

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

劇薬
処方箋医薬品

スタラシド[®] カプセル 50・100

シタラビン オクホスファート水和物製剤
Starasid[®] Cap.50・100

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	スタラシドカプセル50及びスタラシドカプセル100は、1カプセル中にシタラビン オクホスファート水和物をそれぞれ51.5mg及び103mg（無水物として50mg及び100mg）含有する。
一般名	和名：シタラビン オクホスファート水和物 洋名：Cytarabine Ocfosphate Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：1992年10月2日 薬価基準収載年月日：1992年11月27日 発売年月日：1992年12月14日
開発・製造販売 ・発売・提携 販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号 ・FAX番号	☎

本 I F は 2014 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II 名称に関する項目

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

III 有効成分に関する項目

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

IV 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 製剤の各種条件下における安定性 7
4. 混入する可能性のある夾雑物 7
5. 溶出試験 7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
7. 製剤中の有効成分の定量法 8
8. 容器の材質 8
9. その他 8

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10

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 17
2. 薬理作用 17

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 20
2. 薬物速度論的パラメータ 21
3. 吸収 22
4. 分布 25
5. 代謝 27
6. 排泄 30
7. 透析等による除去率 31

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 32
2. 禁忌内容とその理由 32
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 32
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 32
5. 慎重投与内容とその理由 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 33
7. 相互作用 33
8. 副作用 34
9. 高齢者への投与 39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 40
11. 小児等への投与 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 40
13. 過量投与 40
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 40
15. その他の注意 40
16. その他 40

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 41
2. 毒性 42

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 44
2. 貯法・保存条件 44
3. 薬剤取扱い上の注意点 44
4. 承認条件 44
5. 包装 44
6. 同一成分・同効薬 44
7. 国際誕生年月日 44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 44
9. 薬価基準収載年月日 44
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容 44
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 44
12. 再審査期間 44
13. 長期投与の可否 44
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 45
15. 保険給付上の注意 45

XI 文献

1. 引用文献 46
2. その他の参考文献 47
3. 文献請求先 47

XII 参考資料

- 主な外国での発売状況 48

XIII 備考

- その他の関連資料 49

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、半減期が短いため¹⁾、北海道大学 実吉峯郎博士の指導のもと、ヤマサ醤油(株)は ara-C^{5'}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 ara-C より優れた抗腫瘍効果を示す事が明らかとなった。

そこで 1978 年ヤマサ醤油(株)と日本化薬(株)は共同研究を開始し、一連の化合物の中から経口投与で最も優れた抗腫瘍効果を示すステアリル基(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)を見出した。1981 年から前臨床試験を経て、1986 年より第 1 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 2 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た。

2. 製品の特徴及び有用性

製剤上の特徴

スタラシドは ara-C の誘導体としては初めての経口剤である。

治療的特徴

- 1) 成人急性非リンパ性白血病(ANLL)に対する奏効率は 20.8%で、そのうち 60 歳以上は 27.6%とさらに高い値を示した。
- 2) 初めて適応症に骨髄異形成症候群(MDS)が承認された。
- 3) スタラシド投与後の血漿中 ara-C 濃度は長時間持続し、その濃度は ara-C 少量持続静脈内投与にほぼ相当する。

薬理学的特徴

- 1) 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る。
- 2) スタラシドは、生体内に投与すると主に肝臓で ω 及び β -酸化を受けて活性中間体 C-C₃PCA として蓄積する。
- 3) 肝臓中の C-C₃PCA は徐々に ara-C となり初めて血中に移行する。この ara-C が腫瘍に取込まれ DNA ポリメラーゼを阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

安全性の特徴

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%、AST (GOT) 上昇 9.0%、ALT (GPT) 上昇 9.0%、けん怠感 8.5%、LDH 上昇 8.5%などであった。〔再審査終了時〕

Ⅱ 名称に関する項目

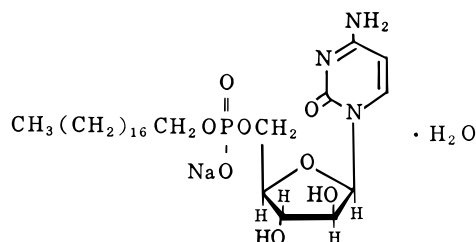
1. 販売名

- (1) 和名 スタラシド® カプセル 50・100
(2) 洋名 Starasid® Cap. 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. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₄₉N₃NaO₈P · H₂O
分子量：615.67

