

製品情報概要

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方
せん・指示により使
用すること)

ハイドレア® カプセル 500mg

HYDREA CAPSULES 500mg

(一般名：ヒドロキシカルバミド)

HYDREA

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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



HYDREA

目次

1. 開発の経緯	1
2. 特徴	2
3. 製剤の組成・性状／4. 有効成分に関する理化学的知見	3
5. 効能又は効果／6. 用法及び用量／7. 警告・禁忌を含む使用上の注意	4
8. 臨床成績に関する事項	6
寛解導入療法（第Ⅱ相・第Ⅲ試験）	
病期別、前投与抗悪性腫瘍剤有無別効果	
脾腫に対する効果、薬剤投与前後の白血球数分布比較	
維持療法	
副作用	
臨床検査値異常	
9. 薬物動態	12
血中濃度	
分布、代謝、排泄	
10. 非臨床試験成績に関する事項	13
薬効薬理	
作用機序	
抗腫瘍活性	
毒性試験	
11. 取扱い上の注意／12. 包装	16
13. 関連情報	17
14. 引用文献	18

HYDREA

1. 開発の経緯

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相試験が実施された。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。



2. 特徴

- (1) 本剤は尿素誘導体であり、代謝拮抗剤に属する。
- (2) 細胞周期のS期に特異的に作用する。
- (3) 寛解導入効果に優れる。

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) 維持療法により延命効果に優れる。
 - 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。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 (Bolin R.Wほか、1982)。
- (5) 急性転化を遅延させる作用に優れる。

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) 脾腫の消失、縮小効果に優れる。

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

- 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) 等であった。

- 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%)

HYDREA

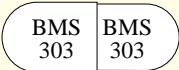
3. 製剤の組成・性状／4. 有効成分に関する理化学的知見

3. 製剤の組成・性状

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

2. 製剤の性状

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

形 状	サイズ	識別コード
	0号 硬カプセル	BMS 303

4. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ヒドロキシカルバミド (hydroxycarbamide)

化学名：ヒドロキシ尿素 (hydroxyurea)

構造式： $\text{H}_2\text{NCONHOH}$

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

分子量：76.05

融 点：133℃以上（分解）

性 状：ヒドロキシカルバミドは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

5. 効能又は効果／6. 用法及び用量／7. 警告・禁忌を含む使用上の注意

5. 効能又は効果

慢性骨髄性白血病

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。

7. 警告・禁忌を含む使用上の注意

（〔警告・禁忌を含む使用上の注意〕の改訂には十分ご留意下さい）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

設定理由

- （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ため、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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）肝障害のある患者〔代謝機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。〕
- （2）腎障害のある患者〔腎からの排泄が遅れ、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。〕

2. 重要な基本的注意

- （1）骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるため、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ため、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。

HYDRREA

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

設定理由

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。

4. 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 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）。

7. 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）。

8. その他の注意

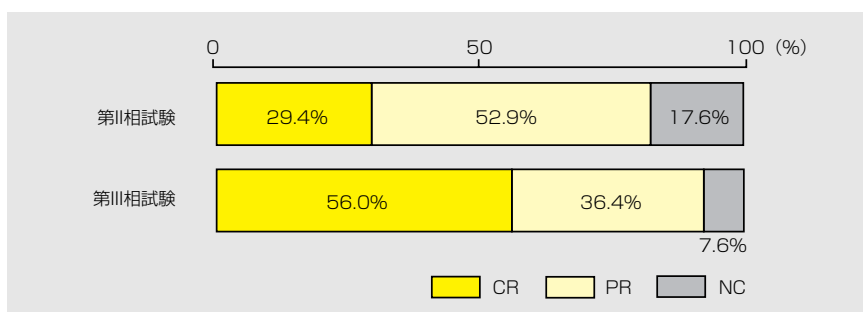
- (1) 本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。
- (2) 真性赤血球増加症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。
- (3) 本剤と抗レトロウイルス剤、特にジダノシンとサニルブジンが併用されたHIV感染患者で、死亡を含む重篤な肺炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

