

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 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ハイドレア[®]カプセル500mg

HYDREA[®]CAPSULES 500mg

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(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・ 発売年月日	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 発売年月日：1992年8月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 TEL:0120-093-507 (9:00～17:30/土日祝日および当社休業日を除く) FAX:03-6705-7954 医療関係者向けホームページ： http://www.bmshealthcare.jp

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

®：登録商標

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 用法及び用量	15
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	15
1. 販売名	8	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 一般名	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	23
3. 構造式又は示性式	8	2. 薬理作用	23
4. 分子式及び分子量	8	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	8	1. 血中濃度の推移・測定法	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	31
7. CAS登録番号	8	3. 吸収	31
III. 有効成分に関する項目		4. 分布	31
1. 物理化学的性質	9	5. 代謝	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	6. 排泄	34
3. 有効成分の確認試験法	10	7. トランスポーターに関する情報	34
4. 有効成分の定量法	11	8. 透析等による除去率	34
IV. 製剤に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 剤形	12	1. 警告内容とその理由	35
2. 製剤の組成	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	35
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	37
7. 溶出性	13	7. 相互作用	38
8. 生物学的試験法	13	8. 副作用	38
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	9. 高齢者への投与	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
11. 力価	14	11. 小児等への投与	47
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	14	13. 過量投与	48
14. その他	14		

14. 適用上の注意	48
15. その他の注意	48
16. その他	48
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
12. 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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	54
X I . 文献	
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	58
X III . 備考	
その他の関連資料	59

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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は尿素誘導体であり、代謝拮抗剤に属する。(8、23頁参照)
- (2) 細胞周期のS期に特異的に作用する。(23頁参照)
- (3) 慢性骨髄性白血病における寛解導入効果に優れる。(15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。
- (4) 慢性骨髄性白血病における維持療法により延命効果に優れる。(18頁参照)
 - 1) 慢性期における抗癌剤前投与のない107症例のKaplan-Meier法による診断からの5年生存率は68.2%であった。
 - 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)。
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。(22頁参照)
- (5) 慢性骨髄性白血病における急性転化を遅延させる作用に優れる。(18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 ヵ月であった。

- (6) 慢性骨髄性白血病における脾腫の消失、縮小効果に優れる。(17頁参照)
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。
- (7) 副作用 (38～45頁参照)
- 1) 承認時：425例
本剤の自他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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
 - 2) 間質性肺炎 (0.2%)
 - 3) 皮膚潰瘍 (0.7%)

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



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）

- (1) 和名：ヒドロキシ尿素
- (2) 洋名：Hydroxyurea（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HU、HC

7. CAS登録番号

127-07-1

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。

溶解性

溶媒	試験回数	本剤1gを溶かすに要する溶媒量(mL)	日局の表現
エタノール	1	125	溶けにくい
	2	125	
	3	125	
エーテル	1	11000 以上	ほとんど溶けない
	2	11000 以上	
	3	11000 以上	

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：50℃

試験項目		保存期間	試験結果
性状	外観	1年（1, 3, 6カ月）	変化なし
	色	1年（1, 3, 6カ月）	変化なし
	におい	1年（1, 3, 6カ月）	変化なし
窒素定量		1年	標準品と一致
赤外吸収スペクトル		1年	変化なし
融点		1年	変化なし
含量	ヨウ素法	1年	変化なし
	ろ紙クロマトグラフ法	1年	変化なし
毒性物質		1年	適合

測定項目：性状、窒素定量、赤外線吸収スペクトル、融点、含量、毒性物質

[強制分解による生成物]

●固体状態においては安定であり分解は認められなかった。

試験項目	保存条件	保存期間	試験結果
熱	60℃	1週間	変化なし
光	白色蛍光灯下 照度3000Lux・hr (積算照度60万Lux・hr)	200時間	変化なし
湿度	25℃ +75%RH	1週間	変化なし

測定項目：性状、定量

保存形態：熱は遮光したガラス瓶（開放）、光はシャーレ（開放）、湿度は遮光したガラス瓶（開放）

●溶液状態の各種pH溶液中における分解生成物はヒドロキシルアミン及びシアン酸塩であった。

ヒドロキシカルバミドの分解物の構造式



ヒドロキシルアミン



シアン酸塩

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）。

本品及び標準品につき、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル (5 μ m)

移動相：水

検 出：紫外吸光光度計 (測定波長214nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- ・ 剤形の区別：硬カプセル
- ・ 規格：1カプセル中にヒドロキシカルバミド500mgを含有する。
- ・ 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

(2) 製剤の物性

本剤は、日局崩壊試験の操作法 (4) カプセル剤により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

BMS 303

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中ヒドロキシカルバミドを500mg含有する。

(2) 添加物

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。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃ 75%RH	9カ月 (3, 6, 9カ月)	PTP+アルミ袋	変化なし
		遮光したガラス瓶 (気密)	変化なし

