

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

シタラビン オクホスファート水和物製剤

スタラシド[®] カプセル50
スタラシド[®] カプセル100

Starasid[®] Capsules 50・100

剤形	カプセル剤（硬カプセル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	スタラシドカプセル 50：1カプセル中にシタラビン オクホスファート水和物 51.5mg（無水物として 50mg）を含有 スタラシドカプセル100：1カプセル中にシタラビン オクホスファート水和物 103mg（無水物として 100mg）を含有
一般名	和名：シタラビン オクホスファート水和物（JAN） 洋名：Cytarabine Ocfosphate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1992年10月 2日 薬価基準収載年月日：1992年11月27日 販売開始年月日：1992年12月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2022 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 26
2. 薬理作用 26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 31
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析 34
4. 吸収 34
5. 分布 34
6. 代謝 37
7. 排泄 41
8. トランスポーターに関する情報 41
9. 透析等による除去率 41
10. 特定の背景を有する患者 42
11. その他 42

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 43
2. 禁忌内容とその理由 43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 43
5. 重要な基本的注意とその理由 43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 44
7. 相互作用 45
8. 副作用 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 48
10. 過量投与 48
11. 適用上の注意 48
12. その他の注意 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 53
2. 有効期間 53
3. 包装状態での貯法 53
4. 取扱い上の注意 53
5. 患者向け資材 53
6. 同一成分・同効薬 53
7. 国際誕生年月日 53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載
年月日、販売開始年月日 53
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 53
11. 再審査期間 53
12. 投薬期間制限に関する情報 53
13. 各種コード 54
14. 保険給付上の注意 54

XI. 文献

1. 引用文献 55
2. その他の参考文献 56

XII. 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 57

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報 58
2. その他の関連資料 58

略語一覧

AML	Acute Myeloid Leukemia	急性骨髄性白血病
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANLL	Acute Non-Lymphocytic Leukemia	急性非リンパ性白血病
ara-C	Cytarabine	シタラビン
AST (GOT)	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血漿中濃度下面積
BHAC	Enocitabine	エノシタビン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CML	Chronic Myelocytic Leukemia	慢性骨髄性白血病
CML-BC	—	慢性骨髄性白血病の急性転化例
CMMoI	Chronic Myelomonocytic Leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CR	Complete Response*	完全寛解
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク質
DEAE	diethylaminoethyl	ジエチルアミノエチル
DLF	dose limiting factor	用量規制因子
DMPP	dimethylphenylpiperazinium	ジメチルフェニルピペラジニウム
GR	Good Response*	良好寛解
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	drug concentration required for 50% inhibition of cell growth	50%細胞増殖阻害濃度
LAP	leucine aminopeptidase	ロイシンアミノペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCV	mean cell volume	平均赤血球容積
MDS	Myelodysplastic Syndrome	骨髄異形成症候群
MDS→AML	—	MDS から AML 移行症例
MTD	maximal tolerated dose	最大耐用量
N. D.	not detectable	検出限界以下
PGF ₂ α	prostaglandin F ₂ alpha	プロスタグランジン F ₂ α
PR	partial response*	部分寛解
RAEB	Refractory Anemia with Excess of Blasts	芽球過剰の不应性貧血
RAEB in T	RAEB in transformation	白血病移行期 RAEB
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
Tmax	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

*response または remission

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

抗白血病治療薬として広く使用されている ara-C (シタラビン) は不活化酵素の作用を受けやすく、半減期が短い¹⁾。この点を改善するため、ヤマサ醤油(株)は北海道大学 実吉峯郎博士(当時)の指導のもと、ara-C5'アルキルリン酸エステル類の合成を開始し、その結果長鎖アルキル基を持つ化合物が経口投与で抗腫瘍効果を示す事が明らかとなった。

1978年ヤマサ醤油(株)と日本化薬(株)は共同研究を開始し、一連の化合物の中でステアリル基(C18)を有する ara-C のプロドラッグであるスタラシド(シタラビン オクホスファート水和物)が経口投与で抗腫瘍効果を示すことを見出した。1981年から前臨床試験を経て、1986年より第I相試験を開始し、スタラシドの活性代謝物である ara-C の推移が ara-C 少量静脈内持続投与時の血漿中濃度にほぼ相当している事などが判明した。1987年9月より ara-C 少量持続療法が奏効を示すと考えられる造血器腫瘍を対象に第II相試験が開始され、成人急性非リンパ性白血病及び骨髄異形成症候群に対する有効性が認められ1992年10月に製造販売承認を取得した。その後、545例の使用成績調査を経て、2006年12月に再審査申請を行った結果、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 成人急性非リンパ性白血病(ANLL)に対する寛解率は20.8%であり、そのうち60歳以上は27.6%とさらに高い値を示した。また、骨髄異形成症候群(MDS)に対する寛解率は28.9%であった。
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照)
- 2) スタラシド投与後の血漿中 ara-C 濃度は持続的であり、その濃度は ara-C 少量持続静脈内投与にほぼ相当する。
(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照)
- 3) スタラシドは、自身では抗腫瘍活性をほとんど示さないプロドラッグであり、肝臓で活性代謝物である ara-C に代謝され血中に移行する。さらに腫瘍細胞内で ara-CTP となり DNA ポリメラーゼを阻害することにより抗腫瘍活性を発揮する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照)
- 4) 主な副作用(頻度10%以上)として、悪心・嘔吐、食欲不振、発熱、倦怠感が報告されている。
重大な副作用として、骨髄抑制、間質性肺炎があらわれることがある。
(「VIII. 8. 副作用」を参照)

3. 製品の製剤学的特性

スタラシドは経口剤(硬カプセル)であり、外来投与が可能である。
(「IV. 1. (1) 剤形の区別」、「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照)

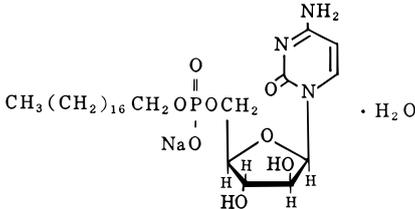
4. 適正使用に関して 周知すべき特性

該当しない

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の 制限事項	該当しない
6. RMPの概要	該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	スタラシド® カプセル 50 スタラシド® カプセル 100
(2) 洋名	Starasid® Capsules 50・100
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	シタラビン オクホスファート水和物 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Cytarabine Ocfosphate Hydrate (JAN)
(3) ステム (stem)	アラビノフラノシル誘導体: -(ar)abine
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: $C_{27}H_{49}N_3NaO_8P \cdot H_2O$ 分子量: 615.67
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone 5'-(sodium octadecyl phosphate) monohydrate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略 号、記号番号	治験コード番号: YNK01 略号: SPAC

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、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。

溶解性試験実測値 [本品 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)]

溶 媒	5 検体の平均(範囲)	表 現
水	2.0(2.0~2.1)	溶けやすい
メタノール	8.2(7.9~8.5)	溶けやすい
エタノール	369 (360~380)	溶けにくい
エーテル	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃の各相対湿度における吸湿重量増加率を調べた結果、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

本品は明確な融点を示さず、220℃で褐色となり、230℃で黒色化し、235℃で発泡した。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.38

(本品は酸性域では水に溶けないため、吸光度法により pKa を求めた。)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) pH : 10.1~10.8

(本品 0.5g を新たに煮沸し冷却した水 25mL に溶かした液を用いた。)

2) 紫外吸収スペクトル [本品の希水酸化ナトリウム試液溶液(1→25000)につき吸光度測定法により測定]

極大 : 波長 271~275nm

極小 : 波長 248~253nm

3) 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +74.0~+80.0°

(乾燥物に換算したもの 0.2g、希水酸化ナトリウム試液、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存、熱、温度、光に対する安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存		室温	ガラス瓶密栓	42 箇月	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶密栓	6 箇月	規格内
		50℃	ガラス瓶密栓	3 箇月	規格内
	湿度	40℃ 75%RH	ガラス瓶開放	6 箇月	規格内
	光	自然直射光下	ガラス瓶密栓	3 箇月	規格内
		白色蛍光灯下* 1000Lx	シャーレ	900 時間	規格内
		近紫外線蛍光灯下*	シャーレ	36 時間	規格内

評価項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量等

*乾燥減量、含量は実施せず。

※透過率は規格が設定されていないため省略する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1) 本品 0.01g にオルシノール・塩化第二鉄試液 1mL を加え、水浴中で 10 分間加熱するとき、液は緑色を呈する。
- 2) 本品の希水酸化ナトリウム試液溶液 (1→25000) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 271～275nm に吸収の極大を示し、波長 248～253nm に吸収の極小を示す。
- 3) 本品及びシタラビン オクホスファート標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定し、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) 本品の水溶液 (1→100) はナトリウム塩の定性反応を呈する。

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル剤（硬カプセル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		スタラシドカプセル 50	スタラシドカプセル 100
剤形		白色と赤紫色からなる硬カプセル剤で、内容物は微黄白色の粒状の粉末	
外形	表		
	裏	 3号カプセル	 2号カプセル
質量		0.241g	0.331g

(3) 識別コード

スタラシドカプセル 50 : NK7025

スタラシドカプセル 100 : NK7021

カプセル表面に表示

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	スタラシドカプセル 50	スタラシドカプセル 100
有効成分	1 カプセル中 シタラビン オクホスファート水和物：51.5mg（無水物として50mg）	1 カプセル中 シタラビン オクホスファート水和物：103mg（無水物として100mg）
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、炭酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） ラウリル硫酸ナトリウム、赤色 3 号、青色 1 号	ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） ラウリル硫酸ナトリウム、赤色 3 号、青色 1 号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入の可能性がある9種の類縁物質（合成原料であるCMP、合成中間体であるara-CMP、Ac-C₁₈PCA、合成由来不純物であるarc-UMP、C₁₈PCR、アルコール由来不純物であるC₁₄PCA、C₁₆PCA、C₂₀PCA及び分解物であるC₁₈PUA）を選定し、薄層クロマトグラフI法（規格試験法）及びII法により試験した結果、いずれの試料にもシタラビン オクホスファート以外のスポットは認められず、想定した類縁物質及び他の不純物は含有しないことが確認された。

6. 製剤の各種条件下における安定性

スタラシドカプセル 50mg、100mg の安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	PTPシート/KOP*袋/ 紙箱	42箇月	規格内
加速試験		40℃ 75%RH		6箇月	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ガラス瓶密栓	6箇月	規格内
		50℃		3箇月	規格内
	光	白色蛍光灯下 1000lx	シャーレ/ポリ塩化ビ ニリデン製フィルム	30日	規格内
		ケミカルランプ		3日	規格内

評価項目：性状、確認試験、純度試験、重量偏差試験、崩壊試験、含量
*サランコート2軸延伸ポリプロピレン

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

試験液（基準液）：水（室温）

回転数：50回転/分

結果：ガイドラインの基準（15分の平均溶出率が85%以上）に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈スタラシドカプセル 50〉

40カプセル [10カプセル (PTP) × 4]

〈スタラシドカプセル 100〉

40カプセル [10カプセル (PTP) × 4]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP シート：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○成人急性非リンパ性白血病（強力な化学療法が対象となる症例にはその療法を優先する。）

○骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndrome）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈成人急性非リンパ性白血病〉

シタラビン オクホスファートとして、1日100～300mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

〈骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndrome）〉

シタラビン オクホスファートとして、1日100～200mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第I相試験

悪性腫瘍患者23例に対し本剤50～1,200mg/bodyを単回投与したが、最大耐用量（MTD）は求められなかった。また、悪性腫瘍患者17例に対し本剤100～900mg/bodyを5日間連続投与した結果、投与量制限因子（DLF）は血小板減少であり、最大耐用量（MTD）は700と900mg/bodyの間にあると推定された。

第II相試験

造血器腫瘍患者211例（解析対象症例156例）に対し、本剤100～300mg/日、食後1～2回/日、2週間以上連日経口投与した結果、急性白血病20.7%（12/58）、MDS28.9%（13/45）の寛解率を得た。

1) 1日投与量の設定

〈成人急性非リンパ性白血病（ANLL）〉

1日投与量100～300mgで18.8%、400mg以上で40.0%の寛解率が得られたが、400mg以上では消化器症状が高頻度で出現した。血球減少は300mgまでは許容できると考えられたことから、1日投与量を100～300mgと設定した。

〈骨髄異形成症候群（MDS）〉

1日投与量100～200mgの症例にのみ寛解例が見られ（寛解率35.1%）、200mgで血小板減少（40.0%）、白血球減少（30.0%）が認められたが、許容できると考えられることから、1日投与量を100～200mgに設定した。

2) 連続投与日数及び休薬期間の設定

ANLL、MDSにおける平均投与日数はそれぞれ27.3日、22.8日であり、両者とも14～20日の投与日数以上で寛解例が認められた。また、1日投与量100～300mgにおける白血球数、血小板数及びヘモグロビン値の回復に要する日数は

V. 治療に関する項目

2～3週であった。以上のことから2～3週連続投与し、2～3週間休薬することが適当と考えられた。

承認された用法及び用量

〈成人急性非リンパ性白血病〉

シタラビン オクホスフェートとして、1日100～300mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

〈骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome)〉

シタラビン オクホスフェートとして、1日100～200mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験²⁾

第I相試験

1) 単回投与

悪性腫瘍患者23例に対して、本剤50～1,200mg/bodyを単回投与した。50mg及び1000mgで血小板減少と貧血(2g/dL以上のヘモグロビン値低下)が見られたが、用量との相関は認められなかった。また、白血球数減少を示した症例はなく、250mgで一過性のALT(GPT)の上昇がみられた。自覚的副作用は800mg以上で発現し、主なものは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状であった。その他、発熱、全身倦怠感等が発現したがいずれも程度は軽く可逆性であった。最大耐用量(MTD)は求められなかった。

2) 5日間連日投与

悪性腫瘍患者17例に対して、本剤100～900mg/bodyを5日間連続投与した。200mg以上で白血球数減少、貧血(2g/dL以上のヘモグロビン値低下)、500mg以上で血小板数減少がみられた。自覚的副作用は、悪心・嘔吐29.4%(5/17)、食欲不振29.4%(5/17)、下痢23.5%(4/17)等の消化器症状が主なもので、500mg以上で用量依存的に認められた。その他、発熱、全身倦怠感がみられた。投与量制限因子(DLF)は血小板減少であり、最大耐用量(MTD)は700と900mg/bodyの間にあると推定された。

