのバランスを考慮して使用するべきである。

<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.<sup>15)</sup>

生命予後は良好であり、合併する血栓症、出血の予防が治療目標である。

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。60 歳以上又は血栓症の既往がある場合には本薬と低用量アスピリンを併用する。

#### (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>16)</sup>

ET 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。

- 無治療：合併症の進行がなく、無症候性、60 歳未満、血小板数 150 万/ $\mu$ L 未満の場合
- 本薬
- インターフェロン  $\alpha$  及び PEG 化インターフェロン  $\alpha$
- anagrelide

2) Harrison CN, *et al.* Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol 2010; 149: 352-75<sup>17)</sup>

ET に対する治療において、血栓合併症のリスクによって患者を分類すべきであり (エビデンスレベル II a、グレード B)、最も広く受け入れられているリスク分類において、高リスク患者は①60 歳超、②ET に関連した血栓症又は出血の既往歴、若しくは③血小板数 150 万/ $\mu$ L 超のうちのいずれかを有する患者とされている。

高リスク患者に対する一次治療として本薬とアスピリンの併用投与を実施すべきである (エビデンスレベル I b、グレード A)。

3) Barbui T, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasma: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. 2011; 29: 761-770<sup>18)</sup>

ET に対する治療法として以下が記載されている。

微小血管障害を有する ET 患者に対して一次化学療法として低用量アスピリンが推奨される。高リスク患者 (60 歳以上、又は血栓症の既往歴のいずれかに該当する患者) に対しては、細胞減少治療が適応となり、全年齢の患者に対して本薬が第一選択となるが、40 歳未満の患者に対しては、慎重に使用するべきである。

本薬に抵抗性・不耐容の患者に対する二次化学療法として anagrelide が推奨されるが、若年女性等の anagrelide による治療が禁忌の症例には、インターフェロン  $\alpha$  が試験的な治療として行われている。

未治療の低リスク症例において、加齢、主要な血栓症又は出血の発現、血小板数が 150 万/ $\mu$ L 以上に増加した結果、高リスクに分類されるようになった場合には、速やかに細胞減少治療を開始すべきである。

## 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 に対する本薬の有用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 ET 患者に対する本薬の有用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、本邦での本薬の ET 患者に対する臨床使用実態も報告されている<sup>19)</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「真性赤血球增多症、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、ET 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、ET 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、ET 患者は 283 例であり、このうち 273 例について有効性に関する情報が得られている。ET 患者に対する本薬 1 日最大投与量は 500～3,000mg（平均 963mg）であった。本薬 1 日の最大投与量が 500～2,000mg であった症例の割合は ET では 99%（281/283 例）であり、その内訳は 500mg：94 例、1,000mg：133 例、1,500mg：43 例、2,000mg：11 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、ET 患者における副作用発現率は 27.9%（79/283 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 CML58 例 84 件、ET9 例 9 件、PV5 例 6 件等であった。ET 患者で発現した重篤な副作用の内訳は貧血 3 件、脳梗塞、細気管支炎、間質性肺炎、好中球減少、白血球減少及び骨髄抑制各 1 件であった。なお、ET 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 ET 患者では 78.4%（214/273 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

ET 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) Cortelazzo S *et al.* の報告<sup>7)</sup> では、血栓症について高リスクの ET 患者 114 例を対象として、本薬（開始用量 1 日 15mg/kg）投与により血小板数を 60 万/ $\mu$ L 未満に維持することで血栓症発現率が減少するかを検討した第Ⅲ相無作為化比較試験において、血栓症を発現した症例は本薬群では 2/56 例（3.6%）、コントロール群では 14 例（24%）であった（Yates 補正  $\chi^2$  検定、 $p=0.003$ ）。
- 2) Claire N *et al.* の報告<sup>8)</sup> では、血栓又は出血事象について高リスクの ET 患者 809 例を対象として、本薬（開始用量は 1 日 500～1,000mg）と anagrelide の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相無作為化比較試験において、観察期間中央値 39 ヶ月時点における主要評価項目のイベント発現（無作為化時点から動脈血栓症、静脈血栓症又は重篤な出血の発現までの期間、若しくは血栓又は出血による死亡の発現までの期間）について、本薬群に対する anagrelide 群のオッズ比は 1.57 [95%CI : 1.04, 2.37]（ログランク検定、 $p=0.03$ ）であった。