測定項目：性状、確認 (IR)、乾燥減量、崩壊試験、定量、類縁物質 (HPLC、TLC)

無包装状態の安定性

透明ガラス瓶・ 開栓	25℃ ± 2℃ 75% RH ± 5% RH			開始時	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	結果
		外観	ボディ	帯紫赤色 不透明	帯紫赤色 不透明	帯紫赤色 不透明	帯紫赤色 不透明	帯紫赤色 不透明
キャップ	帯青緑色 不透明		帯青緑色 不透明	帯青緑色 不透明	帯青緑色 不透明	帯青緑色 不透明	帯青緑色 不透明	変化なし
内容物	白色の粉末		白色の凝集	白色の凝集	白色の凝集	白色の凝集	凝集あり	
		水分量 (%)	0.3	5.4	4.9	4.2	4.2	吸湿性あり
		含量 (%)	100	101	100.6	102.6	102.6	変化なし
		溶出性 (%)	101.3	92.65	95.97	95.88	95.88	変化なし
			L1適合*	L1適合*	L1適合*	L1適合*	L1適合*	—

*：6個全てが、それぞれの規定範囲内であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）。

本品及び標準品より得た試料溶液及び標準溶液を乾燥したものにつき両者のスペクトルを比較するとき、波数 1030cm^{-1} 付近以外は同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

（Ⅲ. 4. 有効成分の定量法に準ずる）

11. 力価 該当資料なし

12. 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 NH_2OH

シアン酸塩 HOCN

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症

2. 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。

3. 臨床成績

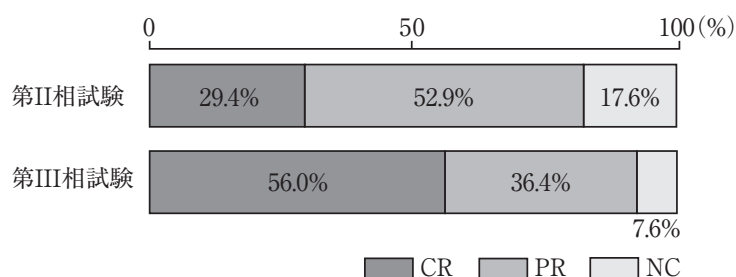
(1) 臨床データパッケージ

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」の効能効果を取得した医薬品である）

(2) 臨床効果

●寛解導入療法（第Ⅱ相・第Ⅲ相試験）^{1), 2)}

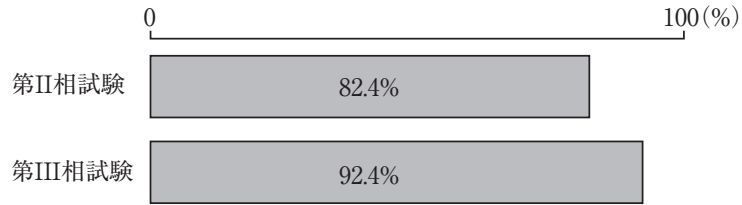
慢性骨髄性白血病患者242例に治療量（寛解導入量）として本剤500～2,000mgを1～3回に分けて経口投与した臨床試験成績は、奏効率91.7%（222/242）であり、そのうち完全寛解は54.1%（131/242）であった。



	症例数	効果判定			奏効率 (%)	CRまでの平均導入期間
		CR	PR	NC		
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。

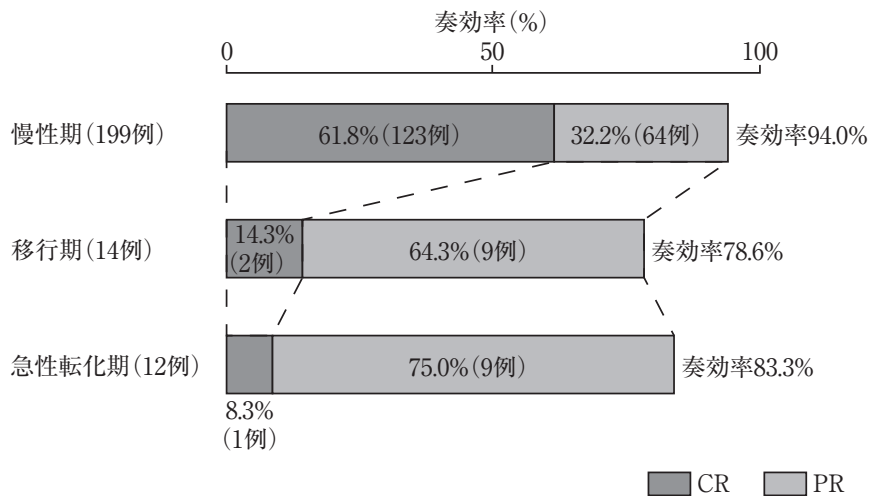
CR（完全寛解）：白血球数が10,000/ μ L以下になり、触診により脾腫が認められなくなった症例