3) 薬物動態の検討

悪性腫瘍患者に単回投与、5日間連日投与を実施し、血漿中濃度を検討した結果、活性代謝物 ara-C の血漿中濃度は長時間にわたって持続していることが明らかとなった。また、本剤の ara-C の血中動態は、ara-C 少量持続投与療法

(20mg/m²/日) の血漿中濃度にほぼ相当していた。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照)

以上のことから、本剤第II相試験における用法及び用量は ara-C の少量持続投与を考慮に入れ、100~300mg/body/day を2週間程度の投与が適当であると判断した。

承認された用法及び用量

〈成人急性非リンパ性白血病〉

シタラビン オクホスファートとして、1日100~300mgを2~3週間連続経口投与し、2~3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1~3回に分けて服用する。

〈骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome)〉

シタラビン オクホスファートとして、1日100~200mgを2~3週間連続経口投与し、2~3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1~3回に分けて服用する。

V. 治療に関する項目

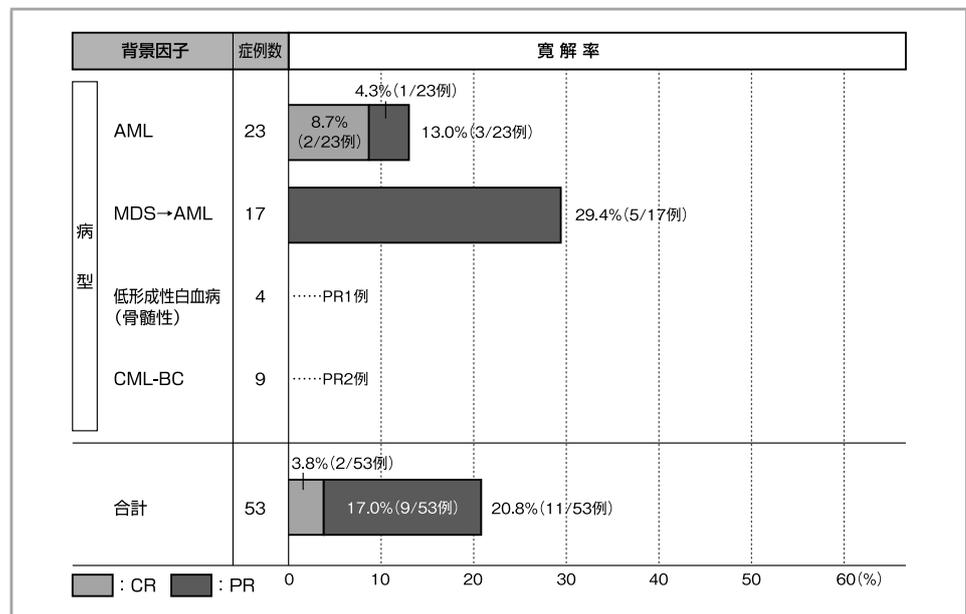
(3) 用量反応探索 試験^{3,4)}

第Ⅱ相試験

目的	1) 早期第Ⅱ相試験 造血器腫瘍に対する有効性と用法及び用量を検討する。 2) 後期第Ⅱ相試験 早期第Ⅱ相試験で有効性がみられた疾患を中心に有効性と用法及び用量を検討する。
対象	1) 早期第Ⅱ相試験 造血器腫瘍患者 登録症例数：58例 効果判定解析対象（完全例）：44例、副作用解析対象：49例 2) 後期第Ⅱ相試験 急性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、真性多血症、その他造血器腫瘍患者 登録症例数：153例 効果判定解析対象：112例、副作用解析対象：114例
主な登録基準	早期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験（共通） ・PS 0～3の症例 ・2箇月以上の生存が期待できる症例 ・重篤な肝・腎障害がない症例 ・重篤な合併症がない症例 ・前治療の影響がない症例
試験方法	1) 早期第Ⅱ相試験 初回投与量は100mg/日とし、副作用の発現状況を確認しながら増量する。食後に1～2回/日、2週間以上連日経口投与する。 2) 後期第Ⅱ相試験 100～300mg/日とし、疾患により増減する。1～2回/日、食後投与、2週間以上連日経口投与する。
評価項目	① 寛解率 ② 安全性
効果判定基準	木村の基準：急性白血病、慢性骨髄性白血病、MDS、真性多血症 CLGBの基準：慢性リンパ性白血病 今村の基準：多発性骨髄腫
結果	1) 早期第Ⅱ相試験 有効性（寛解率） 急性白血病 17.4% (4/23) ^{注)} 、MDS 23.1% (3/13)、慢性白血病 (5/7)、真性多血症 (1/1)、骨髄増殖性疾患群 (0/1) 注) 急性非リンパ性白血病 15.8% (3/19) 2) 早期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験のまとめ 有効性（寛解率） 急性非リンパ性白血病患者 53例における寛解率はCR2例、PR9例で 20.8% (11/53) であり、60歳以上では 27.6%の奏効率を示した。 病型別寛解率： 急性骨髄性白血病（AML） 13.0% (3/23) 骨髄異形成症候群（MDS）からAMLに移行した症例 29.4% (5/17)

	<p>慢性骨髄性白血病の急性転化症例 (CML-BC) 22.2% (2/9) 低形成性白血病 25% (1/4)</p> <p>MDS 患者 45 例における寛解率は CR2 例、GR6 例、PR5 例で 28.9% (13/45) であった。</p> <p>病型別寛解率 RAEB in T 34.8% (8/23)、RAEB 22.2% (4/18)、CMMoL 25.0% (1/4)</p> <p>安全性 (早期第 II 相試験と後期第 II 相試験のまとめ) 副作用としては、食欲不振 35.0% (57/163) が最も多く、悪心・嘔吐 19.0% (31/163)、下痢 8.6% (14/163)、口内炎 2.5% (4/163) などの消化器症状、全身倦怠感 17.8% (29/163)、発熱 16.0% (26/163) 等が認められた。発熱 26 例のうち 18 例は骨髄抑制による合併症と考えられた。消化器症状及び全身症状に関する副作用の程度については Grade1~2 が 80% 以上であった。</p> <p>また、主な臨床検査値異常は ALT 上昇 8.7% (14/161)、AST 上昇 8.0% (13/162)、LDH 上昇 6.3% (10/160)、AL-P 上昇 3.8% (6/159) 等であった。</p> <p>なお、MDS 症例のうち、28.9% (13/45) が外来投与された。</p>
--	---

1) 急性非リンパ性白血病 (ANLL) に対する臨床成績 (早期及び後期第 II 相試験)
病型別寛解率 (ANLL)



CR : 完全寛解 (complete response*)
PR : 部分寛解 (partial response*)
AML : 急性骨髄性白血病
MDS : 骨髄異形成症候群
CML : 慢性骨髄性白血病
MDS→AML : MDSからAML移行症例
CML-BC : 慢性骨髄性白血病の急性転化例
* responseまたはremission

V. 治療に関する項目

背景因子別寛解率 (ANLL)

背景因子		解析対象症例数	症例数 (%)		
			CR	PR	計
性別	男性	35	1 (2.9)	5 (14.1)	6 (17.1)
	女性	18	1 (5.6)	4 (22.2)	5 (27.8)
年齢 (歳)	22~39	5	0	1	1
	40~49	6	0	0	0
	50~59	13	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
	60~69	15	1 (6.7)	5 (33.3)	6 (40.0)
	70~79	10	0	0	0
	80~88	4	0	2	2
PS	0	10	0	0	0
	1	17	0	4 (23.5)	4 (23.5)
	2	14	1 (7.1)	4 (28.6)	5 (35.7)
	3	12	1 (8.3)	1 (8.4)	2 (16.7)

前治療有無別寛解率 (ANLL)

前治療 (前化学療法)		解析対象 症例数	症例数 (%)		
			CR	PR	計
無		22	1 (4.5)	7 (31.9)	8 (36.4)
有		31	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (9.7)
内訳	ara-C and/or BHAC	24	1 (4.2)	0	1 (4.2)
	ara-C (-) and BHAC (-)	7	0	2	2
合計		53	2 (3.8)	9 (17.0)	11 (20.8)

BHAC : N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine (エノシタピン)

投与量及び投与日数別寛解率 (ANLL)

投与方法・投与量		解析対象 症例数	寛解率 (%)		
			CR	PR	計
1日投与量 (mg)	100	13	0	1 (7.7)	1 (7.7)
	150, 200	23	0	6 (26.1)	6 (26.1)
	250, 300	12	1 (8.3)	1 (8.4)	2 (16.7)
	400~450	5	1	1	2
投与日数 (日)	8~13	4	0	0	0
	14~20	12	1 (8.3)	1 (8.4)	2 (16.7)
	21~30	22	1 (4.5)	4 (18.2)	5 (22.7)
	31~60	9	0	2	2
	61~100	3	0	1	1
	101~204	3	0	1	1
総投与量 (mg)	1,400~5,000	30	1 (3.3)	4 (13.4)	5 (16.7)
	5,001~10,000	14	1 (7.1)	3 (21.5)	4 (28.6)
	10,001~20,000	7	0	2	2
	20,001~29,950	2	0	0	0
合計		53	2 (3.8)	9 (17.0)	11 (20.8)

PR、CR までの日数及び投与量 (ANLL)

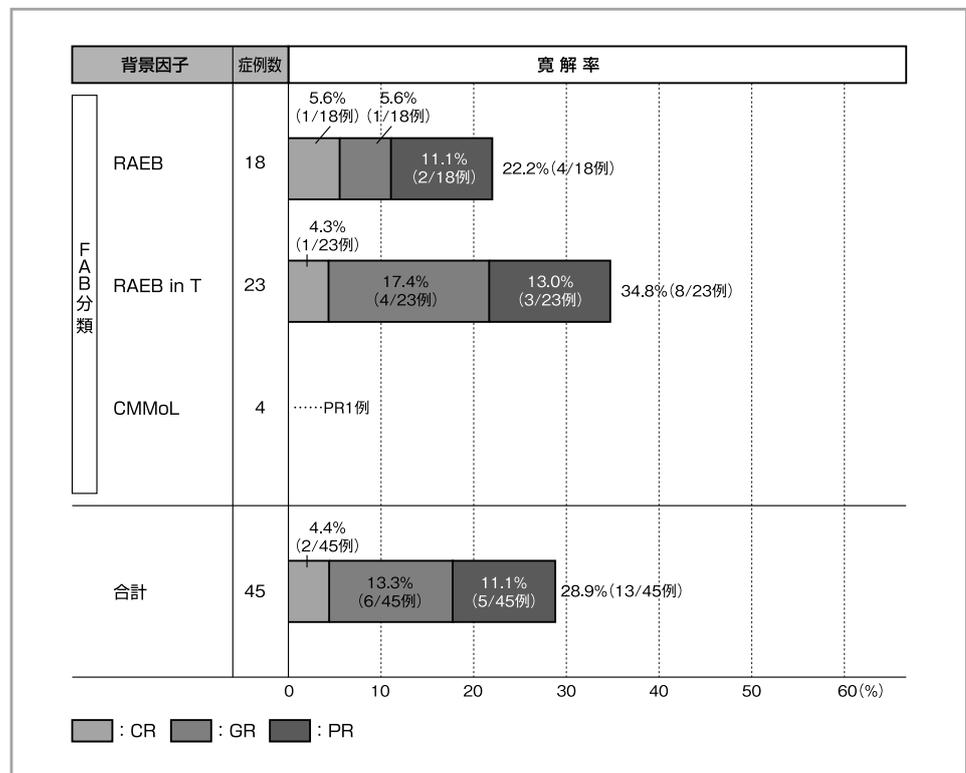
	PR 症例		CR 症例	
	症例数	平均値±S. D.	症例数	実測値
日数	9	49.3±32.5	2	36, 63
総投与量 (mg)		5,944±3,530		4,200, 9,900

寛解期間 (ANLL)

症例数	PR 症例の寛解期間(日)	症例数	CR 症例の寛解期間(日)
	平均値±S. D.		実測値
9	31.9±29.6	2	15, 77

2) 骨髄異形成症候群 (MDS) に対する臨床成績 (早期及び後期第II相試験)

FAB 分類別寛解率 (MDS)



CR: 完全寛解 (complete response*)
 GR: 良好寛解 (good response*)
 PR: 部分寛解 (partial response*)
 RAEB:refractory anemia with excess of blasts
 RAEB in T:RAEB in transformation
 CMMoL:chronic myelomonocytic leukemia

* : responseまたはremission

V. 治療に関する項目

背景因子別寛解率 (MDS)

背景因子		解析対象 症例数	症例数 (%)			
			CR	GR	PR	計
性別	男性	34	2 (5.9)	3 (8.8)	3 (8.8)	8 (23.5)
	女性	11	0	3 (27.3)	2 (18.2)	5 (45.5)
年齢 (歳)	18~39	3	0	0	1	1
	40~49	8	0	0	1	1
	50~59	8	1	2	0	3
	60~69	12	0	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (41.7)
	70~79	11	1 (9.1)	2 (18.2)	0	3 (27.3)
	80~84	3	0	0	0	0
PS	0	19	0	3 (15.8)	4 (21.0)	7 (36.8)
	1	12	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
	2	11	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
	3	3	1	1	0	2
合計		45	2 (4.4)	6 (13.3)	5 (11.1)	13 (28.9)

前治療有無別寛解率 (MDS)

前治療 (前化学療法)		解析対象 症例数	症例数 (%)			
			CR	GR	PR	計
無		25	2 (8.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	8 (32.0)
有		20	0	1 (5.0)	4 (20.0)	5 (25.0)
内 訳	ara-C and/or BHAC	8	0	0	2	2
	ara-C (-) and/or BHAC (-)	12	0	1 (8.3)	2 (16.7)	3/12 (25.0)
合計		45	2 (4.4)	6 (13.3)	5 (11.1)	13 (28.9)

BHAC : N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine (エノシタビン)

V. 治療に関する項目

投与量及び投与日数別寛解率 (MDS)

