部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

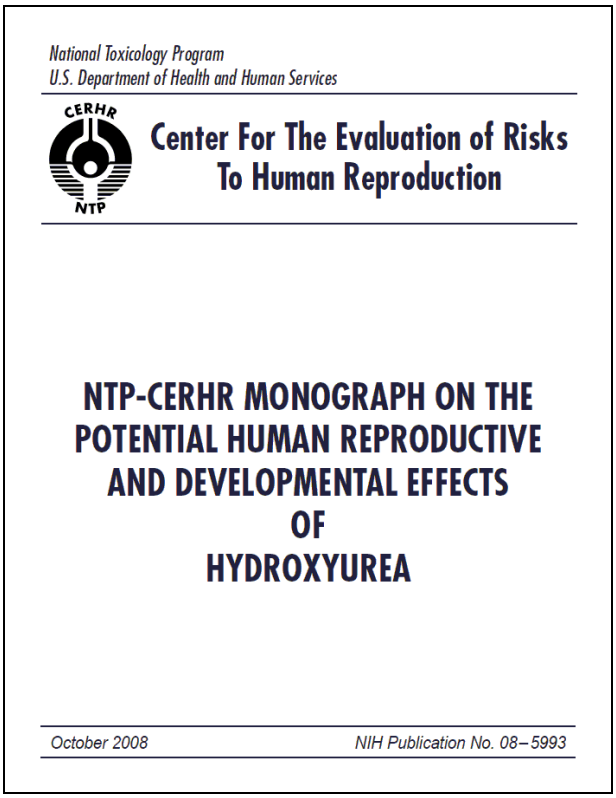
NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Hydroxyurea

October 2008 NIH Publication No. 08-5993

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
ヒドロキシ尿素のヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ

October 2008 NIH Publication No. 08-5993

ヒドロキシ尿素



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2011年7月

本部分翻訳文書は、ヒドロキシ尿素に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 08-5993, October 2008)の NTP 概要 (NTP Brief on Hydroxyurea)および付属書 II の Hydroxyurea に関する専門委員会報告 (Appendix II. Hydroxyurea Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は、http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/hydroxyurea/HUmonograph20090401.pdf を参照のこと。

ヒドロキシ尿素に関する NTP の要約

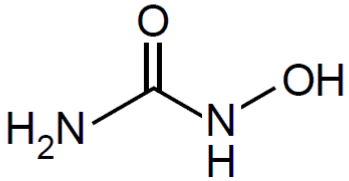
ヒドロキシ尿素とは？

ヒドロキシ尿素（CAS RN：127-07-1）は、ある種のがんまたは鎌状赤血球症を有する成人の治療について FDA から認可された処方薬である。適応外使用として、様々な骨髄増殖性疾患（例えば白血病）、地中海貧血症、乾癬、HIV 感染および小児の鎌状赤血球症の治療が挙げられる。この薬剤の使用は、輸血、そして重症例では成人での実験段階にとどまっている造血幹細胞移植を除き、唯一の鎌状赤血球症治療法である。鎌状赤血球症を患っている小児および成人のヒドロキシ尿素による治療には長期間、時には数年かかることがある。ヒドロキシ尿素による治療には、細胞毒性、骨髄抑制（骨髄での血球産生減少）、および遺伝毒性（DNA への損傷）等の副作用が伴うことが知られている。

鎌状赤血球症により、血管閉塞性疼痛発作、つまり鎌状の赤血球が毛細血管に詰まり、臓器や細胞への血流を阻害し、血液供給減少やひいては臓器損傷が引き起こされることがある。ヒドロキシ尿素は、鎌状赤血球貧血を罹患し、中度から重度の発作を（通常、直近の 12 ヵ月で 3 回以上）起こした成人を対象に、このような発作頻度を下げ、輸血の必要性を低減するために使用することが FDA により認可されている。

ヒドロキシ尿素はほぼ無味であり、$CH_4N_2O_2$ の化学式（Figure 1）で表される白色の結晶性粉末である。

Figure 1.
Chemical Structure of Hydroxyurea
($CH_4N_2O_2$; Molecular Weight 76.06)



鎌状赤血球症の小児の治療に用いることは、現在は、ヒドロキシ尿素の適応外使用に当たるが、報告数は多く、しかも増加しているように思われる。ヒドロキシ尿素の使用は、重度の鎌状赤

血球貧血を患う小児を持つ家族にとって、長期赤血球輸血などの他の治療法と比べて好ましい治療法である*(1)*。米国の国立小児保健発育研究所および国立衛生研究所に属する国立心肺血液研究所では現在、共同で臨床試験を展開し、ヒドロキシ尿素が、鎌状赤血球症を罹患している乳児・小児における慢性的な末端器官障害を予防するのに効果的であるかどうかを究明しているところである。

ヒドロキシ尿素が鎌状赤血球症の症状を緩和する機序は完全には判明していないが、鎌状赤血球症は、高濃度の胎児ヘモグロビン（ヘモグロビン F）[4]を産生する患者では、症状があまり重度でないことが知られている。多くの患者では、ヒドロキシ尿素によりヘモグロビン F の産生が増加し、これが、鎌状赤血球の形成抑止に効果がある。さらに、ヒドロキシ尿素治療により、鎌状赤血球が循環系内を移動しやすくなることで、血管閉塞性発作の予防効果が得られる可能性がある。

培養細胞および動物における試験によると、ヒドロキシ尿素は DNA を損傷させる可能性がある。本薬物は、細胞周期の合成期（S 期）において、細胞の DNA 複製能力を低下させる。この細胞分裂機能阻害は、当該薬物をがんの化学療法に使用する主たる根拠となっている。

ヒドロキシ尿素は、一般にヒドロキシカルバミドとも呼ばれ、ハイドレア（Hydrea）®またはドロキシア（Droxia®）の商品名で、ブリストル・マイヤーズ株式会社（Bristol-Myers Squibb）から販売されている。ノーブランド（ジェネリック）のヒドロキシ尿素の製造を FDA が認可した製薬会社には、バー・ファーマシューティカルズ（Barr Pharmaceuticals）、デュラメド・ファーマスーティカルズ（Duramed Pharmaceuticals）、パー・ファーマシュー ティカルズ（Par Pharmaceuticals）およびロクサンヌ（Roxane Laboratories）などがある。米国におけるヒドロキシ尿素生産量に関する情報は得られていない。

ヒドロキシ尿素へのヒトの曝露経路は？

ヒドロキシ尿素のヒトへの曝露経路は、処方薬による治療である。ヒドロキシ尿素の成人への推奨用量は、具体的な疾患の状態や患者の治療への反応にもよるが、15～35 mg/kg 体重/日の範囲である。小児では、開始用量として 10～20 mg/kg 体重/日、最大用量として 25～35 mg/kg 体重/日がこれまで報告されている。FDA から認可は受けていないが、小児へのヒドロキシ尿素の投与はこれまで頻繁に報告されており、また現在も増加していると思われる。

胎児への影響が懸念されることから、ヒドロキシ尿素の妊娠期での投与は推奨されていない。しかしながら、治療中に女性が妊娠すれば、胎児が曝露する可能性がある。ヒドロキシ尿素に曝露されている妊婦・授乳婦の数は不明である。ヒドロキシ尿素は、胎盤を通過し、母乳中に