5. 化学名（命名法）

（日本名） 4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2(1*H*)-ピリミジノン 5'-(ナトリウム オクタデシル ホスファート)-水和物（IUPAC）
（英名） 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-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

7. CAS登録番号

65093-40-5

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分

劇 薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

シタラビン オクホスファート水和物は、白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

(2) 溶解性

表 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) 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)

Ⅲ 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、熱、温度、光に対する安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	分解物
長期保存	室温	42 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし	認められず
熱	40℃	6 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし	
	50℃	3 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし	
湿度	40℃75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶開放	変化なし	
光	自然直射光下	3 ヶ月		変化なし	
	白色蛍光灯下 1000 Lx	900 時間		変化なし	
	近紫外線蛍光灯下	36 時間		変化なし	

(2) 水溶液中での安定性

	保存条件	保存期間	結果	
温度	50℃	20 日	外観変化なし 含量は温度に依存し低下	
	60℃	10 日		
	80℃	3 日		
光	1000Lx	40 日	安定	
	近紫外線蛍光灯下	5 日		
pH	5	60℃	10 日	試験開始 1 日目より外観変化、含量低下あり。10 日目の含量は 44.3%。
	7	60℃	3 日	外観変化なし。3 日目の含量は 89.0%。
	13	60℃	5 日	外観変化なし。5 日目の含量は 86.6%。

pH10（無調整）で最も安定。酸性側及びアルカリ性側では不安定で、特に酸性側では含量の低下が著しい。

4. 有効成分の確認試験法

- 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。

5. 有効成分の定量法

本品及びシタラビン オクホスファート標準品（別途乾燥減量を測定しておく）約 0.05g ずつを精密に量り、それぞれを希水酸化ナトリウム試液 30mL にとかし、次に内標準溶液 10mL ずつを正確に加えた後、希水酸化ナトリウム試液を加えて 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシタラビン オクホスファートのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

シタラビン オクホスファート ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の量 (mg)

$$= \text{乾燥物に換算したシタラビン オクホスファート標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

内標準溶液 スルファニル酸ナトリウムの希水酸化ナトリウム試液溶液 (7 \rightarrow 1000)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 20cm のステンレス管に 5 μ m のアミノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：室温

移動相：メタノール・0.1M トリス緩衝液 (pH7.0) 混液 (5 : 1)

流量：シタラビン オクホスファートの保持時間が 10~15 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シタラビン オクホスファート、内標準物質の順に溶出し、その分離度が 3 以上のものを用いる。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

スタラシドカプセル 50 及びスタラシドカプセル 100 は、1 カプセル中にシタラビン オクホスファート水和物をそれぞれ 51.5mg 及び 103mg(無水物として 50mg 及び 100mg)含有する。

スタラシドカプセル 50 及び 100 は、いずれも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である。

品名	外形	断面	質量(g)
スタラシドカプセル50	 3号カプセル		0.241
スタラシドカプセル100	 2号カプセル		0.331

(2) 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

(3) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH : 10.3~10.5 (水溶液はアルカリ性であり、pH は炭酸ガスの影響を受け易いため、シタラビン オクホスファート 0.5g を新たに煮沸した水 25mL に溶かした液で測定する。)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

スタラシドカプセル 50 及びスタラシドカプセル 100 は、1 カプセル中にシタラビン オクホスファート水和物をそれぞれ 51.5mg 及び 103mg(無水物として 50mg 及び 100mg)含有する。

但し、本品は定量するとき、表示量の 95~105% に対応するシタラビン オクホスファートを含有する。

(2) 添加物

添加物としてヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール*、炭酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム、赤色 3 号、青色 1 号を含有する。

*スタラシドカプセル 50 のみ

3. 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 及び 100mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	室温	42 ヶ月	PTP KOP 袋紙箱入り	変化なし
温度	50℃	3 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
	40℃	6 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
光	白色蛍光灯下 1000Lx	30 日		変化なし
	ケミカルランプ	3 日		変化なし

4. 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。

5. 溶出試験

室温で水に対して、10～15 分後に 85%以上溶出した。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品の内容物 0.76g をとり、メタノールを加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。このろ液に 1N 塩酸試液 4mL を加え、遠心分離し、沈殿物を 85% (v/v) メタノールで洗う。次に、この沈殿物を希水酸化ナトリウム試液 3.5mL に溶かした後、アセトンを加え、生じた沈殿をろ取し、減圧下で 75℃、3 時間乾燥し、試料とする。

