

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-177
	成分名 (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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	真性多血症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<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] (特記事項等) 本剤の骨髄増殖性疾患患者を対象として行った国内第II相試験及び第III相試験において、慢性骨髄性白血病(CML)、本態性血小板血症(ET)及び真性多血症(PV)に対する有効性及び安全性の検討を行ったが、承認申請はCMLのみを対象に行い、ET及びPVに対する承認申請は実施しなかった。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上	1. 適応疾病の重篤性	

<p>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、分類した根拠について記載する。)</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>真性多血症(PV)は自然軽快例も報告されているが、15%の PV 患者では診断後約 10 年を経て、多血後線維化期の状態へ移行し、進行性の脾腫・白赤芽球症(leukoerythroblastosis)・涙滴状赤血球の出現・広範囲な骨髓線維化・赤血球量の正常ないし減少、化学療法抵抗性などを呈する。この病態になると予後不良となり、大部分の患者は約 3 年未満で死亡する。主な死因は、血栓症・造血器腫瘍への移行・その他の悪性疾患・出血・骨髓線維症などである。</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 type="checkbox"/> イ 欧米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>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>ドイツ、フランスにおいて、PV に対する承認を取得している。米国においては、PV に対する承認は取得していないものの、保険適応されている。Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology、Goodman & Gilman's Pharmacology 等においても本剤が PV に対する標準的治療として用いられる旨が記載されている。</p> <p>また、本邦においては、社会保険診療報酬支払基金による平成 19 年 9 月 21 日付の審査情報提供事例にて、薬理作用が同様と推定されるとの根拠により、本剤を PV、本態性血小板血症 (ET) 及び慢性骨髓単球性白血病に処方した場合、保険適用する旨公表されている。</p>
備考	

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. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での承認内容]

	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	(要望書からの変更なし) LITALIR 500 mg Hartkapseln (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.)
	効能・効果	(要望書からの変更なし) 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	(要望書からの変更なし) 治療は、経験豊富な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ること。 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 20x10 ⁹ /L 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 5-10x10 ⁹ /L が維持できる投与量に調節する。白血球数が 5x10 ⁹ /L 以下になった場合は本剤を減量し、白血球数が 10x10 ⁹ /L まで回復してから増量すること。 白血球数が 2.5x10 ⁹ /L 以下又は血小板数が 100x10 ⁹ /L 以下になった場合は、数値が完全に回復するまで投与を中止すること。 本剤の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。臨床的に明らかな反応が見られる場合には、治療の継続が可

		<p>能である。</p> <p>本態性血小板血症の場合、1日 15mg/kg で投与を開始し、白血球数が 4x10⁹/L 以下となることを避け、血小板数が 600x10⁹/L 以下となるよう投与量を調節する。</p> <p><u>真性多血症の場合、1日 15-20 mg/kg で投与を開始する。ヘマトクリットが 45%以下、血小板数が 400x10⁹/L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 500-1000 mg の維持用量となる。ヘマトクリット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 小児での罹患は稀であるため、投与方法は明確になっていない。</p> <p>高齢者 高齢者では本剤に対する反応性が明確でないため、より低用量の可能性はある。</p> <p>肝・腎機能低下患者 肝・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（Section 4.4 参照）。 カプセルはそのまま飲み込み、口中で溶解しないこと。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	<p>（要望書からの変更なし）</p> <p>HYDREA 500 mg, gélule (Bristol-Myers Squibb)</p>
	効能・効果	<p>（要望書からの変更なし）</p> <p>慢性骨髄性白血病、<u>真性多血症</u>、本態性血小板血症、骨髄性脾腫、骨髄線維症</p>
	用法・用量	<p>（要望書からの変更なし）</p> <p>本剤は1日の総投与量に応じて、1-3回に分けて投与する。投与量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 導入用量：30-50 mg/kg/24 時間 維持用量：15-30 mg/kg/24 時間</p> <p>骨髄性脾腫 5-15 mg/kg/24 時間</p>