[4] ヘモグロビンは、赤血球中に存在する鉄含有酸素運搬タンパク質である。ヘモグロビン F は、胎児が妊娠後期に産生する主要ヘモグロビンである。成人は全て、少量のヘモグロビン F を産生している。

検出されている。したがって、ヒドロキシ尿素を妊娠中または授乳中に服用すると、胎児または乳児が本薬剤に曝露される。

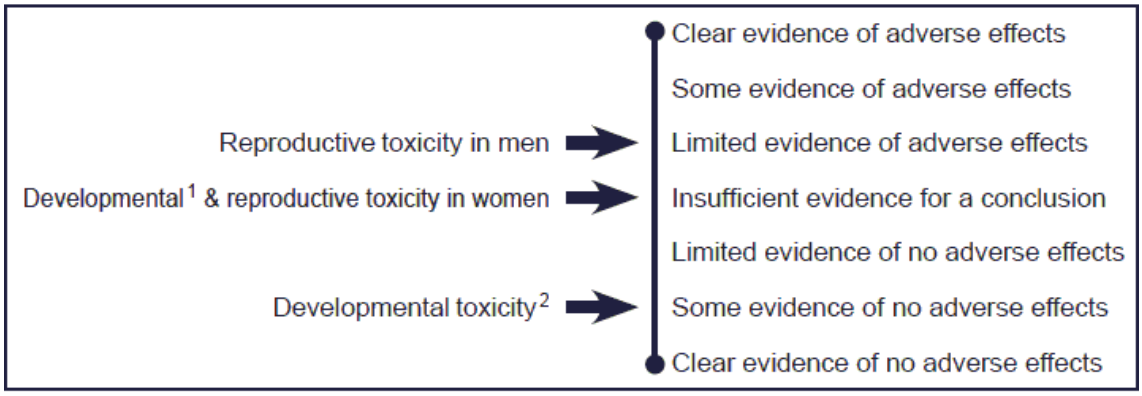
米国におけるヒドロキシ尿素の製造、包装および流通に関連した職業曝露に関する情報は得られていないが、一部の欧州の製薬現場の空気中で検出されている *(2)*。ヒドロキシ尿素の自然環境での存在率に関する情報は得られていない。

ヒドロキシ尿素が、ヒトの発生や生殖に影響することはあるのか？[5]

おそらく。

ヒトでは、ヒドロキシ尿素への曝露が、発生に悪影響を与えることを示す直接的な証拠はないが、生殖機能を損なうこと（一部の患者での精子数の減少）を示す限定的な証拠がある（Figure 2a 参照）。しかしながら、実験動物における試験では、ヒドロキシ尿素への曝露が、発生および雄の生殖器官に悪影響を与える可能性があることが示された（Figure 2b 参照）。実験用げっ歯類では、ヒドロキシ尿素は、出生異常の発生、生存出生数の減少および胎仔成長異常を引き起こす。さらに、実験動物のデータから、ラットとマウスで精巣重量の減少と精細管の組織学的異常、そしてマウスでの精子数の減少が示された。実験動物における試験で認められたこの様な影響のいくつかにおいて、それが発現した場合の血中濃度は、ヒドロキシ尿素治療を受けている患者の血中濃度と同等であると推定されている（Table 1）。

Figure 2a. *The weight of evidence that hydroxyurea causes adverse developmental or reproductive effects in humans*



[1]For fetuses/infants of pregnant/breastfeeding women and children less than 5 years of age
[2]For children ages 5 to 15 years (based on growth assessments)

[5] 本質問および以後の質問の答えの種類：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、*不明*。

Figure 2b. *The weight of evidence that hydroxyurea causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*

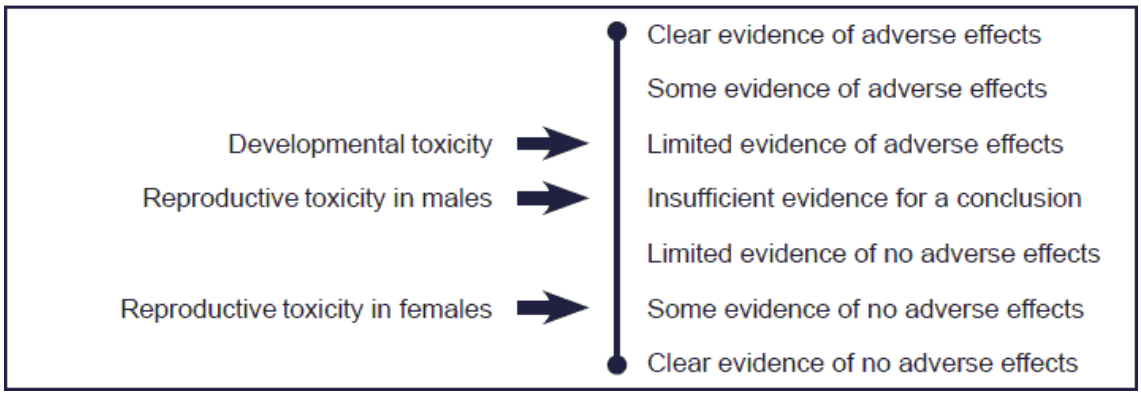
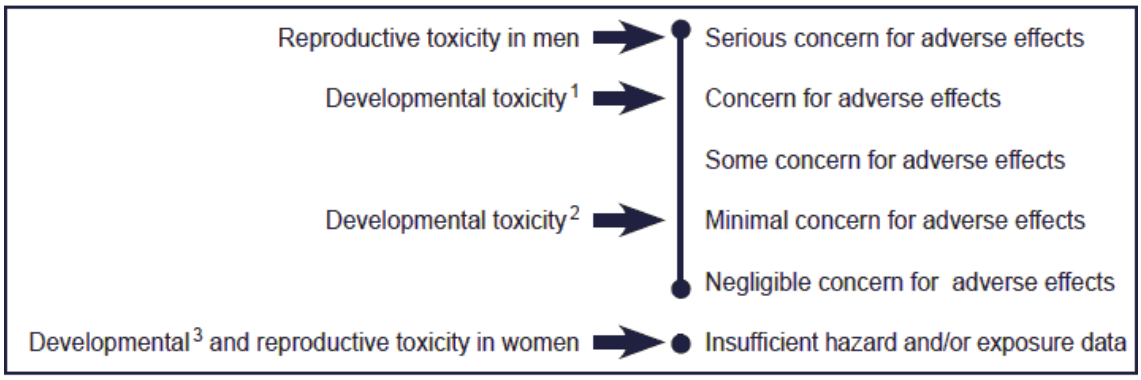


Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be affected by exposure to hydroxyurea*



[1] For fetuses

[2] For growth and development in children 5-15 years of age

[3] For infants and children under 5 years of age

Table 1. Comparison of Hydroxyurea Plasma Concentrations in Humans on Hydroxyurea Therapy to Concentrations in Mice at Dose Levels Associated with Developmental or Reproductive Toxicity

Exposure	Animal Model or Human Population	N	Sickle-Cell Disease	Renal Function	C_{max} or "peak" concentration (mg/L)	Reference
Pharmacokinetic Studies in Mice (Intraperitoneal, mg/kg)						
100[a]	BALB/c nude	5			111	*(10)*
100[a]	C57BL/6	5			175	*(9)*
50[b]	C57BL/6	4			74	*(9)*
Therapeutically Relevant Doses for Humans (Oral, mg/kg/day)[c]						
29	Healthy men	24-30	–		48–51.9	*(13, 14)*
25	Men and women	6	+		21–54	*(15)*
20 *Range: 15-35*	Men and women	6	+		26.5	*(16)*
22 *Range: 14-37*	Girls and boys	11	+		24.5	*(16)*
15	Men and women	7	+	Normal	28.3	*(17)*
	Men and women	2-3 per category	+	Mild to severe impairment	22.0–28.8	*(17)*

[a]Developmental toxicity (external malformations and altered behavior) was observed in rats treated with 100 mg/kg/day intraperitoneal *(7)*

[b]Reproductive toxicity (decreased testis weight and altered distribution of testicular germ cells) was observed in mice treated with 50 mg/kg/day intraperitoneal *(18)*.

