

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>抗悪性腫瘍剤 ヒドロキシカルバミドカプセル ハイドレア®カプセル500mg HYDREA® CAPSULES 500mg</p>
--

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中ヒドロキシカルバミド500mg含有
一般名	和名：ヒドロキシカルバミド（JAN） 洋名：Hydroxycarbamide（JAN、r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1992年7月3日 薬価基準収載年月日：1992年8月28日 販売開始年月日：1992年8月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.clinigen.co.jp/medical/

本IFは2023年8月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

®：登録商標

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	27
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	27
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	30
1. 販売名	3	8. 副作用	31
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	36
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	37
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	37
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	40
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	40
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	40
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	40
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	41
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	41
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	41
11. 別途提供される資材類	7	13. 各種コード	41
12. その他	7	14. 保険給付上の注意	41
V. 治療に関する項目	8	XI. 文献	42
1. 効能又は効果	8	1. 引用文献	42
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. その他の参考文献	43
3. 用法及び用量	8	XII. 参考資料	44
4. 用法及び用量に関連する注意	8	1. 主な外国での発売状況	44
5. 臨床成績	9	2. 海外における臨床支援情報	45
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XIII. 備考	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	48
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	48
VII. 薬物動態に関する項目	22		
1. 血中濃度の推移	22		
2. 薬物速度論的パラメータ	23		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24		
4. 吸収	24		
5. 分布	24		
6. 代謝	26		
7. 排泄	26		
8. トランスポーターに関する情報	26		
9. 透析等による除去率	26		
10. 特定の背景を有する患者	26		
11. その他	26		

略語表

略語	英語	日本語
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute Myeloid Leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCNSC	The Cancer Chemotherapy National Service Center	
CDP	Cytidine diphosphate	シチジン二リン酸
Ci	curie	キュリー、放射エネルギーを示す単位
C _{max}	maximal concentration	最高血漿中濃度
CML	Chronic Myelogenous Leukemia	慢性骨髄性白血病
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
dC	deoxycytidine	デオキシシチジン
dADP	deoxyadenosine diphosphate	デオキシアデノシン二リン酸
dATP	deoxyadenosine triphosphate	デオキシアデノシン三リン酸
dCDP	deoxycytidine diphosphate	デオキシシチジン二リン酸
dCMP	deoxycytidine monophosphate	デオキシシチジン一リン酸
dCTP	deoxycytidine triphosphate	デオキシシチジン三リン酸
dGTP	deoxyguanosine triphosphate	デオキシグアノシン三リン酸
DMPP	1,1-dimethyl 1-4 phenyl piperazinium iodide	ジメチルフェニルピペラジニウム
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dNTP	deoxynucleotide triphosphate	デオキシヌクレオチド三リン酸
dTDP	deoxythymidine diphosphate	デオキシチミジン二リン酸
dTMP	deoxythymidine monophosphate	デオキシチミジン一リン酸
dTTP	deoxythymidine triphosphate	デオキシチミジン三リン酸
dU	deoxyuridine	デオキシウリジン
dUDP	deoxyuridine diphosphate	デオキシウリジン二リン酸
dUMP	deoxyuridine monophosphate	デオキシウリジン一リン酸
ECG	electrocardiogram	心電図

略語	英語	日本語
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GDP	Guanosine diphosphate	グアノシン二リン酸
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GTP	γ -Glutamyl TransPeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
i.m	intramuscular	筋肉注射
IR	infrared spectroscopy	赤外分光法
i.v	intravenous	静脈内
LD50	Lethal Dose 50	半数致死量
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PE	polyethylene	ポリエチレン
PET	polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PR	partial response	部分奏効
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RH	Relative Humidity	相対湿度
s.c	subcutaneous injection	皮下注射
SGP	serum glutamic pyruvic	血清グルタミン酸ピルビン酸
$T_{1/2}$	half life of elimination	消失半減期
Tdr	Thymidine	チミジン
TLC	Thin-Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒドロキシカルバミドは、1869年にドイツの Dresler らによって合成された尿素誘導体であり、細胞周期の S 期に特異的に作用する代謝拮抗剤である。

本剤は、1960年代に入り米国の The Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC) において抗腫瘍作用を有することが認められ、1967年に米国で他剤耐性の慢性骨髄性白血病やメラノーマに対する使用が承認された。

本邦においては、1987年5月より臨床第II相試験が実施され、1988年5月より臨床第III相試験が実施され、その結果本剤の慢性骨髄性白血病に対する有用性が認められ、1992年7月輸入承認を取得し発売に至った。

また、本態性血小板血症、真性多血症に対して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」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、公知申請を行い、2013年3月に承認を取得した。

2023年8月にハイドレアカプセル 500mg は Bristol-Myers Squibb 株式会社より クリニジェン株式会社 に製造販売承認の承継が行われた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は尿素誘導体であり、代謝拮抗剤に属する。(1、18頁参照)
- (2) 細胞周期の S 期に特異的に作用する。(18頁参照)
- (3) ヒドロキシカルバミドを1カプセル中に 500mg 含有する抗悪性腫瘍剤である。(「IV. 2. 製剤の組成」の項参照)
- (4) 本態性血小板血症、真性多血症が2013年3月、適応症として追加された。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (5) 慢性骨髄性白血病における寛解導入効果は以下のとおり。(13頁参照)
 - 1) 臨床第II相試験では 82.4% (14/17) の奏効率で、完全寛解までの平均導入期間は 38.2±45.9 日であった。
 - 2) 臨床第III相試験では 92.4% (208/225) の奏効率であり、特に慢性期で抗癌剤前投与のない 107 症例では 94.4% (101/107) の奏効率であった。
- (6) 慢性骨髄性白血病における維持療法の効果は以下のとおり。
 - 1) 慢性期における抗癌剤前投与のない 107 症例の 5 年生存率は 68.2% であった (Kaplan-Meier 法)。(15頁参照)
 - 2) ヒドロキシカルバミドとブスルファンの長期投与による延命効果の比較において、両薬剤の生存曲線を比較するとヒドロキシカルバミドに有意な延長が認められた (p=0.0033、生命保険数理法)。(17頁参照)
- (7) 慢性骨髄性白血病における急性転化遅延作用を有する。(15頁参照)

急性転化率は 15.0% (16/107) で、ヒドロキシカルバミド投与開始から急性転化までの期間は平均 20.1±15.7 ヶ月であった。
- (8) 重大な副作用として、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) 等の骨髄抑制、間質性肺炎 (0.2%)、皮膚潰瘍 (0.7%) があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本態性血小板血症、真性多血症の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2013年3月に本態性血小板血症、真性多血症に対する適応が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイドレア® カプセル 500mg

(2) 洋名

HYDREA® CAPSULES 500mg

(3) 名称の由来

化学名に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヒドロキシカルバミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Hydroxycarbamide (JAN, r-INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

$\text{H}_2\text{NCONHOH}$

4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$

分子量: 76.05 [原子量表 (1987) IUPAC 原子量委員会による]

5. 化学名 (命名法) 又は本質

和名: ヒドロキシ尿素

洋名: Hydroxyurea (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: HU、HC

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度

水及び熱エタノール（95）に溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

25℃で相対湿度 75%に 7 日間放置し、重量変化を測定したとき 1.7%の重量増が観察された。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

133℃以上で分解

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

オクタノール／水（pH7）系の分配係数は $\text{Log } P = -1.27$ ($P=0.0537$) である。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
50℃	—	1 年	変化なし（測定項目 1）
60℃	遮光したガラス瓶（開放）	1 週間	変化なし（測定項目 2）
白色蛍光灯下照度 3000Lux・hr （積算照度 60 万 Lux・hr）	シャーレ（開放）	200 時間	変化なし（測定項目 2）
25℃/75%RH	遮光したガラス瓶（開放）	1 週間	変化なし（測定項目 2）

測定項目 1：性状、窒素含量、赤外吸収スペクトル、融点、含量、毒性物質

測定項目 2：性状、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル

(2) 製剤の外観及び性状

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	
	0号 硬カプセル	

(3) 識別コード

CHP 500

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	ハイドレアカプセル 500mg
有効成分	1カプセル中 ヒドロキシカルバミド 500mg
添 加 剤	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、 乳糖水和物 また、カプセル本体にゼラチン、青色二号、赤色三号

(2) 電解質の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

強制分解による生成物は次の2種が考えられる。

ヒドロキシルアミン NH₂OH

シアン酸塩 HOCN

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
30°C/75%RH	PTP+アルミ袋	12 ヶ月	変化なし (測定項目 1)
	遮光したガラス瓶 (気密)	12 ヶ月	変化なし (測定項目 1)
25°C/75%RH	透明ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	1 ヶ月時点で、内容物の凝集及び水分の増加が認められた。 その他は変化なし。 (測定項目 2)

測定項目 1 : 性状、確認、乾燥減量、崩壊試験、定量、類縁物質

測定項目 2 : 性状、水分、含量、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格ヒドロキシカルバミドカプセルの溶出試験により試験を行うとき、これに適合する。

条件 : 回転数 50rpm

試験液 水

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP シート	片面一層フィルム [ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル]
	片面アルミニウム箔
アルミピロー	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
小箱	紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

米国及び英国での用法及び用量、国内の臨床文献及び第 II 相並びに第 III 相臨床試験に基づく用法及び用量の検討結果を参考にして、至適投与量及び投与方法を検討し、本剤の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<慢性骨髄性白血病>

項目	試験区分		
	海外第 I 相臨床試験 ¹⁾	国内第 II 相臨床試験 ²⁾	国内第 III 相臨床試験 ³⁾
	○	◎	◎
対象	悪性腫瘍患者	骨髄増殖性疾患	骨髄増殖性疾患
試験期間	1963 年 6 月 (発表年月)	1987 年 5 月～1988 年 4 月	1988 年 5 月～1991 年 1 月
症例数	112	登録例：33 (18) ^a 適格例：33 (18) ^a 完全例：31 (17) ^a	登録例：467 (344) ^a 適格例：392 (292) ^a 完全例：311 (225) ^a
用量	1mg～100mg/kg/日	500mg～2,000mg/日	500mg～2,000mg/日
奏効率 50%生存期間		82.4% (14/17) ^b	92.4% (208/225) ^b 65 ヶ月 ^c
副作用症状 臨床検査値異常		9.1% (3/33) ^d	5.4% (21/392) ^d 4.1% (16/392) ^d

◎：評価資料 ○：参考資料

a：() は CML の症例数

b：骨髄増殖性疾患の内承認された効能の CML (完全例) に対する奏効率 (CR+PR)

c：骨髄増殖性疾患の内承認された効能の CML (慢性期で前投与抗癌剤なしの 107 例) に対する本剤投与開始からの 50%生存期間 (Kaplan-Meier 法)

d：適格例に対する副作用症状並びに臨床検査値異常

<本態性血小板血症、真性多血症>

該当しない (本剤は公知申請に基づき、「本態性血小板血症、真性多血症」の効能又は効果を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

