

未承認薬・適応外薬の要望

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 type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	4 位 (全 7 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	本態性血小板血症
	用法・用量 (要望する用法・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)
「医療上の必要性	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)	

<p>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。)</p>	<p><input 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本態性血小板血症(ET)では、多くの症例は、長期間の血小板数増加にもかかわらず、良好な経過をたどるものの、長期的自然経過で、一部の症例は真性多血症 (PV)、前骨髄性白血病 (PML)、急性骨髄性白血病 (AML) に移行する。また、合併症としては血栓症および出血症状があり、予後を左右するため、これらの予防が治療戦略上重要である。ET 患者における血栓症のリスクは健常者の約 5 倍であり、ET 患者の主な死因は血栓塞栓症や重篤な出血である。</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 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ドイツ、フランスにおいて、ET に対する承認を取得している。米国においては、ET 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。New England Journal of Medicine 等の学術雑誌、Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology、Goodman & Gilman's Pharmacology 等においても本剤が ET 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、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。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1892 1380 1993"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>HYDREA (Bristol-Myers Squibb Company)</td> </tr> </table>		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)	HYDREA (Bristol-Myers Squibb Company)
	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)	HYDREA (Bristol-Myers Squibb Company)					

る。)	<p>効能・効果</p> <p>Significant tumor response to HYDREA (hydroxyurea capsules, USP) has been demonstrated in melanoma, resistant chronic myelocytic leukemia, and recurrent, meta-static, or inoperable carcinoma of the ovary.</p> <p>Hydroxyurea used concomitantly with irradiation therapy is intended for use in the local control of primary squamous cell (epidermoid) carcinomas of the head and neck, excluding the lip.</p>
	<p>用法・用量</p> <p>Because of the rarity of melanoma, resistant chronic myelocytic leukemia, carcinoma of the ovary, and carcinomas of the head and neck in pediatric patients, dosage regimens have not been established.</p> <p>All dosage should be based on the patient's actual or ideal weight, whichever is less. Concurrent use of HYDREA with other myelosuppressive agents may require adjustment of dosages.</p> <p>Resistant Chronic Myelocytic Leukemia</p> <p>Until the intermittent therapy regimen has been evaluated, CONTINUOUS therapy (20-30 mg/kg administered orally as a single dose daily) is recommended.</p> <p>An adequate trial period for determining the antineoplastic effectiveness of hydroxyurea is six weeks of therapy. When there is regression in tumor size or arrest in tumor growth, therapy should be continued indefinitely. Therapy should be interrupted if the white blood cell count drops below 2500/mm³, or the platelet count below 100,000/ mm³. In these cases, the counts should be reevaluated after</p>

			<p>three days, and therapy resumed when the counts return to acceptable levels. Since the hematopoietic rebound is prompt, it is usually necessary to omit only a few doses. If prompt rebound has not occurred during combined HYDREA and irradiation therapy, irradiation may also be interrupted.</p> <p>However, the need for postponement of irradiation has been rare; radiotherapy has usually been continued using the recommended dosage and technique. Severe anemia, if it occurs, should be corrected without interrupting hydroxyurea therapy. Because hematopoiesis may be compromised by extensive irradiation or by other antineoplastic agents, it is recommended that hydroxyurea be administered cautiously to patients who have recently received extensive radiation therapy or chemotherapy with other cytotoxic drugs.</p> <p>Pain or discomfort from inflammation of the mucous membranes at the irradiated site (mucositis) is usually controlled by measures such as topical anesthetics and orally administered analgesics. If the reaction is severe, hydroxyurea therapy may be temporarily interrupted; if it is extremely severe, irradiation dosage may, in addition, be temporarily postponed. However, it has rarely been necessary to terminate these therapies.</p> <p>Severe gastric distress, such as nausea, vomiting, and anorexia, resulting from combined therapy may usually be controlled by temporary interruption of hydroxyurea administration.</p>
--	--	--	--

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Hydrea 500 mg Hard Capsules (E. R. Squibb & Sons Limited)
		効能・効果	The treatment of chronic myeloid leukaemia. The treatment of cancer of the cervix in conjunction with radiotherapy.
		用法・用量	Adults Treatment regimens can be continuous or intermittent. The continuous regimen is particularly suitable for chronic myeloid leukaemia, while the intermittent regimen, with its diminished effect on the bone marrow, is more satisfactory for the management of cancer of the cervix. Hydrea should be started 7 days before concurrent irradiation therapy. If Hydrea is used concomitantly with radiotherapy, adjustment of radiation dosage is not usually necessary. An adequate trial period for determining the antineoplastic effect of Hydrea is six weeks. Where there is a significant clinical response therapy may be continued indefinitely, provided that the patient is kept under adequate observation and shows no unusual or severe reactions. Therapy should be interrupted if the white cell count drops below $2.5 \times 10^9/L$ or the platelet count below $100 \times 10^9/L$. Continuous therapy: Hydrea 20-30mg/kg should be given daily in single doses. Dosage should be based on the patient's actual or ideal weight, whichever is the less. Therapy should be monitored by repeat blood counts.