以降、III-4. 有効成分の確認試験法に準じて確認する。

IV 製剤に関する項目

7. 製剤中の有効成分の定量法

本品 50mg 製剤 20 個以上をとり、注意して内容物を取り出し、その重量を精密に量り、粉末とし、試料とする。試料約 0.66g を精密に量り、メタノール 30mL を加えて 20 分間激しく振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液をろ過し、初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 10mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、更にメタノールを加えて 50mL とし、試料溶液とする。別にシタラビド標準品（別途乾燥減量を測定しておく）約 0.05g を精密に量り、メタノール 30mL に溶かし、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、更にメタノールを加えて 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシタラビン オクホスファートのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

シタラビン オクホスファート ($C_{27}H_{49}N_3NaO_8P$) の量 (mg)

$$= \text{乾燥物に換算したシタラビン オクホスファート標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 5$$

内標準溶液 スルファニル酸ナトリウムのメタノール溶液 (7 \rightarrow 500)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 20cm のステンレス管に 5 μ m のアミノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：室温

移動相：メタノール・0.1M トリス緩衝液 (pH7.0) 混液 (5 : 1)

流量：シタラビン オクホスファートの保持時間が 10~15 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シタラビン オクホスファート、内標準物質の順に溶出し、その分離度が 3 以上のものを用いる。

8. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

9. その他

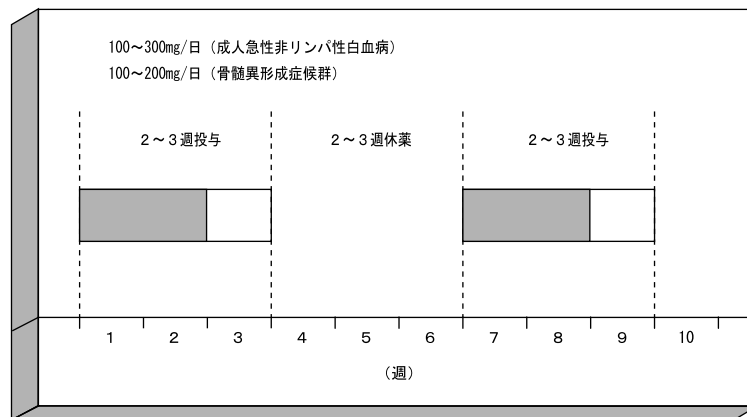
V 治療に関する項目

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. 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. 臨床成績

(1) 臨床効果²⁾

1. 第2相試験

(1) 急性非リンパ性白血病(ANLL)臨床成績

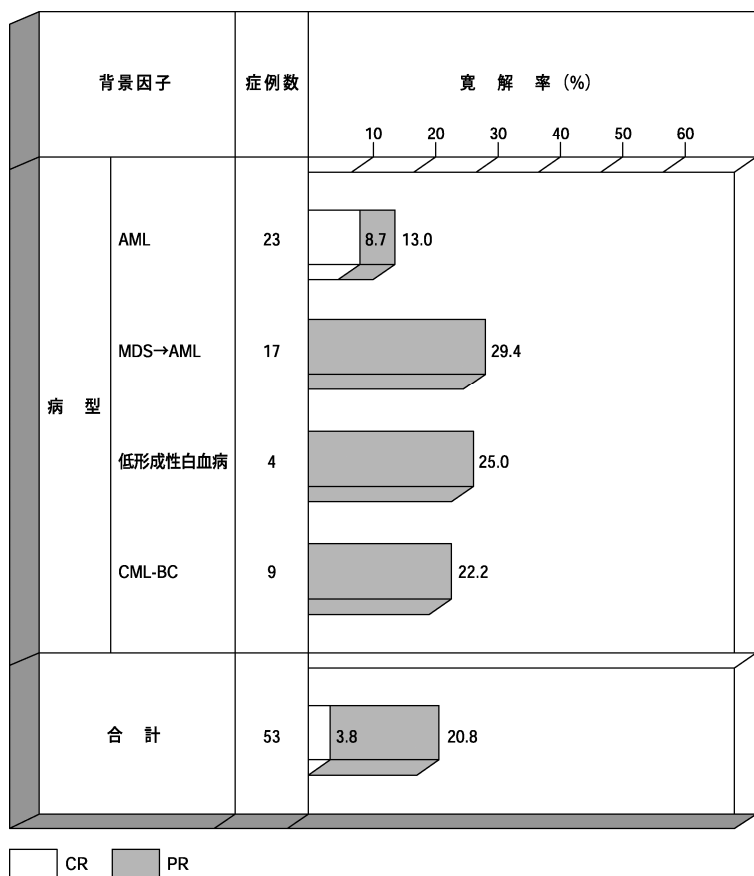
第2相臨床試験の結果、急性非リンパ性白血病の寛解率はCR例2例を含む20.8%(11/53)で、特にMDSからAMLに移行した症例は29.4%(5/17)と高い寛解率が得られた。臨床成績表に用いられた略号の一覧を表1に、急性非リンパ性白血病臨床成績を図1に記載した。