該当しない

(3) 用量反応探索試験 (海外データ)¹⁾

本剤の用量規制毒性は骨髄抑制であり、その初発症状は白血球減少であること及び第 II 相臨床試験の推奨される初回投与量は 1 日 40mg/kg とすることが確認された。

・試験方法

対象：種々の悪性腫瘍患者 112 例

方法：1 群 5 例に、1 日 2 回 14 日間の経口投与を行い、これら 5 例に毒性作用がまったく認められなければ、次の 5 例では倍量投与した。これを毒性が出現するまで繰り返した。投与量は 1mg/kg/日から開始し、100mg/kg/日まで増量した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

・試験成績

a) 50%の患者に何らかの生物学的効果を及ぼす投与量は 26mg/kg/日 (95%信頼区間は 15～38mg/kg/日) であった。

b) 50%の患者に重度の毒性所見 (研究員が投与中止の必要ありと判断した症例) が発現する投与量は 46mg/kg/日 (95%信頼区間は 35～61mg/kg/日) であった。

c) 投与量 40、60、80mg/kg/日の 84 例での毒性発現を分析した結果、性別 (男 59 例、女 25 例)、腫瘍別 (固型腫瘍 68 例、造血器腫瘍 16 例) の差異はなかった。60 歳以上の患者での毒性発現率はやや高く、25 例中 20 例 (80%) で投与中止を必要とした。

d) 主要な用量規制毒性は骨髄抑制で以下のとおり。

白血球減少：白血球減少の発現率、重症度、発現時期にはいずれも用量依存性が認められた。40mg/kg/日投与では、白血球減少の発現時期の中央値は10日であった。白血球減少は発現後、早期に投与を中止しなかった場合、更に低値となる傾向であった。

血小板減少：血小板減少の発現率には用量依存性が認められたが、発現時期、重症度、持続時間に用量依存性は認められなかった。重症度と発現時期との間には相関性が認められた。

貧血：貧血の発現率には用量依存性が認められたにもかかわらず、重症度、発現時期、持続時間は用量に対して特定の相関性を示さなかった。

非血液毒性：40mg/kg/日の用量では、骨髄抑制以外の毒性は主として消化器症状に限られていた。9例中5例に嘔気・嘔吐、3例に下痢、1例に腹痛が認められた。これらの症状は薬剤の変更を必要とするほど重症ではなかった。ただし1例で肺水腫が認められ本剤との関連が疑われた。

40mg/kg/日以上57例では、7例で皮疹、口内炎及び脱毛症が各1例認められた。3名でBUNの上昇があった。

第I相臨床試験での骨髄抑制の発現率

用量 (mg/kg/日)	40		60		80	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
白血球減少症						
発現日(日目)	10	4-22	8	4-21	6	3-19
持続期間(日)	15	2-37	12	5-29	19	5-28
最低値(/ μ L)	2,400	1,000-3,600	1,700	800-3,400	1,100	150-2,700
血小板減少症						
発現日(日目)	11	5-20	12	5-28	12	7-22
持続期間(日)	12	10-12	12	7-17	11	7-21
最低値(/ μ L)	64,000	2,000-85,000	34,000	7,000-116,000	12,000	500-28,000
貧血						
発現日(日目)	12	7-27	9	5-18	10	4-21
持続期間(日)	23	1-46	14	7-25	25	7-32
最大抑制	-3.2 (10例中4例に輸血)	-1.7~-5.3	-3.5 (13例中4例に輸血)	-2.4~-7.2	-2.9 (13例中4例に輸血)	-1.6~-4.3

・まとめ

- 用量規制毒性は骨髄抑制であり、その初発症状は白血球減少であった。
- 自覚的副作用は、消化器症状と発疹であった。
- 50%の患者に何らかの生物学的効果を及ぼす投与量は26mg/kg/日であった。
- 50%の患者に重度の毒性所見が発現する投与量は46mg/kg/日であった。
- 第II相臨床試験の初回投与量は1日40mg/kgの2回分割経口投与が推奨された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第II相臨床試験²⁾

目的：骨髄増殖性疾患を対象とした至適投与量と投与方法を確立する。

対象：骨髄増殖性疾患患者33例

主な登録基準：以下の基準を満たす骨髄増殖性疾患患者

- ・投与前に十分な骨髄、肝、腎機能を有している症例
- ・前治療終了後、少なくとも2週間以上経過している症例
- ・Ph⁺で、原則として白血球数50,000/ μ L以上の症例

主な除外基準：活動性の重複癌を有している症例、重篤な合併症を有している症例

試験方法：1日 500～2,000mg を1～3回に分けて経口投与する。

投与量は白血球数により適宜増減する。

評価項目：完全寛解（CR）、不完全寛解（PR）、無効（NR）の3段階で評価した。

CR：白血球数が10,000/ μ L以下になり、触診により脾腫が認められなくなった症例

PR：白血球数が投与前値の50%以下になったもの及び白血球数が10,000/ μ L以下になっても脾腫が存在する症例

NR：上記以外の症例

解析計画：特に記載なし

結果：

患者背景

	CML	PV	ET	PMf	合計
登録例	18	10	4	1	33
適格例	18	10	4	1	33
不適格例	0	0	0	0	0
完全例	17	9	4	1	31
不完全例	1	1	0	0	2

CML：慢性骨髄性白血病、PV：真性多血症、ET：本態性血小板血症、PMf：原発性骨髄線維症

年齢・性別

年齢分布（歳）	症例数
20 \leq ～<30	1
30 \leq ～<40	4
40 \leq ～<50	5
50 \leq ～<60	4
60 \leq ～<70	2
70 \leq	1
[範囲]	[23-81]
性別	症例数
男	9
女	8

効果判定迄の観察期間

観察期間（日）	症例数
<20	2
20 \leq ～<40	4
40 \leq ～<60	5
60 \leq ～<80	2
80 \leq ～<100	0
100 \leq	4
[範囲]	[11-143]

※有効性・安全性の結果は国内第II相臨床試験、国内第III相臨床試験をまとめて記載

②国内第 III 相臨床試験³⁾

目的：骨髄増殖性疾患を対象とした臨床効果並びに副作用を検討する。

対象：骨髄増殖性疾患患者 467 例

主な登録基準：以下の基準を満たす慢性骨髄増殖性疾患患者

- ・投与前に十分な骨髄、肝、腎機能を有している症例

主な除外基準：活動性の重複癌を有している症例、重篤な合併症を有している症例

試験方法：第 II 相臨床試験で検討された用法及び用量の検討結果に従い、治療量（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した。投与量の設定と変更の基準として白血球数の減少が不十分な時は、1 日 2,000mg まで増量し、白血球数が 10,000/μL になるまでは 1,000～1,500mg を投与し、白血球数が 10,000/μL 以下になったら減量、白血球数 5,000/μL 以下では投与を中止することとした。

評価項目：完全寛解（CR）、不完全寛解（PR）、無効（NR）の 3 段階で評価した。

CR：白血球数が 10,000/μL 以下になり、触診により脾腫が認められなくなった症例

PR：白血球数が投与前値の 50%以下になったもの及び白血球数が 10,000/μL 以下になっても脾腫が存在する症例

NR：上記以外の症例

解析計画：特に記載なし

結果：

患者背景

	CML	PV	ET	合計
登録例	344	65	58	467
適格例	292	50	50	382
不適格例	52	15	8	75
完全例	225	42	44	311
不完全例	67	8	6	81

CML：慢性骨髄性白血病、PV：真性多血症、ET：本態性血小板血症

年齢・性別

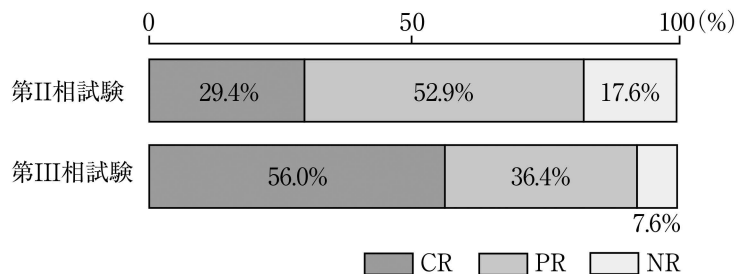
年齢分布（歳）	症例数
<20	15
20≦～<30	25
30≦～<40	41
40≦～<50	44
50≦～<60	56
60≦～<70	34
70≦	10
[範囲]	[13-80]
性別	症例数
男	137
女	88

※有効性・安全性の結果は国内第 II 相臨床試験、国内第 III 相臨床試験をまとめて記載

<有効性>

●寛解導入療法（第II相・第III相試験）^{2),3)}

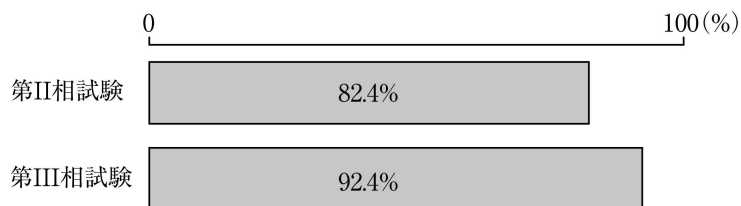
慢性骨髄性白血病患者 242 例に治療量（寛解導入量）として本剤 500～2,000mg を 1～3 回に分けて経口投与した臨床試験成績は、奏効率 91.7%（222/242）であり、そのうち完全寛解は 54.1%（131/242）であった。



	症例数	効果判定			奏効率 (%)	CR までの平均導入期間
		CR	PR	NR		
第II相試験	17	5 (29.4%)	9 (52.9%)	3 (17.6%)	82.4%	38.2±45.9 日
第III相試験	225	126 (56.0%)	82 (36.4%)	17 (7.6%)	92.4%	67.5±53.3 日

注) 表中第III相試験の結果は引用文献の慢性骨髄性白血病患者 265 例から他の化学療法が併用された 40 例を除いた 225 例で解析したため引用文献と数値が異なる。