		<p>Intermittent therapy:</p> <p>Hydrea 80mg/kg in single doses should be given every third day. Using the intermittent regimes the likelihood of WBC depression is diminished, but if low counts are produced, 1 or more doses of Hydrea should be omitted.</p> <p>Concurrent use of Hydrea with other myelosuppressive agents may require adjustments of dosages.</p> <p>Children</p> <p>Because of the rarity of these conditions in children, dosage regimens have not been established.</p> <p>Elderly</p> <p>Elderly patients may be more sensitive to the effects of hydroxycarbamide, and may require a lower dosage regimen.</p> <p>NB: If the patient prefers, or is unable to swallow capsules, the contents of the capsules may be emptied into a glass of water and taken immediately. The contents of capsules should not be inhaled or allowed to come into contact with the skin or mucous membranes. Spillages must be wiped immediately.</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	LITALIR 500 mg Hartkapseln (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.)
	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

			<p>設定すること。</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$20 \times 10^9/L$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$5-10 \times 10^9/L$が維持できる投与量に調節する。白血球数が$5 \times 10^9/L$以下になった場合は本剤を減量し、白血球数が$10 \times 10^9/L$まで回復してから増量すること。</p> <p>白血球数が$2.5 \times 10^9/L$以下又は血小板数が$100 \times 10^9/L$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。</p> <p>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、治療の継続が可能である。</p> <p><u>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$4 \times 10^9/L$以下となることを避け、血小板数が$600 \times 10^9/L$以下となるよう投与量を調節する。</u></p> <p>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$400 \times 10^9/L$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。</p> <p>小児</p> <p>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</p> <p>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</p>
--	--	--	--

		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。
	備考	
仏国	販売名（企業名）	HYDREA 500 mg, gélule (Bristol-Myers Squibb)
	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> 、骨髄性脾腫、骨髄線維症
	用法・用量	<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><u>本態性血小板血症</u> <u>導入用量：15-30 mg/kg/24 時間</u> <u>維持用量：10-20 mg/kg/24 時間</u></p> <p>真性多血症 導入用量：15-20 mg/kg/24 時間 維持用量：10 mg/kg/24 時間</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け、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>

		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。
	備考	
加国	販売名（企業名）	HYDREA (Bristol-Myers Squibb Canada)
	効能・効果	<p>HYDREA (hydroxyurea) is indicated for concomitant use with irradiation therapy in the treatment of primary squamous cell (epidermoid) carcinomas of the head and neck, excluding the lip.</p> <p>Tumor responses to HYDREA have been reported in melanoma and resistant chronic myelocytic leukemia.</p>
	用法・用量	<p>Because of the rarity of carcinomas of the head and neck in children, dosage regimens have not been established.</p> <p>Dosage regimens in the treatment of the neoplastic diseases should be based on the patient's actual or ideal weight, whichever is less.</p> <p>Resistant Chronic Myelocytic Leukemia</p> <p>Continuous Therapy</p> <p>20 to 30 mg/kg administered orally as a single daily dose.</p> <p>An adequate trial period for determining the effectiveness of HYDREA is 6 weeks. When there is regression in tumor size or arrest in tumor growth, therapy should be continued indefinitely. Therapy should be interrupted if the white blood cell count drops below 2500/mm³, or the platelet count below 100,000/mm³. In these cases, the counts should be reevaluated after 3 days, and therapy resumed when the counts return to acceptable levels. Hematopoietic rebound is usually rapid. If rapid rebound has not occurred during combined HYDREA and irradiation therapy, irradiation may also be interrupted. Anemia, even if severe can be</p>

		<p>managed without interrupting HYDREA therapy.</p> <p>HYDREA should be administered cautiously to patients who have recently received extensive radiation therapy or chemotherapy with other cytotoxic drugs (see WARNINGS and ADVERSE EVENTS).</p> <p>Pain or discomfort from inflammation of the mucous membranes at the irradiated site (mucositis) is usually controlled by measures such as topical anesthetics and orally administered analgesics. If the reaction is severe, HYDREA therapy may be temporarily interrupted; if it is extremely severe, irradiation dosage may, in addition, be temporarily postponed.</p> <p>Severe gastric distress, such as nausea, vomiting, and anorexia, resulting from combined therapy may usually be controlled by interruption of HYDREA administration.</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	HYDREA (Bristol-Myers Squibb Australia Pty. Ltd.)
	効能・効果	Significant tumour response to Hydrea has been demonstrated in melanoma, resistant chronic myelocytic leukaemia, and□recurrent, metastatic, or inoperable carcinoma of the ovary.
	用法・用量	Because of the rarity of melanoma, resistant chronic myelocytic leukaemia, carcinoma of the ovary, and carcinomas of the head and neck in children, dosage regimens have not been established. All dosage should be based on the patient's actual or ideal weight, whichever is less. NOTE: If the patient prefers, or is unable to swallow capsules, the contents of the capsules may be emptied into a glass of water and taken immediately. Some inert material used