表1. 略号一覧表

CR	: 完全寛解 (complete response*)
GR	: 良好寛解 (good 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
CMS-BC	: 慢性骨髄性白血病の急性転化例

*response または remission

図1. 急性非リンパ性白血病(ANLL)臨床成績



急性非リンパ性白血病（ANLL）臨床成績の詳細

背景因子別、投与量および投与日数別寛解率を図に記載する。解析症例 53 例の寛解率が 20.8%で、そのうち 60 歳以上は 27.6%と高い寛解率が得られた。また、前治療無しの症例では 36.4%と高い効果を示したが、ara-C、BHAC の前治療がある症例では 4.2%であった。

図 2. 背景因子別寛解率（ANLL）

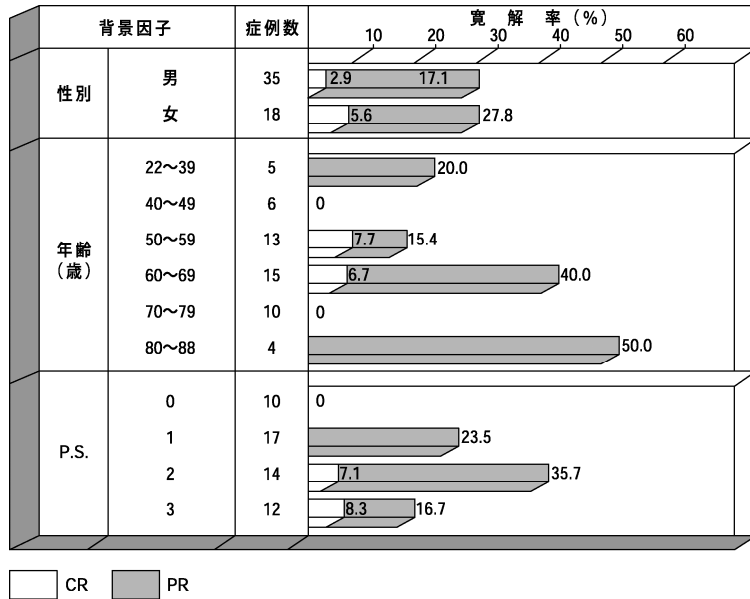
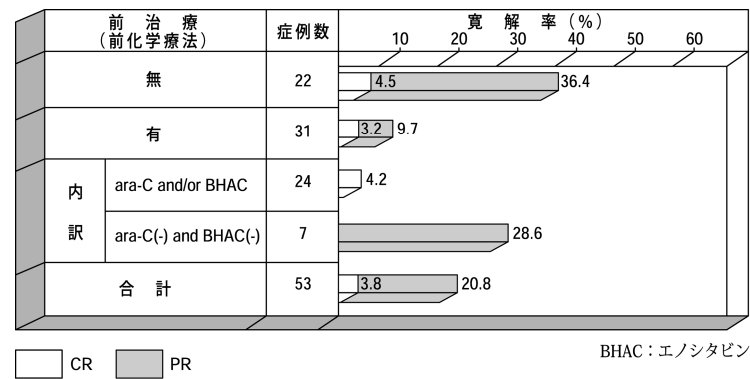
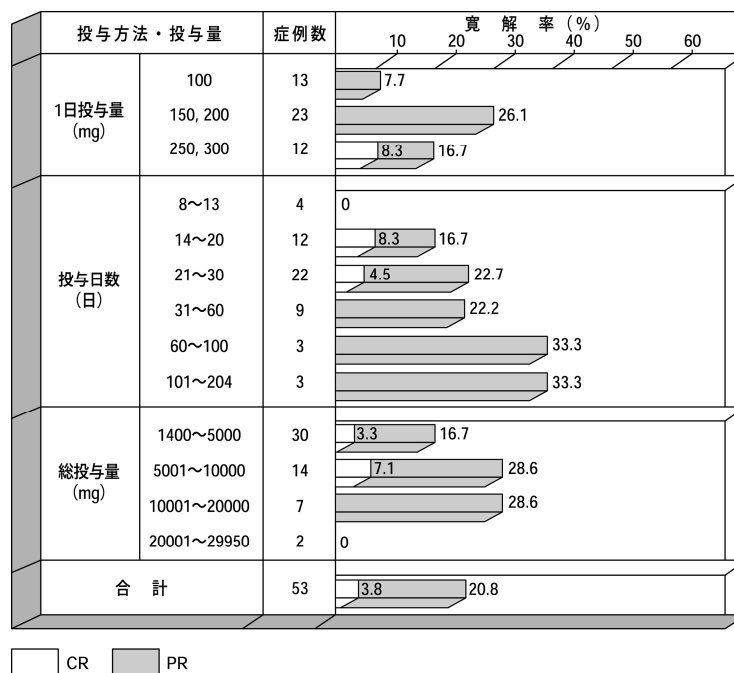