奏効率

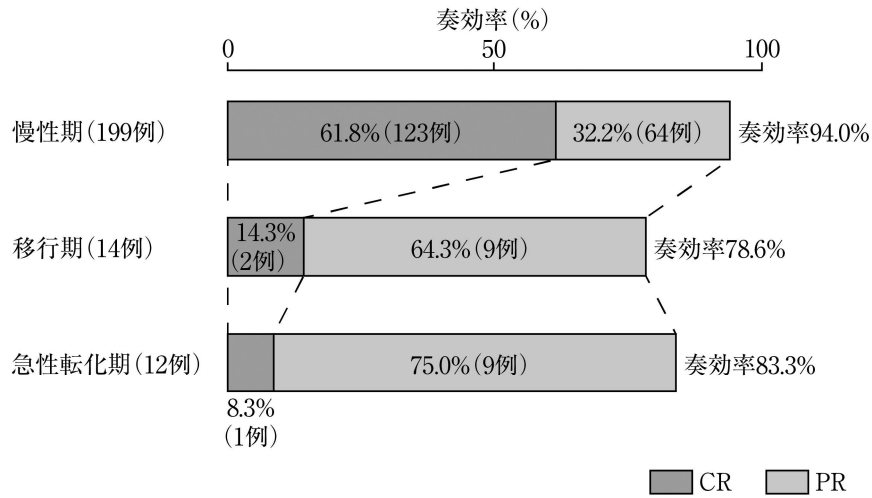


*寛解導入療法の効果判定には、以下の基準を用いた。

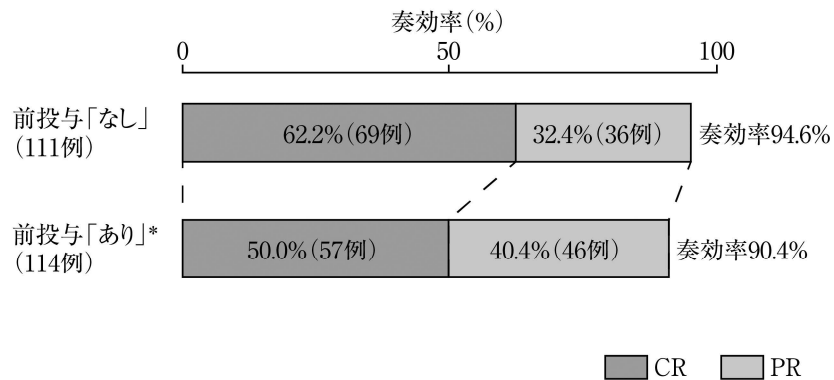
- CR（完全寛解）：白血球数が 10,000/ μ L 以下になり、触診により脾腫が認められなくなった症例
- PR（不完全寛解）：白血球数が投与前値の 50%以下になったもの及び白血球数が 10,000/ μ L 以下になっても脾腫の存在する症例
- NR（無効）：上記以外の症例

背景別臨床効果（第 III 相試験）³⁾

病期別の臨床効果

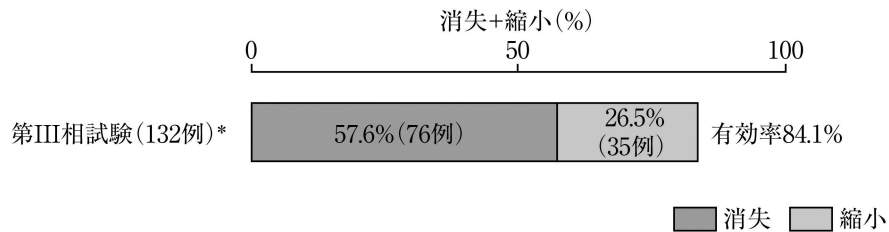


前投与抗悪性腫瘍剤有無別の臨床効果



* 前投与の内訳は、ブスルファン単剤 54 例、インターフェロン単剤 13 例、ラニムスチン単剤 8 例、その他の薬剤（併用も含む）39 例であった。

脾腫に対する効果



* 本剤投与開始時に脾腫のない症例ならびに不明の 93 例を除いた。
 なお、臨床第 II 相、第 III 相試験で検討した脾腫に対する縮小率は、84.7% (122/144) であった^{2),3)}。

薬剤投与前後の白血球数分布比較

慢性期で前投与抗悪性腫瘍剤なしの症例に対する投与前と効果判定時における白血球数の変動（107例）

投与前と効果判定時における白血球数の変動

白血球数（/ μ L）	症例数	
	投与前	効果判定時
100,000 \leq	39	1
60,000 \leq ～<100,000	25	1
40,000 \leq ～<60,000	14	1
20,000 \leq ～<40,000	22	7
10,000 \leq ～<20,000	7	21
5,000 \leq ～<10,000	0	62
< 5,000	0	14
[範囲]	[13,800-432,800]	[2,800-161,000]

●維持療法（第III相試験）³⁾

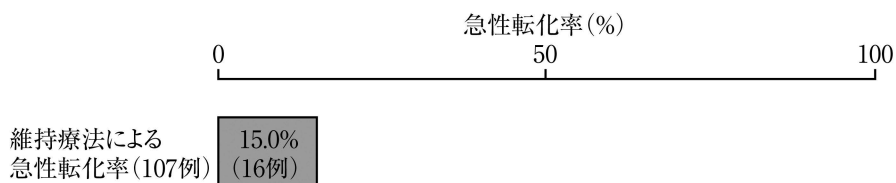
慢性骨髄性白血病患者 107例（慢性期、前投与抗悪性腫瘍剤なし）に本剤 1日 500～1,000mg を 1～2回に分けて連日経口投与を行った第III相試験の維持療法における成績は以下のとおりであった。

生存・死亡			急性転化	
生存	死亡	合計	なし	あり
95 (25.5 \pm 18.1) [20.6 \pm 12.6]	12 (31.7 \pm 20.5) [22.2 \pm 17.5]	107 (26.2 \pm 18.4) [20.8 \pm 13.1]	91	16 (27.0 \pm 18.7) [20.1 \pm 15.7]

() : 診断からの平均期間 \pm 標準偏差 (月)

[] : ヒドロキシカルバミドの平均生存投与期間 \pm 標準偏差 (月)

急性転化率



急性転化例 16例の診断からの急性転化までの期間：平均 27.0 \pm 18.7 月

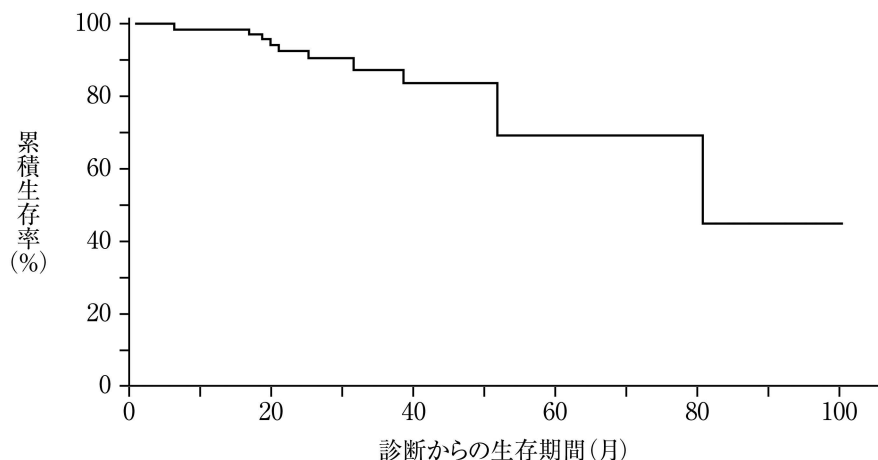
本剤の投与期間：平均 20.1 \pm 15.7 月

*急性転化の判定基準には、以下の基準を用いた。

芽球が末梢血で10%以上、かつ骨髄で20%以上の場合とし、白血球数の急増、好塩基球50%以上、血小板の減少、脾腫の増大も参考とした。

生存曲線

107例のKaplan-Meier法による診断からの5年生存率は68.2%であった。



107例の診断から本剤投薬までの期間：平均4.5ヵ月（社内集計）

<安全性>

●副作用及び臨床検査値の異常のまとめ（第II相・第III相試験）^{2),3)}

副作用発現率

本剤の国内における第II・III相試験寛解導入療法における副作用解析対象症例（適格例）における副作用発現率は下表のとおりであった。

症状	第II相臨床試験 (発現率、%)	第III相臨床試験 (発現率、%)	合計 (発現率、%)
解析対象例数	33	392*	425
発疹・皮疹	1 (3.0)	9 (2.3)	10 (2.4)
嘔気・嘔吐		4 (1.0)	4 (0.9)
色素沈着（爪）	1 (3.0)	2 (0.5)	3 (0.7)
口内炎		2 (0.5)	2 (0.5)
顔面紅斑	1 (3.0)		1 (0.2)
腹痛（腹部不快感）		1 (0.3)	1 (0.2)
下痢		1 (0.3)	1 (0.2)
食思不振		1 (0.3)	1 (0.2)
脱毛		1 (0.3)	1 (0.2)
合計	3 (9.1)	21 (5.4)	24 (5.6)

なお、第II・III相臨床試験での維持療法効果の検討例（107例）で口内炎及び皮膚色素沈着が各1件観察された。

臨床検査値の異常

本剤の国内における第II・III相試験寛解導入療法における臨床検査値の異常の発現率は下表のとおりであった。

症状	第II相臨床試験 (出現率、%)	第III相臨床試験 (出現率、%)	合計 (出現率、%)
解析対象例数	33	392*	425
ALT (GPT) 上昇		8 (2.0)	8 (1.9)
AST (GOT) 上昇		4 (1.0)	4 (0.9)
ALP 上昇		2 (0.5)	2 (0.5)
ビリルビン上昇		1 (0.3)	1 (0.2)
クレアチニン上昇		1 (0.3)	1 (0.2)
合計	0	16 (4.1)	16 (3.8)

*解析対象例数は、骨髄増殖性疾患の適格例（392例）を対象とした。

③第II相臨床試験（海外データ）⁴⁾

目的：慢性骨髄性白血病における維持療法でのヒドロキシカルバミドとブスルファンの長期投与による延命効果の比較

試験デザイン：コロラド大学白血病クリニックを受診した慢性骨髄性白血病患者を対象とした臨床試験

対象：1968年から1980年間にコロラド大学白血病クリニックを受診した慢性骨髄性白血病患者55例（ヒドロキシカルバミド投与14例、ブスルファン投与30例、その他の薬剤投与11例）

試験方法：白血球数50,000/ μ L以上から投与開始し、白血球数10,000/ μ Lになるまで投与量を調節しながら続けた。白血球数がこの範囲外になった時点のみ、この治療を中止するか他の治療法に変更した。

※登録基準、除外基準、投与量、評価項目、解析方法については「ハイドレア 初回 審査資料（19920520 提出）」に記載なし

結果：

<有効性>

慢性骨髄性白血病における維持療法でのヒドロキシカルバミドとブスルファンの長期投与による延命効果の比較において、両薬剤の生存曲線を比較するとヒドロキシカルバミドに有意な延長が認められた（ $p=0.0033$ 、生命保険数理法）。

ヒドロキシカルバミドの予想される生存期間は90～100ヵ月以上に達すると推定される。

※登録基準、除外基準、投与量、評価項目、解析方法、安全性について「ハイドレア 初回 審査資料（19920520 提出）」に記載なし。「VIII. 8. 副作用」の安全性情報を参照すること。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査における副作用発現状況については「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