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

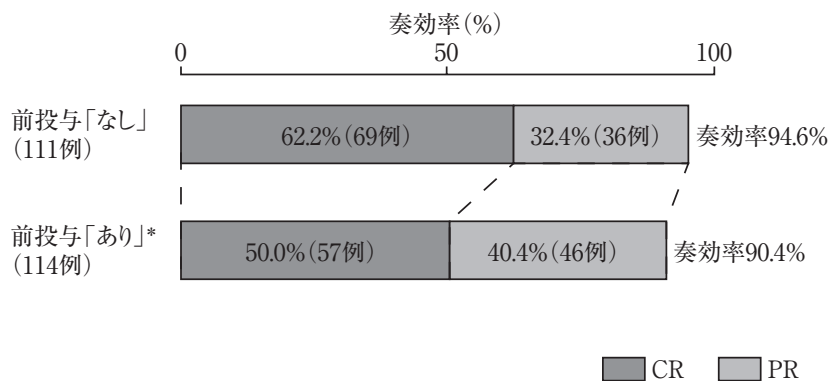
NR（無効）：上記以外の症例

背景別臨床効果（第III相試験）¹⁾

病期別の臨床効果

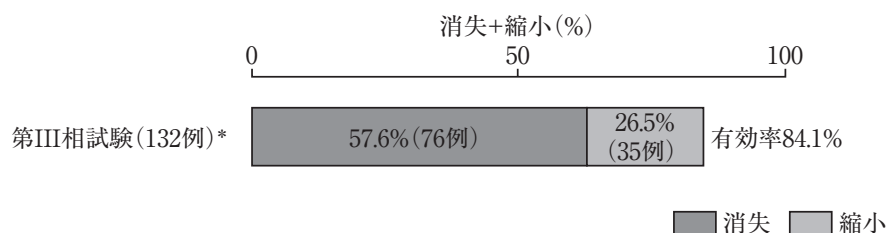


前投与抗悪性腫瘍剤有無別の臨床効果



*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^{1), 2)}。

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）¹⁾

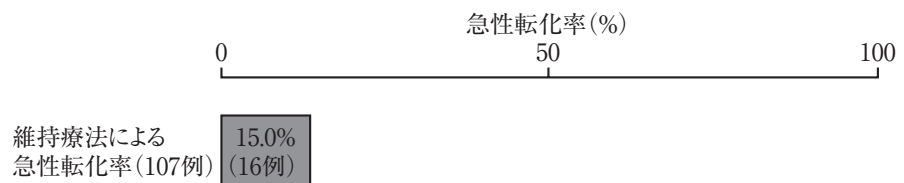
慢性骨髄性白血病患者107例（慢性期、前投与抗悪性腫瘍剤なし）に本剤1日500～1,000mgを1～2回に分けて連日経口投与を行った第Ⅲ相試験の維持療法における成績は以下のとおりであった。

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

()：診断からの平均期間±標準偏差（月）

[]：ヒドロキシカルバミドの平均生存投与期間±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 ± 18.7月

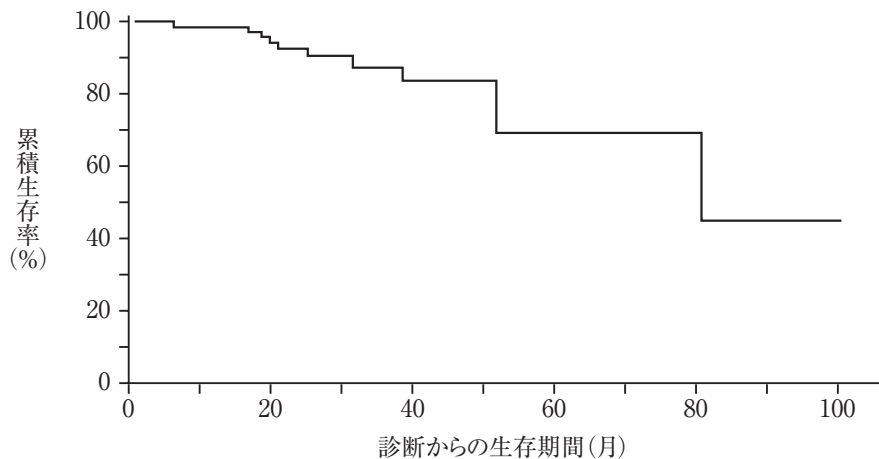
本剤の投与期間：平均20.1 ± 15.7月

*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）

●副作用及び臨床検査値異常のまとめ（第Ⅱ相・第Ⅲ相試験）^{1), 2)}

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) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(4) 探索的試験（海外データ）³⁾