		<p>本態性血小板血症 導入用量：15-30 mg/kg/24 時間 維持用量：10-20 mg/kg/24 時間</p> <p>真性多血症 <u>導入用量：15-20 mg/kg/24 時間</u> <u>維持用量：10 mg/kg/24 時間</u></p> <p>特に投与初期において、強い利尿が生じるので注意すること（section 4.4. Precautions 参照）。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あげ、すぐに飲み込むこと（section 6.6 参照）。不溶物が表面に残る。</p> <p>腎機能低下：本剤は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ーの定期的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ーの定期的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>	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
		米国	ガイドライ ン名
効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ			

該当国の標準的使用内容を記載する。		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		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>

要望書に記載されている検索方法により、再度海外公表論文の検索を行ったところ

(検索日：2011年12月2日)、追加文献1報が検索されたため、概略を下記に記載する。

<海外における臨床試験等>

(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.29:3907-3913, 2011 企業-i

上記文献(1)(2)の French Polycythemia Study Group による観察期間中央値 16.3 年での最終報告。全症例の生存期間中央値は 17 年、Hydroxyurea 群(HU 群)で 20.3 年、Pipobroman 群(Pi 群)で 15.4 年であり(P=0.008)、一般のポピュレーションとの比較でも有意な差がみられた。10 年、15 年、20 年での AML/MDS の累積発現率は HU 群でそれぞれ 6.6%、16.5%、24%で、Pi 群では 13%、34%、52%であった(P=0.004)。骨髄線維症の累積発現率は HU 群でそれぞれ 15%、24%、32%で、Pi 群では 5%、10%、21%であった(P=0.02)。この試験の結果、(1)真性多血症に対する従来の治療による生存期間は一般のポピュレーションよりも良好であること (2)AML/MDS への進行が一番の死亡原因であること (3)Pi は白血病誘発性があり、初回治療として適切ではないこと (4)真性多血症における自然経過を考慮する必要はあるものの、HU による AML/MDS への進行は過去の報告よりも多いことが示された。

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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>

(下記、要望書への追加事項)

- 4) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン
記載なし
- 5) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン
記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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

要望書に記載されている内容に、以下を追加する。

1) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績について

本邦では、骨髄増殖性疾患を対象に国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が実施された (要望書の 3. (1) <日本における臨床試験等>の項の浦部らの 2 文献^{要望-iii, iv}を参照)。これらの臨床試験成績を考慮し、CML と比較し ET、PV においても十分な有用性が確認されたものの、骨髄増殖性疾患の中でも最も代表的な疾患である CML に対して弊社は 1991 年 1 月に承認申請を行い、1992 年 7 月 3 日に承認を取得した。

2) 国内の製造販売後の使用状況について

本剤は、1992 年 7 月、慢性骨髄性白血病 (CML) を適応症とする承認を取得し、1992 年 7 月から 2002 年 7 月にかけて使用成績調査を含む市販後調査を実施した後、2002 年 10 月に再審査申請を行った。2007 年 3 月、承認拒否事由に該当しない旨の結果を受領し、本剤の有効性及び安全性が確認された。

使用成績調査における有効性については、安全性解析対象症例 1,806 例から適応外疾患への使用症例 614 例 (使用理由: 本態性血小板血症 283 例、真性赤血球増加症 192 例、血小板血症 36 例、骨髄増殖症候群 24 例、骨髄線維症 18 例、赤血球増加症 16 例、慢性骨髄性単球白血病 14 例、好中球性白血病 11 例等) が除外され、1,192 例が解析対象とされた。安全性については、調査票収集症例 1,807 例のうち、承認前使用 1 例を除外した 1,806 例が解析対象とされた (ハイドレア再審査報告書 2007 年 1 月 11 日)。