8. 臨床成績に関する事項

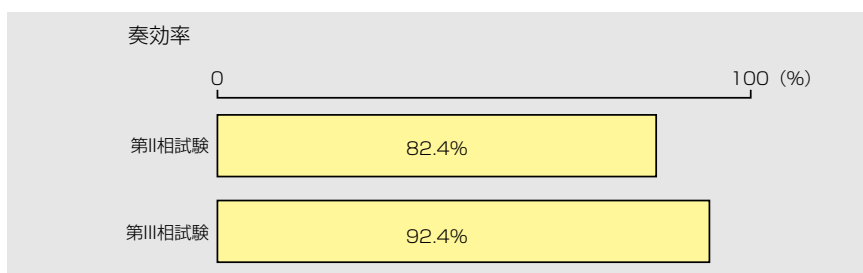
「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」については4頁をご参照下さい。

【寛解導入療法（第Ⅱ相・第Ⅲ相試験）】^{19), 20)}

慢性骨髄性白血病患者242例に治療量（寛解導入量）としてハイドレアカプセル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



【寛解導入療法の効果判定には、以下の基準を用いた】

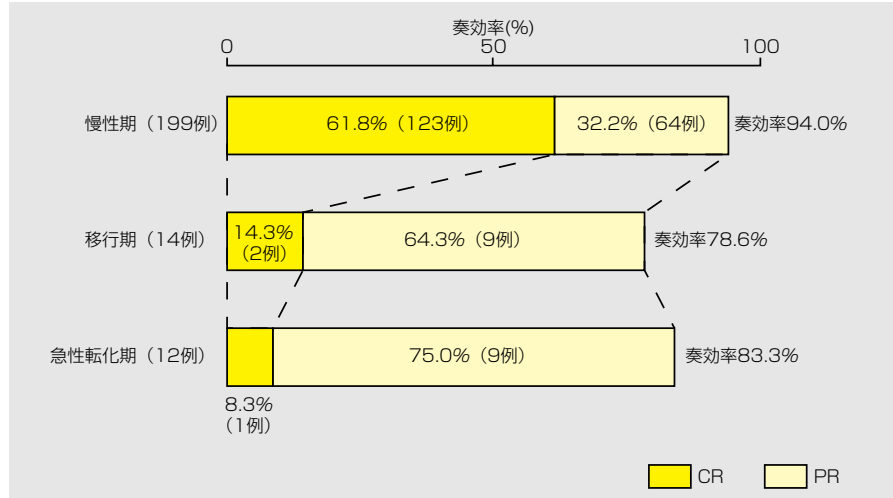
- CR（完全寛解）：白血球数が10,000/ μ L以下になり、触診により脾腫が認められなくなった症例
- PR（不完全寛解）：白血球数が投与前値の50%以下になったもの及び白血球数が10,000/ μ L以下になっても脾腫の存在する症例
- NC（無効）：上記以外の症例

本冊子では第Ⅱ・Ⅲ相試験のハイドレア単独投与例（242例）のみを解析対象としているため、引用文献とは一部異なる点があります。

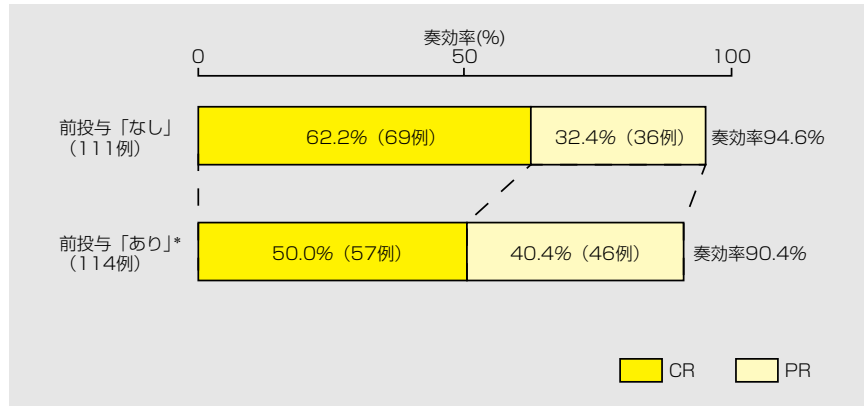
HYDREA

●背景別臨床効果（第Ⅲ相試験）¹⁹⁾

病期別の臨床効果

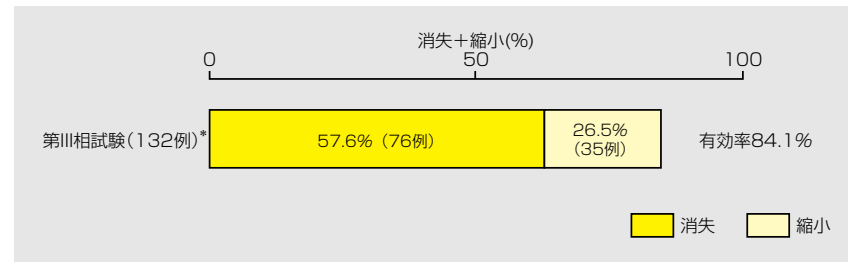


前投与抗悪性腫瘍剤有無別の臨床効果



*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



*ハイドレア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。

HYDREA

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]