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行った。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々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)	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	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)	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	64,000	2,000-85,000	34,000	7,000-116,000	12,000	500-28,000
貧血 発現日(日)	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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁴⁾

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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査における副作用発現状況についてはⅧ. 8. (4) 参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

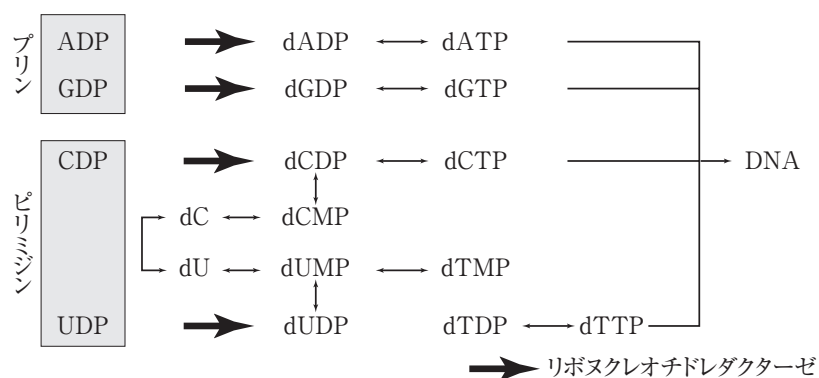
(1) 作用部位・作用機序^{5)~13)}

1) DNA合成阻害作用 (*in vitro*)

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。

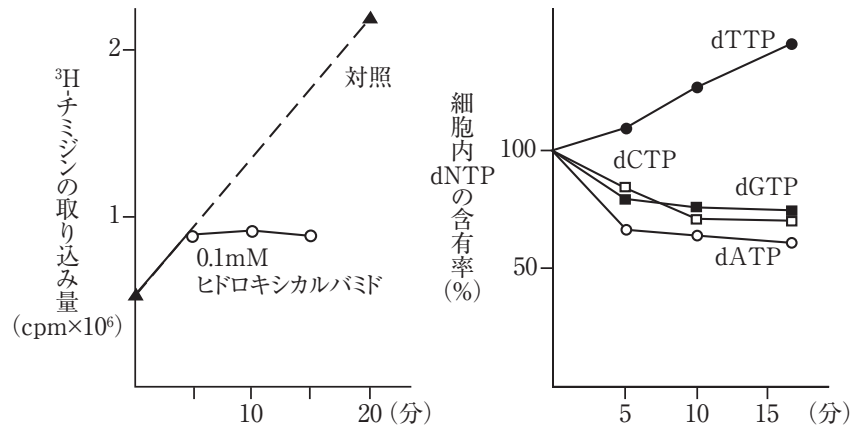
■リボヌクレオチドレダクターゼとDNA合成経路



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 [^{14}C] 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*)

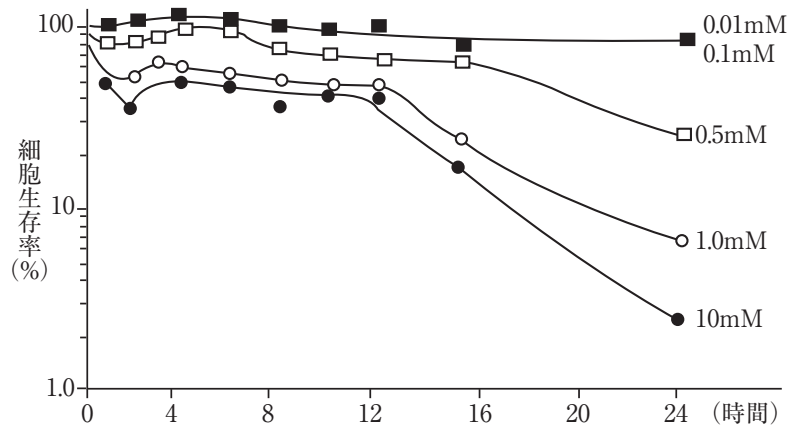
・ HeLa S3細胞に対してヒドロキシカルバミド1mM 22時間、またマウス由来浮遊性L細胞に対し0.5mM 24時間接触させたところ、増殖抑制作用が認められた^{18), 19)}。

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 (*in vivo*) 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²³⁾。