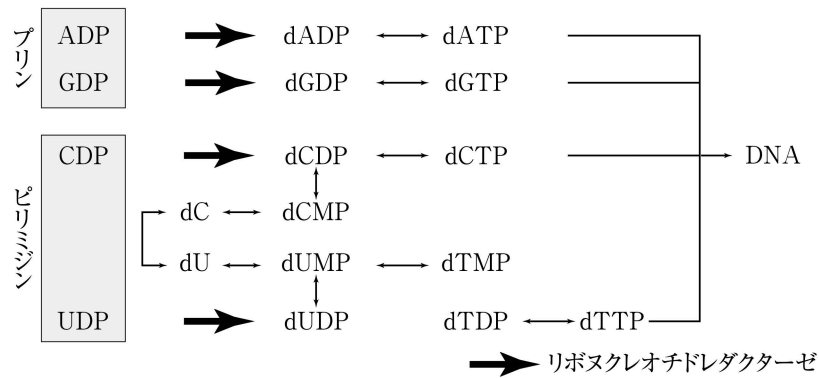
(1) 作用部位・作用機序

ヒドロキシカルバミドの細胞増殖抑制作用は、DNA 合成を特異的に阻害することにより発揮されることが HeLa S3 細胞等、種々の細胞系で証明されている。

1) DNA 合成阻害作用 (*in vitro*)^{5)~13)}

in vitro の試験においてヒドロキシカルバミドは、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害により細胞内 dNTP 含量、特にプリン体 (dATP、dGTP) 含量を急激に低下させ DNA の合成を阻害し細胞増殖を抑制すると考えられている。本剤は細胞周期上の S 期の細胞に作用し、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換する酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより DNA 合成を阻害するとされている。

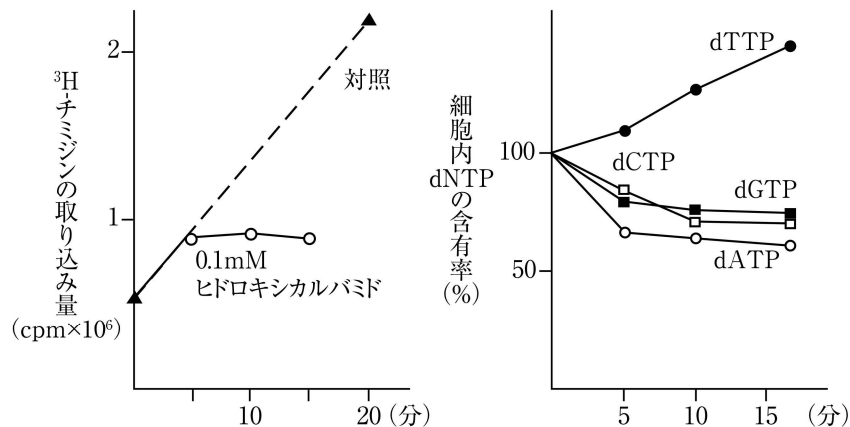
■リボヌクレオチドレダクターゼと DNA 合成経路



マウス 3T6 線維芽細胞に 0.1mM のヒドロキシカルバミドを加え培養した時の ³H-チミジンの DNA への取り込み (左図) 及び dNTP プールの変動 (右図) を調べた結果を次図に示した⁷⁾。

DNA への ³H-チミジンの取り込みはヒドロキシカルバミド添加 5 分後には停止し、DNA 合成が阻害されていることが示唆された。一方、dNTP プールは DNA 合成阻害に応じて、dATP、dGTP、dCTP が減少し、dTTP は増加した。dTTP プールが増加を示したのは迂回経路等の動きによると考えられた。

■ヒドロキシカルバミドによるマウス 3T6 線維芽細胞の DNA 合成阻害作用及び細胞内 dNTP プールの変動



2) DNA 修復阻害作用 (*in vitro*)^{14)~16)}

in vitro の試験においてヒドロキシカルバミドは、細胞内 dNTP を枯渇化し、種々の要因により惹起される DNA 一本鎖切断の修復不全を生じさせ、最終的に細胞を致死させると考えられている。

3) 細胞周期に対する作用 (マウス)¹⁷⁾

マウス L1210 白血病細胞を腹腔内に移植した 4 日後のマウス 30 匹に本剤 500mg/kg を腹腔内投与し、投与 16 時間までそれぞれ一定間隔で屠殺し、本剤の細胞周期に及ぼす影響を検討したところ、ヒドロキシカルバミドは S 期初期へ腫瘍細胞を蓄積させることが認められた。また本剤の各周期の細胞に対する作用を検討するために、同じように腫瘍を移植したマウス 30 匹に 3 μ Ci/g [³H] チミジン (Tdr) を投与し、2.5 時間後に 0.1 μ Ci/g [¹⁴C] Tdr を投与し各周期の細胞を識別可能にし (ダブル標識法)、30 分後に本剤 500mg/kg を腹腔内投与した。死細胞数及び分裂細胞数を指標にして検討したところ、ヒドロキシカルバミドは、主に S 期初期の細胞に対し殺細胞作用を示し、さらに死を免れた S 期の細胞及び他の周期の細胞が同時に分裂期に入るような、周期同調作用を示すことが認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 培養細胞に対する作用 (*in vitro*)

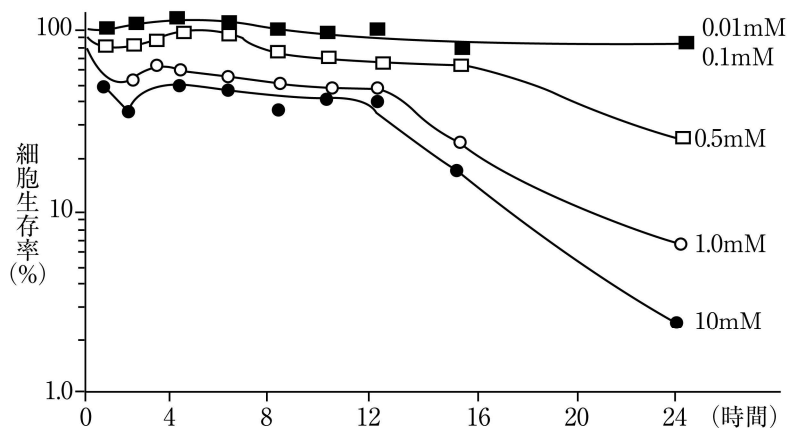
- HeLa S3 細胞に対してヒドロキシカルバミド 1mM 22 時間、またマウス由来浮遊性 L 細胞に対し 0.5mM 24 時間接触させたところ、増殖抑制作用が認められた^{18),19)}。

① HeLa S3 細胞に対する影響¹⁸⁾

1mM のヒドロキシカルバミドを 22 時間細胞と接触させ薬剤を除去し薬剤添加後 50 時間まで Coulter counter にて増殖に対する影響を検討した結果、接触後約 7 時間は細胞数がわずかに増加し、その後減少した。薬剤除去後は増加が確認された。

② マウス由来浮遊性 L 細胞に対する影響¹⁹⁾

マウス由来浮遊性 L 細胞に対する増殖抑制作用をプレート法にて検討した。ヒドロキシカルバミド 0.01~0.1mM ではわずかに抑制、0.5mM では 24 時間で 25% まで生細胞数を抑制、1.0 及び 10mM では接触後 12~24 時間で生細胞数は激減した。



マウス由来浮遊性 L 細胞にヒドロキシカルバミド 0.01~10mM を連続的に接触させた際の細胞生存率

- ヒト由来癌細胞 (卵巣癌、大腸癌) に対してヒドロキシカルバミドの接触濃度と接触時間を検討したところ、接触時間依存性の殺細胞効果が認められた²⁰⁾。
- サルコーマ 180 細胞に対しヒドロキシカルバミド 0.05、0.5、5.0 及び 50mM を 1、4 及び 12 時間接触させたところ、濃度依存的な増殖抑制作用が認められ²¹⁾、エールリッヒ癌 (腹水型) 細胞に対しヒドロキシカルバミド 1~10mM を 4 時間接触させたところ、濃度依存的な増殖抑制作用が認められた²²⁾。

2) マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍活性（マウス）又は、作用

・マウスに各種可移植性腫瘍を腹腔内又は皮下移植した後にヒドロキシカルバミドを腹腔内又は経口投与したところ、B82T 白血病に対し抗腫瘍活性を示すほか、種々の腫瘍系に対し軽度ではあるが抗腫瘍活性を示すことが認められた。

・L1210 白血病細胞に対して、抗腫瘍効果が認められた^{23), 24)}。

L1210 白血病細胞をマウスの腹腔内に移植し、ヒドロキシカルバミドを1日1回15日間又は動物が死亡するまで連日腹腔内又は経口投与したところ、腹腔内及び経口投与ともに用量依存的に抗腫瘍効果が認められた²³⁾。

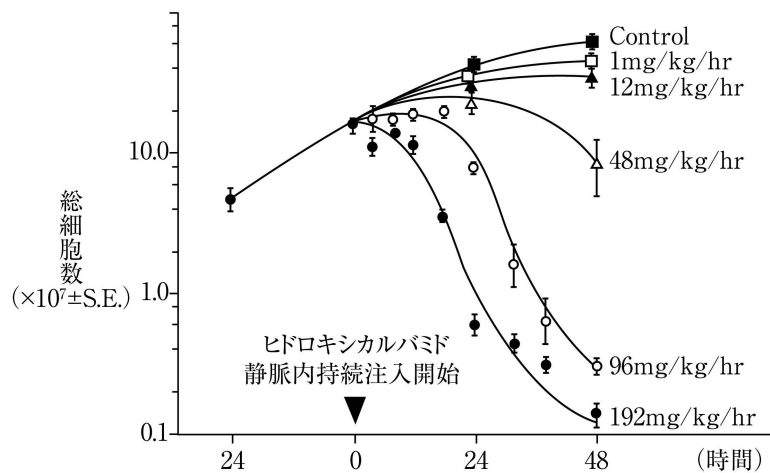
L1210 白血病細胞に対するヒドロキシカルバミドの抗腫瘍効果

経路	投与量 (mg/kg)	匹数	マウス平均重量 ^a の変化	平均生存日数	延命率 ^b (%)
腹腔内	25	10	+0.3	10.7	32
	50	10	-0.5	13.0	60
	100	10	-1.3	14.3	76
	200	10	-1.1	12.3	51
	400	10	-1.0	16.2	100
	Control	10	+2.2	8.1	—
経口	175	10	-1.2	12.8	39
	250	10	-0.9	14.4	56
	400	10	-1.0	16.4	78
	600	10	-1.8	15.7	70
	Control	10	+1.4	9.2	—

a 移植後7日目の体重

b (治療群の平均生存日数-Control群の平均生存日数)/Control群の平均生存日数×100+25%以上で抗腫瘍効果が有意であった。

L1210 白血病細胞をマウスの腹腔内に移植し、ヒドロキシカルバミドを1~192mg/kg/hrで静脈内持続注入した。48~192mg/kg/hrでは用量依存的に抗腫瘍効果が認められた²⁴⁾。