HYDREA

【維持療法（第Ⅲ相試験）】¹⁹⁾

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）にハイドレアカプセル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。

急性転化率

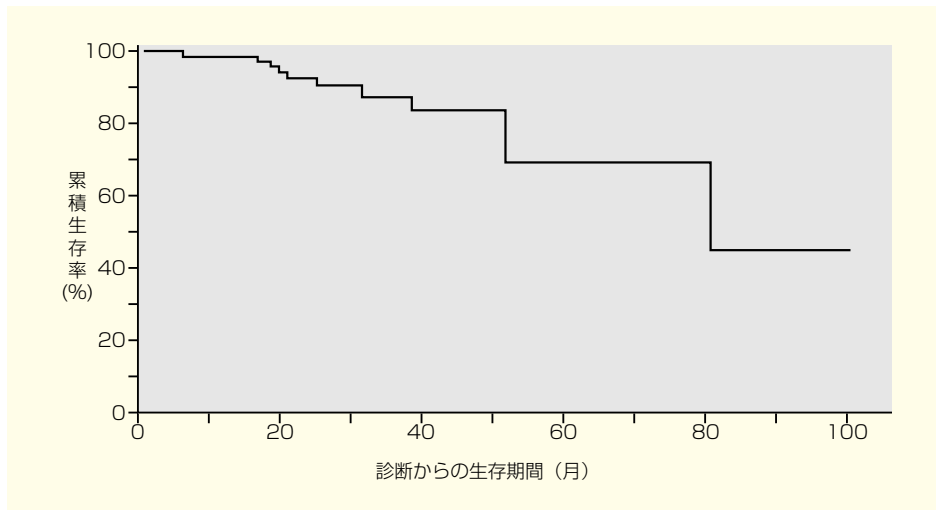


急性転化例16例の診断からの急性転化までの期間：平均27.0±18.7月
ハイドレアの投与期間：平均20.1±15.7月

【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例の診断からハイドレア投薬までの期間：平均4.5ヵ月（社内集計）

HYDREA

副作用

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) 等であった。

使用成績調査：1,806例（平成4年7月3日～平成14年3月21日）

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

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制：汎血球減少 (0.3%)、白血球減少 (4.4%)、好中球減少 (0.5%)、血小板減少 (6.1%)、貧血 (4.4%) (ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少) 等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬、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。

(2) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	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、悪寒、関節痛、筋肉痛	不快感、悪寒

注1) 末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、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。

HYDREA

【副作用及び臨床検査値異常のまとめ（第Ⅱ相・第Ⅲ相試験）】^{19), 20)}

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)
AI-P 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)

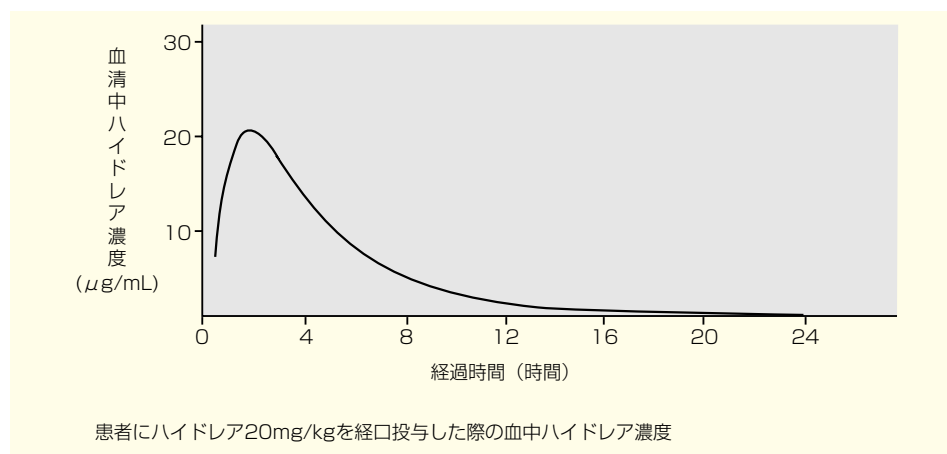
*解析対象例数は、骨髄増殖性疾患の適格例（392例）を対象とした。

9. 薬物動態

HYDREA

血中濃度⁵⁾ (参考：海外データ)