投与方法・投与量		解析対象 症例数	症例数 (%)			
			CR	GR	PR	計
1日投与量 (mg)	25, 50	3	0	0	0	0
	100	17	0	2 (11.8)	3 (17.6)	5 (29.4)
	150, 200	20	2 (10.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	8 (40.0)
	250, 300	3	0	0	0	0
	400~600	2	0	0	0	0
投与日数 (日)	12~13	1	0	0	0	0
	14~20	14	0	0	3 (21.4)	3 (21.4)
	21~30	14	0	3 (21.4)	0	3 (21.4)
	31~60	8	0	2	1	3
	61~100	6	2	1	0	3
	100~129	2	0	0	1	1
総投与量 (mg)	875~5,000	28	0	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (17.9)
	5,001~10,000	8	0	2	2	4
	10,001~20,000	8	2	2	0	4
	20,001~20,100	1	0	0	0	0
合計		45	2 (4.4)	6 (13.3)	5 (11.1)	13/45 (28.9)

PR、GR、CR までの日数及び投与量 (MDS)

	PR 症例		GR 症例		CR 症例	
	症例数	Min, Max	症例数	Min, Max	症例数	実測値
日数	5	2, 66	6	39, 157	2	71, 102
総投与量 (mg)		200, 6,200		1,400, 7,600		7,000, 8,400

寛解期間 (MDS)

症例数	PR 症例の寛解期間 (日)	症例数	GR 症例の寛解期間 (日)	症例数	CR 症例の寛解期間 (日)
	Min, Max		Min, Max		実測値
5	22, 168	6	43, 195	2	65, 350

V. 治療に関する項目

3) 安全性

副作用発現率（解析対象症例 163 例）

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
消化器症状		全身症状	
食欲不振	57 (35.0)	全身倦怠感	29 (17.8)
悪心・嘔吐	31 (19.0)	発熱	26 (16.0)
下痢	14 (8.6)	皮疹	3 (1.8)
口内炎	4 (2.5)	脱毛	2 (1.2)
下血	1 (0.6)	蕁麻疹	1 (0.6)
黒色便	1 (0.6)	アレルギー	1 (0.6)
胸やけ	1 (0.6)	咳嗽	1 (0.6)
心窩部痛	1 (0.6)	血尿	1 (0.6)

臨床検査値異常の発現率

検査項目	測定数	異常発現率 (%)
ALT (GPT) 上昇	161	14 (8.7)
AST (GOT) 上昇	162	13 (8.0)
LDH 上昇	160	10 (6.3)
AI-P 上昇	159	6 (3.8)
総ビリルビン上昇	158	4 (2.5)
総蛋白減少	162	3 (1.9)
アルブミン減少	152	3 (2.0)
ウロビリノーゲン異常	80	2 (2.5)
BUN 上昇	161	1 (0.6)
クレアチニン上昇	160	1 (0.6)
カリウム上昇	151	1 (0.7)
尿酸値異常	123	2 (1.3)
LAP 上昇	1	1 (100)
尿中尿酸値上昇	1	1 (100)

1 日投与量別副作用発現率 (%)

副作用の種類 1 日投与量 (mg)	消化器症状	全身症状	肝機能 検査値異常
25, 50	7.7 (1/13)	0 (0/13)	0 (0/13)
100	28.3 (13/46)	19.6 (9/46)	15.2 (7/46)
150, 200	42.9 (27/63)	41.3 (26/63)	14.3 (9/63)
250, 300	54.8 (17/31)	35.5 (11/31)	9.7 (3/31)
400~800	70.0 (7/10)	40.0 (4/10)	30.0 (3/10)

1 日投与量別血球減少発現率

		発現率 (%)						
		ANLL				MDS		
1 日投与量 (mg)		100	150, 200	250, 300	400 以上	100	150, 200	250 以上
投与前値								
血小板数減少	$\geq 3 \times 10^4 / \text{mm}^3$	2/11 (18.2)	3/19 (15.8)	2/11 (18.2)	1/5 (20.0)	2/13 (15.4)	2/13 (15.4)	1/3 (33.3)
	$\geq 2 \times 10^4 / \text{mm}^3$	2/13 (15.4)	3/21 (14.3)	3/12 (25.0)	1/5 (20.0)	2/13 (15.4)	5/17 (29.4)	2/5 (40.0)
	$\geq 10^4 / \text{mm}^3$	2/13 (15.4)	4/22 (18.2)	4/13 (30.8)	1/6 (16.7)	4/15 (26.7)	8/20 (40.0)	2/5 (40.0)
白血球数減少	$\geq 3 \times 10^3 / \text{mm}^3$	0/5	0/11	0/11	1/3 (33.3)	0/7	0/4	0/3
	$\geq 2 \times 10^3 / \text{mm}^3$	1/8 (12.5)	0/14	0/12	1/4 (25.0)	1/12 (8.3)	2/14 (14.3)	0/3
	$\geq 10^3 / \text{mm}^3$	5/13 (38.5)	5/23 (21.7)	1/14 (7.1)	1/6 (16.7)	3/16 (18.8)	6/20 (30.0)	0/5

血小板数減少及び白血球数減少の発現例は最低値がそれぞれ $10^4 / \text{mm}^3$ 、 $10^3 / \text{mm}^3$ 以下の症例とした。

骨髓抑制

	白血球数 ($\times 10^3 / \text{mm}^3$) 中央値 (Min, Max)	血小板数 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$) 中央値 (Min, Max)	ヘモグロビン値 (g/dl) 中央値 (Min, Max)
出現率 (%)	80/163 (49.1)	99/163 (60.7)	107/163 (65.6)
投与前値	2.3 (0.7, 100.8)	5.7 (0.5, 108)	8.9 (5.3, 19.9)
最低値	1.3 (0.3, 3.9)	1.9 (0.3, 9.2)	6.9 (4.1, 10.9)
回復値	3.4 (0.9, 66.3)	6.4 (0.4, 106.4)	9.5 (4.8, 14.1)
最低値に至る 日数	24.5 (3, 139)	23 (2, 172)	24 (1, 175)
回復に要する 日数	28 (2, 173)	21 (1, 266)	17 (2, 245)

1 日投与量別骨髓抑制 (白血球数)

1 日投与量	白血球数 ($\times 10^3 / \text{mm}^3$) 中央値 (Min, Max)			
	100mg	150, 200mg	250, 300mg	400mg 以上
出現率 (%)	24/46 (52.2)	37/63 (58.7)	12/31 (38.7)	3/10 (30.0)
投与前値	2.15 (0.9, 33.9)	2.10 (0.7, 28.97)	3.35 (0.9, 100.8)	5.30 (1.7, 28.65)
最低値 (%)*	1.54 (0.3, 3.7) (28.4)	1.20 (0.3, 3.2) (42.9)	1.15 (0.4, 3.9) (65.7)	1.50 (0.98, 2.2) (71.7)
回復値	3.11 (1.0, 55.3)	4.45 (0.9, 66.3)	4.05 (1.3, 34.6)	4.62 (2.4, 6.84)
最低値に至る 日数	22.5 (7, 139)	26 (3, 126)	19 (7, 58)	24 (19, 65)
回復に要する 日数	28 (7, 158)	31.5 (7, 173)	17.5 (3, 119)	29.5 (7, 52)

*減少率

V. 治療に関する項目

1 日投与量別骨髄抑制（血小板数）

	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) 中央値 (Min, Max)			
1 日投与量	100mg	150, 200mg	250, 300mg	400mg 以上
出現率 (%)	32/46 (69.6)	40/63 (63.5)	18/31 (58.1)	5/10 (50.0)
投与前値	5.20 (0.5, 24.9)	4.65 (0.5, 108)	6.05 (0.9, 18.8)	10.5 (3.4, 30.7)
最低値 (%)*	2.25 (0.4, 9.2) (56.7)	1.35 (0.3, 9.0) (71.0)	1.35 (0.4, 3.7) (77.7)	1.60 (0.3, 4.3) (84.8)
回復値	6.30 (0.6, 18.9)	6.40 (0.4, 106.4)	5.20 (1.2, 19.2)	9.60 (4.7, 19.0)
最低値に至る日数	25 (6, 171)	27 (2, 172)	16 (7, 70)	24 (7, 58)
回復に要する日数	21 (5, 52)	24 (5, 266)	14.5 (1, 58)	17.5 (7, 24)

*減少率

1 日投与量別骨髄抑制（ヘモグロビン値）

	ヘモグロビン値 (g/dl) 中央値 (Min, Max)			
1 日投与量	100mg	150, 200mg	250, 300mg	400mg 以上
出現率 (%)	31/46 (67.4)	44/63 (69.8)	22/31 (71.0)	6/10 (60.0)
投与前値	8.30 (5.3, 19.9)	8.75 (6.3, 15.8)	9.50 (6.6, 15.9)	8.35 (7.3, 11.3)
最低値 (%)*	6.0 (4.1, 10.1) (27.7)	6.75 (4.1, 10.9) (22.9)	7.70 (5.3, 10.8) (18.9)	6.35 (4.8, 8.3) (24.0)
回復値	9.40 (4.8, 14.1)	9.80 (6.5, 13.0)	9.90 (7.2, 13.9)	11.05 (6.6, 11.8)
最低値に至る日数	28 (6, 175)	29 (1, 143)	21 (2, 49)	15 (3, 56)
回復に要する日数	21 (7, 245)	17 (2, 111)	8 (3, 99)	28.5 (7, 73)

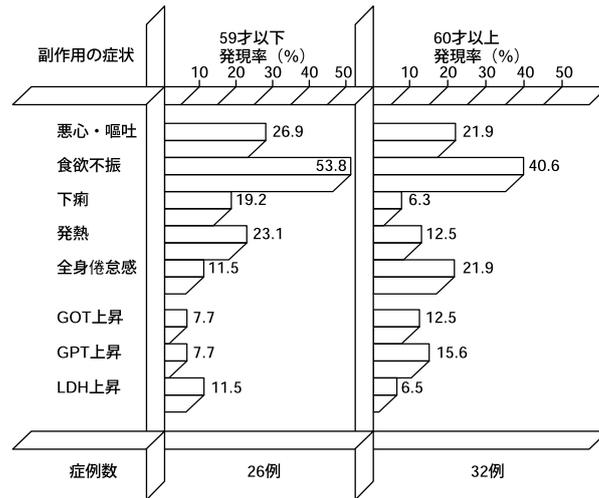
*減少率

<年齢別副作用及び臨床検査値異常発現率>

第Ⅱ相試験のANLL症例及びMDS症例について、副作用及び臨床検査値異常を年齢別に検討した。

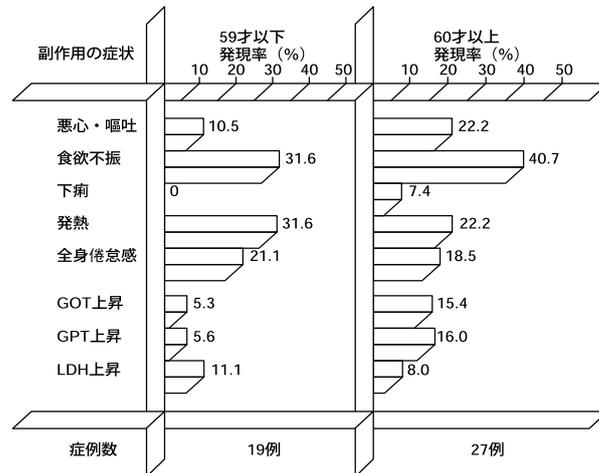
ANLL

ANLLでは60歳以上で消化器症状及び発熱の出現率が59歳以下に比べ低率で、全身倦怠感は逆に59歳以下が低率であった。



MDS

MDSでは60歳以上で消化器症状の出現率が高率であったが、発熱、全身倦怠感では低率であった。



V. 治療に関する項目

承認された用法及び用量

〈成人急性非リンパ性白血病〉

シタラビン オクホスフェートとして、1日100～300mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

〈骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome)〉

シタラビン オクホスフェートとして、1日100～200mgを2～3週間連続経口投与し、2～3週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日1～3回に分けて服用する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容⁵⁾

1) 使用成績調査

【調査実施期間】

平成5年10月～平成10年9月

【登録症例】

545例 (ANLL : 338例、MDS : 188例、その他 : 19例)

【結果】

副作用発現症例率は、承認時の58.3% (95/163) に対し本調査では54.9% (299/545) であり、検定結果 (χ^2 検定) では有意差は認められなかった ($\chi^2=0.595$ 、 $p=0.4407$)。

(副作用の詳細については、「VIII. 8. (2) その他の副作用」を参照)

2) 特別調査

【目的】

高齢者 (65歳以上) を対象に副作用の発現状況、経過及び効果を調査する。

【調査実施期間】

レトロスペクティブな調査

調査対象期間 : 平成4年10月2日～平成6年1月31日

プロスペクティブな調査

調査期間 : 平成6年2月1日～平成6年9月30日

【登録症例】

登録 : 57例

安全性集積対象症例 : 49例 (レトロスペクティブ : 35例、プロスペクティブ : 14例)

有効性集積対象症例 : 30例 (レトロスペクティブ : 22例、プロスペクティブ : 8例)

【判定基準】

急性白血病：急性白血病の寛解効果判定基準

骨髄異形成症候群：骨髄異形成症候群の効果判定基準

副作用：日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」

【結果】

①安全性

副作用

安全性集積対象症例 49 例中、副作用発現例は 27 例、件数は 80 件であり、発現率は 55.1% (27/49) であった。後期第Ⅱ相試験で発現した、食欲不振、悪心・嘔吐は本調査でも発現し、それぞれ 20.4% (10/49)、14.3% (7/49) の発現率であったが、その程度はすべて中等度以下であった。重篤と判定された症状は、下痢、下血、黒色便 (各 1 例) であったが、「使用上の注意」に記載のある副作用症状であった。

副作用症状の発現状況

副作用症状の種類	副作用症状発現症例数(発現率%)	
	本調査	後期第Ⅱ相試験
集計対象症例	49	104
悪心・嘔吐	7 (14.3)	22 (21.2)
食欲不振	10 (20.4)	44 (42.3)
下痢	1 (2.0)	8 (7.7)
下血	1 (2.0)	1 (1.0)
黒色便	1 (2.0)	1 (1.0)
腹痛	1 (2.0)	
胸やけ	1 (2.0)	
発熱	3 (6.1)	21 (20.2)
全身倦怠感	}	10 (9.6)
口内炎		3 (2.9)
脱毛		2 (1.9)
血尿		1 (1.0)
心窩部痛		1 (1.0)
紅斑性皮疹		1 (1.0)
皮疹		1 (1.0)
蕁麻疹		1 (1.0)