判定不能、不明・未記載を除く (著明改善+改善) / (著明改善+改善+やや改善+不変+悪化) により算出した有効率は、CML 80.0%(920/1150 例)、PV 75.7%(143/189 例)、ET 78.4%(214/273 例)であり、副作用発現率は、CML 29.4%(350/1192 例)、PV 19.3%(37/192 例)、ET 27.9%(79/283 例)であった。

使用成績調査における本剤の 1 日最大投与量は、CML: 500mg~4,000mg、PV: 500mg~2,000mg、ET: 500mg~3,000mg であった。1 日最大投与量の平均は、CML: 1,454mg、PV: 969mg、ET: 963mg であった。1 日の最大投与量が 500~2,000mg であった症例の割合は、CML: 94% (1120/1192 例、500mg 122 例、1,000mg 362 例、1,500mg 364 例、2,000mg 272 例)、PV: 100% (192/192 例、500mg 56 例、1,000mg 100 例、1,500mg 28 例、2,000mg 8 例)、ET: 99% (281/283 例、500mg 94 例、1,000mg 133 例、1,500mg 43 例、2,000mg 11 例) であり、総投与量(mg) / 実投与日数により

算出した平均 1 日投与量の各患者群での平均は、CML : 1,000mg、PV : 719mg、ET : 735mg であった。

使用成績調査症例において、厚生労働省に報告した重篤な副作用は 79 例 109 件であり、CML 58 例 84 件、ET 9 例 9 件、PV 5 例 6 件であった。副作用の内訳は、ET では貧血 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（症）、骨髄抑制各 1 件、PV では脳梗塞、貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少（症）、血小板減少（症）、頭重（感）各 1 件であった。器官別大分類では、赤血球障害、白血球・網内系障害、血小板・出血凝固障害に分類される事象が多く報告され、骨髄増殖性疾患の原疾患との関連性や、併用薬剤が副作用発現に影響を及ぼしたと考えられた。また、このうち未知・重篤な副作用は、脳梗塞（ET、PV で各 1 件）、細気管支炎（ET で 1 件）であった。これらの副作用については、再審査申請時、「使用上の注意」から予測できない副作用として、検討を行った。脳梗塞が発現した ET 例は、本剤投与開始 7 年 5 ヶ月後に脳梗塞（左半身感覚鈍麻）が発現し、CT にて小梗塞巣が確認された。本剤の投与を継続し、3 ヶ月後に軽快しており、担当医は、本剤との因果関係は不明と判定している。また、脳梗塞が発現した PV 例は、本剤を 4 年 3 ヶ月投与し、脳梗塞（しびれ、運動障害、知覚障害）が発現し、CT にて脳梗塞が確認された。本剤の投与を継続し、約 6 ヶ月後に軽快しており、担当医は、脳梗塞は、年齢を考えると本剤が原因か自然発症的なものかは不明とのコメントであった。脳梗塞が発現した症例 2 例ともに本剤の投与を継続し、軽快しており、本剤との関連が明確ではないことから、「使用上の注意」への反映は行わないとした。また、細気管支炎が発現した ET 例は、本剤投与 31 日後に発現し、抗生物質等の投与及び O₂ の投与を行い、25 日後に軽快しており、担当医は、抗生剤投与前の血液、喀痰培養は陰性で、ウイルス感染の可能性も疑っており、本剤による直接的な副作用かどうかは不明としていることから、本剤との関連が明確ではないため、「使用上の注意」への反映は行わないとした。

また、ET、PV の症例において、死亡に至った副作用の発現は見られなかった。

（6）上記の（1）から（5）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) CML、PV はともに同じ疾患群である慢性骨髄増殖性疾患に分類される。これらの病態生理学には赤血球、顆粒球、血小板などの 1 つあるいはそれ以上の系統の血液構成細胞の産生過剰を伴う、多分化能骨髄幹のクローン増殖が含まれる。欧米ではこれら疾患の慢性期の治療に本剤が中心的な薬剤として使用されている。また、本邦においては、社会保険診療報酬支払基金による平成 19 年 9 月 21 日付の審査情報提供事例にて、薬理作用が同様と推定されるとの根拠により、本剤を PV、ET 及び慢性骨髄単球性白血病に処方した場合、保険適用する旨公表されている。以上より、本剤の効能・効果は以下の設定が妥当と考えられる。