・ L1210白血病細胞に対して、抗腫瘍効果が認められた²⁴⁾、²⁵⁾。

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²⁴⁾。

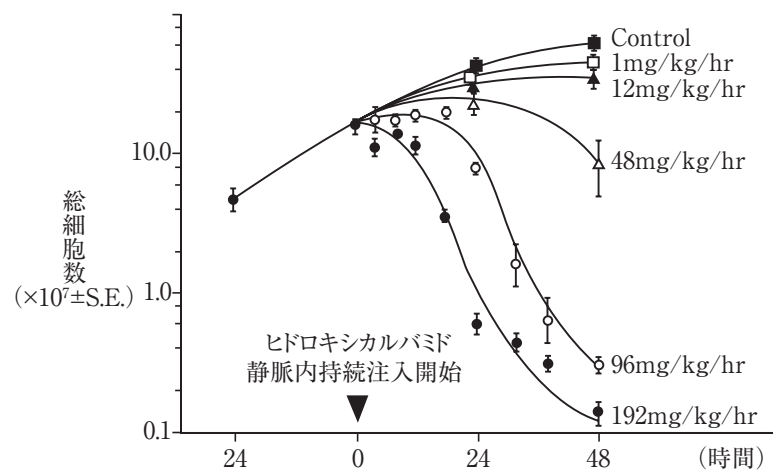
L1210白血病細胞に対するヒドロキシカルバミドの抗腫瘍効果

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²⁵⁾。



L1210白血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²⁴⁾。
- ・ マウスH2712乳腺癌を用いて、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²⁶⁾。

(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・測定法

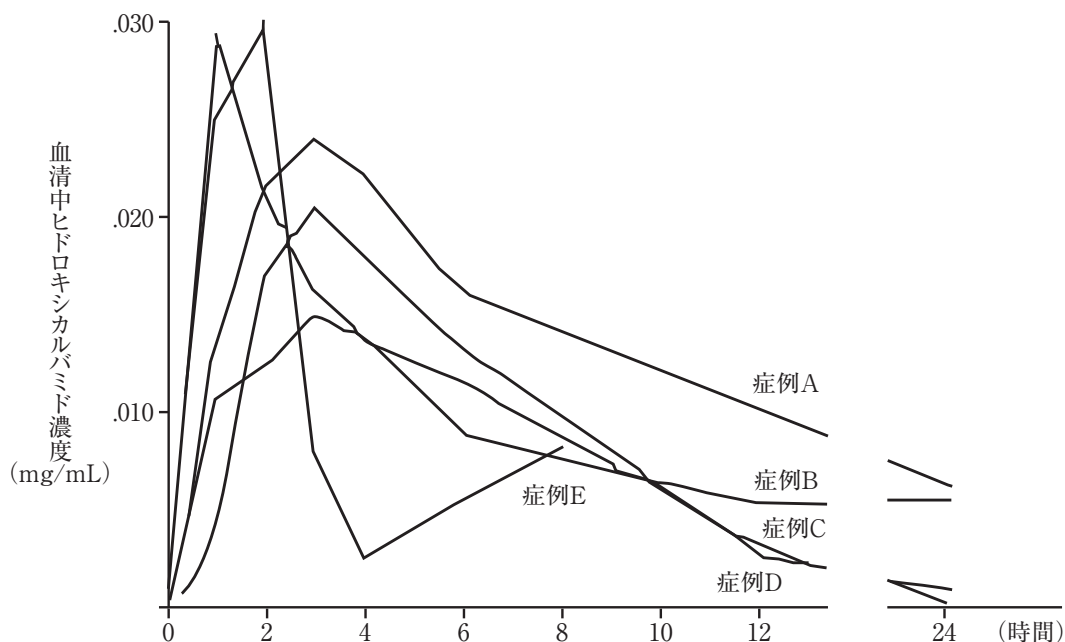
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間（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を単回経口投与した際の最高血清中濃度到達時間は、108分であった²⁷⁾。

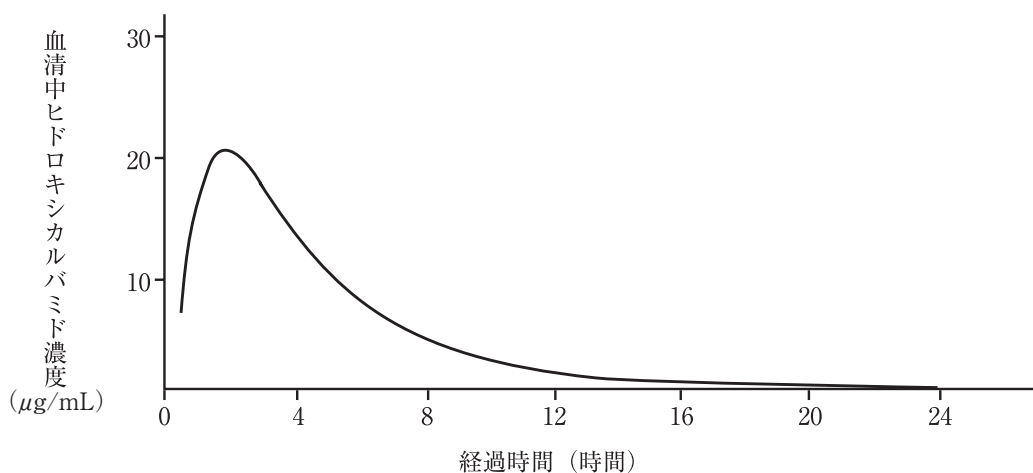
また、悪性腫瘍の認められた患者5例にヒドロキシカルバミド1,000mgを単回経口投与した場合、ヒドロキシカルバミドの血清中濃度は投与1～3時間後に20～30 μ g/mLの最高値を示し、その後緩徐に減少した²⁸⁾。