[c]Recommended starting doses of 10-20 mg/kg bw/day and maximum doses of 25-35 mg/kg bw/day have been used with adults and children with sickle cell disease. Higher doses are recommended for treating solid tumors.

健康リスクに関する科学的判断は、一般的に、いわゆる「証拠の重み付け」に基づいている。本事例の場合、NTP は、ヒドロキシ尿素のヒトへの影響に関するデータは不十分であるが、実験動物における悪影響についての明白な証拠があると認識しており、曝露量が十分に大きい場合に、ヒドロキシ尿素がヒトの発生と生殖に悪影響を与える可能性があると結論付けるための科学的根拠は十分であるとみなしている（Figure 3 参照）。NTP は、ヒドロキシ尿素は重篤疾患の治療に使用されており、またヒドロキシ尿素を使用するかどうかの決定は、患者およびその担当医が行うものであると認識している[6]。

支持所見

専門家委員会の報告書では、ヒドロキシ尿素の生殖・発生に対する毒性の可能性についての研

[6] ヒドロキシ尿素専門家委員会が指摘したように、小児および 10 代前半の若者は、生殖機能の健全性に関する懸案事項について十分な説明を受けた上での判断ができるほど成熟していないため、専門家委員会は、このような子供の治療を実施している臨床医は、こうした判断においては、両親、保護者などの大人を関与させるものと認識している。NTP は、一部の州で、未成年者が影響を受ける生殖機能の健全性に関わる判断には、親が係わることが義務付けられていると認識している。

究の詳細、引用が追加掲載されている〔Appendix II または *(3)* 参照〕。専門家委員会は、妊娠中にヒドロキシ尿素に曝露された 57 人の女性の妊娠合計 58 例についての転帰を記載しているいくつかの症例報告および症例群を評価した。胎児死亡が 1 例、および軽度の奇形および成長低下が複数報告されているが、専門家委員会は、ヒドロキシ尿素が、胎内曝露もしくは授乳中曝露の場合に発生毒性を引き起こすかどうかについて結論を下すための証拠は不十分であると判断した *(3)*。専門家委員会は、ヒドロキシ尿素は、妊娠中の重篤疾患、例えば、それ自体で妊娠転帰に影響を与える可能性がある鎌状赤血球症や本態性血小板血症などの治療に使用されていることに注目した。このような理由から、ヒドロキシ尿素が誘発すると考えられる悪影響と、疾患自体による影響とを区別することは困難である。5 歳～15 歳の小児を対象に、成長（身長と体重）および思春期開始のような発達の遅延を検討するいくつかの調査が行われている。こうした調査では成長および思春期への影響は報告されていないが、専門家委員会は、追跡調査期間が 6 ヵ月～12 年と比較的短いことに留意した。5 歳未満の小児での成長に対して考えられる影響について専門家委員会が評価できるためのデータは不十分であった。また、ヒドロキシ尿素への胎児期、小児期および青年期での曝露による発生・発達異常、生殖機能障害、およびがんのリスクといった、健康に対する長期的影響に関するデータも得られていない。

ヒドロキシ尿素が、経口投与ないしは腹腔内投与の両方において発生毒性物質であると専門家委員会が結論付けるに十分な、実験動物におけるデータが存在する。ラットにおいて、ヒドロキシ尿素を、200 mg/kg 体重/日で妊娠 7 日～20 日 *(4、5)*、または約 300 mg/kg 体重/日で妊娠 6 日～15 日 *(6)* に経口投与したところ、奇形の発症、胎仔重量の減少および生存仔動物数の減少が見られた。ラットをこれより低い用量のヒドロキシ尿素に腹腔内注射で曝露させたところ（妊娠 9 日～12 日に 100 mg/kg 体重/日）、眼や頭部の奇形および行動変化の例数が増加した *(7)*。同様に、マウスにおいて、ヒドロキシ尿素を母獣へ 200 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日～17 日に経口投与したところ、奇形の発症、体重減少、吸収・死産の増加が生じた *(8)*。ラットとマウスで最も多く報告された奇形は、神経管欠損症、口蓋裂、脊椎骨異常および足指の変形、例えば多指症（指の数が多い）、指不足症/無指症（指の数が少ない）、合指症（指の癒合）、もしくは欠指症（裂足（ロブスターのはさみ）症候群）などである。げっ歯類における試験では、ヒドロキシ尿素の発生毒性の機序については、DNA 合成阻害能に関連していることが示唆され、その結果細胞周期が停止し細胞死がもたらされると考えられている。ヒドロキシ尿素に妊娠中もしくは若齢期に曝露された実験動物における長期的影響について該委員会が評価するには、データが不十分であった。

ヒドロキシ尿素がヒトの発生に対して及ぼし得る影響について結論を下すにあたり、NTP は、臨床試験で使用される用量がどのようにヒト曝露に関連しているかを考察した（Table 1 参照）。ヒドロキシ尿素の投与を受けている患者での薬物血中濃度は、マウスにおける発生への悪影響（目や頭部の奇形および反射応答や行動の変化）がもたらされた 100 mg/kg のヒドロキシ尿素腹腔内投与での血中濃度とほぼ同じである *(7、9、10)*。ヒトへの曝露は経口経路であるが、専門家委員会は、腹腔内投与を用いた実験動物における試験結果は、論拠を補強するものであると考えている。本結論は主に、マウスにおいて、200 mg/kg 用量で経口または腹腔内投与し

た場合に、いずれの経路でも 24 時間以内に同様の量（～90%）のヒドロキシ尿素が尿中に排出され *(11)*、これにより、この 2 つの投与経路で吸収がおおむね類似していることが示唆されたという知見に基づいている。ここで NTP は、ラットでは 24 時間尿中排出量が、投与経路より大きな差異があることを指摘しておく（50 mg/kg 経口投与後で 57%であるのに対し 100 mg/kg 腹腔内投与後で 90%）*(11)*。もし経口投与に関して適切に策定された薬物動態学的試験データが得られれば、げっ歯類における経口および腹腔内投与データの互換性に関して、NTP はより信頼を持つであろう。このような、ギャップがあるにもかかわらず、NTP は専門家委員会に同意し、実験動物における腹腔内投与試験データは、ヒドロキシ尿素治療を受けている患者への潜在的リスクを評価するのに有効であるとする。さらに、ヒトでは、ヒドロキシ尿素が経口投与されても静脈経路投与されても同様の薬物動態プロファイルが得られており、これにより経口投与後の初回通過代謝の影響はほとんどないことが示唆されている *(12)*。