L1210 白血球病細胞に対するヒドロキシカルバミド静脈内持続注入による抗腫瘍効果（各群2~3匹のマウスを用いた）

・8-アザグアニン、メトトレキサート及び2-アミノ-6-プリンチオールの各々に対し耐性を獲得したL1210白血病に対し優れた抗腫瘍効果が認められた²³⁾。

・マウスH2712乳癌を用いて、ヒドロキシカルバミドの総投与量を同じにして、10日連日、3.3mgを3日毎、10mgを4日目又は6日目にマウスへ皮下投与し、投与スケジュールによる効果の検討を行ったところ、連日投与が最も優れていることが示唆された²⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

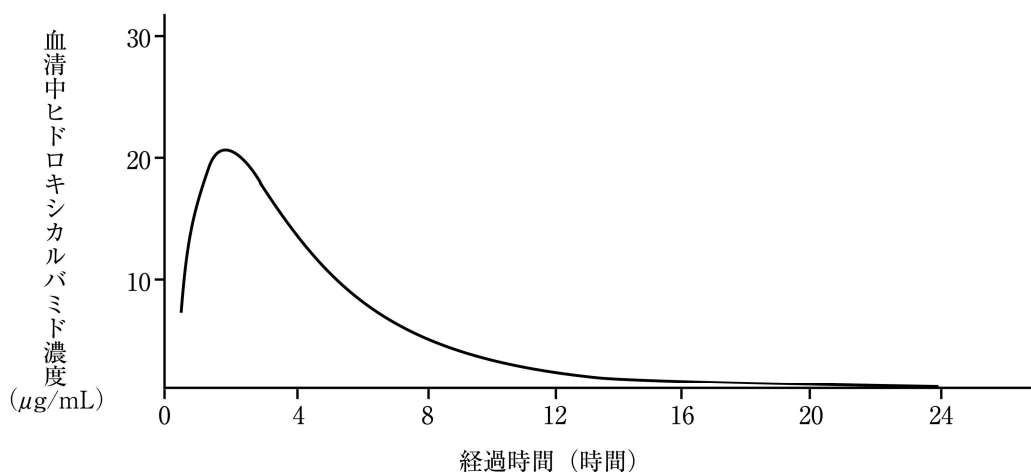
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度（外国人データ）

再発又は転移性の悪性腫瘍患者 9 例にヒドロキシカルバミド 20mg/kg を単回経口投与すると、血清中濃度は下図の如く推移し、投与 108 分後に 20.7 μ g/mL の最高値を示した²⁶⁾。



患者にヒドロキシカルバミド 20mg/kg を経口投与した際の血清中ヒドロキシカルバミド濃度

経口投与^{26)~28)}（ヒトによる薬物動態パラメータ）

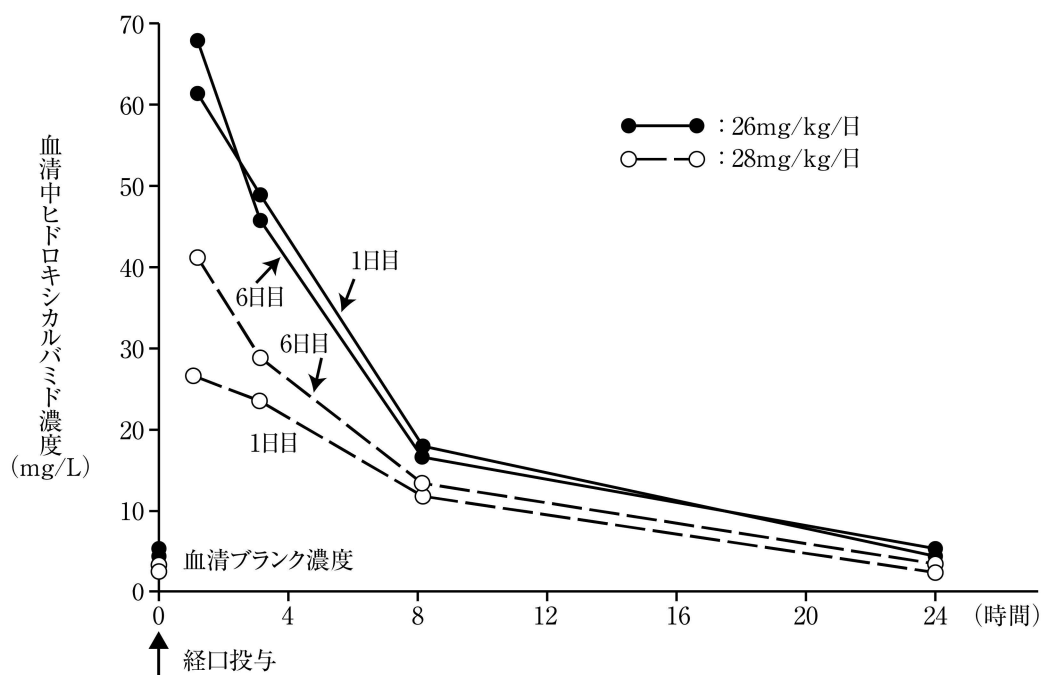
	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
単回投与	80	21	128.1	84	—
	20	9	20.7	108	—
	50	9	61.0~110.7	60 前後	120~198

—：測定せず

	用量 (mg/m ² q4hr)	例数	C _{max} (μ g/mL)		
			1 回目投与後	7 回目投与後	13 回目投与後
反復投与	500	3	37.8	44.1	69.4
	800	4	56.0	75.7	173.7

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

また、悪性腫瘍の認められた患者2例にヒドロキシカルバミド26又は28mg/kgを1日1回、6日間反復経口投与した場合の1日目及び6日目のヒドロキシカルバミドの血清中濃度推移に変化は認められなかった²⁹⁾。



患者にヒドロキシカルバミド 26mg/kg/日又は 28mg/kg/日を反復経口投与した際の1日目及び6日目の血清中ヒドロキシカルバミド濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

併用により影響がある薬剤については「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

$T_{1/2}$ については、「薬物動態パラメータ」(22頁)参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性（外国人データ）³⁰⁾

慢性骨髄性白血病の授乳婦に本剤 500mg を 1 日 3 回 3 日間経口投与した際、乳汁中への移行性が認められた。

乳汁中のヒドロキシカルバミド濃度

乳汁採取日*	ヒドロキシカルバミド濃度 (µg/mL)
1	6.1
3	3.8
4	8.4
平均	6.1±2.3

*ヒドロキシカルバミド投与中は 1 日の最終投与 2 時間後に、それ以降も引き続き 4 日間乳汁を採取した。

(4) 髄液への移行性（外国人データ）²⁶⁾

ヒドロキシカルバミド 20、40 及び 80mg/kg を単回経口投与した 11 例の再発又は転移性の悪性腫瘍患者のうち、脳脊髄液濃度を検討した 5 例の結果を表 1 に示す。

(5) その他の組織への移行性（外国人データ）

ヒドロキシカルバミド 20、40 及び 80mg/kg を単回経口投与した 11 例の再発又は転移性の悪性腫瘍患者のうち腹水濃度を検討した 6 例の結果を表 1 に示す²⁶⁾。

また、AML 患者 5 例にヒドロキシカルバミドを 80～160mg/kg 経口投与した際、白血球又は赤血球分画中の最高濃度は、最高血中濃度のそれぞれ 50～260 倍及び 0.5～15.7 倍であった³¹⁾。

表1 ヒドロキシカルバミド経口投与後のヒトにおける血清中、腹水、脳脊髄液内ヒドロキシカルバミド濃度

用量 (mg/kg)	投与後の時間 (hr)	ヒドロキシカルバミド濃度 (µg/mL)		
		血清中	腹水	脳脊髄液
20	2	12.4	1.7	
	4	25.9	5.8	
	3	7.2		0
40	3	10.3		0
	3	26.8		3.3
80	2	134.6	18.2	
	2	152.9	19.9	
	4	88.3	42.6	
	4	120.5	49.5	
	3	156.8		38.3
	3	35.5		8.2

(各 n=1)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(参考: マウス、ラット)

放射性同位元素 (^{14}C) で標識したヒドロキシカルバミド 500mg/kg 腹腔内投与後 30 分のマウスにおける放射能の臓器内分布は、カーカスが最も高い値を示したが、これを除くと腎臓及び膀胱 (尿を含む) で高く、次いで脾臓、心臓及び肺が高く、肝臓がやや低値を示した。

また、ラットに放射性同位元素 (^{14}C) で標識したヒドロキシカルバミド 100mg/kg 腹腔内投与後 1 時間の放射能の臓器内分布の傾向はマウスの分布と一致していた³²⁾。

^{14}C -ヒドロキシカルバミドをマウス及びラットに腹腔内投与した際の臓器内分布

動物種 投与量 (mg/kg) 測定時間	マウス (n=2) 500 投与後 30 分		ラット (n=3) 100 投与後 1 時間	
	回収率 (%)	dpm/mg	回収率 (%)	dpm/mg
臓器				
肝臓	5.2 ^{c)}	73 ^{c)}	1.66±0.51 ^{c)}	11.0±3.2 ^{c)}
腎臓	2.9	155	1.53±0.17	39.1±3.6
胃+内容物	0.7	39	NT ^{a)}	NT
腸管+内容物	3.6	20	1.91±0.53 ^{b)}	4.7±1.5 ^{b)}
脾臓	0.5	93	0.17±0.02	14.6±2.0
心臓	0.8	90	NT	NT
膀胱+内容物	7.4	470	NT	NT
肺	0.6	84	0.53±0.02	13.2±1.9
カーカス	54.1	58	NT	NT

a) NT: 実施せず b) 腸管内容物を含まず c) 各個体値より平均値を算出

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³³⁾

主たる代謝及び代謝経路に関する報告はないが、CML 患者 3 例にヒドロキシカルバミド 100mg/kg/日を静脈内投与又は 25～30mg/kg/日を経口投与した際、血液試料からアセトヒドロキサム酸が同定されている。なお、アセトヒドロキサム酸には薬理活性は認められていない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

肝 CYP450 にて代謝されるという報告があるが分子種は確定されていない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アセトヒドロキサム酸には薬理活性は認められない。