			<p>as a vehicle in the capsule may not dissolve, and may float to the surface.</p> <p>Patients who take the drug by emptying the contents of the capsule into water should be reminded that this is a potent medication that must be handled with care. Patients must be cautioned not to allow the powder to come in contact with the skin and mucous membranes, including avoidance of inhaling the powder when opening the capsules. People who are not taking Hydrea should not be exposed to it. To decrease the risk of exposure, wear disposable gloves when handling Hydrea, or bottles containing Hydrea. Anyone handling Hydrea should wash their hands before and after contact with the bottle or capsules. If the powder is spilled, it should be immediately wiped up with a damp towel and disposed of, as should the empty capsules. The medication, particularly the open capsules, should be kept away from children and pets.</p> <p>Concurrent use of hydroxyurea with other myelosuppressive agents may require adjustments of dosages.</p> <p>Resistant Chronic Myelocytic Leukaemia</p> <p>Until the intermittent therapy regimen has been evaluated, CONTINUOUS therapy (20 to 30mg/kg administered orally as a single dose daily) is recommended.</p> <p>An adequate trial period for determining the antineoplastic effectiveness of hydroxyurea is six weeks of therapy. When there is regression in tumour size or arrest in tumour growth, therapy should be continued indefinitely. Therapy should be interrupted if the white blood cell count drops below 2500/mm³, or the platelet count below 100,000/mm³. In these cases, the counts should be rechecked after three days, and therapy resumed when</p>
--	--	--	---

			<p>the counts rise significantly toward normal values. Since the haematopoietic rebound is prompt, it is usually necessary to omit only a few doses. If prompt rebound has not occurred during combination HYDREA and irradiation therapy, irradiation may also be interrupted. However, the need for postponement of irradiation has been rare; radiotherapy has usually been continued using the recommended dosage and technique.</p> <p>Anaemia, if it occurs, should be corrected with whole blood replacement, without interrupting hydroxyurea therapy. Because haematopoiesis may be compromised by extensive irradiation or by other antineoplastic agents, it is recommended that hydroxyurea be administered cautiously to patients who have recently received extensive radiation therapy or chemotherapy with other cytotoxic drugs.</p> <p>Pain or discomfort from inflammation of the mucous membranes at the irradiated site (mucositis) is usually controlled by measures such as topical anaesthetics and orally administered analgesics.</p> <p>If the reaction is severe, hydroxyurea therapy may be temporarily interrupted; if it is extremely severe, irradiation therapy may, in addition, be temporarily postponed. however, it has rarely been necessary to terminate these therapies.</p> <p>Severe gastric distress, such as nausea, vomiting, and anorexia, resulting from combined therapy may usually be controlled by temporary interruption of hydroxyurea administration; rarely has the additional interruption of irradiation been necessary.</p>
		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、 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<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	

	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>

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、海外公表論文の選定に当たっては、Medline data baseにて”hydroxyurea,essential thrombocythemia”を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を clinical trial として検索（検索日：2011年9月14日）した。その結果、本態性血小板血症では10件が検索され、その内訳は臨床試験が2件、奏効例等における基礎の解析が4件、二次発癌の報告が2件、臨床効果の評価法の報告が1件、治療開始のためのスコアリングシステムが1件であった。以上の中から臨床試験の論文の概略を記載する。

また、国内公表論文の選定に当たっては、医学中央雑誌刊行会にて”本態性血小板血症、hydroxyurea”を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を臨床試験として検索（検索日：2011年9月14日）した結果、真性多血症及び本態性血小板血症の両者を対象とした臨床試験報告が2件検索された。当該臨床試験報告は、本剤のCMLに対する承認申請を行った際、評価資料として提出している。これらの論文の概要を記載する。

<海外における臨床試験等>

(1) Claire N. et al: Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. N Engl.J.Med.353(1):33-45,2005¹

血栓症や出血などの血管系リスクを有する高リスク本態性血小板血症 809 例に対する hydroxyurea(0.5-1g daily) +aspirin と anagrelide(0.5mg 1日2回)+aspirin の第Ⅲ相無作為化比較試験。Primary endpoint は動脈血栓症（心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害、一過性脳虚血発作、末梢動脈血栓）や、静脈血栓症（深部静脈血栓、内臓静脈血栓、肺塞栓）、重篤な出血、血栓・出血による死亡のリスクである。観察期間中央値 39 ヶ月時点で、総合的な検討において anagrelide 群は hydroxyurea 群に比較して primary endpoint のリスクを有意に増加させていた（odds ratio,1.57;95%CI,1.04-2.37;P=0.03）。Anagrelide 群では動脈血栓症(P=0.004)、重篤な出血(P=0.008)、骨髄線維症への進行(P=0.01)の発現率が有意に高かった。静脈血栓塞栓症の発現率については有意に低かった(P=0.006)。Anagrelide 群では hydroxyurea 群に比べ、脱落例が多かった(P<0.001)。長期にわたる血小板数のコントロールが両群で同様に得られた。本態性血小板血症で血管系の高リスク症例に対し hydroxyurea+aspirin は anagrelide+aspirin よりも優れていたと結論されている。

(2) Cortelazzo S. et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia

and a high risk of thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 332(17):1132-6, 1995ⁱⁱ