NTP では、100 mg/kg のヒドロキシ尿素を腹腔内投与したマウスで得られた最高血漿中濃度と、臨床的有効用量のヒドロキシ尿素を経口投与したヒトでの最高血漿中濃度とを比較した（Table 1）*(3)*。NTP は、100 mg/kg/日を腹腔内投与されたラットでの血中濃度を推定するのにマウスにおける薬物動態学的試験データを用いることは合理的であると考える。なぜならば、ラットとマウスでは、尿中に排出されるヒドロキシ尿素の量はほぼ同等であり（マウスでの 200 mg/kg 腹腔内投与、およびラットでの 100 mg/kg 腹腔内投与後の 24 時間尿中排出量は、ともに約 90%である）、そして 100 mg/kg の腹腔内投与後の半減期も 11 分～15 分とほぼ同等である *(3、11)*。

100 mg/kg でのマウスにおける最高血漿中濃度は、BALB/c ヌードマウスで 111 mg/L、C57BL/6 マウスで 175 mg/kL *(9、10)* であり、これはヒトにおける 25 mg/kg または 29 mg/kg でのヒドロキシ尿素治療後の最高血漿中濃度より 2 倍～8 倍高い（Table 1）。また、ラットおよびサルにおける試験データでは、ヒドロキシ尿素が胚から排出される速度は母体と比較して遅く、ヒドロキシ尿素の胚内濃度は、曝露直後の母体血漿中濃度より高かった *(3)*。さらに、薬物動態モデルに基づく推定から、母体が妊娠中に 100 mg/kg 体重/日の用量を投与されたラットの胚中のヒドロキシ尿素の平均濃度は、母体が 100 mg/kg 体重/日（69 mg 時/L）を投与されたヒトの胚中の平均濃度と等しいことが示されている *(3)*。本モデルは、リスク予測に適用可能とするには、その仮定と結論を検証する必要があるが、妊娠中のヒドロキシ尿素適用に対して NTP が抱く懸念の論拠となっている。

男性成人での生殖機能障害に関する臨床報告がいくつか得られているが、小児期、青年期ないしは成人期において治療を受けた患者にヒドロキシ尿素が及ぼし得る生殖に対する影響を、専門家委員会が評価できるほど十分な例数で行われた調査データは得られていない。専門家委員会が検討したある臨床報告では、ヒドロキシ尿素治療を 6 ヵ月受けた後に精子数ゼロ（無精子症）となった 27 歳男性が取り上げられている。ヒドロキシ治療開始前では、患者の精子数は正常値（8800 万個/mL）であり、ヒドロキシ尿素治療中断後 1 年以内で正常低値(3500 万個/mL）まで回復した。ただ、本報告ではたった 1 人の結果しかとりあげられていないため、専門家委員会の評価に有用とは考えられなかった。しかしながら、専門家委員会の会合後に、複数の男

性患者で、ヒドロキシ尿素が精子形成を阻害すると考えられる症例報告をした調査がさらに 2 件公表された。その1件では、ヒドロキシ尿素治療を3年間受けた35歳男性が、不妊症および無精子症と診断された。治療中断後 6 ヵ月以内に患者の精子数は標準値まで回復し、しかも患者の妻が妊娠した *(19)*。もう 1 件では、27 歳男性が、ヒドロキシ尿素治療中に無精子症になったが、治療を 3 ヵ月間中断したところ、精子数は正常低値（3000 万個/mL）になった。この患者にヒドロキシ尿素治療を再開したところ、また無精子症になった。別の患者では、ヒドロキシ尿素治療中に精子数の減少は見られなかった（治療中で 2600 万個/mL、および治療終了後で 1500 万個/mL）*(20)*。この様に、一部の症例報告は、マウスでの精子数減少という実験動物におけるデータを支持しているが *(21)*、ヒト男性では反応にかなりのばらつきがあると考えられる。精子異常は治療を施していない鎌状赤血球症でも認められるため、ヒドロキシ尿素のヒトの精子および精子機能に対する影響を検出することは困難である。ヒドロキシ尿素による DNA 合成阻害および細胞周期停止は、当該薬物の精子数へ与える影響として推定される機序を提示するものである。

受胎能力および生殖への（特に女性における）ヒドロキシ尿素の影響を十分評価するには、利用可能な実験動物データは、あまりにも限定されている。これまでのデータによると、ヒドロキシ尿素を、約 400 mg/kg～460 mg/kg 体重/日の用量で雄ラットに 70～90 日間飲用水に入れて与えたところ、精巣重量の減少および精細管の組織学的異常が認められるなど、本薬物は生殖毒性を引き起こすことが示された。雄マウスでは、50 mg/kg 体重/日のヒドロキシ尿素を 5 日間腹腔内（ip）投与したところ、精巣重量の減少およびフローサイメトリーで測定した精巣生殖細胞分布の異常が引き起こされた。雄マウスでは、ヒドロキシ尿素を 625～5000 mg/kg 体重/日の高用量で ip 投与したところ、精子数が 38～79%減少した。

ヒドロキシ尿素の生殖に対する影響について結論を下すにあたり、NTP は、臨床試験で用いられる投与量が、どのようにヒト曝露に関連するかについて考察した（Table 1）。治療用量を投与されたヒトのヒドロキシ尿素血中濃度は、マウスにおける生殖への悪影響（精巣重量の減少およびフローサイメトリーで測定した精巣生殖細胞分布の異常）が認められた 50 mg/kg のヒドロキシ尿素腹腔内投与での血中濃度と同等である *(9、10、18)*。本結論は、主に、50 mg/kg のヒドロキシ尿素を腹腔内投与されたマウスで得られた最高血漿中濃度と、臨床的有効用量のヒドロキシ尿素を経口投与されたヒトでの最高血漿中濃度との比較に基づいている。本試験では、50 mg/kg 投与の C57/B6 マウスで得られた最高血漿中濃度 *(9)*は、25 mg/kg または 29 mg/kg のヒドロキシ尿素で治療を受けたヒトにおける最高血漿中濃度より約 1.4 倍～3.5 倍高値であった。すなわち、74 mg/L（マウス）に対して、鎌状赤血球症の成人で 24 mg/L～54 mg/L *(15)*、そして成人健常者で 48～52 mg/L であった *(13、14)*。

専門家委員会による上記の検討後に、ヒトでのヒドロキシ尿素治療に関係する調査がいくつか発表された。しかしながら、それらの調査では、ヒドロキシ尿素の発生・生殖有害性評価に関連した情報についての検討や報告は行われていない *(19、22～32)*。1 件の調査において、ヒドロキシ尿素治療を受けた小児では、ヒドロキシ尿素治療を受けていない小児と比較して、お

そらく脳への血液・酸素供給の改善、または疲労や病状の軽減が要因となり、認知機能（言語理解力、流動性推論能力、および一般認知能力）が高まったという報告がなされている（*33*）。NTP は、専門家委員会の評価後、論文審査のある学術誌中に、動物における発生・生殖毒性に関するさらなる試験データを確認できなかった。

