

ハイドレア®カプセル500mgに 「本態性血小板血症」「真性多血症」が 適応追加になりました。

ドクターコメント

東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授
黒川 峰夫 先生

ハイドレアは本態性血小板血症ならびに真性多血症に対する標準的な治療のひとつです。実際にわが国で行われた大規模調査では本態性血小板血症の患者381名のうち48.6%に、真性多血症の患者266名のうち49.6%に、本剤が投与されております(Dan K, et al.: Int J Hematol 83: 443-449, 2006)。これらの疾患の患者に適切で安全な医療を提供するという観点から、この度の公知申請による適応症の追加は非常に意義のあることです。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

劇薬, 処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ハイドレア®カプセル500mg

HYDREA® CAPSULES 500mg

(一般名: ヒドロキシカルバミド)

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

このたび、抗悪性腫瘍剤 ハイドレアカプセル500mg(一般名:ヒドロキシカルバミド)において、本態性血小板血症ならびに真性多血症に対する「効能又は効果」が追加承認されました。

弊社は、本剤の本態性血小板血症ならびに真性多血症の適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」*1で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、公知申請*2を行いました。

本申請は、検討会議にて取り纏められた公知申請への該当性に係る報告書(本態性血小板血症 http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-ll176.pdf、真性多血症 http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-ll177.pdf)に基づき、本剤の「本態性血小板血症」ならびに「真性多血症」に対して、以下の「効能又は効果」で2013年3月25日付けで承認されました。

今回変更された「警告」及び「効能又は効果」(色付き部分)

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【効能又は効果】

慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症

【用法及び用量】

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。

寛解

ヒドロキシカルバミド
1日500mg～2,000mgを
1～3回に分けて経口投与

ヒドロキシカルバミド
1日500mg～1,000mgを
1～2回に分けて経口投与

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。

【使用上の注意】(一部抜粋)

2. 重要な基本的注意

(4)本態性血小板血症、真性多血症に本剤を使用する際には、関連文献(「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」等)を熟読すること。

9. その他の注意

(2)真性多血症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。

(注釈)

*1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は、欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的として設置されたもの

*2 公知申請とは、医薬品(適応追加等)の承認申請に関して、その医薬品の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度

【効能又は効果】の妥当性

国内外の臨床試験成績、国内の臨床使用実態、なら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、高リスクの本態性血小板血症ならびに真性多血症に対する本剤の有用性が医学薬学上公知であると判断され、「本態性血小板血症」ならびに「真性多血症」が追加承認されました。

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、なら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判断されました。

【用法及び用量】の妥当性

海外臨床試験において本剤の「本態性血小板血症」ならびに「真性多血症」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「本態性血小板血症」ならびに「真性多血症」に対する一次治療として本剤の投与が推奨されています。また、本剤は独国及び仏国において、「本態性血小板血症」ならびに「真性多血症」に対する適応が承認されています。

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、ならびに独国及び仏国の承認用法・用量の範囲内の用法・用量（本剤既承認の用法・用量）が設定され、一定の有効性が示されています。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がないと認められました。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、本剤既承認の用法・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されました。

「本態性血小板血症」の適応追加で引用された臨床成績報告一覧は以下のとおりです。

- 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
- 2) Harrison CN, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Eng J Med* 2005; 353: 33-45
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Finazzi G and Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494-502
- 6) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 573-82
- 7) 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

「真性多血症」の適応追加で引用された臨床成績報告一覧は以下のとおりです。

- 1) Donovan PB, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea. *Am J Hematol* 1984; 17: 329-34
- 2) Najean Y and Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997; 90: 3370-7
- 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Finazzi G and Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494-502
- 7) Tefferi A and Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 573-82
- 8) 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

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

ハイドレア®カプセル500mg HYDREA®CAPSULES 500mg

商品名	和名	ハイドレアカプセル500mg	一般名	和名	ヒドロキシカルバミド
	洋名	HYDREA CAPSULES 500mg		洋名	Hydroxycarbamide
貯法	遮光・室温保存、長期保存する場合は高温をさけること。				
使用期限	3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）				
製造販売元	プリストル・マイヤーズ株式会社	日本標準商品分類番号	874229		
承認番号	20400AMY00227	国際誕生	1966年 3月		
薬価収載	1992年 8月	再審査結果	2007年 3月		
販売開始	1992年 8月	※効能追加	2013年 3月		