患者にヒドロキシカルバミド1,000mgを経口投与した際の血清中ヒドロキシカルバミド濃度

(3) 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²⁷⁾。



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^{27)、29)、30)}（ヒトによる薬物動態パラメータ）

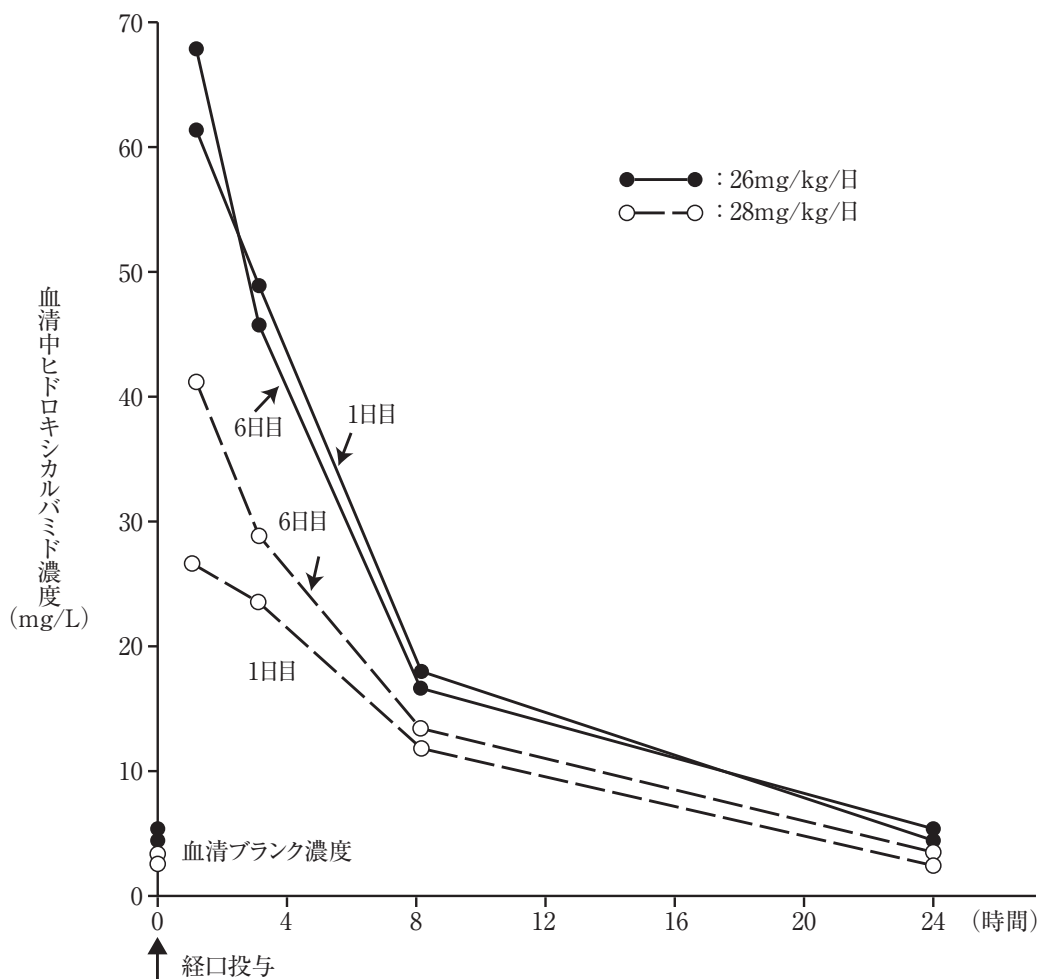
	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
単回投与	80mg/kg	21	128.1	84	—
	20mg/kg	9	20.7	108	—
	50mg/kg	9	61.0 ~ 110.7	60前後	120 ~ 198

—：測定せず

	用量	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	500mg/m ² q4hr	3	37.8	44.1	69.4
	800mg/m ² q4hr	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³¹⁾。



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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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. 参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

〈参考〉ラットにおける bioavailability は73%と報告されている。

(4) 消失速度定数

$T_{1/2}$ については、「薬物動態パラメータ」参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

吸収部位は消化管のいずれかであるが該当資料なし

4. 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)³²⁾

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)²⁷⁾

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²⁷⁾。

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³³⁾。

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
	3	10.3		0
40	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³⁴⁾。

^{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
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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

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 (CYP450等) の分子種

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び代謝経路

主たる排泄経路は尿中と考えられている。

(2) 排泄率 (外国人データ)³¹⁾

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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【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（原則禁忌を含む）