ヒドロキシ尿素は懸念を生じさせ得るか？

はい。

複数の臨床報告から、ヒドロキシ尿素は、一部の男性で精子産生を損なう可能性があることが示された。NTP では、こうした報告は、ヒドロキシ尿素が精巣重量や精子数の減少および細精管の組織学的異常を引き起こすという、実験動物における試験データから専門家委員会が下した判断と合致するものである、と考えている。これらの試験では受胎能力が評価されていないため、実験動物におけるそれらの影響が、生殖機能の障害をもたらすかどうかは不明である。マウスでの精子数への影響の重大さ（例えば 625 mg/kg 体重/日～5000 mg/kg 体重/日の範囲での腹腔内投与により 38%～79%の減少）にもかかわらず、こうした実験動物における受胎能力が影響を受けたかどうかは、精子数の約 80%という減少が必ずしも実験用げっ歯類の受胎能力減少を導かないため、明確ではない。実験用げっ歯類は、一般的にヒトと比較して受胎能力がかなり高いと考えられており、したがって、必ずしもげっ歯類での受胎能力減少を導かない精子数の減少が、ヒトでは悪影響に値する可能性がある（*34*）。さらに、ヒドロキシ尿素投与時期に対応する無精子症および精子数減少（および治療中止期間中での正常値への回復）についての臨床報告では、ヒドロキシ尿素は、少なくとも一部の男性に対して、精子数へ重大な影響を与え、受胎能力に悪影響を与え得ることが示唆されている。本薬物投与を受けているヒトのヒドロキシ尿素血中濃度は、マウスにおける生殖に対する悪影響（精巣重量の減少、およびフローサイメトリーで測定された精巣生殖細胞分布の異常）が認められた 50 mg/kg 用量のヒドロキシ尿素投与での血中濃度と同等である（*9*、*10*、*18*）。

2008 年 2 月、米国国立衛生研究所（NIH）は、鎌状赤血球症に対するヒドロキシ尿素治療に関するコンセンサス開発会議を発起した。科学者達によるこの独立委員会が発表した合意声明では、精子数の一時的減少と精子異常が治療の副作用として認識された。この委員会では、成人へのそうした影響のリスクは、鎌状赤血球症に治療を施さない場合のリスクと比較して容認できると結論付けた（*35*）。男性の受胎能力管理として、以下の選択肢が挙げられる：

（1）治療前に精子を精子バンクに保存する、
（2）精子数を毎年測定する、および
（3）治療中および治療後少なくとも 3 ヵ月間は避妊する（*20*）。

ヒトおよび実験動物におけるデータは、ヒドロキシ尿素治療を受けている女性の生殖能力に及ぼし得る影響を評価するためには十分ではない。

ヒドロキシ尿素を妊娠中に使用することは推奨されない（*35*）。しかしながら、ヒドロキシ治

療を受けている最中に女性が妊娠すれば、胎児が曝露され得る。妊娠中にヒドロキシ尿素に曝露することでヒトの胎児に悪影響が出るかどうかを判断するための十分なデータは得られていないが、複数種の動物によるデータから、ヒドロキシ尿素により、奇形の発症、生仔出生数の減少、および胎仔成長の異常が引き起こされることが示された。本薬物を投与されているヒトのヒドロキシ尿素血中濃度は、ラットにおいて発生に対する悪影響（眼や頭部の奇形および反射反応と行動の変化）が認められる 100 mg/kg 用量のヒドロキシ尿素を投与されているマウスでの血中濃度と同等であった（*7*、*9*、*10*）。

検討した調査データからは、治療用量でのヒドロキシ治療が、5 歳～15 歳の小児の成長や発育（つまり思春期成長）に影響を与えるという証拠は見つからなかった。しかしながら、乳児および 5 歳未満の小児の成長や発育に及ぼし得る影響を評価するためには、データは不十分であった。

NTP 結論

NTP では、ヒトの生殖・発生に対するヒドロキシ尿素曝露の潜在的影響について以下の結論を下した。なお、懸念のレベルとして、低いものから高いものの順に、*無視できる懸念*、*極めてわずかな懸念*、*いくらかの懸念*、*懸念*、そして*重大な懸念*とした。

NTP は、ヒトの治療用量のヒドロキシ尿素への曝露は、精子産生に悪影響を与える可能性があるとの*重大な懸念*を有している。この懸念のレベルは、思春期に達した全男性を対象としたものである。

この懸念のレベルは、NTP-CERHR 専門家委員会が表明した懸念よりも高く、以下の結果に基づいている：
(1)精巣重量および精子数の減少、さらに精巣の細胞への影響を認めた実験動物におけるデータ、および
(2)ヒドロキシ尿素治療を受けている男性の精子数減少または無精子化というさらなる臨床報告。
こうした報告は、専門家委員会が審議を終了するまで発表されていなかった。本薬物の投与を受けているヒトのヒドロキシ尿素血中濃度は、生殖への悪影響が認められた用量のヒドロキシ尿素を投与された実験動物での血中濃度と同等である。精子産生への影響に対して NTP が表明した「*重大な懸念*」は、そのようなリスクは鎌状赤血球症に治療を施さない場合と比較して受容できるとする他の科学者や委員会が下した結論と必ずしも対立するものではない。NTP は、ヒドロキシ尿素は重篤疾患の治療に使用され、ヒドロキシ尿素を生殖年齢の男性に使用するかどうかの決定は、患者本人とその担当医が行うものと認識している。男性の受胎能力管理として、以下の選択肢が挙げられる：
(1) 治療前に精子を精子バンクに保存する、
(2) 精子数を毎年測定する、および
(3) 治療中および治療後少なくとも 3 ヵ月間は避妊する。

NTP は、妊婦の治療用量のヒドロキシ尿素への曝露により、出生異常または、胎児成長や子供の生後発育の異常が引き起こされる可能性があるとの*懸念*を有している。

NTP は、NTP-CERHR 専門家委員会に同意し、妊婦の治療用量のヒドロキシ尿素への曝露により、出生異常または、胎児成長や子供の生後発育の異常が引き起こされる可能性があるとの*懸念*を有している。この結論は、ヒドロキシ尿素が、出生異常、生仔出生数の減少、および胎仔成長異常を引き起こすという複数種の実験動物で得られた試験データに基づいている。本薬物の投与を受けているヒトのヒドロキシ尿素血中濃度は、発生に対する悪影響が認められた用量のヒドロキシ尿素を投与されている実験動物での血中濃度と同等である。これから妊娠を考えている、またはヒドロキシ治療を受けながらの妊娠を考えている女性に対する助言は、現在のところ、本薬物の服用を中止せよということである。NTP は、ヒドロキシ尿素は重篤疾患の治療に使用され、妊娠可能年齢の女性または妊婦に対してヒドロキシ尿素を使用するかどうか

は、患者本人とその担当医が決定するものであると認識している。

NTP は、5 歳～15 歳の小児における治療用量のヒドロキシ尿素への曝露が成長に悪影響をおよぼすことに対して、*極めてわずかな懸念*しか有していない。

NTP は、NTP-CERHR 専門家委員会に同意し、5 歳～15 歳の小児における治療用量のヒドロキシ尿素への曝露が成長に悪影響をおよぼすことに対して、*極めてわずかな懸念*しか有していない。本結論は、成長（身長・体重）や発育（例えば、思春期の開始）に悪影響がないと報告したヒトにおける調査に基づいている。しかしながら、小児期のヒドロキシ尿素曝露後の、生殖機能や発がんリスクなどの健康への長期的影響に関する調査データがないため、「無視できる」懸念ではなく、「極めてわずかな」懸念を表明することとした。さらに、5 歳未満の小児に対する成長影響に関するデータがない。上記で指摘した通り、思春期に達した男性全てに対して、精子形成への影響があるとする重大な懸念がある。

上記の結論は、本要約作成時に入手した情報に基づいている。毒性および曝露に関する新たな知見が蓄積されれば、本結論で述べた懸念のレベルが上下する根拠となり得る。

REFERENCES

1. Hankins J, Hinds P, Day S, Carroll Y, Li CS, Garvie P, Wang W (2007) Therapy preference and decision-making among patients with severe sickle cell anemia and their families. *Pediatr Blood Cancer.* 48:705-710.

