（3）ハイドロキシウレア

Compound	Category	Indication	Treatment days, dosage, route,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	Cmax AUC	Teratogenic mechanism / class of agent	Memo	Memo	参考文献
ハイドロキシウレア	P	抗悪性腫瘍薬（慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症）細胞周期のS期に特異的に作用する代謝拮抗剤								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 回経口投与 寛解後：1 日500mg～1,000mg を1～2 回経口投与	医薬品インタビューホーム ハイドロレアカプセル500 mg
			単回 LD50（mg/kg）	マウス	経口：7330 腹腔：7500 静脈：2350						医薬品インタビューホーム ハイドロレアカプセル500 mg
				ラット	経口：5670 静脈：4730						
				イヌ	経口：>2000 静脈：>1000						
			11週間 経口 20, 60, 180→360 mg/kg/day （注意）投与38 日より増量	ラット	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	60				変異原性あり	
			12週間 経口（1日2回分割） 20, 60, 180 mg/kg/day （注意）投与38 日より増量	イヌ	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 Al-P 上昇、精上皮萎縮、肝及び脾のヘモジデリン沈着	LOAEL20					
			妊娠前/妊娠初期投与試験 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） 0～180mg/kg/day	FDRL 系白色ラット	雄 120mg/kg 投与群：1/5 例に精巣萎縮 60mg/kg 群：精巣重量及び精子形成の減少 回復群：生殖機能の回復あり Male fertility test: 受胎率の低下 Female fertility test:影響なし 受胎率低下は雄動物の精巣機能への影響が原因 それ以外の異常は母および児動物いずれもなし	LOAEL60 群構成情報なし					
			器官形成期投与試験 妊娠6～15 日 0～450mg/kg/日	SD 系ラット	300mg/kg 以上群：吸収胚の増加及び奇形誘発作用 外形異常 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 水頭症・目の異常・循環器系異常・泌尿生殖器異常 骨格異常：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	LOAEL300 群構成情報なし					
			周産期、授乳期投与試験 該当資料なし								

（3）ハイドロキシウレア

Compound	Category	Indication	Treatment days, dosage, route,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	Cmax AUC	Teratogenic mechanism / class of agent	Memo	Memo	参考文献
			ICH S5 表1：代替法の適格性確認のための陽性対照物質の例より引用	RAT	embryofetal lethality, ocular and cerebral malformations	NOAEL 100 mg/kg IP GD9-12 [Wilson] LOAEL 30 mg/kg [US label]	NOAEL Cmax = 47.3 µg/mLb AUC not available LOAEL PK not available				ICH S5情報
				Rabbit	650 mg/kg SC GD12 [DeSesso 1990]: cleft lip, cleft palate, reduction deformities of limbs and tail (1用量のみ、GD12に1回投与) 750 mg/kg SC GD12 [DeSesso 1977]: skull and facial anomalies as well as severe (1用量のみ、GD12に1回投与)	NOAEL not identified LOAEL 30 mg/kg [US label]	PK not available				ICH S5情報
				Human	oral for oncology indications: 80 mg/kg Q3D, 20 – 30 mg/kg/day oral for sickle cell anemia 15 – 35 mg/kg/day (555 – 1295 mg/m2) Cmax = 52 µg/mLc AUC(0-inf) = 184 µg·h/mLc	oral for oncology indications: 80 mg/kg Q3D, 20 – 30 mg/kg/day oral for sickle cell anemia 15 – 35 mg/kg/day (555 – 1295 mg/m2)	Cmax = 52 µg/mLc AUC(0-inf) = 184 µg·h/mLc			PK is nonlinear with short half-life (15 min in rats, 2 – 4 h in humans) MW = 76.05g/mol PK after IP and IV is similar (Wilson) bioavailability is 70 – 80% in rats and humans, respectively (Beckloff) no robust data for adverse human pregnancy outcomes	ICH S5情報

a: US label states that “Hydroxyurea is embryotoxic and causes fetal malformations (partially ossified cranial bones, absence of eye sockets, hydrocephaly, bipartite sternebrae, missing lumbar vertebrae) at 180 mg/kg/day in rats and 30 mg/kg/day in rabbits”, but it is not clear which effects are in which species. Thus, 30 mg/kg is accepted as the LOAEL, but the findings are listed from publications with rabbits with SC doses of 650 and 750 mg/kg.

b: Actual values after 100 and 137 mg/kg hydroxyurea IP doses in pregnant Wistar rats (Wilson): Cmax = 47.3 at 100 mg/kg and 80.6 µg/mL at 137 mg/kg.

c: Extrapolated from reported value after 1000 mg (16.7 mg/kg) hydroxyurea oral single dose (MHRA): Cmax = 24.6 µg/mL, AUC(0-inf) = 87.79 µg·h/mL. The dose for margin calculations was chosen to be 35 mg/kg/day. Although higher intermittent doses are used for oncology indications, the dose for sickle cell anemia is believed to be more relevant for assessing risk of developmental toxicity. As summarized in the table below, other human PK data are also available.

d: Although rat Cmax data are available, this was after IP administration whereas the human data is after oral administration. Thus, in the absence of more direct PK comparisons, the estimated ratio based on mg/kg dose is also provided.

e: In the absence of rat AUC data, AUC ratio was based on mg/m2 dose ratio.

References
DeSesso JM, Jordan RL. Drug-induced limb dysplasias in fetal rabbits. Teratology. 1977;15:199-211.
DeSesso JM, Goeringer GC. Ethoxyquin and nordihydroguaiaretic acid reduce hydroxyurea developmental toxicity. Reprod Toxicol. 1990;4:267-75.
MHRA Public Assessment Report PL 10880/128-9, page 48 （入手済、ヒトデータ）