V. 治療に関する項目

副作用症状の程度

副作用の種類	安全性集計対象症例 (49 例)			
	発現症例数	程度		
		軽度	中等度	重篤
悪心・嘔吐	7	3	4	
食欲不振	10	6	4	
下痢	1			1
下血	1			1
黒色便	1			1
腹痛	1		1	
胸やけ	1	1		
発熱	3		3	

臨床検査値異常 (血清生化学検査)

LDH 上昇が 18.4% (9/49) で最も多く発現し、ついで AST (GOT) 上昇及び BUN 上昇 12.2% (6/49)、ALT (GPT) 上昇及びビリルビン上昇 10.2% (5/49) 等が発現した。重篤と判定された症例は、BUN 上昇及びクレアチニン上昇が各 2 例、総蛋白減少、アルブミン低下、LDH 上昇等が各 1 例であり、他は軽度又は中等度であった。

臨床検査値 (血清生化学検査) 異常の発現状況

検査項目	本調査		後期第Ⅱ相試験	
	測定症例数	異常値発現症例数 (%)	測定症例数	異常値発現症例数 (%)
総蛋白減少	48	4 (8.3)	103	3 (2.9)
アルブミン低下	48	4 (8.3)	96	3 (3.1)
GOT 上昇	49	6 (12.2)	103	11 (10.7)
GPT 上昇	49	5 (10.2)	102	13 (12.8)
LDH 上昇	49	9 (18.4)	102	9 (8.8)
Al-P 上昇	49	3 (6.1)	101	5 (5.0)
総ビリルビン上昇	49	5 (10.2)	101	4 (4.0)
BUN 上昇	49	6 (12.2)	102	1 (1.0)
クレアチニン上昇	49	4 (8.2)	101	1 (1.0)
尿酸上昇	46	2 (4.4)	86	1 (1.2)
尿酸低下	46	1 (2.2)	86	1 (1.2)
血清 K 上昇	47	2 (4.3)	-	-
血清 K 低下	47	2 (4.3)	-	-
血清 Ca 低下	34	2 (5.9)	-	-
LAP 上昇	-	-	1	1 (100.0)
ウロビリノーゲン異常	-	-	32	2 (6.3)

臨床検査値（血清生化学検査）異常の程度

検査項目	安全性集計対象症例(49例)				
	発現 症例数	程 度			
		軽度	中等度	重篤	不明
総蛋白減少	4	3		1	
アルブミン低下	4	3		1	
GOT 上昇	6	3	3		
GPT 上昇	5	3	2		
LDH 上昇	9	7		1	1
Al-P 上昇	3	2	1		
総ビリルビン上昇	5	5			
BUN 上昇	6	4		2	
クレアチニン上昇	4	1	1	2	
尿酸上昇	2	1		1	
尿酸低下	1	1			
血清 K 上昇	2	1		1	
血清 K 低下	2	1	1		
血清 Ca 低下	2	1		1	

②有効性

成人急性非リンパ性白血病（ANLL）

有効性集積対象症例 20 例中、CR 例が 3 例、PR 例が 4 例、寛解率は 35.0%（7/20）であった。

骨髄異形成症候群（MDS）

有効性集積対象症例 10 例中、CR 例はみられず、PR 例が 2 例であり、寛解率は 20.0%（2/10）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アラビノフラノシル系抗腫瘍薬

一般名：シタラビン、エノシタビン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{6,7,8,9)}

本剤は ara-C のプロドラッグであり、肝臓で C-C₃PCA、ara-CMP を経て ara-C に代謝され血中に移行する。ara-C は腫瘍細胞に取り込まれ、腫瘍細胞内でリン酸化されて ara-CTP となり、DNA ポリメラーゼを阻害することにより核酸合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 種々のマウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*In vivo*)¹⁰⁾

スタラシドのマウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果を ara-C と比較した。スタラシドは 5 日間連日経口投与、ara-C は 5 日間連日腹腔内投与した。スタラシドは L1210 白血病、LL 肺癌、Colon26 大腸がん、及び B16 メラノーマに対し ara-C と同等あるいはそれ以上の抗腫瘍効果を示した。スタラシドの至適投与量は腹腔内投与した ara-C とほぼ同じであった (モル比で約 1/2)

スタラシド及び ara-C の各種マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

腫瘍 (部位)	投与量 (mg/kg/日)	スタラシド (経口)			ara-C (腹腔内)		
		生存日数 中央値	延命率 (%)	生存数 ^{a)}	生存日数 中央値	延命率 (%)	生存数 ^{a)}
L1210 (静脈内)	対照群	6.0 ^{b)}	100	0/14	6.0 ^{b)}	100	0/14
	400	10.4	173	0/8	-	-	-
	200	16.5	275	1/8	19.8	330	1/8
	100	18.1	302	0/8	15.3	255	0/8
	50	13.9	232	0/8	13.3	222	0/8
	25	10.3	172	0/8	12.0	200	0/8
	12.5	9.0	150	0/8	10.0	167	0/8
LL (静脈内)	6.25	-	-	-	8.1	135	0/8
	対照群	26.5	100	0/19	26.5	100	0/19
	400	6.9	26	0/10	8.1	31	1/10
	200	59.9	226	7/10	59.9	226	8/10
	100	59.6	225	5/10	59.9	226	8/10
	50	30.0	113	0/10	30.0	113	1/10
Colon26 (静脈内)	25	25.0	94	0/10	26.0	98	1/10
	対照群	20.3	100	0/20	20.3	100	0/20
	400	10.3	51	0/8	7.8	38	0/8
	200	33.0	163	0/8	26.8	132	0/8
	100	27.0	133	0/8	25.1	124	0/8
	50	23.0	113	0/8	26.3	130	0/8
Colon26 (皮下)	25	21.8	107	0/8	24.3	120	0/8
	12.5	20.8	102	0/8	20.8	102	0/8
	対照群	26.2	100	0/27	26.2	100	0/27
	400	11.0	42	0/10	8.0	31	1/10
	200	39.0	149	0/10	36.0	137	0/10
	100	44.3	169	1/10	45.0	172	0/10
Colon26 (皮下)	50	26.0	99	0/10	25.8	98	0/10
	25	26.0	99	0/10	26.1	100	0/10
	12.5	25.6	98	0/10	25.7	98	0/10

VI. 薬効薬理に関する項目

腫瘍 (部位)	投与量 (mg/kg/日)	スタラシド (経口)			ara-C (腹腔内)		
		生存日数 中央値	延命率 (%)	生存数 ^{a)}	生存日数 中央値	延命率 (%)	生存数 ^{a)}
B16 (静脈内)	対照群	32.0	100	0/20	32.0	100	0/20
	400	7.4	23	0/10	7.0	22	0/10
	200	15.0	47	2/10	39.0	122	0/10
	100	40.0	125	0/10	42.0	131	0/10
	50	35.3	110	0/10	39.0	122	0/10
	25	33.0	103	0/10	35.0	109	0/10
	12.5	31.8	99	0/10	-	-	-

a) 30 日又は 60 日間生存匹数/1 群の匹数

b) L1210 の場合は平均生存日数

2) 腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果 (*in vitro*)¹¹⁾

マウス及びヒトの腫瘍細胞にスタラシドあるいは ara-C を添加して 48~96 時間後の IC₅₀ を求めた。

ara-C は固型癌細胞よりも白血病細胞である P338、L1210 及び MOLT-3 に対して強い抑制効果を示した。一方、スタラシドはいずれの腫瘍細胞にもほとんど増殖抑制作用を示さなかった。

スタラシド及び ara-C の各種細胞癌に対する細胞増殖抑制効果

細胞	起源	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 比 ^{a)}
		スタラシド	ara-C	
P388	マウス 白血病	12	0.011	1100
L1210	マウス 白血病	9.7	0.013	750
MOLT-3	ヒト白血病	7.2	0.011	650
B16	マウスメラノーマ	44	0.093	480
G361	ヒトメラノーマ	45	0.27	170
Colon26	マウス 大腸癌	43	0.28	150
SW1116	ヒト大腸癌	18	0.13	140
LL	マウス 肺癌	12	0.37	32
PC-3	ヒト肺癌	50	1.2	40

a) スタラシドの IC₅₀/ara-C の IC₅₀

3) 単層培養へパトサイトにおける代謝^{6,12)}

スタラシドの *in vivo* 抗腫瘍効果を示す機序を明らかにするため、単層培養ラットへパトサイトに [³H] スタラシドを添加して、6、24 及び 48 時間後の細胞内外での代謝物を測定した。細胞内にはスタラシドの他に C-C₃PCA 及び C-C₅PCA が主要代謝物として検出された。また、培養上清にはスタラシドの他に主要代謝物として ara-C が時間の経過に伴って検出された。

以上の結果から、スタラシドは肝臓で代謝され ara-C となり血液中に放出されることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

[³H]スタラシドの単層培養ラット ヘパトサイトにおける代謝

スタラシド 及びその代 謝物	培養時間 (時間)					
	6		24		48	
	細胞	培養上清	細胞	培養上清	細胞	培養上清
未知物	N. D.	3.5	N. D.	5.2	N. D.	4.6
ara-C	N. D.	N. D.	N. D.	14.7	N. D.	52.9
ara-U	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	3.7
C-C ₃ PCA	2.7	N. D.	13.4	N. D.	4.4	N. D.
C-C ₃ PCA	1.1	N. D.	2.4	N. D.	N. D.	N. D.
スタラシド	27.1	65.6	28.1	36.2	14.5	19.9
総量 (%)	30.9	69.1	43.9	56.1	18.9	81.1

N. D. : 検出限界以下

4) 白血病細胞での ara-CTP の生成 (マウス)¹³⁾

P388 白血病細胞を BDF1 マウスの腹腔内に移植し、その 7 日目に 100mg/kg のスタラシドを経口投与、及び 40mg/kg の ara-C を皮下投与した。投与後 4、12 及び 24 時間での細胞内 ara-CTP の生成量及びデオキシリボヌクレオシドトリリン酸 (dTTP、dCTP、dATP) を測定した。スタラシド経口投与では、P388 白血病細胞中に時間の経過とともに ara-CTP が生成し、DNA ポリメラーゼの阻害によるデオキシリボヌクレオシドトリリン酸の蓄積を認めた。

スタラシド及び ara-C を P388 白血病細胞担癌マウスに投与したときの腫瘍内 ara-CTP 及び dNTP 量

投与後の時間 (時間)	匹数	ara-CTP 及び dNTP 量 (pmol/10 ⁶ cells)			
		ara-CTP	dTTP	dCTP	dATP
対照群	8	-	21.5±3.7	13.6±2.6	5.3±1.5
4 スタラシド	7	8.5±4.0	50.6±32.0	28.0±11.8	11.2±10.0
ara-C	5	231.6±122.5	111.1±43.4	45.1±18.0	36.7±18.4
12 スタラシド	7	9.8±5.6	65.4±34.0	27.5±13.1	17.5±9.9
ara-C	6	63.1±21.8	123.7±33.4	45.6±12.0	34.1±10.4
24 スタラシド	7	16.8±3.6 [#]	102.4±25.0 [*]	47.2±10.0 [#]	41.7±17.9 [#]
ara-C	7	29.3±15.9 [#]	182.9±63.7 [*]	69.2±25.1 [#]	44.8±12.5 [#]

各値は 5~8 匹の平均値±標準偏差を示す。

dNTP; デオキシリボヌクレオシドトリリン酸、dTTP; チミジントリリン酸、dCTP; デオキシシチジントリリン酸、dATP; デオキシアデノシントリリン酸

* P<0.05 (t-検定)、#有意差なし(t-検定)

5) スタラシド及びその中間代謝物の各種白血病細胞に対する細胞増殖抑制効果 (*in vitro*)¹⁴⁾

スタラシドは主に肝臓で C-C₃PCA に代謝され、更に ara-CMP を経て ara-C まで代謝される。中間代謝物 C-C₃PCA の白血病細胞に対する増殖抑制効果を検討した。C-C₃PCA は ara-C に比べて弱い増殖抑制効果を示した。

スタラシド及びその中間代謝物の各種白血病細胞に対する細胞増殖抑制効果

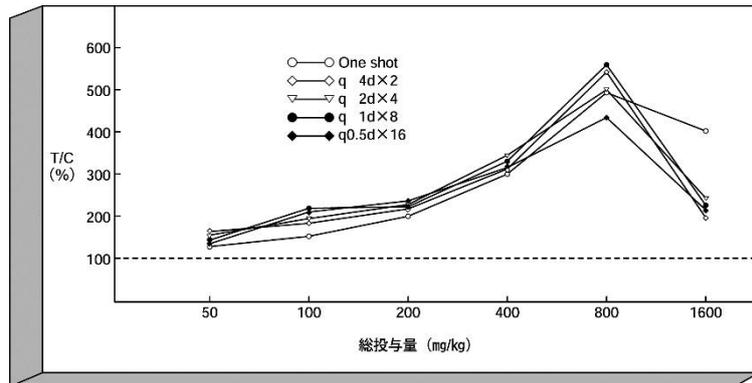
細胞	IC ₅₀ (μM) [ara-C の IC ₅₀ に対する比]			
	スタラシド	C-C ₃ PCA	ara-CMP	ara-C
L1210	8.4 [410]	0.040 [2.0]	0.043 [2.1]	0.020 [1.0]
HL-60	36 [140]	0.42 [1.6]	0.50 [1.9]	0.27 [1.0]
K562	10 [162]	0.17 [2.7]	0.18 [2.9]	0.064 [1.0]
MOLT-3	5.3 [240]	0.12 [5.6]	0.13 [6.0]	0.022 [1.0]

IC₅₀ : 50%細胞増殖阻害濃度

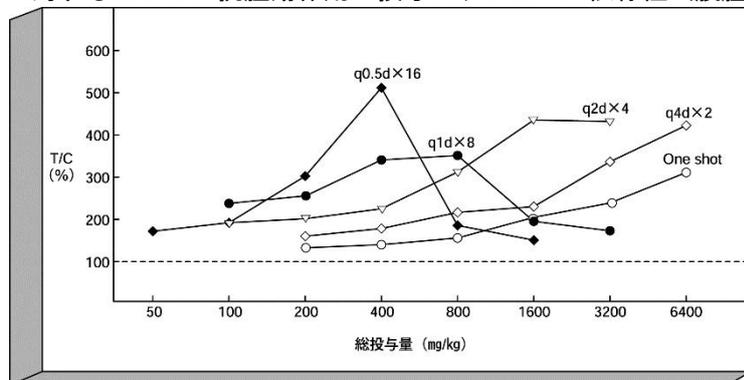
6) 抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性 (マウス)¹⁰⁾

