

審査報告書

平成 25 年 2 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ハイドレアカプセル 500mg
[一 般 名]	ヒドロキシカルバミド
[申 請 者 名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 11 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 カプセル中にヒドロキシカルバミド 500mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 11 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告

平成 25 年 2 月 8 日

I. 申請品目

[販売名]	ハイドレアカプセル 500mg
[一般名]	ヒドロキシカルバミド
[申請者名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にヒドロキシカルバミド 500mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	慢性骨髄性白血病、 <u>本態性血小板血症、真性多血症</u> (下線部追加)
[申請時用法・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。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

米国、英国、カナダ及びオーストラリアにおいては、本態性血小板血症（以下、「ET」）及び真性多血症（以下、「PV」）に関するヒドロキシカルバミド（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていない。一方、フランスでは1997年12月に「真性多血症、本態性血小板血症」を効能・効果として、ドイツではドイツ規制当局からの要請に基づき、2003年11月に「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」を効能・効果として承認されている。

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、慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）、ET及びPVに対する本薬の有用性が確認されたものの、申請者は骨髄増殖性疾患の代表的疾患であるCMLに対してのみ承認申請を行い、1992年7月に承認を取得したが、ET及びPVについては承認申請には至っていない。しかしながら、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

平成24年10月3日に開催された、厚生労働省の「第13回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」）において、以下の①～④の内容から本薬のET及びPVに対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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）」及び「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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

① 海外臨床試験において、本薬の ET 及び PV に対する有効性が示されており、当該試験成

績に基づき、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及び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こと。

- ② 本薬は、ドイツ及びフランスにおいて、ET及びPVを適応として承認されていること。
- ③ 本邦においては、ET患者及び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おり、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、並びにドイツ及びフランスで承認されている用法・用量の範囲内であったこと。
- ④ 以下の内容を踏まえると、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患者及び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こと。
 - ET患者及びPV患者を対象とした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、並びに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。また、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結果、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考えること。
 - 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こと。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成24年10月31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「本態性血小板血症」及び「真性多血症」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第11号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たに注意喚起を設定する必要はないと判断した。

なお、PVの効能・効果の表記については、以下の理由から、「真性赤血球増加症」（造血器腫瘍取扱い規約 第1版（金原出版、2010年））ではなく、「真性多血症」と表記することで差し支えないと判断した。

- PVに対する適応を有する既承認薬の効能・効果の表記は、いずれも「真性多血症」であること。
- 現時点では、「真性多血症」との表記が使用される機会が多く、医療現場において広く認識されていると考えること。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第11号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成24年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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）」及び「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）」に関する事前評価並びに以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕 慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症
(下線部追加)

〔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。
(変更なし)

〔警告〕（下線部追加）

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。