【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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

- (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) 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。（10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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ので、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 [腎からの排泄が遅れ、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。]

(解説)

- (1) 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。
- (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) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、休薬、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」³⁶⁾、³⁷⁾等）を熟読すること。

(解説)

- (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 $2,500/\text{mm}^3$ 以下、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 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。
- (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。
- (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。

[参考資料]

社内資料

ラット11 週間経口投与：精巣・精細管の萎縮、精母細胞形成不全

イヌ12 週間経口投与：精上皮萎縮、精子成熟不全

- (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、「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。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

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

- (1) 副作用の概要

副作用の概要
承認時：425例 本剤の自他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。

(解説)

承認時及び使用成績調査までに認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状**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、休薬、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。

(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副作用と考えたため、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。

(3) その他の副作用

その他の副作用		
種類 \ 頻度	0.1 ~ 5% 未満又は頻度不明	0.1% 未満
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 (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	蕁麻疹
皮膚	色素沈着、脱毛、紅斑、爪変色、掻痒、皮膚エリテマトーデス*	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、無精子症*	不快感、悪寒

*：頻度不明
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、休薬、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#：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	1806	2231
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)
*そう痒感	－	1 (0.06)	1 (0.04)
*皮膚そう痒症	－	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)
ALP 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)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）		
*かぜ症候群	－	1 (0.06)	1 (0.04)
間質性肺炎	－	4 (0.22)	4 (0.18)
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)
骨髄抑制	－	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)
一般的全身障害	－	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)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
	浮腫	－	2 (0.11)
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)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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ので減量するなど注意すること。

(解説)

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るので、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。他の抗悪性腫瘍剤にも記載されている項目である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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女性には、投与しないこと。また、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。[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) 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。]
- (3) 授乳中の女性には、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。]

(解説)

- (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。

- (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³⁸⁾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、Nangia³⁹⁾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ヶ月以上の避妊を推奨している。

- (3) 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³²⁾。

11. 小児等への投与

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)。

(解説)

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、用法用量も確立していない。他の抗悪性腫瘍剤にも記載されている項目である。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与 該当資料なし

14. 適用上の注意

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）。

（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。

15. その他の注意

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、死亡を含む重篤な腭炎、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）

- (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^{40)、41)}。
- (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。
- (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「腭炎」、「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^{42)～44)}。

16. その他 該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{45)~48)}

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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 低温低下 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 低温低下 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 ・低用量の塩化エピネフリン(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, 0.0464 μ g/mL) ・塩化アセチルコリン(0.0215, 0.046 μ g/mL) ・塩化バリウム(46.4, 100 μ g/mL) ・硫酸ニコチン(0.464, 1.0 μ g/mL)	モルモット 摘出回腸	100 μ g/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 1-4 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。

(4) 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^{49)~51)}

動物種	投与経路	LD50値 (mg/kg)
マウス	経口	7330
	腹腔内	7500
	静脈内	2350
ラット	経口	5760
	静脈内	4730
イヌ	経口	>2000
	静脈内	>1000

(2) 反復投与毒性試験^{52), 53)}

	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)、骨髓抑制、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、骨髓抑制、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Al-p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

*投与38日目より増量

(3) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾

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

(4) その他の特殊毒性^{48), 49), 55)}

1) 変異原性

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。

2) 局所刺激性

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。

3) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限 3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

- 1) 遮光して室温保存すること。
- 2) 長期保存する場合は高湿をさけること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当資料なし
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照
くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ハイドレアカプセル500mg：100カプセル
小箱には50カプセル（10カプセル×5 PTPシート）のピロー包装が2個入っている

7. 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 (PVC))]
	片面アルミニウム箔
アルミピロー	PET*/PE**/アルミニウム箔
小箱	紙

*PET：ポリエチレンテレフタレート

**PE：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

該当しない

9. 国際誕生年月日

1966年3月（ニュージーランド）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1992年7月3日

承認番号：20400AMY00227

11. 薬価基準収載年月日

1992年8月28日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

10年（1992年7月3日～2002年7月2日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ハイドレアカプセル500mg	109148901	4229001M1027	614220010