L1210 白血病細胞を CDF1 マウスの尾静脈内に移入し、翌日より各種スケジュールでスタラシド及び ara-C をそれぞれ経口及び腹腔内投与した。スタラシドはどのスケジュールでも総投与量 800mg/kg で最大の効果を示し、投与間隔、投与回数には依存せず、総投与量にのみ依存した。一方、ara-C の抗腫瘍効果は、投与回数を多く、投与間隔を短くするにつれて高まり、至適投与量も減少した。

L1210 に対するスタラシドの抗腫瘍作用の投与スケジュール依存性 (経口投与)



L1210 に対する ara-C の抗腫瘍作用の投与スケジュール依存性 (腹腔内投与)



T/C : 治療群の平均生存期間 / 対照群の平均生存期間 × 100

(日本化薬総合研究所)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・ 持続時間

7) 他の制癌剤との併用効果

スタラシド各種制癌剤との2剤併用効果をマウスのp388白血病を用いて、3剤併用効果をマウスのL1210白血病を用いて検討した。

マウス腹腔内で継代したP388及びL1210白血病細胞を採取し、マウスの腹腔内に移植後、スタラシドと他の制癌剤を投与して60日間観察した。各群におけるメディアン生存日数(MdST)から次式によりILS(increase in life span)を求めた。

$$\text{ILS (\%)} = \frac{\text{薬剤投与群の MdST} - \text{対象群の MdST}}{\text{対照群の MdST}} \times 100$$

併用群のILSが各単剤群のILSの和を上回る場合を相乗効果、同等の場合を相加効果、下回る場合を拮抗効果として評価した。

スタラシドはP388白血病に対してドキソルビシン、ダウノルビシン、マイトマイシンC、シスプラチンまたはビンクリスチンとの2剤併用で相乗効果を示したが、メトトレキサートとの併用では相加効果を示した。

また、スタラシドはL1201白血病に対してダウノルビシン及び6-メルカプトプリンとの3剤併用で相乗効果を示した¹⁵⁾。

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

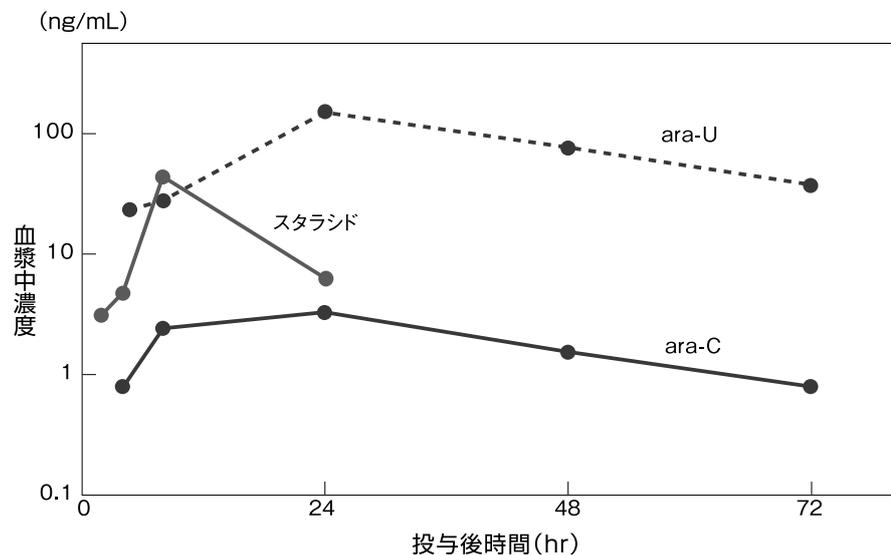
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<単回経口投与時の血漿中濃度 (患者)>²⁾

Phase I 試験において、本剤 50mg~1200mg を単回投与 (n=24) し血中動態を検討した。800mg の単回投与 (n=1) では活性代謝物である ara-C の濃度は 24 時間後で 3.43ng/mL の最大値を示したが、72 時間後でも 0.82ng/mL の血中濃度であり持続性が認められた。ara-U は ara-C の 10~50 倍の高値で ara-C と同じ推移を示した。

スタラシドをヒト (癌患者、n=1) に 800mg 単回投与したときのスタラシドおよび代謝物の血漿中濃度



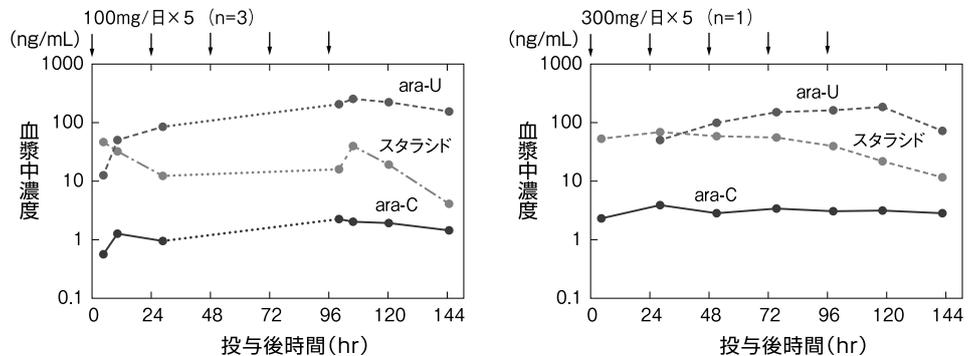
※800mg/日は承認外用法及び用量

VII. 薬物動態に関する項目

<5日間連続経口投与の血漿中濃度（患者）>²⁾

Phase I 試験において、本剤 100mg~900mg を 5 日間連日投与 (n=19) し血中動態を検討した。100mg の 5 日間投与では、初回及び 5 日間投与後の ara-C の最高血漿中濃度はそれぞれ 1.2ng/mL、2.3ng/mL を示した。また、300mg の 5 日間投与では、投与期間中の ara-C 血漿中濃度は 2.3~4.1ng/mL であり、投与 2 ないし 5 日目ではほぼ一定の血漿中濃度が維持され、投与終了後 2 日目でも 2.7ng/mL と持続性を示した。本剤投与時の ara-C 血中動態は ara-C の少量持続投与療法 (20mg/m²/日) の血漿中濃度にほぼ相当していた¹⁶⁾。また、ara-U (不活性体) は ara-C の 10~50 倍の高値で ara-C と同じ推移を示した。

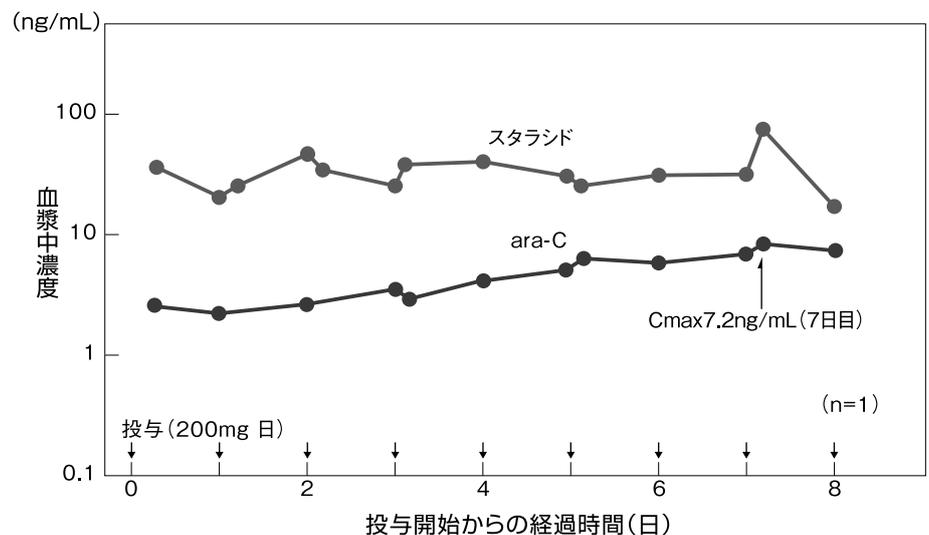
スタラシドをヒト (癌患者) に 100mg (n=3) および 300mg (n=1)
連日投与したときのスタラシドおよび代謝物の血漿中濃度



<8日間連続経口投与の血漿中濃度（患者）>¹⁷⁾

本剤 200mg を 8 日間連日経口投与した際の血中動態を検討した。ara-C の血漿中濃度は長時間にわたっておおよそ一定の濃度を示し、ara-C の少量持続投与療法 (20mg/m²/日) の血漿中濃度に相当していた¹⁶⁾。

スタラシドをヒト (癌患者) に 200mg/日、
連日経口投与したときのスタラシド血漿中濃度及び ara-C 血漿中濃度



承認された用法及び用量

(成人急性非リンパ性白血病)

シタラビン オクホスファートとして、1日 100~300mg を 2~3 週間連続経口投与し、2~3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日 1~3 回に分けて服用する。

(骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome))

シタラビン オクホスファートとして、1日 100~200mg を 2~3 週間連続経口投与し、2~3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1日 1~3 回に分けて服用する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

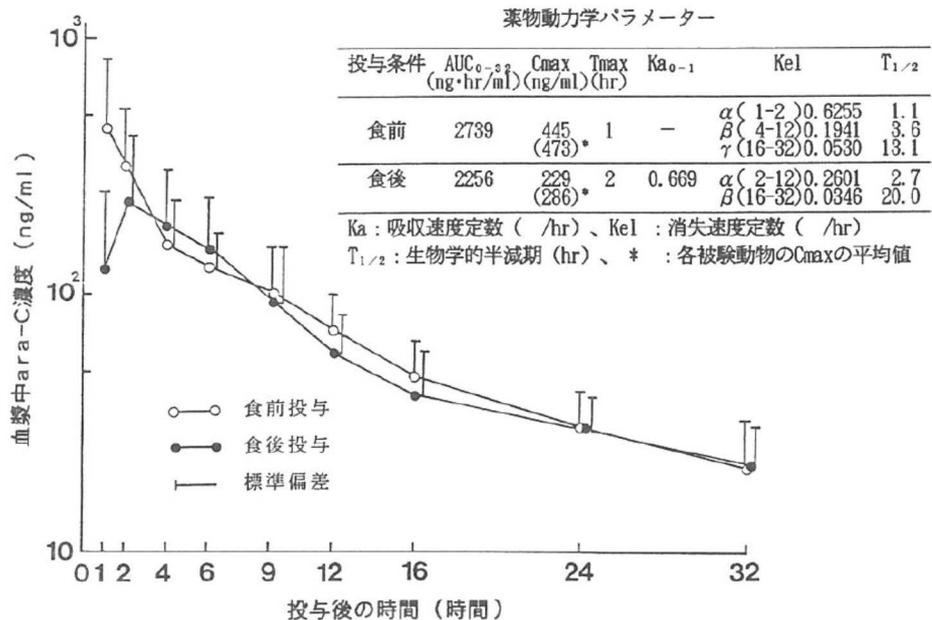
該当資料なし

(参考)

スタラシドの吸収に対する食事の影響

ビーグル犬を使用し、スタラシドカプセル 100mg 投与後の血漿中濃度変化に対する食事の影響を検討した。AUC、Cmax について統計解析 (t 検定) を行った結果、有意差はなく、食前及び食後投与の生物学的利用能に差は認められなかった。

スタラシドカプセル 100mg をビーグル犬に食前及び食後投与したときの ara-C の平均血漿中濃度推移 (n=6、RIA)



VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) 消失速度定数 該当資料なし
- (4) クリアランス 該当資料なし
- (5) 分布容積 該当資料なし
- (6) その他 該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因 該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし
<参考>

ラットに¹⁴Cスタラシドを 25mg 経口投与し、尿、呼気中への累積排泄率及び胆汁排泄を検討した結果、スタラシドの吸収率は 60%程度であると考えられた。
〔VII. 7. 排泄〕を参照

5. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし
<参考>

単回投与による体内分布

絶食 SD 系雄性ラットに¹⁴Cスタラシドを 25mg/kg 経口投与したときの組織内濃度を測定した結果、血液-脳関門は通過しがたいと考えられた。

〔VII. 5. (5) その他の組織への移行性〕を参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

[¹⁴C]スタラシド 25mg/kg を SD 系雌性ラットに経口投与したとき、妊娠 18 日目において胎児に母体血漿とほぼ同程度の移行が認められた。

[¹⁴C]スタラシド (25mg/kg) を妊娠 18 日目の絶食ラットに経口投与したときの母体及び胎児における組織内濃度

組 織	組織内濃度 (スタラシド換算量 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/ml}$)		
	6 時間	24 時間	72 時間
血 漿	1.84 \pm 0.05	0.52 \pm 0.03	0.09 \pm 0.01
血 液	1.64 \pm 0.05	0.48 \pm 0.02	0.08 \pm 0.01
大 脳	0.41 \pm 0.02	0.29 \pm 0.01	0.06 \pm 0.00
心 臓	1.13 \pm 0.04	0.36 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01
肺	2.38 \pm 0.09	1.06 \pm 0.03	0.54 \pm 0.02
肝 臓	113.92 \pm 4.61	35.58 \pm 1.88	2.49 \pm 0.18
腎 臓	8.74 \pm 0.83	5.66 \pm 0.49	1.87 \pm 0.20
副 腎	1.91 \pm 0.06	1.51 \pm 0.04	0.85 \pm 0.06
子 宮	1.57 \pm 0.12	0.47 \pm 0.03	0.18 \pm 0.02
卵 巢	1.73 \pm 0.06	0.87 \pm 0.05	0.35 \pm 0.03
胎 盤	5.45 \pm 0.58	2.72 \pm 0.17	0.86 \pm 0.03
羊 水	0.54 \pm 0.04	0.28 \pm 0.03	0.08 \pm 0.01
胎児 全体	1.06 \pm 0.09	1.28 \pm 0.07	0.42 \pm 0.02
胎児 血液	0.90 \pm 0.07	0.54 \pm 0.02	0.20 \pm 0.04
胎児 脳	0.95 \pm 0.07	1.14 \pm 0.04	0.34 \pm 0.02
胎児 心臓	0.81 \pm 0.02	0.86 \pm 0.03	0.29 \pm 0.02
胎児 肺	1.06 \pm 0.07	1.95 \pm 0.05	0.84 \pm 0.07
胎児 肝臓	1.34 \pm 0.08	2.29 \pm 0.08	0.51 \pm 0.04
胎児 腎臓	1.14 \pm 0.09	1.17 \pm 0.13	0.66 \pm 0.06