2. Osytek A, Biesaga M, Pyrzynska K, Szewczynska M (2007) of some active compounds in air samples at pharmaceutical workplaces by HPLC. *J Biochem Biophys Methods. Quantification.* 70:1283-1286.

3. Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, Fisher JW, Hughes CL, Lanzkron SM, Lewis KM, Marchetti F, Mehendale HM, Rogers JM, Shad AT, Skalko RG, Stanek EJ (2007) NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Hydroxyurea. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 80:259-366.

4. Price CJ, Tyl RW, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA, Reel JR (1985) Teratologic and postnatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fischer 344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 77:465-478.

5. Price CJ, Tyl RW, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA, Reel JR (1985) Teratologic evaluation of dinitrotoluene in the Fischer 344 rat. *Fundam Appl Toxicol.* 5:948-961.

6. Aliverti V, Bonanomi L, Giavini E (1980) Hydroxyurea as a reference standard in teratological screening. Comparison of the embryotoxic and teratogenic effects following single intraperitoneal or repeated oral administrations to pregnant rats. *Arch Toxicol Suppl.* 4:239-247.

7. Asano Y, Ariyuki F, Higaki K (1983) Behavioral effects of hydroxyurea exposure during organogenetic period in rats. *Congen Anom.* 1983:279-289.

8. Roll R, Bar F (1969) Studies on the teratogenic effect of hydroxyurea during the early and embryonic development of mice. *Arch Toxikol.* 25:150-168.

9. Iyamu WE, Lian L, Asakura T (2001) Pharmacokinetic profile of the anti-sickling hydroxyurea in wild-type and transgenic sickle cell mice. *Chemotherapy.* 47:270-278.

10. Van den Berg CL, McGill JR, Kuhn JG, Walsh JT, De La Cruz PS, Davidson KK, Wahl GM, Von Hoff DD (1994) Pharmacokinetics of hydroxyurea in nude mice. *Anticancer Drugs.* 5:573-578.

11. Adamson RH, Ague SL, Hess SM, Davidson JD (1965) The distribution, excretion and metabolism of hydroxyurea-C14. *J Pharmacol Exp Ther.* 150:322-334.

12. Rodriguez GI, Kuhn JG, Weiss GR, Hilsenbeck SG, Eckardt JR, Thurman A, Rinaldi DA, Hodges S, Von Hoff DD, Rowinsky EK (1998) A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. *Blood.* 91:1533-1541.

13. FDA (1998) Application number 75143. Approval package available at *Drugs@FDA.* Center for Drug Evaluation and Research.

14. FDA (1998) Application number: 75020. Review package available at *Drugs@FDA.* Center for Drug Evaluation and Research.

15. Charache S, Dover GJ, Moyer MA, Moore JW (1987) Hydroxyurea-induced augmentation of fetal hemoglobin production in

patients with sickle cell anemia. *Blood.* 69:109-116.

16. de Montalembert M, Bachir D, Hulin A, Gimeno L, Mogenet A, Bresson JL, Macquin-Mavier I, Roudot-Thoraval F, Astier A, Galacteros F (2006) Pharmacokinetics of hydroxyurea 1,000 mg coated breakable tablets and 500 mg capsules in pediatric and adult patients with sickle cell disease. *Haematologica.* 91:1685-1688.

17. Yan JH, Ataga K, Kaul S, Olson JS, Grasela DM, Gothelf S, Kutlar A, Orringer E (2005) The influence of renal function on hydroxyurea pharmacokinetics in adults with sickle cell disease. *J Clin Pharmacol.* 45:434-445.

18. Evenson DP, Jost LK (1993) Hydroxyurea exposure alters mouse testicular kinetics and sperm chromatin structure. *Cell Prolif.* 26:147-159.

19. Masood J, Hafeez A, Hughes A, Barua JM (2007) Hydroxyurea therapy: a rare cause of reversible azoospermia. *Int Urol Nephrol.* 39:905-907.

20. Grigg A (2007) Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative disease. *Intern Med J.* 37:190-192.

21. Ficsor G, Ginsberg LC (1980) The effect of hydroxyurea and mitomycin C on sperm motility in mice. *Mutat Res.* 70:383-387.

22. Ansari SH, Shamsi TS, Siddiqui FJ, Irfan M, Perveen K, Farzana T, Panjwani VK, Yousuf A, Mehboob T (2007) Efficacy of hydroxyurea (HU) in reduction of pack red cell (PRC) transfusion requirement among children having beta-thalassemia major: Karachi HU trial (KHUT). *J Pediatr Hematol Oncol.* 29:743-746.

23. Debaun MR, Field JJ (2007). Limitations of clinical trials in sickle cell disease: A case study of the Multi-center Study of Hydroxyurea (MSH) Trial and the Stroke Prevention (STOP) Trial. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 482-488.

24. El-Moneim AA, Kratz CP, Boll S, Rister M, Pahl HL, Niemeyer CM (2007) Essential versus reactive thrombocythemia in children: retrospective analyses of 12 cases. *Pediatr Blood Cancer.* 49:52-55.

25. Friedrisch JR, Pra D, Maluf SW, Bittar CM, Mergener M, Pollo T, Kayser M, da Silva MA, Henriques JA, da Rocha Silla LM (2008) DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Mutat Res.* 649:213-220.

26. Hankins JS, Helton KJ, McCarville MB, Li CS, Wang WC, Ware RE (2008). Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer.* 50:293-297.

27. Hankins JS, Wynn LW, Brugnara C, Hillery CA, Li CS, Wang WC (2008) Phase I study of magnesium pidolate in combination with hydroxycarbamide for children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 140:80-85.

28. Ma Q, Wyszynski DF, Farrell JJ, Kutlar A, Farrer LA, Baldwin CT, Steinberg MH (2007) Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. *Pharmacogenomics J.* 7:386-394.

29. Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM (2007) Proteinuria in Children with Sickle Cell Disease. *Nephrol Dial Transplant.* 23:715-720.

30. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM (2007) Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29:140-144.

31. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S (2007) J Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Oncol.* 25:2804-2810.

32. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE (2007) Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood.* 110:1043-1047.

33. Puffer E, Schatz J, Roberts CW (2007) The association of oral hydroxyurea therapy with improved cognitive functioning in sickle cell disease. *Child Neuropsychol.* 13:142-154.

34. Perreault S, Klinefelter G, Clegg E (2008) Assessment of male reproductive toxicity. In *Principles and Methods of Toxicology.* Ed A. Wallace Hayes. 5th Edition. (pages 1605-1640).

35. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, James AH, Laraque D, Mendez M, Montoya CJ, Pollock BH, Robinson L, Scholnik AP, Schori M (2008) National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 148:932-938

5.0　要約、結論および必要とされる重要データ

5.1　生殖および発生・発達への有害性の要約および結論

5.1.1　発生・発達

妊娠中のヒドロキシ尿素治療について報告されてきているが、子供が胎内または授乳中にヒドロキシ尿素に曝露した場合の転帰に関するデータは不十分である。女性 31 人を対象とした 32 例の妊娠において、3 症例の軽度奇形が確認されている（Thauvin-Robinetet al., 2001）。こうした奇形が、ヒドロキシ尿素の投与と関連しているかどうかははっきりしていない。ヒドロキシ尿素に曝露された女性から生まれた子供における長期的影響に関するデータはない。

ヒドロキシ尿素の子供への投与に関する報告は、ほぼ例外なく、異常ヘモグロビン症（大抵は鎌状赤血球症）に関するものである。成長（身長・体重）と発達を評価した調査では、追跡調査期間がまちまちであるため限定的であり、成長や思春期発育の遅延は確認できなかった。5 歳未満の小児の成長への影響に関するデータは不十分である。ヒドロキシ尿素を小児期または青年期に投与された各個人の生殖機能に関して行われた調査はない。子宮内で胚細胞の発生期に、もしくは乳児期、小児期、または青年期にヒドロキシ尿素に曝露された後の、次世代を対象とした調査データはない。小児期でのヒドロキシ尿素曝露後の、発達異常や悪性腫瘍リスクなどの健康への長期的影響に関する調査データはない。

発生毒性は、実験動物において、妊娠中の母体のヒドロキシ尿素処置後および仔ラットへの直接曝露後で評価されている。ラットにおいて、母獣への妊娠 7 日～20 日の 200 mg/kg 体重/日経口曝露後または妊娠 6 日～15 日での約 300 mg/kg 体重/日での経口曝露後に、奇形率の増加、体重の減少、および生存仔動物数の減少が認められており、試験データは、ヒドロキシ尿素がラットに対する生殖毒性物質であると結論付けるのに十分である（Alivertl et al., 1980）。さらに、妊娠 9 日～12 日において 100 mg/kg 体重/日の腹腔内投与を受けた母獣から生まれた仔ラットでは、奇形数および行動変容を示した例数が増加した（Asanoet al., 1983）。妊娠 6 日～17 日において 200 mg/kg 体重/日の経口投与を受けた母マウスから産まれた仔マウスにおいて、奇形率の増加、体重の減少、および胚吸収・死産数の増加が認められており、ヒドロキシ尿素がマウスに対して生殖毒性物質であると結論付けるためのデータは十分である。こうしたデータは、ヒトへ及ぼされ得る有害性の評価に有用であると考えられるが、ヒドロキシ尿素治療の幼若実験動物の発達への影響を評価するためには、データは不十分である。また、妊娠中にヒドロキシ尿素へ曝露された場合に出生後に及ぼされ得る影響を評価するためのデータも不十分である。

200 mg/kg のヒドロキシ尿素を、2 つの経路（腹腔内または経口）のいずれかで投与されたマウスでは、投与後 24 時間の尿中に、投与量の約 90%がヒドロキシ尿素として排出された（Adamson et al., 1965 の報告の Table 2）が、このことは、経口または腹腔内投与後の生物学的利用能が非常に高く、用量の約 10%しか代謝されないことを示している。別の試験（Van

den Berget al., 1994）では、ヒドロキシ尿素の血漿クリアランス値を、ヌードマウスへ 100 mg/kg 体重を腹腔内投与した 1 時間後に測定し、最高濃度は投与後 10 分で約 86 μg/mL であり、血漿半減期は 11 分と算出された。

ヒトにおける薬物動態学的試験の一環として、正常な成人 7 人に対して、15 mg/kg 体重の用量でカプセル剤を経口投与した。投与後 36 時間で、投薬量の 38%がヒドロキシ尿素として尿中に回収されたが、これは、62%の投薬量が代謝されたことを示している（Yanet al., 2005）。これら被験者で最高血漿濃度に到達した時間は、15 分～1 時間の範囲であり、最高血漿濃度の測定値の平均値は、28 μg/mL であった。血漿半減期は 3.1 時間と算出された（Yanet al., 2005 の報告の Table II）。

もし、線形反応速度論が成立し、被験ヌードマウスが 15 mg/kg 体重（ヒドロキシ尿素のヒトへの治療投与量）の投与を受けた場合、最高血漿濃度は 13 μg/mL すなわちヒトでの濃度測定値の約半分であろう。本推定から、動物において悪影響が伴われるヒドロキシ尿素投与での最高血漿濃度測定値は、治療中のヒトにもたらされるヒドロキシ尿素血漿濃度と同等であることが示唆される。

さらに、Beliles らのモデル（1991、該報告の Table 8）によると、治療用量範囲の最低用量である 10 mg/kg 体重/日のヒドロキシ尿素を投与されたヒトにおける AUC（血中濃度曲線下面積）と、Asano ら（1983）の試験で発生毒性が認められた用量である 100 mg/kg 体重/日の投与を受けたラットにおける AUC は同じであると推定される。

薬物動態に影響を与える因子は、ヒトとヒト以外の動物との間、また妊婦と妊婦以外の女性との間で差異はあるが、ヒドロキシ尿素の血中濃度は、発生に有害作用が認められた母獣と、ヒドロキシ治療を受けているヒト患者とでは同等であると推定される。

5.1.2 生殖

ヒトにおけるデータはない。

全体的に見て、実験動物における所見は、雌雄とも生殖評価項目に関して大変欠落している。

ラットを飲用水中でヒドロキシ尿素に曝露したところ（約 400 mg/kg 体重/日～460 mg/kg 体重/日で 70 日～90 日間）、精巣重量の減少、セルトリ細胞機能への影響、および精細管での細胞学的異常の誘発が認められた（Mecklenburget al., 1975; Rich and De Kretser, 1977）。

マウスに対して様々な用量で投与を施した試験（Everson and Jost, 1993）では、ヒドロキシ尿素の 5 日間腹腔内投与で 50 mg/kg 体重/日から精巣生殖細胞分布への有害作用が示された。

偽妊娠ラットへ 500 mg/kg 体重/日のヒドロキシ尿素を偽妊娠 5 日～8 日まで皮下投与したとこ

ろ、子宮内膜重量の減少および子宮内膜のたんぱく質・DNA 含量の減少が見られた（Spencer et al., 2000）が、これは、ヒドロキシ尿素が、子宮内膜での細胞増殖に影響したことを示唆している。これ以外に、ヒドロキシ尿素により生じ得る女性への生殖毒性関する、実験動物における有用データはない。

ヒドロキシ尿素への曝露が、受胎能力および雌雄の生殖能力に与える影響を十分評価するためには、実験動物における試験は不十分なものしかない。これまでのデータから、ヒドロキシ尿素は、実験動物の精子形成を障害することが示されている。こうしたデータは、ヒドロキシ尿素が、ヒトの生殖において有害に作用する可能性を評価するのに有用であると思われる。