慢性骨髄性白血病、真性多血症

<要望用法・用量について>

1) 現在、ドイツとフランスにおいて PV 及び ET に対する承認を取得している。ドイツにおける用法・用量は、CML: 1 日 40 mg/kg、PV: 導入療法として 1 日 15~20 mg/kg、維持療法として 1 日 500~1,000mg、ET: 1 日 15 mg/kg である。フランスにおいては、CML: 導入療法として 1 日 30~50 mg/kg、維持療法として 1 日 15~30 mg/kg、PV: 導入療法として 1 日 15~20 mg/kg、維持療法として 1 日 10 mg/kg、ET: 導入療法として 1 日 15~30 mg/kg、維持療法として 1 日 10~20 mg/kg であり、独仏両国とも、CML と比べ PV、ET に対する用量は低く設定されている。

米国では、AHFS Drug Information (2009)において、本剤は PV に使用され、初期用量として 15~20mg/kg の連日投与、あるいは 1 日 30mg/kg を 1 週間投与後、1 日 15mg/kg の連日投与を行う場合もあるが、loading dose を行わない方が患者の初期療法に対する忍容性が向上した、との記載がある。患者により本剤に対する反応性が大きく異なるため、ヘマトクリット値及び血液学的忍容性により用量調節を行うこと、通常成人の PV 患者には、1 日 500mg~1g が適当であるが、瀉血と併用での本剤週 1 回 1.5~2g 投与で十分な患者がいる一方、1 日 1.5~2g 以上の用量が必要な患者がいる、との記載がある。

本邦にて実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相試験では、ET、PV に対しても CML と同じ用法・用量が設定された。第Ⅱ相試験では、1 日 500mg~2,000mg を 1~3 回に分けて経口投与、国内第Ⅲ相試験では、治療量として 1 日 500mg~2,000mg を 1~3 回に分けて経口投与、維持量として 1 日 500mg~1,000mg を 1~2 回に分けて経口投与された。また、再審査期間中に実施した使用成績調査においても、ET、PV に対しても、現在承認されている用法・用量の範囲内で投与されていた症例がほとんどであった。以上より、本剤の PV に対する用法・用量については、化学療法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・休薬がなされるのであれば、承認されている CML と同様の用法・用量で管理可能と判断されることから、本剤の用法・用量は以下の設定が妥当と考えられる。

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。

<臨床的位置づけについて>

本剤はドイツ、フランスにおいて、PV に対する承認を取得しており、米国においては、PV に対する承認は取得していないものの、保険適用されている状況である。また、Wintrobe's Clinical Hematology^{要望-vii、要望-viii}、Williams Hematology^{要望-ix、要望-x}、Goodman & Gilman's Pharmacology^{要望-xi}等における記載からも、本剤が PV に対する標準的治療として用いられていると思われる。

本邦にて行われた大規模調査において、真性赤血球増多症の患者 266 名のうち 49.6% に本剤が投与されており^{要望-xv}、本邦においても PV に対して本剤が汎用されている実状が伺える。本剤は PV に対する標準的な治療法の一つとなると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業-i Kiladjian JJ et al. Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. J.Clin.Oncol.29:3907-3913, 2011

参考資料 1 独国添付文書

参考資料 2 仏国添付文書

(以下、要望書に記載あり)

要望-vii Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. vol.2: 1352-1360, 2009

要望-viii Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. vol.2: 2031-2044, 2009

要望-ix Williams Hematology, 8th ed.1223-1236, 2010

要望-x Williams Hematology, 8th ed.1237-1247, 2010

要望-xi Goodman & Gilman's Pharmacology <IX. Chemotherapy of Neoplastic Diseases> Juvels

要望-xv 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; International Journal of Hematology 83(5):443-449,2006