※※【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- （1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- （2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）


組成・性状

1. 組成

ハイドレアカプセル500mgは1カプセル中にヒドロキシカルバミド500mgを含有する。添加物として無水リン酸一水素ナトリウム、無水クエン酸、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物、また、カプセル本体にゼラチン、青色二号及び赤色三号を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	色	内容物
ハイドレアカプセル500mg	ボディ：帯紫赤色不透明 キャップ：帯青緑色不透明	白色の粉末

形状	サイズ	識別コード
	0号 硬カプセル	BMS 303

※※効能又は効果

慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症

用法及び用量

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。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）肝障害のある患者【代謝機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。】
- （2）腎障害のある患者【腎から排泄が遅れ、副作用が強くあらわれることがある。】
- （3）骨髄機能抑制のある患者【骨髄機能抑制を増悪させることがある。】
- （4）感染症を合併している患者【骨髄機能抑制により感染症を増悪させることがある。】
- （5）水痘患者【致命的な全身障害があらわれることがある。】

2. 重要な基本的注意

- （1）骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。
 - （2）感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - （3）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- ※※（4）本態性血小板血症、真性多血症に本剤を使用する際には、関連文獻（「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」¹⁾、²⁾等）を熟読すること。
- 1) 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：ヒドロキシカルバミド（本態性血小板血症）
 - 2) 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：ヒドロキシカルバミド（真性多血症）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

副作用の概要

承認時：425例

本剤の自覚的副作用症状の発現率は5.6%（24/425）であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%（10/425）、嘔気・嘔吐等の消化器症状が2.1%（9/425）であった。

本剤の臨床検査値異常の発現率は3.8%（16/425）であり、ALT（GPT）上昇1.9%（8/425）、AST（GOT）上昇0.9%（4/425）、Al-P上昇0.5%（2/425）、ビリルビン上昇0.2%（1/425）、クレアチニン上昇0.2%（1/425）であった。

使用成績調査：1,806例

副作用及び臨床検査値異常の発現率は27.9%（503/1,806）であり、主なものは血小板減少6.1%、白血球減少4.4%、貧血4.4%、ALT（GPT）上昇4.2%、AST（GOT）上昇3.7%、ヘモグロビン減少2.4%、赤血球減少1.7%、Al-P上昇1.5%等が認められた。

（1）重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制：汎血球減少（0.3%）、白血球減少（4.4%）、好中球減少（0.5%）、血小板減少（6.1%）、貧血（4.4%）（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎（0.2%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線写真で浸潤影等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 皮膚潰瘍（0.7%）：本剤を長期に投与した症例で皮膚潰瘍（下肢に好発する）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

種類	頻度	0.1～5%未満		0.1%未満	
		出血 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満	0.1%未満
血液		出血		巨赤芽球症	
消化器		下痢、腹痛、口内炎、食欲不振、胃炎、嘔気、嘔吐		便秘、胃痛、消化管潰瘍	
肝臓		ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇		黄疸	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇		排尿困難	
過敏症 ^{注2)}		発疹		尋麻疹	
皮膚		色素沈着、脱毛、紅斑、爪変色、掻痒		皮膚及び爪萎縮、鱗屑形成、紫色丘疹、皮膚乾燥、発汗減少	
精神神経系		頭痛、しびれ		眩暈、舌のしびれ感、眠気、幻覚、見当識障害、痙攣	
その他		発熱、倦怠感、浮腫、関節痛、筋肉痛		不快感、悪寒	

注1) 末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。【動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。】
- （2）授乳中の婦人には、授乳を中止させること。【ヒト母乳中へ移行することがある。】

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

9. その他の注意

- （1）本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。
- ※※（2）真性多血症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。
- （3）本剤と抗レトロウイルス剤、特にジダノシンとサンルブジンが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な肺炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

包装

ハイドレアカプセル500mg：100カプセル（PTP）

その他の詳細につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂にご留意下さい。

※※2013年3月改訂（第11版）
※2010年1月改訂

製造販売元 **プリストル・マイヤーズ株式会社**

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1

資料請求先：メディカル情報部 TEL.0120-093-507

HD/13-03/0002/15-02
2013年3月作成