7. 排泄

主たる排泄経路は尿中と考えられている。

<外国人データ>²⁹⁾

悪性腫瘍の認められた患者にヒドロキシカルバミドを 26 又は 28mg/kg を単回経口投与した場合 (各 1 例)、投与後 24 時間までのヒト尿中排泄率は、各々投与量の 53%及び 70%であった。

また、ヒドロキシカルバミドを 26、28 及び 60mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した場合 (各 1 例) の投与後 24 時間までの各回のヒト尿中排泄率は 49～76%を示し各個体で投与回数と関係なく一定であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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。

(解説)

抗悪性腫瘍剤に共通の警告として設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 本剤投与により過敏症を発現したことがある患者に対し、再度本剤を投与した場合、過敏反応が発現する可能性が高いので、このような患者には本剤を投与してはならない。
- 2.2 本剤は動物実験で催奇形性作用が報告されており、胎児への安全性は確立されていないので投与はしないこと。
〔Ⅷ. 6. (5) 妊婦、(6) 授乳婦〕の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。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。[11.1.1、11.2 参照]
- 8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8.3 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」^{34),35)}等）を熟読すること。

(解説)

- 8.1 骨髄機能抑制は本剤の主作用であるが、反面用量規制因子でもあり、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。骨髄機能抑制の副作用としては白血球減少、貧血、ときに血小板減少がみられる。
米国の添付文書では、使用上の注意に骨髄機能抑制があらわれた場合の処置の目安として「白血球数が 2,500/mm³

以下、血小板数が 100,000/mm³ 以下に減少した場合にはその値が回復するまで治療を中断しなければならない。貧血が生じた場合には本剤の治療を中断せず全血輸血を行う」との記載がある。

また、長期間使用すると骨髄機能が慢性的に障害を受け、機能回復が遅延する可能性がある。

- 8.2 本剤の用量規制因子である骨髄機能抑制は主に白血球減少であり、感染症の発現又は増悪する可能性がある。また血小板減少も見られるため出血傾向の発現又は増悪する可能性があるため注意が必要である。処置としては抗生物質の投与、輸血等が考えられる。
- 8.3 本態性血小板血症、真性多血症に本剤を使用する際には、「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、真性多血症）」等の関連文献を熟読する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 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。[11.1.1 参照]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

(解説)

- 9.1.1 本剤の主作用である骨髄機能抑制が用量規制因子でもあるため、骨髄機能抑制のある患者への投与では、更に悪化させる可能性がある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.2 本剤の主作用である骨髄機能抑制が用量規制因子でもあるため、感染症を合併している患者への投与では、更に悪化させる可能性がある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.3 他の抗悪性腫瘍剤でも記載があるが、水痘*患者に本剤を投与することにより骨髄機能抑制や体力低下が生じ免疫能が低下すると重篤な症状に増悪する可能性がある。

*水痘

俗に水ぼうそうと呼ばれる。原因は水痘・帯状疱疹ウイルス（ヘルペスウイルス群に属する DNA ウイルス）である。飛沫あるいは接触で感染し、潜伏期間は2～3週間。症状は発熱と皮疹であり、一般に終生免疫の疾患である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎からの排泄が遅れ、副作用が強くあらわれることがある。

(解説)

- 9.2 腎障害のある患者では本剤の排泄が遅延し副作用が強くあらわれる可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(解説)

- 9.3 肝障害のある患者は代謝機能が低下しているため副作用が強くあらわれる可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。
- 9.4.3 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。

(解説)

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者に対して、避妊を推奨する注意喚起が CCDS（企業中核データシート）に記載されており、妊娠中に本剤を投与された女性患者における児の奇形や動物実験における胚・胎児死亡の報告もあることから、妊娠する可能性のある女性患者に対しても適切な避妊の指導を行うよう追記し、注意喚起することとした。
- 9.4.2 男性患者に対して避妊を推奨する注意喚起が CCDS に記載されており、細菌を用いた復帰突然変異試験や哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウス、ラットを用いた小核試験における遺伝毒性が認められたとの報告もあることから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行うよう追記し、注意喚起することとした。

〈参考〉

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されている。Morris ら³⁶⁾ は、治療中及び治療終了後1年以上は避妊を行うよう推奨しており、Nangia³⁷⁾ らは癌治療終了後の避妊期間について、精子形成の後期に一過的な影響を受けた後、精子が回復して無精子症に至らなかったか、あるいは速やかに回復した場合は、1年間の避妊期間が妥当であるとしている。

本剤については、上記の文献報告に加えて、CCDS 及び米国添付文書にて1年以上の避妊を推奨している。

一方、女性においては、CCDS 及び米国添付文書には避妊期間の明記はないものの、米国添付文書において6ヵ月以上の避妊を推奨している。

- 9.4.3 本剤のヒトの性腺に対する影響は不明であるが、本剤は遺伝子の本体である DNA の障害が主たる作用であるため、変異原性を持つ可能性がある。また動物試験で以下のような精巣機能抑制が認められている。ほとんどの抗悪性腫瘍剤に記載されている。また動物試験で精巣機能抑制が認められている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット、ウサギ等）において、催奇形作用及び胚・胎児死亡が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

(解説)

- 9.5 妊娠する可能性のある女性患者に対して、避妊を推奨する注意喚起が CCDS（企業中核データシート）に記載されており、妊娠中に本剤を投与された女性患者における児の奇形や動物実験における胚・胎児死亡の報告もあることから、妊娠する可能性のある女性患者に対しても適切な避妊の指導を行うよう追記し、注意喚起することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することがある。

(解説)

9.6 慢性骨髄性白血病の授乳婦に本剤 500mg を 1 日 3 回 3 日間経口投与した際、乳汁中への移行性が認められた³⁰⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児では各種臓器の機能が成人に比べ未熟であり成人とは異なる作用、薬物動態がみられる可能性がある。本剤の小児に対する有効性、安全性については、十分に検討されておらず、用法及び用量も確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般に高齢者は、骨髄機能、肝機能、腎機能等の生理機能が低下しているため、本剤の排泄が遅延する傾向にあり、副作用が強くあらわれる可能性がある。また回復も遅延する場合がありますので、減量、休薬期間延長等の処置が必要になる。ただし、年齢による明確な投与量の設定は今のところない。医師が経験的に調整を行っているのが現状である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 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。

(解説)

抗悪性腫瘍剤及び放射線照射は一般的副作用として骨髄機能抑制等がみられる。本剤の主作用である骨髄機能抑制が用量規制因子でもあるため、併用により増強される可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.2%）

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。

11.1.3 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。

（解説）

承認時迄の調査及び使用成績調査において認められた副作用の発現頻度を記載した。

但し、骨髄機能抑制関連の副作用については承認時迄の調査では本剤の主作用と考えたため、副作用としては取り扱われなかったことにより、使用成績調査での発現率を記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}	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 上昇、ALT 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	蕁麻疹	
皮膚	色素沈着、脱毛、紅斑、爪変色、癢痒	皮膚及び爪萎縮、鱗屑形成、紫色丘疹、皮膚乾燥、発汗減少	皮膚エリテマトーデス
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	無精子症

^{注1)} [8.1 参照]

^{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。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時の国内臨床試験 425 例及び製造販売後の使用成績調査 1,806 例を含めた総症例 2,231 例による。ただし、骨髄機能抑制関連の発現頻度は使用成績調査の結果に基づく。