慢性骨髄性白血病患者9例にハイドレア20mg/kgを単回経口投与した際の血中濃度の推移は下図のようであった。投与108分後に20.7 $\mu\text{g/mL}$ の最高値を示した。



分布⁶⁾ (参考：マウス)

放射性同位元素 (^{14}C) で標識したハイドレア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、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。

代謝⁷⁾ (参考：海外データ)

本剤の代謝及び代謝経路に関する報告はないが、慢性骨髄性白血病患者3例に100mg/kg/日静脈内投与、あるいは25~30mg/kg/日経口投与時に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。

排泄^{8、9)} (参考：海外データ)

ハイドレア26又は28mg/kgを単回経口投与した場合、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、ハイドレア26、28及び60mg/kgを1日1回反復経口投与した場合の投与後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。

HYDREA

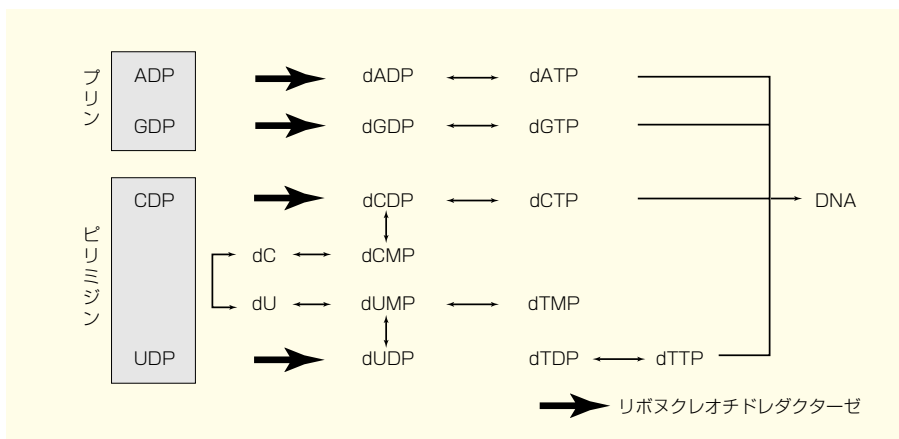
10. 非臨床試験成績に関する事項

薬効薬理

作用機序

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

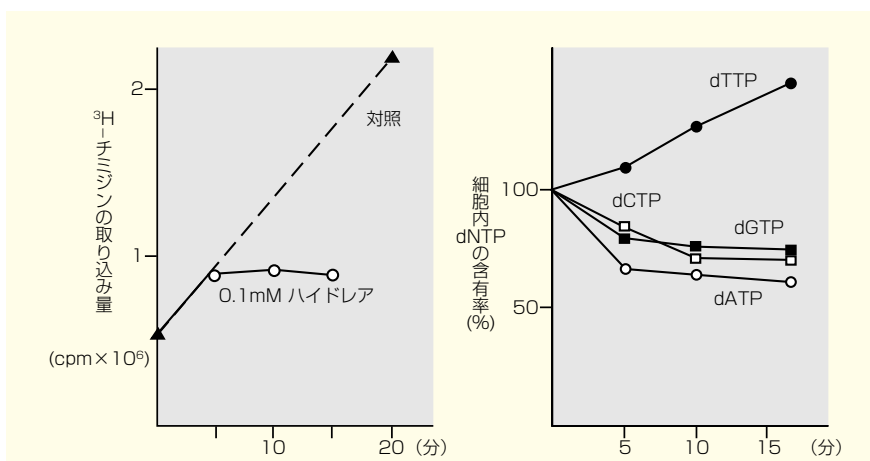


ハイドレアによるDNA合成阻害とdNTP(デオキシヌクレオシド三リン酸)プールの変動¹⁾

マウス3T6線維芽細胞に0.1mMのハイドレア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)を調べた結果を下図に示した。