5.2 ヒト曝露の要約

ヒドロキシ尿素は、鎌状赤血球症を罹患している成人に対して、また慢性骨髄性白血病などの様々な悪性腫瘍の治療に対して FDA から認可されている。適用外使用として、他の骨髄増殖性疾患、乾癬症、HIV 感染症の治療、および鎌状赤血球症の小児の治療が挙げられる。どのくらいの成人および小児が現在ヒドロキシ尿素治療を受けているか、またそれらの人々の曝露期間がどの程度に及ぶかは不明である。どのくらいの妊婦や授乳婦が、胎児や小児への曝露を引き起こすヒドロキシ尿素への曝露を受けているかも不明である。ヒドロキシ尿素への潜在的職業上曝露に関する情報は得られていない。

ヒト体内でのヒドロキシ尿素代謝に関して、信頼性のある情報は得られていない。ヒドロキシ尿素による無期限の治療が推奨されるのは、当該治療法が有効であることが判明し、かつ患者に毒性の徴候が現れない場合である。鎌状赤血球症の成人および小児に対して、推奨開始用量として 10 mg/kg 体重/日～20 mg/kg 体重/日、最大用量として 25 mg/kg 体重/日～35 mg/kg 体重/日が、これまで適用されている（Ohene-Frempong and Smith-Whitley, 1997; NHBLI, 2002）。これより高い用量は固形腫瘍の治療に適用され、腎機能障害を持つ患者にはこれより低い用量が推奨されている。ヒドロキシ尿素治療は、妊婦や授乳婦には現在のところ推奨されない。妊婦や授乳婦におけるヒドロキシ尿素の使用頻度および潜在的悪影響に関するデータは不十分である。

ヒドロキシ尿素を投与されている患者への悪影響として最も多く報告されたものは、骨髄抑制であり、ほとんどの場合に好中球減少症を引き起こす（Bristol-Myers-Squibb, 2004）。血小板減少症や貧血も発症し得る。ヒドロキシ尿素治療は、骨髄増殖性疾患の患者では、皮膚潰瘍形成が伴われる。鎌状赤血球症の患者に皮膚潰瘍が形成された場合、その潰瘍形成が基礎疾患に関連するものなのか、ヒドロキシ尿素と関連するものなのかについては不明確である。

薬剤ラベル上では、ヒドロキシ尿素は、紛れもない遺伝毒性物質として分類されてきている。しかしながら、ヒトでの遺伝毒性試験からは、対照データの不足、試料数の少なさ、および追跡期間が不十分であることなどから、結論が得られていない。ヒドロキシ尿素への慢性曝露は、

造血器腫瘍と関連があるとされてきている。しかしながら、IARC（IARC, 2000）は、入手データからは、骨髄増殖性疾患のためヒドロキシ尿素治療を受けている患者における急性白血病や骨髄異形性症候群の発症が、骨髄増殖性疾患の進行を意味しているのか治療の影響を示しているかどうか判定できないと結論付けた。鎌状赤血球症の小児や成人におけるヒドロキシ尿素が関連する悪性腫瘍などの毒性リスクを評価するためには、長期的追跡データは不十分である。

5.3 全体の結論

- **専門家委員会は、ヒドロキシ尿素は、妊婦が曝露された後に、先天異常、胎児成長異常や生後発達異常などのリスクを増高させる可能性があるという懸念を有している。**本結論は、ヒドロキシ尿素が、先天異常や胎仔成長異常を引き起こすことを示す複数種の実験動物におけるデータに基づいている。実験動物におけるデータから、発生毒性を引き起こす曝露量で得られる血中濃度は、治療中のヒト患者にもたらされる血中濃度と同等であるが示された。専門家委員会は、ヒドロキシ尿素は重篤疾患の治療に使用され、ヒドロキシ尿素を生殖可能年齢の女性または妊婦に使用するかどうかの決定は、患者本人とその担当医が行うものであると認識している[4]。

- **専門家委員会は、治療用量のヒドロキシ尿素に 5 歳～15 歳で曝露させた小児の成長におけるヒドロキシ尿素の悪影響に関して、極めてわずかな懸念しか有していない。**成長に関するデータは、長期的追跡調査が欠如しているために限定的であった。乳児および 5 歳未満の小児における発達への影響に関するデータは不十分なものしかない。

- **専門家委員会は、治療用量のヒドロキシ尿素を投与されている男性におけるヒドロキシ尿素の精子形成に対する悪影響に関して、懸念を有している。**本結論は、精巣重量および精子数の減少を示したラットとマウス対象の実験動物におけるデータに基づいている。こうした実験動物における試験で悪影響を引き起こした投与量で得られる血中濃度は、治療中のヒト患者にもたらされる血中濃度と同等であるものと推定される。ヒドロキシ尿素処置した実験動物における、受胎能力に関するデータはない。専門家委員会は、ヒドロキシ尿素は重篤疾患の治療に使用され、ヒドロキシ尿素を生殖年齢の男性に適用するかどうかの決定は、患者本人とその医師が行うものと認識している。

---

[4] 小児および 10 代前半の若者は、生殖機能の健全性に関する懸案事項について十分な説明を受けた上での判断ができるほど成熟していないため、専門家委員会は、こうした子供の治療を実施している臨床医は、こうした判断においては、両親、保護者などの大人を関与させるものと認識している。NTP は、一部の州で、未成年者が影響をうける生殖機能の健全性に関わる判断には、親が係わることが義務付けられていると認識している。

5.4 必要とされる重要データ

- ヒドロキシ尿素で治療する可能性のある疾患を持つ患者群に関する調査が必要である。特に関心を向けるべき群は、乳児、小児、青年、生殖年齢にある者、妊婦、および授乳婦である。ヒドロキシ尿素治療を受けている患者、または受けていない患者を含む、鎌状赤血球症を罹患している全員の登録簿を作成することは、必要とされる重要データを得るための１つの方法である。

- ヒドロキシ尿素治療を受けている患者（特に小児、青年、妊婦および授乳婦）での薬物動態学的研究（吸収、分布、排出、代謝）がさらに必要である。

- 母体が妊娠および授乳中にヒドロキシ尿素治療を受けた後に生じ得る、ヒドロキシ尿素の胎児および新生児における発生・発達毒性に関する研究がさらに必要である。必要とされる重要データを得るための１つの方法として、妊娠転帰の体系的追跡調査が望まれる生殖可能年齢の女性を調査するために鎌状赤血球症登録簿を使用することが挙げられる。前向き調査も実施すべきである。

- 専門家委員会は、鎌状赤血球症を罹患し、ヒドロキシ尿素治療を受けている５歳未満の小児の成長と発達を評価する調査の継続的支援を推進する。

- ヒドロキシ尿素は、長期間にわたって使用することができるが、悪影響の潜伏期も長いことがある。長期曝露による悪影響を評価し、曝露後何年もしてから発現に至った転帰を評価するための調査も必要である。成長と発達に関する調査は、これまでの調査より大幅に長い追跡が行われるよう発展させる必要がある。

- 乳児、小児、青年および成人として曝露された人において、受胎能力および男性・女性の生殖に対する潜在的影響を評価するための調査が必要である。

- 出生前または出生後（いずれか一時期、または両時期）におけるヒドロキシ尿素曝露による、発生神経毒性、生殖機能、発がん性を含む（が限定されるものではない）、生後発達に対する長期的影響を評価するための、実験動物における試験も必要である。経口曝露による多世代対象の試験も、必要とされる重要データを得るために役立つであろう。

- ヒドロキシ尿素の薬効および毒性作用の機序を理解するためのさらなる試験も必要である。