◆副作用頻度一覧表等

#：調査施設数：施設数をカウント（科名別にはカウントせず）

副作用発現症例数・件数：同一症例において 同一副作用は複数カウントせず。

*：使用上の注意から予測できない副作用・感染症

副作用種類別発現件数：同一症例において 同一副作用は複数カウントせず。

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (平成4年7月3日～ 平成14年3月21日)	合計
調査施設数 [#]	60	386	405
調査症例数	425	1,806	2,231
副作用発現症例数	31	503	534
副作用発現件数	41	923	964
副作用発現症例率	7.29%	27.85%	23.94%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	14 (3.29)	78 (4.32)	92 (4.12)
乾癬様皮疹	—	1 (0.06)	1 (0.04)
紅斑	1 (0.24)	3 (0.17)	4 (0.18)
湿疹	—	1 (0.06)	1 (0.04)
蕁麻疹	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* かゆみ	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 痒痒感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 皮膚痒痒症	—	1 (0.06)	1 (0.04)
脱毛（症）	1 (0.24)	18 (1.00)	19 (0.85)
爪疾患	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 寝汗	—	1 (0.06)	1 (0.04)
発疹	3 (0.71)	7 (0.39)	10 (0.45)
中毒疹	—	1 (0.06)	1 (0.04)
皮疹	7 (1.65)	10 (0.55)	17 (0.76)
薬疹	—	2 (0.11)	2 (0.09)
* 皮膚炎	—	2 (0.11)	2 (0.09)
* アトピー性皮膚炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
皮膚潰瘍形成	—	7 (0.39)	7 (0.31)
色素沈着	1 (0.24)	1 (0.06)	2 (0.09)
皮膚色素沈着	—	5 (0.28)	5 (0.22)
* 表皮壊死（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
四肢潰瘍	—	2 (0.11)	2 (0.09)
下肢潰瘍	—	6 (0.33)	6 (0.27)
* 褥瘡	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 無汗（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
爪変色	2 (0.47)	14 (0.78)	16 (0.72)
筋・骨格系障害	—	5 (0.28)	5 (0.22)
関節痛	—	3 (0.17)	3 (0.13)
筋（肉）痛	—	3 (0.17)	3 (0.13)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）		
中枢・末梢神経系障害	—	11 (0.61)	11 (0.49)
*錐体外路症候群	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*下肢しびれ（感）	—	4 (0.22)	4 (0.18)
*しびれ（感）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
手指しびれ（感）	—	3 (0.17)	3 (0.13)
上肢しびれ（感）	—	2 (0.11)	2 (0.09)
めまい	—	1 (0.06)	1 (0.04)
ふらつき（感）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
聴覚・前庭障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*難聴	—	1 (0.06)	1 (0.04)
その他の特殊感覚障害	—	2 (0.11)	2 (0.09)
*苦味	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*味覚異常	—	1 (0.06)	1 (0.04)
精神障害	—	4 (0.22)	4 (0.18)
*不安	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*不眠（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*うつ病	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*精神症状	—	2 (0.11)	2 (0.09)
消化管障害	9 (2.12)	54 (2.99)	63 (2.82)
胃炎	—	2 (0.11)	2 (0.09)
糜爛性胃炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*胃潰瘍	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*胃腸管出血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*消化管出血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
嘔気	3 (0.71)	8 (0.44)	11 (0.49)
悪心	1 (0.24)	7 (0.39)	8 (0.36)
嘔吐	1 (0.24)	4 (0.22)	5 (0.22)
口角炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
下痢	1 (0.24)	4 (0.22)	5 (0.22)
軟便	—	1 (0.06)	1 (0.04)
口内炎	2 (0.47)	15 (0.83)	17 (0.76)
口内異常感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*口内乾燥	—	1 (0.06)	1 (0.04)
食欲不振	—	10 (0.55)	10 (0.45)
食思不振	1 (0.24)	2 (0.11)	3 (0.13)
舌炎	—	2 (0.11)	2 (0.09)
胃不快感	—	2 (0.11)	2 (0.09)
腹部不快感	1 (0.24)	—	1 (0.04)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	—	4 (0.22)	4 (0.18)
*憩室炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*食道静脈瘤	—	1 (0.06)	1 (0.04)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
肝臓・胆管系障害	9 (2.12)	118 (6.53)	127 (5.69)
黄疸	—	2 (0.11)	2 (0.09)
肝機能異常	—	6 (0.33)	6 (0.27)
肝機能障害	—	12 (0.66)	12 (0.54)
* 肝硬変	—	1 (0.06)	1 (0.04)
肝障害	—	22 (1.22)	22 (0.99)
* 肝腫大	—	1 (0.06)	1 (0.04)
AST (GOT) 上昇	4 (0.94)	66 (3.65)	70 (3.14)
ALT (GPT) 上昇	8 (1.88)	76 (4.21)	84 (3.77)
ビリルビン値上昇	1 (0.24)	15 (0.83)	16 (0.72)
間接ビリルビン上昇	—	1 (0.06)	1 (0.04)
トランスアミナーゼ（値）上昇	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* γ -GTP 上昇	—	2 (0.11)	2 (0.09)
代謝・栄養障害	2 (0.47)	47 (2.60)	49 (2.20)
Al-P 上昇	2 (0.47)	27 (1.50)	29 (1.30)
* LDH 上昇	—	15 (0.83)	15 (0.67)
* 血糖値上昇	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 高脂血症	—	1 (0.06)	1 (0.04)
高尿酸血症	—	1 (0.06)	1 (0.04)
血中尿酸上昇	—	5 (0.28)	5 (0.22)
内分泌障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 甲状腺腫大	—	1 (0.06)	1 (0.04)
心・血管障害（一般）	—	5 (0.28)	5 (0.22)
* ECG 異常	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 高血圧	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 末梢循環障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 心不全	—	2 (0.11)	2 (0.09)
心筋・心膜炎・心膜・弁膜障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 心膜炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
血管（心臓外）障害	—	3 (0.17)	3 (0.13)
* 血管炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 脳梗塞	—	2 (0.11)	2 (0.09)
呼吸器系障害	—	10 (0.55)	10 (0.45)
* 咽頭炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 咽頭異和感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 咽頭痛	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 咳	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 低酸素（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 肺炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 細気管支炎	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* 肺水腫	—	1 (0.06)	1 (0.04)
* かぜ症候群	—	1 (0.06)	1 (0.04)
間質性肺炎	—	4 (0.22)	4 (0.18)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）		
赤血球障害	—	149 (8.25)	149 (6.68)
巨赤芽球性貧血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*再生不良性貧血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
大球性貧血	—	14 (0.78)	14 (0.63)
貧血	—	79 (4.37)	79 (3.54)
赤血球減少	—	31 (1.72)	31 (1.39)
ヘマトクリット値減少	—	3 (0.17)	3 (0.13)
ヘモグロビン減少	—	43 (2.38)	43 (1.93)
大赤血球症	—	1 (0.06)	1 (0.04)
白血球・網内系障害	—	99 (5.48)	99 (4.44)
顆粒球減少（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
好中球減少	—	9 (0.50)	9 (0.40)
*好酸球増多（症）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
骨髓抑制	—	7 (0.39)	7 (0.31)
白血球減少（症）	—	80 (4.43)	80 (3.59)
汎用球減少（症）	—	5 (0.28)	5 (0.22)
*白血球異常	—	1 (0.06)	1 (0.04)
血小板・出血凝血障害	—	110 (6.09)	110 (4.93)
血小板減少（症）	—	110 (6.09)	110 (4.93)
出血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
皮下出血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
粘膜出血	—	1 (0.06)	1 (0.04)
泌尿器系障害	1 (0.24)	32 (1.77)	33 (1.48)
血中クレアチニン上昇	1 (0.24)	12 (0.66)	13 (0.58)
腎機能障害	—	4 (0.22)	4 (0.18)
*腎不全	—	1 (0.06)	1 (0.04)
腎障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
BUN 上昇	—	21 (1.16)	21 (0.94)
一般の全身障害	—	23 (1.27)	23 (1.03)
顔面浮腫	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*胸部異常感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
頭痛	—	2 (0.11)	2 (0.09)
頭重（感）	—	1 (0.06)	1 (0.04)
*体重減少	—	1 (0.06)	1 (0.04)
発熱	—	6 (0.33)	6 (0.27)
易疲労感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
倦怠（感）	—	3 (0.17)	3 (0.13)
全身倦怠（感）	—	4 (0.22)	4 (0.18)
全身異和感	—	1 (0.06)	1 (0.04)
浮腫	—	2 (0.11)	2 (0.09)
顔面潮紅	—	1 (0.06)	1 (0.04)
CRP 上昇	—	4 (0.22)	4 (0.18)
抵抗機構障害	—	1 (0.06)	1 (0.04)
帯状疱疹	—	1 (0.06)	1 (0.04)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

1. 「PTPの誤飲対策について」(日薬連発第240号 平成8年3月27日)
 2. 「PTPの誤飲対策について(改定)」(日薬連発第304号 平成8年4月18日)
- 上記に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 本剤と抗レトロウイルス剤、特にジダノシンとサニ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。

(解説)

- 15.1.1 海外症例で本剤を長期(2年～10年間)に投与した症例で皮膚癌が報告されたため注意を喚起した^{38),39)}。
- 15.1.2 国内症例で血小板血症及び骨髄増殖性疾患の患者に骨髄異形成症候群、急性白血病、白血病、骨髄線維症が報告され、また、米国添付文書に「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。」との記載があり、注意を喚起した。
- 15.1.3 海外で本剤と抗レトロウイルス剤を併用した症例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」が報告されたため注意を喚起した^{40)~42)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{43)~45)}

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ヒドロキシカルバミドの一般薬理作用について検討結果を以下に示す。

試験項目	使用動物	ヒドロキシカルバミド 投与量・投与方法	作用
(1) 呼吸・血圧・心拍数及び心電図に対する作用	無麻酔イヌ	20, 20, 40, 40, 37mg/kg i.v 10 分間隔	一過性の血圧低下 心拍数の増加 体温低下 心電図の変化
		80mg/kg i.v 15 分間隔で 9 回	一過性の血圧低下 心拍数の増加 呼吸数の増加 体温低下 心電図の変化
	無麻酔イヌ	50~400mg/kg i.v	なし
(2) 薬剤による血圧反応に対する作用 ・低用量の塩化エビネフリン (0.002mg/kg) ・低用量の塩化アセチルコリン (0.0025mg/kg) ・低用量 DMPP (0.0025 及び 0.015mg/kg)	無麻酔イヌ	50~400mg/kg i.v	なし なし なし
(3) 血圧・心拍数・血流量に対する作用	無麻酔 妊娠ウサギ	750mg/kg s.c	血圧の変動 心拍数の変動 子宮血流量の減少
(4) 腎機能に対する作用	サル	200mg/kg	なし
(5) 薬剤による摘出平滑筋収縮反応に対する作用 ・リン酸ヒスタミン (0.215, 0.0464µg/mL) ・塩化アセチルコリン (0.0215, 0.046µg/mL) ・塩化バリウム (46.4, 100µg/mL) ・硫酸ニコチン (0.464, 1.0µg/mL)	モルモット 摘出回腸	100µg/mL~20mg/mL	なし 20mg/mL で増強 20mg/mL で抑制 なし
(6) 局所刺激性	ウサギ	ヒドロキシカルバミド 10%生食溶液 s.c, i.m	なし
	モルモット	ヒドロキシカルバミド 10%生食溶液 s.c, i.m	なし
(7) 溶血性	無麻酔イヌ	20, 20, 40, 40, 37mg/kg i.v 10 分間隔	なし

DMPP : 1,1-dimethyl-4 phenyl piperazinium iodide

(1) の実験では静脈内投与であり、しかも短時間に一定間隔で投与を繰り返しているため、通常の用量ではこれらの症状は発現することはないと考えられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD50 値 (mg/kg)
マウス	経口	7,330
	腹腔内	7,500
	静脈内	2,350
ラット	経口	5,760
	静脈内	4,730
イヌ	経口	>2,000
	静脈内	>1,000

(2) 反復投与毒性試験

	ラット	イヌ
投与期間及び投与方法	週 7 日 (1 日 2 回分割) 11 週間経口投与	週 7 日 (1 日 2 回分割) 12 週間経口投与
主たる毒性所見	貧血、体重減少 (雄)、骨髄抑制、投与終了時血中グルコース軽度上昇、精巣の萎縮、肝及び脾のヘモジデリン沈着、肝脂肪変性	頻脈、貧血、体重減少、骨髄抑制、血小板の減少及び大型化、血中グルコース上昇、血漿ビリルビン、SGP トランスアミナーゼ及び ALP 上昇、精上皮萎縮、肝及び脾のヘモジデリン沈着
最大無影響量 (mg/kg/日) (○)	20, 60 , 180→360	20, 60, 180 のいずれの投与量でも毒性出現

(注意) 投与 38 日目より増量

(3) 遺伝毒性試験

妊娠 13 日目の SD 系ラットにヒドロキシカルバミドを投与し、母動物の大腿骨由来赤血球及び胎児肝臓由来赤血球の小核を観察したところ、妊娠 14、15 日目の胎児においてのみ小核誘発が認められ変異原性が示唆された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前/妊娠初期投与試験

FDRL 系白色ラットにヒドロキシカルバミド 0~180mg/kg を次の期間、経口投与して検討した。

投与期間：雄・生後 28~100 日齢及び交配期間

雌・交配前 14 日~妊娠 13 日まで (帝王切開群)

・交配前 14 日~分娩後 21 日 (自然分娩群)

その結果、雄では 60mg/kg 投与群において、精巣重量及び精子形成の減少が認められたが、回復群においては生殖機能の回復が認められた。

120mg/kg 投与群では、1/5 例に精巣萎縮が観察された。

また、雌ではヒドロキシカルバミド投与を受けた雄との交配群で受胎率の低下が認められた。しかし、雌のみ投与を受けた群での受胎率、母動物の異常を認めなかったことから、受胎率低下は雄動物の精巣機能への影響が原因と考えられた。それ以外の異常は母動物、子動物いずれにおいても認められなかった。