数字は 5 匹の平均値 \pm 標準誤差を表す。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットにおける乳汁中への移行性

分娩後 10 日目の非絶食哺育中のラット (SD 系) に [¹⁴C]スタラシドを 25mg/kg 経口投与したときの乳汁移行性について検討した。

乳汁中濃度は投与後 4 時間に 0.25 $\mu\text{g/g}$ を示したのち経時的に上昇し、8 時間では最高濃度 0.56 $\mu\text{g/g}$ に達し、その後 48 時間では乳汁中濃度は検出限界以下となった。

乳汁/母体血漿中濃度比は、4 時間では 0.25 と低かったが、24 時間では最も高い 1.48 を示した。以上のことから、スタラシド又はその代謝物は乳汁中へ移行するものの、消失は速いものと考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1) 単回投与後の体内分布 (ラット)

[¹⁴C]スタラシド (25mg/kg) を絶食ラットに単回投与したときの組織内濃度

組 織	組織内濃度 (スタラシド換算量 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)					
	1時間	2時間	6時間	12時間	24時間	72時間
血 漿	0.20 ± 0.03	0.64 ± 0.16	2.47 ± 0.17	0.79 ± 0.10	0.25 ± 0.02	0.10 ± 0.03
血 液	0.20 ± 0.03	0.59 ± 0.16	2.31 ± 0.15	0.71 ± 0.09	0.20 ± 0.02	N. D.
大 脳	N. D.	N. D.	0.54 ± 0.12	0.56 ± 0.01	0.41 ± 0.21	0.12 ± 0.05
小 脳	N. D.	0.07 ± 0.02	0.54 ± 0.09	0.50 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.11 ± 0.04
下垂体	N. D.	N. D.	2.19 ± 0.21	1.35 ± 0.11	N. D.	N. D.
甲状腺	N. D.	N. D.	1.97 ± 0.22	1.38 ± 0.13	N. D.	N. D.
眼 球	0.05 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.84 ± 0.16	0.47 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.08 ± 0.03
胸 腺	0.16 ± 0.03	0.37 ± 0.07	2.76 ± 0.34	3.30 ± 0.01	3.57 ± 0.26	1.86 ± 0.32
心 臓	0.14 ± 0.03	0.48 ± 0.10	1.98 ± 0.18	0.65 ± 0.09	0.24 ± 0.03	0.13 ± 0.06
肺	0.20 ± 0.02	0.93 ± 0.26	3.39 ± 0.28	1.45 ± 0.08	0.76 ± 0.07	0.44 ± 0.06
肝 臓	1.29 ± 0.48	10.59 ± 2.82	78.99 ± 24.09	27.65 ± 6.37	8.40 ± 0.52	1.02 ± 0.10
腎 臓	0.47 ± 0.05	1.59 ± 0.42	13.09 ± 1.26	7.37 ± 0.16	5.87 ± 0.34	1.79 ± 0.27
脾 臓	0.36 ± 0.16	0.68 ± 0.18	2.81 ± 0.25	1.58 ± 0.07	0.76 ± 0.02	0.85 ± 0.28
膵 臓	0.14 ± 0.02	0.43 ± 0.10	2.29 ± 0.33	1.19 ± 0.13	0.48 ± 0.07	0.23 ± 0.04
副 腎	N. D.	0.63 ± 0.18	2.26 ± 0.33	1.21 ± 0.10	0.73 ± 0.09	0.42 ± 0.16
脂 肪	N. D.	0.08 ± 0.02	0.36 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.29 ± 0.08
辜 丸	0.06 ± 0.01	0.21 ± 0.06	1.71 ± 0.31	0.79 ± 0.06	0.29 ± 0.02	0.15 ± 0.05
前立腺	0.08 ± 0.00	0.28 ± 0.07	1.56 ± 0.23	0.84 ± 0.01	0.46 ± 0.08	0.22 ± 0.09
筋 肉	0.10 ± 0.01	0.29 ± 0.05	1.46 ± 0.22	0.53 ± 0.08	0.19 ± 0.01	0.12 ± 0.04
骨 髄	N. D.	0.51 ± 0.10	3.07 ± 0.21	2.84 ± 0.18	2.14 ± 0.08	0.68 ± 0.09
大動脈	N. D.	0.59 ± 0.18	1.59 ± 0.20	0.74 ± 0.01	N. D.	N. D.
腸間膜リンパ節	0.66 ± 0.25	3.82 ± 1.03	16.12 ± 1.36	4.07 ± 1.12	3.19 ± 0.53	1.08 ± 0.06
胃	75.30 ± 54.13	14.85 ± 7.54	6.23 ± 2.41	2.36 ± 1.09	0.61 ± 0.04	0.23 ± 0.06
十二指腸	5.77 ± 1.31	6.82 ± 1.37	8.74 ± 2.12	4.24 ± 0.67	2.97 ± 0.53	1.46 ± 0.71
空 腸	12.08 ± 0.85	24.82 ± 8.31	32.63 ± 6.34	23.52 ± 4.71	27.98 ± 9.57	29.22 ± 9.81
結 腸	0.12 ± 0.02	0.41 ± 0.07	4.20 ± 0.46	12.69 ± 5.58	2.31 ± 0.63	0.62 ± 0.13
膀 胱	1.31 ± 0.48	3.49 ± 0.47	15.92 ± 3.55	1.87 ± 0.77	0.72 ± 0.23	0.16 ± 0.06

数字は3匹の平均値±標準誤差で表す。

N. D. : 検出限界以下

2) 血球移行性 (*in vitro*)

ヒトにおけるスタラシドの血球移行性について *in vitro* で検討した結果、赤血球 45.5%、白血球 0.1%及び血漿 54.4%であった。

3) 蓄積性

ラット (SD系) に [¹⁴C] スタラシドを 25mg/kg、1日1回、最高21回反復経口投与して、蓄積性について検討した。

血液中濃度は21回投与まで投与回数に伴いわずかに上昇が認められた。反復投与における尿、糞中への排泄は、投与回数の増加に伴う変化は認められなかった。また、反復投与後の組織内濃度は、単回投与に比べて中枢神経系、眼球、白色脂肪皮膚、軟骨からの消失が緩慢であったが、ラットでの亜急性及び慢性毒性試験において顕著な毒性が認められていないことから、特に問題になることはないものと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

DEAE-セファデックス A-50 カラムクロマトグラフィーにより蛋白結合率の測定を検討した結果、 $[^3\text{H}]$ スタラシドと牛血清アルブミン及び SD 系雄性ラット血漿蛋白質との結合率は少なくともそれぞれ 99%以上及び 98%以上と考えられた。また、スタラシドの蛋白結合は、ラット及びヒト血漿のいずれにおいてもアルブミンとの結合が最も多いことが明らかになった。

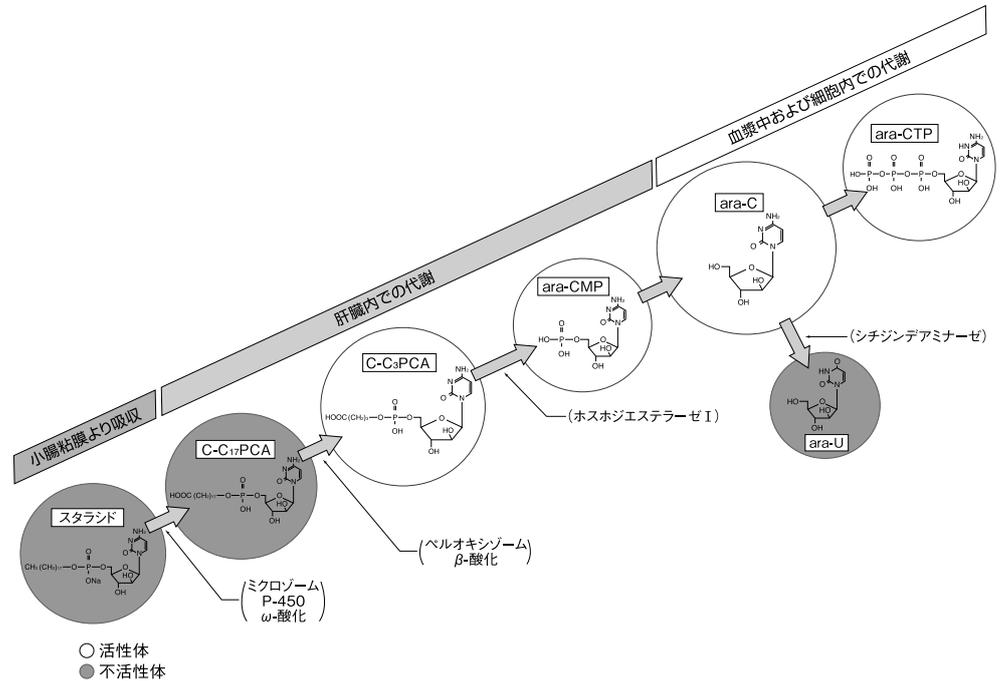
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{6, 18)}

スタラシドの代謝経路

マウス、ラット、ビーグル犬及びヒトの代謝物の検討から、スタラシドは図に示す代謝経路を経て代謝されるものと考えられた。ラット及びイヌではシチジンデアミナーゼ活性がかなり低いことにより ara-C が尿及び血漿中主要代謝物となったのに対して、ヒトではシチジンデアミナーゼ活性が高いため、ara-U が尿及び血漿中主要代謝物となったものと考えられた。

スタラシドの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

1) ラットにおける代謝

スタラシドが代謝活性化される組織を明らかにするため、 ^3H スタラシドをラットに経口投与し、ラット各組織におけるスタラシドの代謝について検討した。

① 主な組織における代謝

スタラシド投与後 6 時間の主な組織における代謝物の定量結果で、最も高い C-C₃PCA の濃度を示したのは肝臓であり、消化管（十二指腸、空腸、大腸）と腎臓でも C-C₃PCA が認められた。スタラシドは主に肝臓で代謝され、十二指腸、空腸、大腸及び腎臓においてもわずかに代謝されていた。十二指腸、空腸、大腸及び腎臓では、スタラシド代謝の第 1 段階である ω 酸化が律速となるため、代謝活性が肝臓に比べて低いものと考えられた。これらの組織はスタラシドが示す ara-C 血漿中濃度の持続に大きくは寄与しないと考えられた。

^3H スタラシド経口投与後 6 時間のラット組織中におけるスタラシド及び代謝物の濃度

組 織	スタラシド	C-C ₃ PCA	ara-C	ara-U
肝 臓	23.63 (5.75)	42.91 (10.44)	9.64 (2.35)	5.06 (1.23)
胃	49.91 (12.14)	N. D.	1.56 (0.38)	N. D.
十二指腸	42.29 (10.29)	0.60 (0.15)	1.83 (0.44)	0.54 (0.13)
空 腸	93.50 (22.74)	3.46 (0.84)	4.74 (1.15)	N. D.
大 腸	1.92 (0.47)	0.14 (0.04)	1.24 (0.30)	1.13 (0.27)
胸 腺	1.19 (0.29)	N. D.	0.55 (0.13)	N. D.
肺	1.03 (0.25)	N. D.	1.19 (0.29)	0.20 (0.05)
腎 臓	11.02 (2.68)	0.34 (0.08)	2.74 (0.67)	0.81 (0.20)
血 漿	0.81 (0.20)	N. D.	4.54 (1.10)	0.69 (0.17)

(日本化薬総合研究所)

数字の単位は nmol/g 又は nmol/mL を表す。

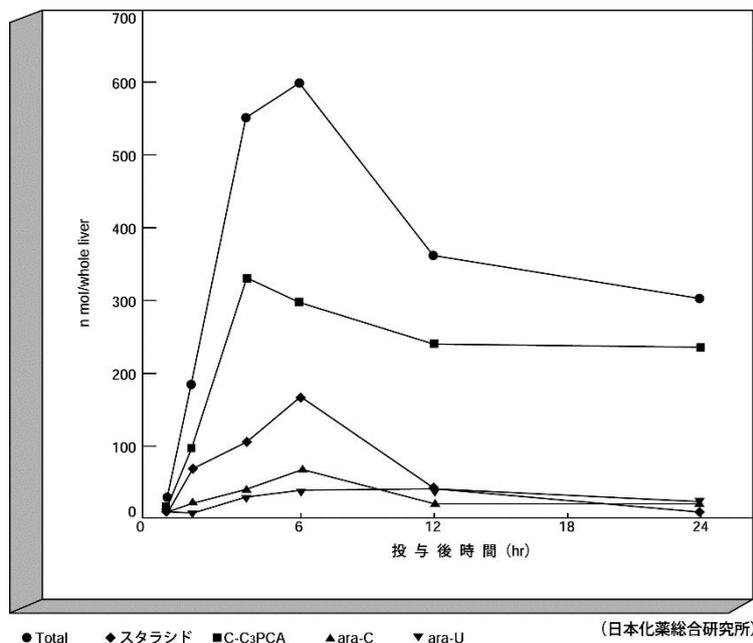
() 内は $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ を表す。

N. D. : 検出限界以下

②ラット肝臓における代謝

肝臓中の代謝物濃度を経時的に測定した。C-C₃PCA は、スタラシド投与後 4 時間で最高値を示したのち緩慢に減衰したが、24 時間後では代謝物のほとんどが C-C₃PCA であった。

スタラシド経口投与後のスタラシド及び代謝物のラット肝臓中の濃度



2) ビーグル犬における代謝

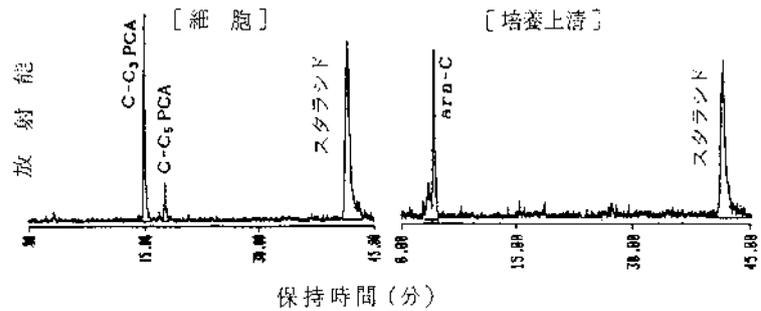
スタラシドをビーグル犬に 10mg/kg 経口投与したとき、血漿中にはスタラシド、ara-C 及び ara-U が検出された。一方、C-C₃PCA は検出限界 (25ng/mL) 以下であった。尿中には ara-C が主要代謝物として存在し、そのほかに ara-U 及びスタラシドが認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