本態性血小板血症の血栓症高リスク症例に対する hydroxyurea と非骨髄抑制性治療の無作為化比較試験。Hydroxyurea 投与により血小板数を 600,000/mm³未満に維持することにより本態性血小板血症の血栓症高リスク症例の血栓症発現率が減少するかどうかを検証した。合計 114 例（血小板数中央値 788,000/mm³;範囲 533,000-1240,000）が登録され、hydroxyurea 群（56 例, 15mg/kg/day）、非骨髄抑制治療群（58 例、コントロール群）に無作為に割り付けられた。97 例（85%）が 60 歳以上で、52 例（46%）が既に血栓症を合併していた。両群の追跡期間は中央値で 27 ヶ月であった。Hydroxyurea 群では投与日数中央値 30 日（範囲 16-60）の時点で血小板数中央値 459,000/mm³（範囲 285,000-628,000）とほぼ全例で 600,000 未満となっていた。長期にわたって奏効が認められ、頻回な用量調節の必要はなかった。毒性は無視できるものであり、4000/mm³を下回る白血球減少、血小板減少、皮疹、胃刺激症状の発現はなかった。Hydroxyurea 群で血栓症を発現した症例は 2 例（3.6%、脳卒中 1 例、心筋梗塞 1 例）であったのに対し、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）であった。20.4%の発現率の差は統計学的に有意であった（P=0.003）。Hydroxyurea は本態性血小板血症の血栓症高リスク症例における血栓症の予防に有効であったと結論されている。

<日本における臨床試験等>

(1) 浦部 晶夫ら 骨髄増殖性疾患に対する Hydroxyurea の臨床的検討; *医学と薬学* 24(6):1571-1585,1990ⁱⁱⁱ

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及び用法・用量の検討を目的とした臨床第 II 相試験において、hydroxyurea は 1 日 500~2,000mg を 1~3 回に分けて経口投与された。試験には 33 例が登録され、その内 31 例が臨床効果判定症例として取扱われた。疾患の内訳は CML 17 例、PV 9 例、ET 4 例及び PMF 1 例であった。臨床効果は、CML では完全寛解(CR)：白血球数 10,000/ μ L 以下になり、脾腫がふれなくなった場合、部分寛解(PR)：白血球数が投与前値の 50%以下になった場合、及び白血球数が 10,000/ μ L 以下になっても脾腫の存在した場合、PV では CR：血液像が正常化し、脾腫が消失した場合、PR：血液像が改善あるいは脾腫が縮小した場合、ET では CR：血小板数が 40×10^4 / μ L 以下になった場合、PR：血小板数が 40×10^4 から 100×10^4 / μ L 以下になった場合、と定義された。Hydroxyurea の臨床効果 (CR+PR) は、CML：82.4% (14/17、CR5 例、PR9 例)、PV：77.8% (7/9 例、CR1 例、PR6 例)、ET：100% (4/4 例、CR1 例、PR3 例) であり、CR までの平均導入期間は CML では 38.2 ± 45.9 日、PV では 118 日、ET では 110 日であった。副作用は 9.1% (3/33 例) に発現し、その内訳は顔面潮紅、発疹、色素沈着それぞれ 1 例ずつであり、重篤なものはなかった。

Hydroxyurea は骨髄増殖性疾患治療において、優れた寛解率と寛解維持効果を示し、

副作用も少ないことから極めて有用性の高い薬剤であると結論された。

(2) 浦部 晶夫ら 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 26(2):399-408,1991^{iv}

CML、PV 及び ET を対象とし、寛解導入療法例では奏効率について、維持療法例では延命効果と急性転化の有無を主要な検討項目とした臨床第 III 相試験において、治療量（寛解導入量）として hydroxyurea は 1 日 500~2,000mg を 1~3 回に分け、維持量として 1 日 500~1,000mg を 1~2 回に分けて経口投与された。試験には 467 例が登録され、その内 354 例が臨床効果判定症例として取扱われた。疾患の内訳は CML 265 例、PV 44 例及び ET 45 例であった。寛解導入療法における臨床効果は、CML では完全寛解(CR)：白血球数 10,000/ μ L 以下になり、脾腫が消失した場合、部分寛解(PR)：白血球数が投与前値の 50%以下になった場合、及び白血球数が 10,000/ μ L 以下になっても脾腫の存在した場合、PV では CR：血液像が正常化し、脾腫が消失した場合、PR：血液像が改善あるいは脾腫が縮小した場合、ET では CR：血小板数が 40×10^4 / μ L 以下になった場合、PR：血小板数が 40×10^4 から 100×10^4 / μ L 以下になった場合、と定義された。Hydroxyurea の臨床効果 (CR+PR) は、CML：90.2% (239/265 例、CR144 例、PR95 例)、PV：100% (44/44 例、CR29 例、PR15 例)、ET：95.6% (43/45 例、CR24 例、PR19 例) であり、CR までの平均導入期間は、CML では 63.4 ± 52.5 日、PV では 61.9 ± 57.9 日、ET では 52.6 ± 44.1 日であった。また、副作用は 467 例中 24 例(5.1%)に発現し、その内訳は発疹・皮疹などの皮膚症状 9 例、悪心などの消化器症状 11 例、その他 4 例であり、いずれも投与中止あるいは休薬などの処置により回復した。