DNAへの³H-チミジンの取り込みはハイドレア添加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。

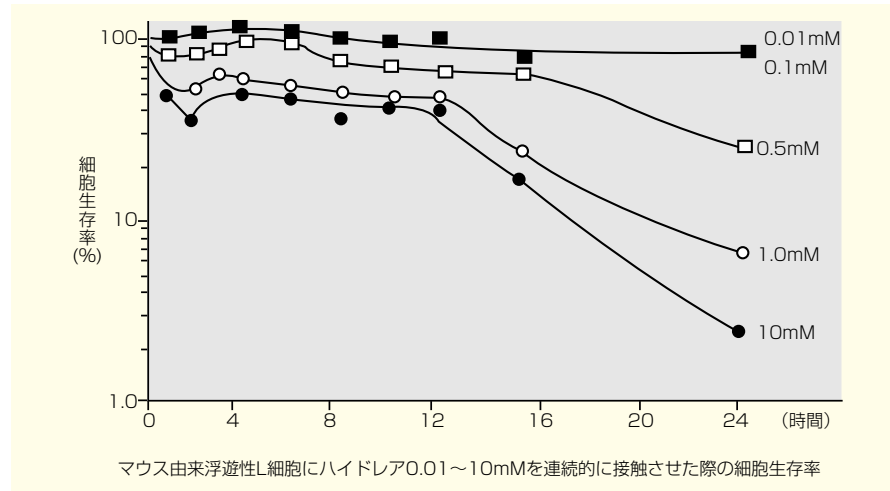
■ハイドレアによるマウス3T6線維芽細胞のDNA合成阻害作用及び細胞内dNTPプールの変動



HYDREA

In vitro細胞増殖抑制作用²⁾

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。ハイドレア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。



マウス白血病に対する抗腫瘍効果^{3)、4)}

L1210白血病細胞を腹腔内に移植し、ハイドレアを1日1回15日間又は動物が死亡するまで連日経口投与した結果は下表のとおりであった。

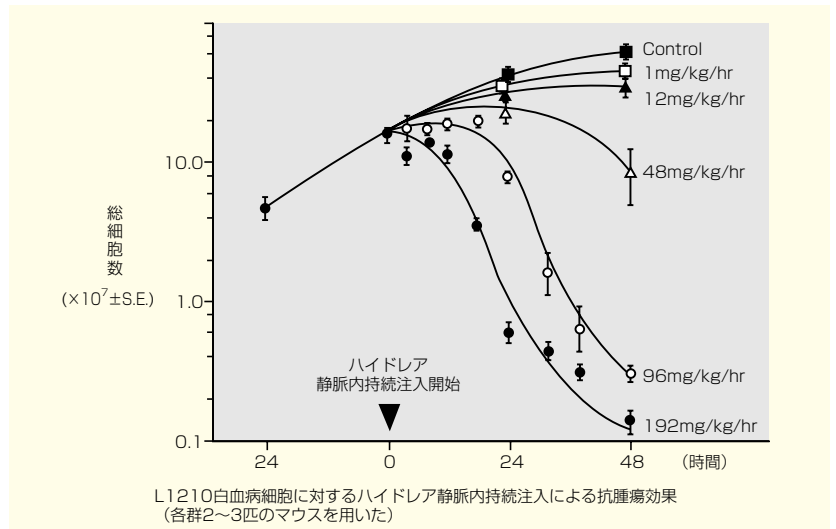
■ L1210白血病に対する抗腫瘍効果

経路	投与量(mg/kg)	匹数	マウスの平均重量 ^{a)} の変化	平均生存日数	延命率 ^{b)} (%)
経口	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

L1210白血病細胞を腹腔内に移植し、ハイドレアを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。



HYDREA

【毒性試験】

1. 単回投与毒性^{10~12)}

LD₅₀ 値 (mg/kg)

	マウス	ラット	イヌ
経口	7,330	5,760	>2,000
腹腔内	7,500	—	—
静脈内	2,350	4,730	>1,000

2. 反復投与毒性^{13)、14)}

	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AI-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（○）	20, 60, 180 → 360mg/kg/日	20, 60, 180mg/kg/日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^{5)、16)}

	動物	異常所見
妊娠前・妊娠初期投与試験	ラット (FDRL系)	・ 精巣重量及び精子形成の減少 ・ 精巣萎縮 ・ 精巣機能への影響による受胎率の低下
器官形成期投与試験	ラット (SD系)	・ 吸収胚の増加及び奇形誘発（外形異常、内臓異常、骨格異常）