3) ラット へパトサイトにおける代謝

スタラシドが示す血漿中 ara-C 濃度の持続性の機序を明らかにするため、ラット へパトサイトを用いてスタラシドの代謝を検討した。

[³H]スタラシドをラット へパトサイトと 24 時間インキュベートしたときの HPLC クロマトグラム



単層培養ラット へパトサイトの細胞内には ara-C が存在せず、C-C₃PCA が主要代謝物として存在することから、C-C₃PCA は細胞外へ放出されにくいことが示唆された。C-C₃PCA を ara-CMP に代謝する酵素と考えられるフォスフォジエステラーゼ I による加水分解が律速となり、ara-C の血漿中濃度が持続すると考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

酵素誘導

ラット (SD 系) にスタラシドを 10 日間反復経口投与したときの肝重量、ミクロゾーム蛋白量、薬物代謝酵素 (p-ニトロフェノール-ウリジン 5'-ジフォスフェート-グルクロン酸転移酵素、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素) 活性の変化について検討した。スタラシドの反復投与は、p-450 依存性の酵素活性を投与量非依存的に上昇させる傾向が認められたが、その効果は低いものと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物 : C-C₃PCA、ara-CMP、ara-C、ara-CTP
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照)

不活性代謝物 : ara-U、C-C₁₇PCA

7. 排泄

悪性腫瘍患者 15 名に 1 日 1 回 100~900mg を 5 日間連続経口投与したとき、尿中には未変化体は排泄されず、活性代謝物の ara-C が投与量の 0.5%以下、主要尿中代謝物として ara-U が最大で 23.2%排泄された¹⁹⁾。

承認された用法及び用量

〈成人急性非リンパ性白血病〉

シタラビン オクホスファートとして、1 日 100~300mg を 2~3 週間連続経口投与し、2~3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1 日 1~3 回に分けて服用する。

〈骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndrome)〉

シタラビン オクホスファートとして、1 日 100~200mg を 2~3 週間連続経口投与し、2~3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1 日 1~3 回に分けて服用する。

〈参考〉

1) ラットにおける尿、糞及び呼気中への排泄

絶食ラット (SD 系) に [¹⁴C]スタラシドを 25mg/kg 経口投与したときの尿、糞及び呼気中への累積排泄率を検討した。投与後 120 時間までに尿中、糞中、呼気中にそれぞれ投与量の 40.6%、43.8%、15.6%、合計で 100%が排泄された。

[¹⁴C]スタラシド (25mg/kg) を絶食ラットに単回投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率

累積時間 (時間)	排泄率 (対投与量%)			
	尿	糞	呼気	合計
4	1.7±1.2	—	0.6±0.1	—
8	19.2±2.0	—	7.7±1.5	—
24	35.2±2.1	36.5±4.2	12.6±1.8	84.3±3.0
48	39.1±2.2	42.0±3.6	14.9±2.2	96.0±1.4
72	40.0±2.3	43.4±3.4	15.5±2.4	98.9±0.9
96	40.3±2.3	43.6±3.3	15.6±2.4	99.5±0.8
120	40.6±2.3	43.8±3.4	15.6±2.4	100.0±0.8
死体残存率 (対投与量%)				1.4±0.2

数字は5匹の平均値±標準誤差で表す。

— : 試験せず

2) ラットにおける胆汁への排泄

胆管カニューレ処置した絶食ラット (SD 系) に [¹⁴C]スタラシドを 25mg/kg 経口投与したとき、胆汁中には投与後 48 時間までに 2.4%が排泄された。

以上の結果より、胆汁中に放射能はほとんど排泄されないことから、スタラシドの吸収率は尿及び呼気を合わせた約 60%程度であると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- | | |
|-----------------|--------|
| 10. 特定の背景を有する患者 | 該当資料なし |
| 11. その他 | 該当資料なし |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 2.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 【解説】 2.1 一般に記載されている注意である。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない
5. 重要な基本的注意とその理由	8. 重要な基本的注意 8.1 本剤はその薬物動態及び臨床試験の成績から 2～3 週間連日投与により効果が発現されることから、寛解導入療法などの強力な化学療法が対象となる患者には本剤の投与は避け寛解導入療法を優先的に実施すること。[16. 1. 1、17. 1. 1 参照] 8.2 本剤による骨髄抑制に伴う出血症状の発現又は増悪に十分注意すること。[9. 1. 1、11. 1. 1 参照] 8.3 本剤の投与により原疾患による骨髄不全に伴う出血症状の増悪が起こることがあるので、出血の有無の確認、血液検査、臨床症状の観察を十分行うこと。[9. 1. 1、11. 1. 1 参照] 8.4 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9. 1. 1、11. 1. 1 参照] 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9. 1. 2 参照] 【解説】 8.1 本剤の用法及び用量における血漿中 ara-C 濃度は、ara-C 少量持続投与での濃度に相当し、投与期間は2～3週間を必要とする。したがって、導入療法などの強力な化学療法が対象となる患者には本剤を投与しても十分な効果を期待しがたいと推察されたので記載した。 8.2 本剤の骨髄抑制作用により出血症状の発現又は増悪させるおそれがあるため記載した。 8.3 本剤の投与により対象とした疾患の骨髄不全に伴う出血傾向を増悪させるおそれがあるため記載した。 8.4 本剤の投与により骨髄抑制がみられること及び対象とした疾患が骨髄機能の低下を伴っていたので一般的注意に加えた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

8.5 本剤の骨髄抑制作用により感染症の発現又は増悪させるおそれがあるため記載した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を増悪することがある。[8.2-8.4、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。[8.5 参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

【解説】

9.1.3 臨床試験において薬疹等の発疹が少数例に認められたため記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。

【解説】

臨床試験において GOT、GPT、LDH の上昇が認められたため記載した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

【解説】

毒性試験の成績に基づいて記載した。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」を参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性が報告されている。

【解説】

毒性試験の成績に基づいて記載した。「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」を参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で母乳中への移行が認められている。

【解説】

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」を参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

やむを得ず投与する場合は観察を十分に行い、慎重に投与すること。小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。併用療法を行う場合は患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

【解説】

本剤で骨髄機能抑制作用の副作用がみられているために記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、貧血、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等があらわれることがある。[8.2-8.4、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、 食欲不振 (35.0%)	下痢、口内炎	下血、黒色便	腹痛
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 LDH 上昇、A1-P 上昇、 総ビリルビン上昇		γ-GTP 上昇
過敏症				発疹
皮膚		脱毛		
泌尿器			血尿、BUN 上 昇、クレアチ ニン上昇	
その他	発熱、倦怠感	血清蛋白減少		

<副作用一覧>

総症例 708 例（承認時 163 例、使用成績調査 545 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 55.7%であり、主なものは血小板減少 19.1%、白血球減少 18.2%、食欲不振 18.2%、悪心・嘔吐 14.1%、ヘモグロビン減少 12.4%、赤血球減少 12.3%、発熱 9.5%、GOT 上昇 9.0%、GPT 上昇 9.0%、倦怠感 8.5%、LDH 上昇 8.5%などであった。〔再審査終了時〕

		承認時迄 の調査	使用成績調査 の累計 平成5年10月～ 平成10年9月	合計
調査施設数		36	165	194
調査症例数		163	545	708
副作用等の発現件数		236	1,073	1,309
副作用等の発現症例率		58.28	54.86	55.65
副作用の種類		副作用の種類別発現症例率 (%)		
皮膚・皮膚付属器 障害	紅斑性皮疹	1(0.61)	—	1(0.14)
	発疹	—	9(1.65)	9(1.27)
	脱毛(症)	2(1.23)	8(1.47)	10(1.41)
	そう痒性皮疹	1(0.61)	—	1(0.14)
	皮疹	1(0.61)	—	1(0.14)
	薬疹	1(0.61)	—	1(0.14)
中枢・末梢神経系 障害	*眩暈	—	1(0.18)	1(0.14)
	*起立性めまい	—	1(0.18)	1(0.14)
聴覚・前庭障害	*耳鳴	—	1(0.18)	1(0.14)
消化管障害	*消化管出血	—	1(0.18)	1(0.14)
	下痢	14(8.59)	19(3.49)	33(4.66)
	軟便	—	1(0.18)	1(0.14)
	口内炎	4(2.45)	8(1.47)	12(1.69)
	*歯肉腫脹	—	1(0.18)	1(0.14)
	*肛門痛	—	1(0.18)	1(0.14)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	*胸やけ	1(0.61)	—	1(0.14)
	食欲不振	57(34.97)	72(13.21)	129(18.22)
	腹痛	—	13(2.39)	13(1.84)
	*心窩部痛	1(0.61)	—	1(0.14)
	下血	1(0.61)	2(0.37)	3(0.42)
	黒色便	1(0.61)	3(0.55)	4(0.56)
	*歯肉痛	—	1(0.18)	1(0.14)
	悪心・嘔吐	31(19.02)	69(12.66)	100(14.12)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	—	1(0.18)	1(0.14)
	肝機能障害	—	1(0.18)	1(0.14)
	GOT 上昇	14(8.59)	50(9.17)	64(9.04)
	GPT 上昇	13(7.98)	51(9.36)	64(9.04)
	血清ビリルビン上昇	4(2.45)	22(4.04)	26(3.67)
	*ウロビリノーゲン陽性	2(1.23)	—	2(0.28)
	*LAP 上昇	1(0.61)	—	1(0.14)
	*γ-GTP 上昇	—	4(0.73)	4(0.56)
代謝・栄養障害	Al-P 上昇	6(3.68)	30(5.50)	36(5.08)
	LDH 上昇	10(6.13)	50(9.17)	60(8.47)
	*血清カリウム上昇	1(0.61)	2(0.37)	3(0.42)
	*血中尿酸上昇	1(0.61)	2(0.37)	3(0.42)
	*血清カリウム低下	—	1(0.18)	1(0.14)
	*血清カルシウム低下	—	2(0.37)	2(0.28)
	*血清総蛋白減少	3(1.84)	—	3(0.42)
	*血清アルブミン低下	3(1.84)	—	3(0.42)
	*尿酸低下	1(0.61)	—	1(0.14)
	*尿酸上昇(尿中)	1(0.61)	—	1(0.14)
	*LDH 低下	—	6(1.10)	6(0.85)
呼吸器系障害	*咳	1(0.61)	—	1(0.14)
	*肺炎	—	1(0.18)	1(0.14)
	*間質性肺炎	—	1(0.18)	1(0.14)
赤血球障害	*血色素増加	—	10(1.83)	10(1.41)
	*赤血球増加症	—	10(1.83)	10(1.41)
	*汎血球減少(症)	—	4(0.73)	4(0.56)
	貧血	—	24(4.40)	24(3.39)
	赤血球減少	—	87(15.96)	87(12.29)
	ヘモグロビン減少	—	88(16.15)	88(12.43)
	*MCV 上昇	—	1(0.18)	1(0.14)
白血球・網内系障害	*顆粒球減少(症)	—	3(0.55)	3(0.42)
	*好中球減少	—	1(0.18)	1(0.14)
	骨髄抑制	—	16(2.94)	16(2.26)
	白血球減少(症)	—	129(23.67)	129(18.22)
	*白血球増多(症)	—	10(1.83)	10(1.41)
	*リンパ球減少	—	1(0.18)	1(0.14)
	*リンパ球増多(症)	—	1(0.18)	1(0.14)
血小板・出血凝血障害	*血小板増加	—	2(0.37)	2(0.28)
	血小板減少(症)	—	135(24.77)	135(19.07)
	*点状出血	—	2(0.37)	2(0.28)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	*脳出血	——	1(0.18)	1(0.14)
	*皮下出血	——	1(0.18)	1(0.14)
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇	1(0.61)	11(2.02)	12(1.69)
	血尿	1(0.61)	3(0.55)	4(0.56)
	腎機能障害	——	1(0.18)	1(0.14)
	*腎不全	——	1(0.18)	1(0.14)
	腎障害	——	1(0.18)	1(0.14)
	BUN 上昇	1(0.61)	17(3.12)	18(2.54)
一般的全身障害	*頭痛	——	2(0.37)	2(0.28)
	発熱	26(15.95)	41(7.52)	67(9.46)
	全身倦怠(感)	29(17.79)	31(5.69)	60(8.47)
	*ほてり	——	1(0.18)	1(0.14)
	*CRP 上昇	——	3(0.55)	3(0.42)
	*アレルギー	1(0.61)	——	1(0.14)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 細菌を用いた復帰変異試験では、突然変異誘発性は陰性であったが、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では、染色体異常誘発能を有することが報告されている。

【解説】(「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」を参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