臨床第 III 相試験における維持療法例では延命効果についても検討が行われた。維持療法例の 436 例中 348 例が臨床効果判定症例として取扱われた。疾患の内訳は CML 247 例、PV 57 例及び ET 44 例であった。生存率は CML：75.3% (186/247 例)、PV：100% (57/57 例)、ET：95.5% (42/44 例) であった。

CML、PV 及び ET を含む骨髄増殖性疾患に対する hydroxyurea の臨床効果及び延命効果は優れており、副作用が少ないことから本剤の有用性は高いものと考えられると結論された。

(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。なお、論文の選定に当たっては、Medline data base にて "essential thrombocythemia, hydroxyurea" を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を総説として検索 (検索日：2011 年 9 月 14 日) した結果、28 件が検索された。そのうち、雑誌の impact factor(Thomson Reuters)が 8.0 を超える文献 2 件を選択した。

1) Finazzi G et al. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Leukemia. 22(8):1494-502, 2008^v

真性多血症、本態性血小板血症の治療として hydroxyurea が血管系の合併症を予防

できることが示されているが、白血病への移行が憂慮されている。現在ではリスクに応じた治療が行われており、低リスクの真性多血症であれば瀉血と aspirin による治療が、高リスクであれば hydroxyurea などの化学療法が推奨される。低リスクの本態性血小板血症での推奨はないが、高リスクでは化学療法が推奨される。Interferone α や anagrelide は hydroxyurea に抵抗性、不耐容の場合のオプションである。

2) Tefferi A et al. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. Journal of Clinical Oncology. 29(5):573-82, 2011^{vi}

真性多血症、本態性血小板血症の多くの症例の予後は、正常例とほぼ同等であり、疾患による合併症は低用量 aspirin、瀉血、hydroxyurea の治療により十分にかつ安全にコントロールされている。現在の真性多血症、本態性血小板血症治療のゴールは血栓・出血の合併症の予防であり、ハイリスク症例では血栓症のリスクを最小限にするために、hydroxyurea（開始用量は 500mg の 1 日 2 回投与）を使用すべきである。

（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, 12th ed. vol.2: 1352-1360, 2031-2044, 2009^{vii viii}

<Part VII, Hematologic Malignancies, Section 3, Myeloproliferative Disorders>

・本態性血小板血症（Chapter 55, Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis, Treatment, p1356）

抗血小板薬（aspirin 等）や細胞減少療法剤（hydroxyurea 等）が微小血管症状の軽減または血栓性出血の合併症を防ぐ目的で投与されている。一般的に、細胞減少療法はすべての患者において有効ではなく、主に高リスクの患者への治療法であり、低リスクの疾患では従来のアプローチが望ましい。

High-Risk Disease: ET における高リスク疾患では細胞減少療法が必須である。一方、他の血小板減少薬の治療効果については疑わしい。hydroxyurea は忍容性が高く、動脈血栓症、重大な出血や線維形成の有意なリスク軽減に関与していた。したがって、高リスクの ET 患者では、hydroxyurea と低用量 aspirin(81mg/day)の併用療法が近年行われている治療法である。レトロスペクティブな試験から、血小板数の治療目標値は $<400,000/\mu l$ に設定される。hydroxyurea に不耐容の患者および妊娠時では、IFN- α が適切な代替療法となりうる。

2) Williams Hematology, 8th ed.1223-1236, 1237-1247, 2010^{ix x}

・本態性血小板血症（Chapter 87. Essential Thrombocythemia, Therapy, Choice of Cytoreductive Agent, p1243）

hydroxyurea は、1st-line の治療で広く使用され、無作為化試験において血栓症発現の抑制が証明された唯一の細胞減少療法剤である。本剤の合併症として、可逆的な骨髄抑制と口腔粘膜および下肢の潰瘍が挙げられる。現時点では、hydroxyurea による

急性白血病のリスク上昇はわずかと考えられるため、血栓性の合併症を減少させることを考慮すべきである。

anagrelide は細胞傷害性はなく白血病誘発はないと考えられるが、高リスク ET 患者での PT-1 無作為化試験では anagrelide+aspirin は、hydroxyurea+aspirin に対し劣性を示した。

PT-1 (hydroxyurea vs anagrelide) と Italian (hydroxyurea vs 細胞減少療法なし) の前向き試験との比較から、anagrelide は、血栓症の部分的な抑制効果を示すため、hydroxyurea に応もしくは不耐容の患者に対する 2nd-line として適当であることが示唆された。

3) Goodman & Gilman's Pharmacology < IX. Chemotherapy of Neoplastic Diseases > Juvels^{xi}

本態性血小板血症や鎌状赤血球疾患において、hydroxyurea は忍容性や骨髄抑制に応じて 15-30mg/kg/day の投与量で用いられる。投与量は末梢血の白血球数により調節される。悪性腫瘍においては効果を判定するために 6 週間投与される。結果が良好であれば投与を継続してもよいが、週一回の白血球数測定が推奨される。