4. 変異原性

妊娠13日目のSD系ラットにハイドレアを投与し、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。

5. 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。

6. 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。

11. 取扱い上の注意／12. 包装

11. 取扱上の注意

1. 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）

2. 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。

12. 包装

100カプセル（PTP）

13. 関連情報

1. 承認番号、承認年月

承認番号：4AMY227

承認年月：平成4年7月3日

2. 薬価基準収載年月

平成4年8月28日

3. 販売開始年月

平成4年8月28日

4. 再審査期間満了年月日及び再審査結果公表年月

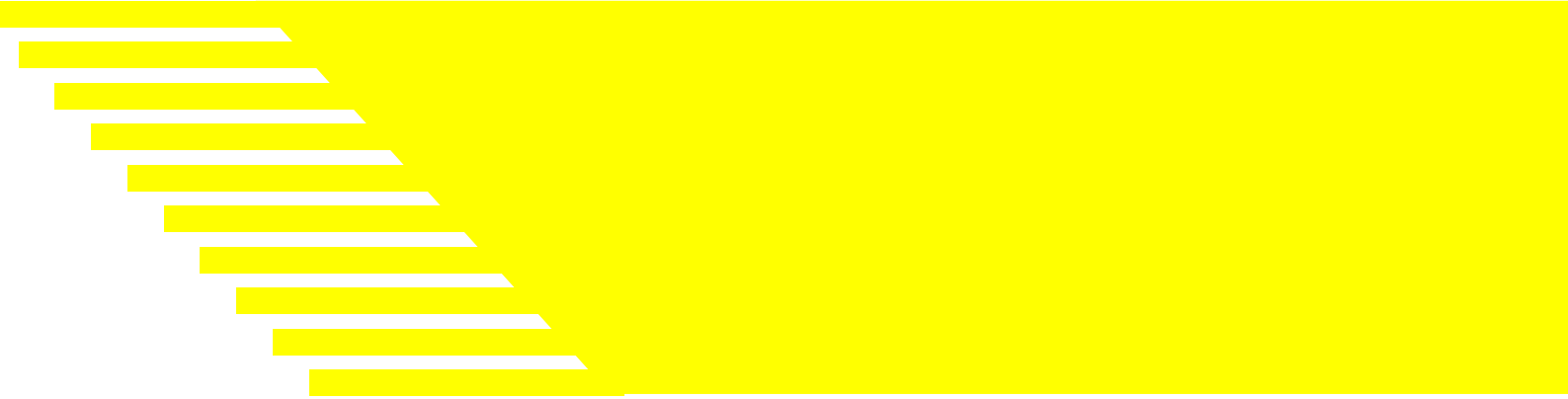
再審査期間満了年月日：平成14年7月2日

再審査結果通知年月日：平成19年3月23日

引用文献

- 1) Bianchi V.ほか：J. Biol. Chem., 261:16037-16042, 1986. (G86-0964)
- 2) Bacchetti S.ほか：Cell Tissue Kinet., 2:193-211, 1969. (G80-1017)
- 3) Stearns B.ほか：J. Med. Chem., 6:201, 1963. (G80-1015)
- 4) Moran R.E.ほか：Cancer Research, 39:1616-1622, 1979. (G80-1002)
- 5) Beckloff G.L.ほか：Cancer Chemother. Rep., 48:57-58, 1965. (G80-1005)
- 6) Adamson R.H.ほか：J. Pharmacol. Exptl. Therap., 150:322-329, 1965. (GH70-012)
- 7) Fishrein W.N.ほか：Science, 142:1069-1070, 1963. (G80-0998)
- 8) Belt R.J.ほか：Cancer, 46:455-462, 1980. (GH80-005)
- 9) Davidoson J.D.ほか：Cancer Chemother. Rep., 27:97-110, 1963. (G80-1019)
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) 社内資料
- 16) Aliverti V.ほか：Arch. Toxicol., (S4):239-247, 1980. (G80-1000)
- 17) Hossert G.L.ほか：社内資料
- 18) 青儀 功ほか：環境変異原研, 8(3):61, 1986. (G86-0965)
- 19) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 26(2):399-408, 1991. (GH91-007)
- 20) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 24(6):1571-85, 1990. (G92-0360)

資料請求先：ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6丁目5-1
☎ 0120-093-507



プリストル・マイヤーズ株式会社

資料請求先：プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6丁目5-1
TEL 0120-093-507