2) 器官形成期投与試験

SD 系ラットにヒドロキシカルバミド 0~450mg/kg/日を妊娠 6~15 日目まで投与し検討した。

その結果、妊娠 21 日目の剖検時に生存していた胎児において 300mg/kg 投与群以上で用量依存的に吸収胚の増加及び奇形誘発作用が認められた。外形異常として、頭蓋奇形・顔面奇形・頭蓋顔面発育不全・耳頭症・耳介欠如・舌の突出・二分脊椎・腹壁の異常・四肢の奇形・尾の奇形、内臓異常として、水頭症・目の異常・循環器系異常・泌尿生殖器異常、また骨格異常として、顔面骨減少または奇形・頭蓋顔面骨発育不全・眼窩骨の顕著な減少・耳周囲の骨の逸所・下顎骨の減少、欠落または奇形・脊椎、胸骨または肋骨の発育不全が認められた。

3) 周産期、授乳期投与試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ウサギ及びモルモットを用いて、皮下投与または筋肉内投与したところいずれも刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性

イヌに高用量静脈内注射したところ、溶血は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハイドレアカプセル 500mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヒドロキシカルバミド 劇薬

2. 有効期間

使用期限 36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 長期保存する場合は高湿を避けること。

20.2 アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：ハイドレア[®]カプセルを服用される患者さまへ

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1966年3月（ニュージーランド）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハイドレアカプセル 500mg	1992年7月3日	20400AMY00227	1992年8月28日	1992年8月28日
製造販売承認承継	1992年7月3日	20400AMY00227	1992年8月28日	2023年7月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年3月25日 本態性血小板血症、真性多血症が追加承認された

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2007年3月23日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。すなわち、「本剤の有効性、安全性等については特に問題ない（有用性が認められる）」とされ、現行の承認「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はない

11. 再審査期間

10年（1992年7月3日～2002年7月2日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ハイドレアカプセル 500mg	4229001M1027	4229001M1027	109148902	614220010

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Griffith K.M. : Cancer Chemother. Rep. 40: 33-36, 1964 (PMID: 14206912)
- 2) 浦部晶夫ほか : 医学と薬学, 24: 1571-1585, 1990
- 3) 浦部晶夫ほか : 医学と薬学, 26: 399-408, 1991
- 4) Bolin R.W.ほか : Cancer 50: 1683-1686, 1982 (PMID: 6956430)
- 5) Young C.W.ほか : Science 146: 1172-1174, 1964 (PMID: 14203679)
- 6) Nicander B.ほか : J. Biol. Chem. 260: 5376-5381, 1985 (PMID: 3921544)
- 7) Bianchi V.ほか : J. Biol. Chem. 261: 16037-16042, 1986 (PMID: 3536919)
- 8) Young C.W.ほか : Cancer Res. 27: 526-534, 1967 (PMID: 6021508)
- 9) Donehower R.C. : Cancer Chemotherapy-Principles & Practice. B. A. Chabner, J. M. Collins, ed., J. B. Lippincott Company (Philadelphia), 225-233 (1990)
- 10) Reichard P.ほか : Science 221: 514-519, 1983 (PMID: 6306767)
- 11) Larsen I.K.ほか : Eur. J. Biochem. 125: 75-81, 1982 (PMID: 7049700)
- 12) Skoog L.ほか : Eur. J. Biochem. 19: 81-89, 1971 (PMID: 5573224)
- 13) Barlow T.ほか : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 1492-1495, 1983 (PMID: 6300856)
- 14) Snyder R.D. : Mutation Res. 131: 163-172, 1984 (PMID: 6717470)
- 15) Radford I.R.ほか : Biochem. Biophys. Acta. 696: 154-162, 1982 (PMID: 7059608)
- 16) Hill A.B.ほか : Cancer Res. 45: 5050-5057, 1985 (PMID: 4027984)
- 17) Schultze B.M.ほか : Exper. Cell Res. 174: 230-243, 1988 (PMID: 3335224)
- 18) Kim J.H.ほか : Cancer Res. 27: 1301-1305, 1967 (PMID: 4952522)
- 19) Bacchetti S.ほか : Cell Tissue Kinet. 2: 193-211, 1969
- 20) Rupniak H.T.ほか : Int. J. Cancer 32:7-12, 1983 (PMID: 6683250)
- 21) Ford S.S.ほか : Cancer Res. 37: 2628-2637, 1977 (PMID: 559543)
- 22) Li J.C.ほか : Cancer Res. 47: 2755-2758, 1987 (PMID: 3552205)
- 23) Stearns B.ほか : J. Med. Chem. 6: 201, 1963 (PMID: 14188794)
- 24) Moran R.E.ほか : Cancer Res. 39: 1616-1622, 1979 (PMID: 427801)
- 25) Lerner L.J.ほか : Cancer Res. 26: 2297-2300, 1966 (PMID:5956633)
- 26) Beckloff G.L.ほか : Cancer Chemother. Rep. 48: 57-58, 1965 (PMID: 5834739)
- 27) Sauer H.ほか : Klin. Wschr. 54: 203-209, 1976 (PMID: 1062636)
- 28) Belt R.J.ほか : Cancer 46: 455-462, 1980 (PMID: 7397621)
- 29) Davidson J.D.ほか : Cancer Chemother. Rep. 27: 97-110, 1963 (PMID: 14025372)
- 30) Sylvester R.K.ほか : Cancer 60: 2177-2178, 1987 (PMID: 3481556)
- 31) Rosner F.ほか : Cancer Chemother. Rep. 55: 167-173, 1971 (PMID: 5286990)
- 32) Adamson R.H.ほか : J. Pharmacol. Exp. Ther. 150 (2): 322-334, 1965 (PMID: 5858620)
- 33) Fishbeim W.N.ほか : Science 142: 1069-1070, 1963 (PMID: 14068223)
- 34) 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) (2013年3月25日承認)
- 35) 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) (2013年3月25日承認)
- 36) Morris I.D. : Int. J. Androl. 25: 255-261, 2002 (PMID: 12270021)
- 37) Nangia A.K.ほか : Fertil. Steril. 100: 1203-1209, 2013 (PMID: 24182555)
- 38) Beylot-Barry M.ほか : Eur. J. Dermatol. 5: 227-230, 1995
- 39) Papi M.ほか : J. Am. Acad. Dermatol. 28: 485-486, 1993 (PMID:8445067)

- 40) ハイドレアカプセル米国添付文書
- 41) Cepeda J.A.ほか : AIDS 14: 332-333, 2000 (PMID: 10716516)
- 42) Moore R.D.ほか : AIDS 14: 273-278, 2000 (PMID: 10716503)
- 43) Aliverti V.ほか : Arch. Toxicol. (S4): 239-247, 1980 (PMID: 6933910)
- 44) Millicousky W.G.ほか : Am. J. Obstet. Gynecol. 140: 747-752, 1981 (PMID: 7196156)
- 45) Adamson R.H.ほか : Arch. Int. Pharmacodyn. 153: 87-104, 1965

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

AUSTRALIA (オーストラリア)	Capsule 500mg
BELGIUM (ベルギー)	Capsule 500mg
CANADA (カナダ)	Capsule 500mg
FRANCE (フランス)	Capsule 500mg
GERMANY (ドイツ)	Capsule 500mg
SOUTH AFRICA (南アフリカ)	Capsule 500mg
SWITZERLAND (スイス)	Capsule 500mg
THAILAND (タイ)	Capsule 500mg
UNITED KINGDOM (イギリス)	Capsule 500mg
UNITED STATES OF AMERICA (アメリカ)	Capsule 200mg 300mg 400mg 500mg

他 32 ヶ国以上で発売

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 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。

海外での承認状況（2022年1月時点）

国名	アメリカ
会社名	Bristol-Myers Squibb
販売名	HYDREA
剤形・規格	カプセル：500mg
発売年月	1967年
効能又は効果	耐性のある慢性骨髄性白血病 化学放射線療法を併用した、頭頸部の局所進行扁平上皮がん（口唇を除く）
用法及び用量	ハイドレアは、腫瘍性疾患を治療するために、単独で、又は他の抗腫瘍剤又は放射線療法の併用で使用される。腫瘍の種類、病状、治療への反応、患者の危険因子、及び現在の臨床診療基準に基づいて治療を個別化する。 すべての投与量は、患者の実際の体重または理想的な体重のいずれか少ない方に基づいて決定する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦の電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。
- 9.4.3 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット、ウサギ等）において、催奇形作用及び胚・胎児死亡が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することがある。

FDA (米国添付文書の記載)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

HYDREA can cause fetal harm based on findings from animal studies and the drug's mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no data with HYDREA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of hydroxyurea to pregnant rats and rabbits during organogenesis produced embryotoxic and teratogenic effects at doses 0.8 times and 0.3 times, respectively, the maximum recommended human daily dose on a mg/m² basis (see *Data*). Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid becoming pregnant while being treated with HYDREA.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal Data

Hydroxyurea has been demonstrated to be a potent teratogen in a wide variety of animal models, including mice, hamsters, cats, miniature swine, dogs, and monkeys at doses within 1-fold of the human dose given on a mg/m² basis. Hydroxyurea is embryotoxic and causes fetal malformations (partially ossified cranial bones, absence of eye sockets, hydrocephaly, bipartite sternbrae, missing lumbar vertebrae) at 180 mg/kg/day (about 0.8 times the maximum recommended human daily dose on a mg/m² basis) in rats and at 30 mg/kg/day (about 0.3 times the maximum recommended human daily dose on a mg/m² basis) in rabbits. Embryotoxicity was characterized by decreased fetal viability, reduced live litter sizes, and developmental delays. Hydroxyurea crosses the placenta. Single doses of ≥375 mg/kg (about 1.7 times the maximum recommended human daily dose on a mg/m² basis) to rats caused growth retardation and impaired learning ability.

8.2 Lactation

Risk Summary

Hydroxyurea is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant from hydroxyurea, including carcinogenicity, discontinue breastfeeding during treatment with HYDREA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating HYDREA therapy.

Contraception

Females

HYDREA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during and after treatment with HYDREA for at least 6 months after therapy. Advise females to immediately report pregnancy.

Males

HYDREA may damage spermatozoa and testicular tissue, resulting in possible genetic abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective contraception during and after treatment with HYDREA for at least 1 year after therapy [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Infertility

Males

Based on findings in animals and humans, male fertility may be compromised by treatment with HYDREA. Azoospermia or oligospermia, sometimes reversible, has been observed in men. Inform male patients about the possibility of sperm conservation before the start of therapy [see *Adverse Reactions (6) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

(2022年1月時点)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D (2022 年 1 月)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2022 年 1 月時点)

小児等に関する記載

本邦の電子化された添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 1 月)	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2022 年 1 月)	Because of the rarity of these conditions in children, dosage regimens have not been established.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

「ハイドレア® カプセルを服用される患者さまへ」