Hydroxyurea は主に骨髄抑制性薬剤として CML、真性多血症、本態性血小板血症などの骨髄増殖性疾患に使われる。本態性血小板血症に対しては血小板数 150 万/mm³ 以上の場合や動脈または静脈塞栓の既往歴のある場合に選択肢となる。この疾患では血小板数を減少させることにより血栓のリスクを大幅に減少させるが、この効果は好中球や赤血球にも影響を与え、L-selectin の発現を減少させ、好中球による窒素酸化物の産生を増加させる。

4) Harrison's Online < Part Six: Oncology and Hematology > Section 2: Hematopoietic Disorders >^{xii}

本態性血小板血症では hydroxyurea+aspirin と anagrelide+aspirin の比較試験の結果を引用し、hydroxyurea の血栓症の予防効果が高いことが示されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版.^{xiii}

予後因子、治療法の項に以下の記載がある。

・本態性血小板血症：真性多血症と同様に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/ μ L 以上の場合や、aspirin 投与が禁忌の場合を除き、低用量 aspirin を投与する。60 歳以上または血栓症の既往があるときは hydroxyurea と低用量 aspirin を併用する。妊娠中や挙児希望者、あるいは 40 歳未満の場合は hydroxyurea に代えて IFN- α の使用を考慮する。

(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) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

記載なし（本態性血小板血症のガイドラインがない）。

2) National Cancer Institute Cancer Topics Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment(PDQ®)^{xiv}

・本態性血小板血症に対する治療オプションとして、

①無治療：合併症の進行がなく、無症候性、60歳未満、血小板数 $1,500 \times 10^9/L$ の場合

②Hydroxyurea

③Interferon α

④Anagrelide

が記載されている。

・血小板血症

1. Cortelazzo S et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 332 (17): 1132-6, 1995.

3) British Society for Haematology, Haematology Guidelines

・血小板血症

ハイリスク症例（60歳超、血小板数 $1500 \times 10^9/L$ 超、疾患に関連した血栓症/出血、のうちのいずれかを有する）に対して、ファーストライン治療として Hydroxyurea+Aspirin が推奨されている。

・血小板血症

1. Barosi, G. et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. Leukemia, 21, 277–280, 2007.

2. Christoforidou, A. et al. Hydroxyurea and anagrelide combination therapy in patients with chronic myeloproliferative diseases resistant or intolerant to monotherapy. Acta Haematologica, 120, 195–198, 2008

3. Cortelazzo, S. et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk thrombosis. New England Journal of Medicine, 332, 1132–1136, 1995

4. D’adda, M. et al. The combined use of hydroxyurea and anagrelide allows satisfactory hematologic control in patients with chronic myeloproliferative disorders and thrombocytosis: a report on 13 patients with poor tolerance to hydroxyurea monotherapy. Leukaemia & Lymphoma, 49, 2216–2218, 2008

5. Finazzi, G. et al. Efficacy and safety of hydroxyurea in patients with essential thrombocythemia. Pathologie-biologie, 49, 167–169, 2001

6. Finazzi, G. et al. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. Blood, 101, 3749, 2003

7. Harrison, C.N. et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*, 353, 33–45, 2005
8. Kiladjian, J.J. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 32, 417–421, 2006
9. Lanzkron, S. et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine*, 148, 939–955, 2008
10. Liebelt, E.L. et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth defects research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 80, 259–366, 2007
11. Najean, Y. et al. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*, 90, 3370–3377, 1997
12. Sterkers, Y. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 91, 616–622, 1998
13. Young, C.W. et al. Hydroxyurea-induced inhibition of deoxyribonucleotide synthesis: studies in intact cells. *Cancer Research*, 27, 526–534, 1967

<日本におけるガイドライン等>

現在のところ国内において本態性血小板血症に対する国内ガイドラインは公表されていない。

(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

医学中央雑誌刊行会データベースにおいて、“本態性血小板血症、hydroxyurea”を検索キーワードとして検索した結果（検索日：2011年9月14日）、**Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group**による全国調査を解析した文献1)を含む113件が検索された。これら113件中59件が症例報告、51件が治療総説、2件が施設における使用経験の報告、及び文献1)であった。文献1)に加え、本邦での臨床使用実態を表現するものとして、最近の治療総説の中から、新臨床腫瘍学においても記載されているリスク別治療法に関する文献3件を追加し、以下に概要を記載した。

1) 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.^{xv}

Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Groupにより行われた真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)の臨床的特徴、治療法及び予後を明らかにすることを目的とした全国調査の解析。647例（PV266例、ET381例）の調査票が回収され、解析された。診断時と観察期間中に認められた血栓症事象はそれぞれ PV で