以上より、海外臨床試験において、高リスクの ET 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 ET 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、ET 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（CR+PR）は 95.6%（43/45 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は 37.8 カ月）は 95.5%（42/44 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 ET 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 ET 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 ET 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

ET 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) Cortelazzo S *et al.* の報告<sup>7)</sup> では、本薬投与による白血球減少 (4,000/ $\mu$ L 未満)、血小板減少、皮疹、胃刺激症状の発現はなかった。
- 2) Claire N *et al.* の報告<sup>8)</sup> では、副作用による脱落例は本薬 43/404 例、anagrelide 群 88/405 例であった。また、有害事象の発現状況は本薬群では心不全 7 例、不整脈 4 例、動悸 7 例、その他の非血栓性心血管系事象 12 例、下痢 6 例、吐気又は嘔吐 12 例、消化管潰瘍又は胃食道炎 18 例、腹痛 1 例、炎症性腸疾患 2 例、その他の胃腸系事象 8 例、発疹 10 例、下肢潰瘍 20 例、口腔潰瘍 8 例、その他の皮膚系事象 16 例、鉄欠乏性貧血 4 例、その他の貧血 13 例、血小板減少又は好中球減少 8 例、その他の血液系事象 1 例、非心原性浮腫 5 例、頭痛 8 例、全身症状 12 例、糖尿病 10 例、末梢血管障害 11 例、小出血 42 例、非血液細胞癌 14 例であった。

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、心不全、不整脈、動悸、炎症性腸疾患、糖尿病及び末梢血管障害を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書にて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心不全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 ET 患者を含む骨髄増殖性疾患患者を対象とした国内第 II 相及び国内第 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 ET 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 27.9% (79/283 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 9 例 9 件で、その内訳は貧血 3 件、脳梗塞、細気管支炎、間質性肺炎、好中球減少、白血球

減少及び骨髄抑制各 1 件であった。脳梗塞及び細気管支炎については、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である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、心不全、不整脈、動悸、炎症性腸疾患、糖尿病及び末梢血管障害を除いて、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心不全等の有害事象については、ET の適応を有する独国及び仏国を含む欧米等の添付文書においても特段の注意喚起がなされていない。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示唆されたことから、現時点において本薬との関連性は不明であると考える。

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 ET 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、現時点で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、日本人の高リスクの ET 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 ET 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 ET 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、ET を適応として承認されている。

本邦においては、ET 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 ET 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、海外臨床試験において認められた有害事象のうち、心不全、不整脈、動悸、炎症性腸疾患、糖尿病及び末梢血管障害を除いて、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心不全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。

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 ET 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 ET 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・用量の有効性は、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）

本態性血小板血症

【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、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 ET 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（「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）ことから、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、血小板数、血栓症、出血の有無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 ET 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 ET 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、ET 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ET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）。

なお、国内外の教科書及び診療ガイドラインによると、低用量アスピリンとの併用での投与が推奨されているが、患者の状態により、低用量アスピリンが投与禁忌の場合や出血時は本剤単独での投与を継続する可能性があること、及び本薬は造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により使用されることから、用法・用量にアスピリンとの併用に関する内容を表記しないことで差し支えないと検討会議は判断した。

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ET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、ET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

### 1 1. 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) Cortelazzo S, *et al.* Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1132-6
- 8) Claire N, *et al.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Eng J Med* 2005; 353: 33-45
- 9) 浦部晶夫 他. 骨髓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
- 10) 浦部晶夫 他. Hydroxyurea の骨髓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
- 11) Finazzi G, *et al.* Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494-502
- 12) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 573-82
- 13) Wintrobe's Clinical Hematology: Lippincott Williams & Wilkins; 12th edition, Volume 2.
- 14) Williams Hematology: McGraw Hill; 8th Edition.
- 15) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編.
- 16) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Chronic Myeloproliferative Disorders
- 17) Harrison CN, *et al.* Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010; 149: 352-75
- 18) Barbui T, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasma: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. 2011; 29: 761-770
- 19) 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* 83: 443-449, 2006