スタラシドの一般薬理作用

試験項目	使用動物	一群の例数	投与経路	用量 (mg/kg)	作用	備考
1 中枢神経系に対する作用						
(1) 一般症状観察	マウス	6	経口	100, 300	(-)	
(2) 自発運動量 (回転カゴ法)	マウス	6	経口	100, 300	(-)	
(3) 抗けいれん作用						
1) 最大電撃けいれん	マウス	10	経口	300	(-)	
2) ペンチレンテトラゾール けいれん	マウス	10	経口	300	(-)	
(4) ヘキソバルビタール睡眠延長	マウス	10	経口	100, 300	(-)	
(5) 筋弛緩作用 (traction test)	マウス	8	経口	300	(-)	
(6) 鎮痛作用 (酢酸writhing法)	マウス	8, 10	経口	100, 300	(-)	
(7) 正常体温	マウス	10, 11	経口	100, 300	(-)	
(8) 自発脳波	ネコ	3	十二指腸内	300	(-)	
2 運動知覚神経に対する作用						
(1) 神経筋接合部 (in situ)	ラット	3	十二指腸内	300	(-)	
(2) 局所麻酔作用 (摘出座骨神経標本)	カエル	3	還流適用	10 ⁻³ M	(-)	
3 呼吸及び心臓血管系に対する作用						
(1) 呼吸数	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
(2) 血圧	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
	ラット	8	経口	300	(-)	
(3) 心拍数	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
	ラット	8	経口	300	(-)	
(4) 心電図	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
(5) 血流量						
椎骨動脈血流量	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
冠動脈血流量	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
腎動脈血流量	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
大腿動脈血流量	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
(6) 摘出右心房	モルモット	5	in vitro	10 ⁻⁶ ~ 3×10 ⁻⁵ M	(+)	3×10 ⁻⁵ Mで収縮力(43%)、心拍数(35%)を増加
4 自律神経及び平滑筋に対する作用						
(1) 上頸神経節 (瞬膜収縮)	ネコ	3	十二指腸内	300	(-)	
(2) 自律神経作働薬との相互作用						
1) ノルエピネフリンによる 昇圧反応	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
2) DMPP (節刺激薬) による 昇圧反応	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
3) アセチルコリンによる降 圧反応	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
4) ヒスタミンによる降圧反応	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	
(3) 摘出回腸						
1) ヒスタミン収縮	モルモット	4	in vitro	10 ⁻⁴ M	(-)	
2) メサコリン収縮	モルモット	4	in vitro	10 ⁻⁴ M	(-)	
(4) 摘出子宮						
1) 発情期 自動運動	ラット	6	in vitro	10 ⁻⁴ M	(-)	
オキシトシン収縮	ラット	3	in vitro	10 ⁻⁴ M	(-)	
PGF ₂ α収縮	ラット	3	in vitro	10 ⁻⁴ M	(-)	
2) 妊娠期 自動運動	ラット	4	in vitro	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	(+)	10 ⁻⁴ Mでtonusの増加、頻度の減少
(5) 生体位子宮運動 (発情期)	ラット	6	十二指腸内	300	(-)	
(6) 腸管輸送能	マウス	9, 10	経口	30, 100, 300	(-)	
(7) 胃液分泌 (幽門結紮、5時間法)	ラット	6~14	十二指腸内	3, 10, 30, 100, 300	(+)	30mg/kg以上で分泌抑制。抑制率は28, 54, 46%
(8) ピロカルピン誘発唾液分泌	モルモット	6, 9	経口	100, 300	(-)	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	使用動物	一群の例数	投与経路	用量 (mg/kg)	作用	備考
5 その他						
(1) 腎機能に対する作用						
1) 尿量	ラット	6	経口	30, 100, 300	(+)	300mg/kg で有意に抑制
2) 電解質排泄 (Na ⁺ , K ⁺)	ラット	6	経口	30, 100, 300	(+)	Na ⁺ 排泄量を抑制 (30mg/kg で 34%、100mg/kg で 36%)
(2) 血液に対する作用						
1) 溶血作用	ラット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁴ M	(+)	10 ⁻⁶ M 以上で作用あり (溶血率は 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M でそれぞれ 4, 53, 96%)
2) 抗凝血作用	ラット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	(+)	10 ⁻⁵ M 以上で作用あり (プロトロンビン時間の延長率は 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ でそれぞれ 4, 17%)
3) 血小板凝集作用 (ADP 及びコラーゲン凝集)	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	3×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M	(-)	
4) 血小板数	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁰⁾

マウス (ICR 系) 及びラット (SD 系) における LD₅₀ (mg/kg) を表に記載した。LD₅₀ (mg/kg) () 内: 95%信頼限界

投与経路	性別	マウス	ラット
経口	♂	1404 (1188~1742)	約6000
	♀	1457 (1287~1687)	約6000
静脈内	♂	162 (154~171)	107 (101~115)
	♀	146 (139~155)	122 (117~128)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{21, 22)}

SD 系ラット (♂, ♀) に 0.8, 4, 20, 100mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験では、4mg/kg 以上で胸腺萎縮、20mg/kg 以上で骨髄造血の抑制、100mg/kg で精子低形成、切歯歯質形成異常が見られ、骨髄、胸腺、精巣、切歯が毒性標的器官と考えられた。また、これらの障害は 5 週間の休薬により回復又はその傾向が認められた。無影響量は 0.8mg/kg と推定された。

ビーグル犬 (♂, ♀) に 0.24, 2.4, 24mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験では、2.4mg/kg 以上で胸腺萎縮、24mg/kg で骨髄造血の抑制、精子形成減少等が見られ、骨髄、胸腺、精巣が毒性標的器官と考えられた。また、これらの障害は 5 週間の休薬により回復又はその傾向が認められた。無影響量は 0.24mg/kg と推定された。

慢性毒性^{23, 24)}

ラット (SD 系) 及びビーグル犬に 0.02, 0.2, 2, 20mg/kg を 1 年間連続経口投与した試験では、ラットの 20mg/kg で骨髄造血の抑制、胸腺退縮、イヌの 2mg/kg 以上で胸腺萎縮、20mg/kg で骨髄造血の抑制が見られた。

毒性標的器官は、骨髄及び胸腺で、ラット、イヌ共に同じ投与量で比較するといずれの検査においても前述の亜急性毒性試験で得られた所見とほぼ同様であることから、投与期間の延長による差異はほぼないと考えられた。従って長期反復投与によるスタラシドの蓄積毒性は無いと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性：

細菌を用いた復帰変異試験では、突然変異誘発性は陰性であったが、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では、染色体異常誘発能を有することが示された。

(4) がん原性試験

スタラシドは変異原性陽性物質であり、がん原性が予測されるが、ラット及びイヌにおける慢性毒性試験（1箇年間）の結果、がん原性を疑うに足る知見が得られておらず、また、臨床での使用期間が4箇月以内であることから、がん原性試験を実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験^{25, 26, 27)}

①ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期に4, 9, 36mg/kgを経口投与した試験では、36mg/kgで胎児発育遅延、奇形発生（頭部）が見られた。

②ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験

ラットの胎児の器官形成期に1.6, 4, 10mg/kgを経口投与した試験では、4mg/kg以上で出生児奇形発生（四肢等）、10mg/kgで胎児発育遅延、胎児奇形発生（外形、内臓、骨格異常）、出生時の周産期死亡、生後発育遅延、行動・機能障害、生殖能力低下が見られた。

③ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験

ラットの周産期及び授乳期に4, 9, 36, 108mg/kgを経口投与した試験では、9mg/kg以上で出生児の行動・機能障害、生後発育遅延、奇形発生（頭部等）、36mg/kgで周産期死亡、生殖能力低下、108mg/kgで全出生児死亡が見られた。

(6) 局所刺激性試験

眼粘膜刺激性

スタラシド0.1gを雄ウサギ（日本白色種）の眼瞼結膜囊内に単回投与した結果、非洗眼及び洗眼群共に全例で、結膜の発赤及び浮腫、分泌物、角膜の混濁、虹彩の変化が認められたが、回復傾向が見られ、洗眼群で回復性がやや早かった。

スタラシドの眼粘膜刺激性はDraize法による評価基準で中等度と判定された。

なお、スタラシドの溶液を用いた試験においても眼粘膜刺激性は軽度～中等度であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

①抗原性

モルモット及びウサギを用いて各種試験を行った結果、スタラシドは抗原性陰性と判断された。

試験項目	スタラシド	ヒト血清 アルブミン
能動感作法によるアナフィラキシー・ショック	－	＋
受動感作法によるアナフィラキシー・ショック	－	＋
シュルツ・デール反応	－	＋
PCA (Passive cutaneous anaphylaxis) 反応	－	＋
<i>in vitro</i> 抗体確認試験 寒天ゲル内沈降反応	－	＋
抗原感作タンニン酸赤血球凝集反応	－	＋
FDA 法 (Landsteiner-Draize 法)	－	未実施

②依存性

スタラシドの依存性試験は以下に記す理由により昭和 50 年 3 月 14 日、薬麻第 113 号 厚生省薬務局麻薬課長通知の「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領」のⅡ及び昭和 53 年 6 月 7 日、薬麻第 383 号で説明されている適用範囲の対象品目でないと判断し実施しなかった。

〔理由〕

- ・ 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において依存性を推定させる何らの症状も観察されなかった。
- ・ 一般薬理試験において何らの中枢作用も認めなかった。
- ・ 分布試験において脳に対する分布はわずかであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：スタラシドカプセル 50・カプセル 100 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：シタラビン オクホスファート水和物 劇薬
2. 有効期間 有効期間：3.5 年
3. 包装状態での貯法 室温保存
4. 取扱い上の注意 該当しない
5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬 同一成分：なし
同効薬
シタラビン、エノシタビン、ゲムシタビン塩酸塩
7. 国際誕生年月日 1992 年 10 月 2 日（日本）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
- | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------------------|-----------------|---------------|------------------|------------------|
| スタラシド [®] カプセル 50 | 1992 年 10 月 2 日 | 20400AMZ01120 | 1992 年 11 月 27 日 | 1992 年 12 月 14 日 |
| スタラシド [®] カプセル 100 | 1992 年 10 月 2 日 | 20400AMZ01121 | 1992 年 11 月 27 日 | 1992 年 12 月 14 日 |
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 該当しない
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 再審査結果公表年月日 2006 年 12 月 26 日
薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
11. 再審査期間 1992 年 10 月 2 日～1998 年 10 月 1 日（終了）
12. 投薬期間制限に関する情報 本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
スタラシド® カプセル 50	4224001M1020	4224001M1020	1091359010101	614220011
スタラシド® カプセル 100	4224001M2027	4224001M2027	1091366010101	614220012

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 藤田 浩：抗癌剤の薬理動態 *Pharma Medica* 1985 ; 3 (6) : 148-163
- 2) 福岡正博他：YNK01 (1- β -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate) の Phase I study 癌と化学療法 1990 ; 17 (11) : 2213-2219 (PMID:2241185)
- 3) 巽 典之他：造血器腫瘍に対する YNK01 (1- β -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate) の Phase II Study 癌と化学療法 1990 ; 17 (12) : 2387-2395 (1990) (PMID:2260876)
- 4) 木村の基準：斉藤 達雄 編：癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発 1981 : 54
- 5) 社内資料：再審査資料概要
- 6) 中川由美子他：YNK01 の代謝研究 薬物動態 1987 ; 2 (3) : 104(420)-105(421)
- 7) 神谷健一他：Ara-C 三リン酸の人白血病細胞内動態からみた ara-C 投与方法の基礎的検討 *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1990 ; 25 (7) : 1419-1427 (PMID:2212834)
- 8) Higashigawa, M. et al. : Deoxyribonucleoside triphosphate pools and ara-CTP levels in p 388 murine leukemic cells treated with 1- β -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate which is a newly synthesized derivative of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine *Med. Oncol. & Tumor Pharmacother.* 1990 ; 7 (4) : 223-226 (PMID:2283889)
- 9) Kimball, A.P. et al. : Inhibition of DNA polymerase by β -D-arabinosylcytosine and reversal of inhibition by Deoxycytidine-5'-triphosphate *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1968 ; 127 (2) : 429-432 (PMID:5689918)
- 10) Nagahata, T. : [Antitumor activity of a novel analog of cytarabine, 4-amino-1-beta-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone 5'-(sodium octadecyl phosphate) monohydrate (YNK01)] 癌と化学療法 1990;17(8 Pt 1) : 1437-1445 (PMID:2389942)
- 11) 社内資料：*in vitro* 抗腫瘍効果 (1992. 10. 02 承認、申請概要ホ-1. (2))
- 12) 社内資料：単層培養へパトサイトにおける代謝 (1992. 10. 02 承認、申請概要ホ-1. (3))
- 13) 社内資料：YNK-01 を p388 白血病担癌マウスに投与したときの白血病細胞中での ara-CTP の生成 (1992. 10. 02 承認、申請概要ホ-1. (3))
- 14) 社内資料：YNK-01 中間代謝物の増殖抑制効果 (1992. 10. 02 承認、申請概要ホ-1. (3))
- 15) 内田智子他：癌と化学療法 1990 ; 17 (7) : 1351-1356 (PMID:2114829)
- 16) Kreis, W. et al. : Pharmacokinetics of low-dose 1- β -D-arabinofuranosylcytosine given by continuous intravenous over twenty-one days. *Cancer Res.* 1985 ; 45 (12 Pt 1) : 6498-6501 (PMID:3864533)
- 17) Ueda, T. et al. : Successful treatment of myelodysplastic syndrome with 1- β -D-arabinofuranosylcytosine 5'-stearylphosphate *Leuk. Res.* 1990 ; 14 (11/12) : 1067-1068 (PMID:2280605)

- 18) Yoshida, Y. et al. : Participation of the peroxisomal β -oxidation system in the chain-shortening of PCA16, a metabolite of the cytosine arabinoside prodrug, YNK01, in rat liver Biochem. Pharmacol. 1990 ; 39 (10) : 1505-1512 (PMID:2337407)
- 19) 社内資料：ヒトにおける YNK01 の体内動態-P I study のまとめ (1992. 10. 02 承認、申請資料へ-4)
- 20) 坪崎正寿他：YNK01 の毒性試験 (第 1 報) マウス・ラット及びイヌにおける急性毒性試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2255-2264
- 21) 坪崎正寿他：YNK01 の毒性試験 (第 2 報) ラットにおける 13 週間経口投与亜急性毒性試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2265-2285
- 22) 伊藤公一他：YNK01 の毒性試験 (第 3 報) イヌにおける 13 週間経口投与亜急性毒性試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2287-2311
- 23) 瀬川正昭他：YNK01 の毒性試験 (第 4 報) ラットにおける 1 年間経口投与慢性毒性試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) , 2313-2342
- 24) 宮崎 譲他：YNK01 の毒性試験 (第 5 報) イヌにおける 1 年間経口投与慢性毒性試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2343-2384
- 25) Tesh, J.M. et al. : YNK01 の毒性試験 (第 6 報) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2385-2396
- 26) Tesh, J.M. et al. : YNK01 の毒性試験 (第 7 報) ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2397-2418
- 27) Tesh, J.M. et al. : YNK01 の毒性試験 (第 9 報) ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験 基礎と臨床 1990 ; 24 (5) : 2429-2445

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 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当しない |

XIII. 備考

- | | |
|---------------------------------|--------|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | |
| (1) 粉碎 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記の GS1 バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ」の使い方は下記ページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求No.

STA-10-B

2022年12月作成