15.4%、8.5%、ET で 17.6%、8.7%であった。これらの発現率は、欧米において同様の検討を行った報告（PV でそれぞれ 13～39%、10.3～25%； Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann.Intern.Med.* 123:656-664, 1995、 Elliott MA et al. *Br.J.Haematol.*128:275-290,2005、 ET でそれぞれ 15～25%、11～22.3%； Spivak JL et al. *Hematology*:200-224,2003、 Elliott MA et al. *Br.J.Haematol.* 128:275-290,2005、 Tefferi A et al. *Am.J.Med.*109:141-149,2000）に比べるとかなり低かった。脾腫は PV で 28.8%、ET で 10.8%のみに見られた。白血球アルカリホスファターゼ・スコアは PV の 46.2%のみで上昇を示していた。異常核型発生率は PV と ET のいずれも 10%未満であった。骨髄線維症への移行率は PV と ET のいずれも 2.6%であり、急性白血病は PV の 1.1%、ET の 2.9%で認められた。予後因子は PV では血栓症既往歴であり、ET では血栓症既往歴と年齢(60 歳以上)であった。PV、ET の治療として、抗血小板薬は PV の 35.4%、ET の 59.2%の症例に使われており、その中では aspirin が最も多く使われ（PV 症例の 24.5%、ET 症例の 42.6%）、続いて ticlopidine（それぞれ 7.3%、12.0%）、dipyridamole（それぞれ 2.2%、3.1%）の順であった。骨髄抑制薬は PV の 58.3%、ET の 65.1%の症例に使われており、その中では hydroxyurea が最も多く使われ（PV 症例の 49.6%、ET 症例の 48.6%）、続いて ranimustine（それぞれ 4.8%、12.5%）、busulfan（それぞれ 2.4%、1.4%）の順であった。Interferon は PV、ET それぞれの 1%のみで使われていた。

本調査により、PV と ET の日本人と欧米人症例間の臨床的差異を明確に実証できた。PV と ET の治療法に関しては hematologist の間で著しいばらつきがあることが明らかとなった。本調査の結果、日本人の PV、ET 症例に適したリスク分類に応じた治療指針を開発する必要性が示された。

2) 片山 直之ら 【骨髄増殖性腫瘍をめぐる最近の進歩】真性赤血球増加症、本態性血小板血症の病態解明とリスクに基づく治療；血液・腫瘍科 61(2):151-157,2010.^{xvi}

血栓症発症リスクに基づく治療として以下のように記載されている。

・本態性血小板血症

真性赤血球増加症と同様に喫煙、高血圧、高コレステロール血症など血栓症の危険因子を回避させる。白血病への移行のリスクを増加させることなく、血栓症と出血を予防する。血小板数を 40 万/ μ L 以下にすることを目標にする（Barosi G et al. *Blood.*113:4829,2009）。生命にかかわるような血栓症を併発したときは血小板のアフレシスも考慮する。

①低リスク：60 歳未満で血栓症の既往がない

→低用量アスピリンの投与を行う。JAK2 変異のない患者では経過観察だけで十分であるとの報告がある（Alvarez-Larran A et al. *Blood* 116(8):1205,2010）。

②高リスク：60 歳以上で血栓症の既往がある

→骨髄抑制化学療法と低用量アスピリンの投与を開始する。血小板数の目標は 40 万/ μ L 以下である。Hydroxyurea での治療が困難あるいは中止しなければならないと

きはインターフェロンへ移行するか、ブスルファンを併用する。血小板数が 30 万/ μL 以下になったところで治療は中止する。再発した場合はインターフェロンあるいはブスルファンを再開する。

3) 清水 隆之ら【血液疾患の病態と診断・治療】 本態性血小板血症; 医学と薬学 63(3):383-390,2010^{xvii}

本態性血小板血症(ET)に対する治療として以下のように記載されている。

ETの主な合併症は、血栓症および出血症状であり、予後を左右するので、これらの予防が治療戦略上、重要である。ETの血栓症のリスクは健常者の約5倍であり、予後不良因子として血栓症の既往、60歳以上、冠動脈疾患の危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙）が挙げられている（Cortelazzo S et al. J.Clin.Oncol.8:556,1990）。これらの血栓症のリスクにより層別化し、治療方針を決定する。

①低リスク群：60歳以下で血栓症の既往がなく、冠動脈疾患の危険因子がない
→血管運動性症状を有する症例では血小板機能抑制療法である少量アスピリン療法を行い、自覚症状を認めない症例では無治療経過観察を行う（Van Genderen PJ et al. Br.J.Haematol.97:179,1997）。

②高リスク群：61歳以上もしくは血栓症の既往があり、冠動脈疾患の危険因子がある
→血小板数抑制療法であるhydroxyurea(HU)の投与を行う。一般的には少量アスピリンとの併用が推奨される。Cortelazzoらの114例の無作為比較試験で、血栓症発症頻度は、HU投与群で1.6%/年、非投与群で10.7%/年と報告されている（Cortelazzo et al. N.Engl.J. Med.332:1132,1995）。

③中間リスク群：60歳以下で血栓症の既往がなく、冠動脈疾患の危険因子がある
→明確な治療指針はないが、冠動脈疾患の危険因子を改善させる治療を行い、HU投与は症例ごとに検討する。