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 24:1571-1585, 1990 (G92-0360)
- 2) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 26:399-408, 1991 (GH91-007)
- 3) Griffith K.M. : Cancer Chemother. Rep. 40:33-36, 1964 (GH70-019)
- 4) Bolin R.W.ほか：Cancer 50:1683-1686, 1982 (GH82-004)
- 5) Young C.W.ほか：Science 146:1172-1174, 1964 (G80-1010)
- 6) Nicander B.ほか：J. Biol. Chem. 260:5376-5381, 1985 (G85-1049)
- 7) Bianchi V.ほか：J. Biol. Chem. 261:16037-16042, 1986 (G86-0964)
- 8) Young C.W.ほか：Cancer Res. 27:526-534, 1967 (G80-1011)
- 9) Donehower R.C.ほか：Cancer Chemotherapy (Lippincott):225-233, 1990 (G90-4247)
- 10) Reichard P.ほか：Science 221:514-519, 1983 (G83-0858)
- 11) Larsen I.K.ほか：Eur. J. Biochem. 125:75-81, 1982 (G82-0907)
- 12) Skoog L.ほか：Eur. J. Biochem. 19:81-89, 1971 (G80-1018)
- 13) Barlow T.ほか：Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:1492-1495, 1983 (G83-0857)
- 14) Snyder R.D.ほか：Mutation Res. 131:163-172, 1984 (G84-0905)
- 15) Radford I.R.ほか：Biochem. Biophys. Acta. 696:154-162, 1982 (G82-0906)
- 16) Hill A.B.ほか：Cancer Res. 45:5050-5057, 1985 (G85-1050)
- 17) Schultze B.M.ほか：Exper. Cell Res. 174:230-243, 1988 (G88-2837)
- 18) Kim J.H.ほか：Cancer Res. 27:1301-1305, 1967 (G80-1024)
- 19) Bacchetti S.ほか：Cell Tissue Kinet. 2:193-211, 1969 (G80-1017)
- 20) Rupniak H.T.ほか：Int. J. Cancer 32:7-12, 1983 (GH83-006)
- 21) Ford S.S.ほか：Cancer Res. 37:2628-2637, 1977 (G80-1003)
- 22) Li J.C.ほか：Cancer Res. 47:2755-2758, 1987 (GH87-016)
- 23) 社内資料
- 24) Stearns B.ほか：J. Med. Chem. 6:201, 1963 (G80-1015)
- 25) Moran R.E.ほか：Cancer Res. 39:1616-1622, 1979 (G80-1002)
- 26) Lerner L.J.ほか：Cancer Res. 26:2297-2300, 1966 (G80-1006)
- 27) Beckloff G.L.ほか：Cancer Chemother. Rep. 48:57-58, 1965 (G80-1005)
- 28) Bolton B.H.ほか：Cancer Chemother. Rep. 46:1-5, 1965 (G80-1021)
- 29) Sauer H.ほか：Klin. Wschr. 54:203-209, 1976 (G80-1007)
- 30) Belt R.J.ほか：Cancer 46:455-462, 1980 (GH80-005)
- 31) Davidoson J.D.ほか：Cancer Chemother. Rep. 27:97-110, 1963 (G80-1019)
- 32) Sylvester R.K.ほか：Cancer 60:2177-2178, 1987 (G87-1732)
- 33) Rosner F.ほか：Cancer Chemother. Rep. 55:167-173, 1971 (G80-1008)

- 34) Adamson R.H.ほか：J. Pharmacol. Exptl. Therap. 150:322-329, 1965 (GH70-012)
- 35) Fishbeim W.N.ほか：Science 142:1069-1070, 1963 (G80-0998)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) Morris I.D.：Int. J. Androl. 25:255-261, 2002 (GA2-2250)
- 39) Nangia A.K.ほか：Fertil. Steril. 100:1203-1209, 2013 (GB3-1531)
- 40) Beylot-Barry M.ほか：Eur. J. Dermatol. 5:227-230, 1995 (G95-0907)
- 41) Papi M.ほか：J. Am. Acad. Dermatol. 28:485-486, 1993 (G93-0607)
- 42) ハイドレアカプセル米国添付文書
- 43) Cepeda J.A.ほか：AIDS 14:332-333, 2000 (AIA0-045)
- 44) Moore R.D.ほか：AIDS 14:273-278, 2000 (AIA0-046)
- 45) Aliverti V.ほか：Arch. Toxicol. (S4):239-247, 1980 (G80-1000)
- 46) Millicousky W.G.ほか：Am. J. Obstet. Gynecol. 140:747-752, 1981 (G81-0782)
- 47) Adamson R.H.ほか：Arch. Int. Pharmacodyn. 153:87-104, 1965 (G80-1001)
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 青儀功ほか：環境変異原研8:61, 1986 (G86-0965)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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
BRAZIL (ブラジル)	Capsule 500mg
CANADA (カナダ)	Capsule 500mg
FRANCE (フランス)	Capsule 500mg
GERMANY (ドイツ)	Capsule 500mg
NETHERLANDS (オランダ)	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36ヶ国以上で発売

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

分類	カテゴリー	概要
オーストラリア An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	D (2014年5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.
FDA Pregnancy Category*	D (2014年5月)	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

* FDAでは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」は以下の通りである。

【使用上の注意】（抜粋）

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女性には、投与しないこと。また、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。[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) 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。]
- (3) 授乳中の女性には、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。]

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元： **ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー

フリーダイヤル 0120-093-507