出血の危険因子として、血小板数 150 万/ μL が挙げられるので、血小板数 150 万/ μL 以上の症例や、重篤な出血症状の既往のある症例では HU 投与を行う（Finazzi G et al. Leukemia.22:1494,2008）。一方で、HUはアルキル化剤や放射性同位元素³²Pの前治療を受けた症例において、二次性白血病への移行のリスクの増加が懸念されている（Sterkers Y et al. Blood.91:616,1998、Merlat A et al. Leukemia.13:250,1999）。しかし、HU単剤による白血病化のリスクは極めて低いと考えられている（Finazzi G et al. Br.J.Haematol. 110: 577,2000、Steensma DP et al. Acta Haematol.108:55,2002、Finazzi G et al.Blood.105: 2664, 2005、Dingli D et al. Leuk.Lymphoma.46:641,2005）。AMLへの移行を防ぐことは、血栓症や出血の予防と同様に ET の治療のポイントである。

4) 泉二 登志子 骨髄増殖性腫瘍の治療; 臨床血液 51(10):1428-1436,2010^{xviii}
PVとETに対する治療法が記載されている。具体的には、下記のリスク群に従って

治療するのがよい。すべての患者で瀉血と少量アスピリンは必要である。高リスクの患者には hydroxyurea を追加投与する。

①高リスク群：60歳以上、または血栓症の既往がある人

→瀉血+hydroxyurea+少量アスピリン

(若年者 (< 40歳) には代わりに IFN α を投与)

②中等度リスク群：60歳以下で、血栓症の既往がなく、心血管系のリスクを有する人*

(*：喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧)

→瀉血+少量アスピリン

③低リスク群：上記のいずれの条件ももたない人

→瀉血+少量アスピリン

・瀉血療法：Ht が 45%以下になるまで瀉血を繰り返し行い、これを維持するのが望ましい。瀉血は頭痛などの症状を改善するには有効であるが、白血球増加や皮膚搔痒感には有効でない。瀉血を繰り返すと鉄欠乏になり、小球性低色素性貧血になるが鉄剤は投与しない。Ht を 45%以下にするのが目標であるが、47%程度までであれば血栓症の発生率は高くない。一回の瀉血量は 200~400cc、老人では少量のほうが心血管系への負担が少ない。

・化学療法薬：高リスク群に適応で hydroxyurea が推奨される。hydroxyurea で血小板数を 40 万~45 万/ μ L 以下に抑制するのが血栓症のリスクを最小にするためには望ましい。hydroxyurea は 500~2,000mg/日投与とし、白血球は 3,000/ μ L 以下にならないようにする。白血球数を下げすぎないようにするため、瀉血を補助的に用いることも行う。hydroxyurea の副作用としては、大球性貧血や口腔内潰瘍や下腿潰瘍、皮膚がん発生が報告されている。hydroxyurea に対する不耐容または抵抗性が時にみられる。抵抗性とは、少なくとも 3ヶ月間 2,000mg 以上の hydroxyurea を投与しても血小板が 60 万/ μ L 以上である場合、白血球が 2,500/ μ L 以下であっても血小板が 40 万/ μ L 以上である場合、または hydroxyurea の量にかかわらず Hb が 10g/dL 以下の場合、下腿の潰瘍形成または粘膜皮膚症状、hydroxyurea に関連した発熱のいずれか一つでもある場合をいう。

(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、ET 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、本態性血小板血症

<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。本剤の ET に対する用法・用量については、海外では、CML より低く設定されているものの、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、ET に対する承認を取得しており、米国においては、ET 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、New England Journal of Medicine 等の学術雑誌、Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology、Goodman & Gilman's Pharmacology 等における記載からも、本剤が ET 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、本態性血小板血症の患者 381 名のうち 48.6% に本剤が投与されており^{xv}、本邦においても ET に対して本剤が汎用されている実状が伺える。本剤は ET 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) 要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- i Claire N. et al:Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. N Engl.J.Med.353(1):33-45,2005
- ii Cortelazzo S. et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. New England Journal of Medicine. 332(17):1132-6, 1995
- iii 浦部 晶夫ら 骨髄増殖性疾患に対する Hydroxyurea の臨床的検討; 医学と薬学 24(6):1571-1585,1990
- iv 浦部 晶夫ら 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 26(2):399-408,1991
- v Finazzi G et al. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Leukemia. 22(8):1494-502, 2008
- vi Tefferi A et al. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. Journal of Clinical Oncology. 29(5):573-82, 2011
- vii Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. vol.2: 1352-1360, 2009
- viii Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. vol.2: 2031-2044, 2009
- ix Williams Hematology, 8th ed.1223-1236, 2010
- x Williams Hematology, 8th ed.1237-1247, 2010
- xi Goodman & Gilman's Pharmacology < IX. Chemotherapy of Neoplastic Diseases >Juvels
- xii Harrison's Online < Part Six: Oncology and Hematology > Section 2: Hematopoietic Disorders >
- xiii 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版
- xiv National Cancer Institute Cancer Topics Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment(PDQ®)
- 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
- xvi 片山 直之ら 【骨髄増殖性腫瘍をめぐる最近の進歩】真性赤血球増加症、本態性血小板血症の病態解明とリスクに基づく治療; 血液・腫瘍科 61(2):151-157,2010.
- xvii 清水 隆之ら【血液疾患の病態と診断・治療】本態性血小板血症; 医学と薬学 63(3):383-390,2010
- xviii 泉二 登志子 骨髄増殖性腫瘍の治療; 臨床血液 51(10):1428-1436,2010