図 3. 前治療有無別寛解率（ANLL）



V 治療に関する項目

図4. 投与量及び投与日数別寛解率 (ANLL)



寛解までの期間は、CR、PRとも約50日、寛解期間はPRは平均32日、CRは平均46日であった。

表1. 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)		5944±3530		4200, 9900

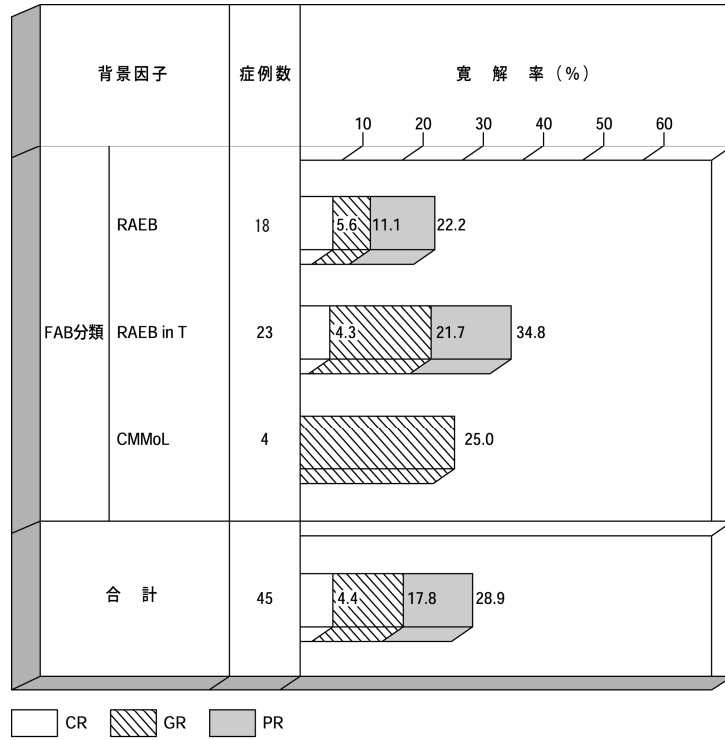
表2. 寛解期間 (ANLL)

症例数	PR症例寛解期間 (日)	症例数	CR症例寛解期間 (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)臨床成績

MDSはCR例2例を含む28.9% (13/45)の寛解率を示した。そのうちRAEB in Tは、34.8% (8/23)の寛解率で、CR+GR率が21.7% (5/23)で特に高い寛解率が得られた。

図1. 骨髄異形成症候群 (MDS) 臨床成績



RAEB : refractory anemia with excess of blasts
 RAEB in T : RAEB in transformation
 CMMoL : chronic myelomonocytic leukemia

骨髄異形成症候群(MDS)臨床成績の詳細

背景因子別、前治療有無別の寛解率をそれぞれ図 2、図 3 に記載した。前治療の有無により寛解率に差はなかったが、CR 例は前治療無しの症例にのみ認められた。ara-C、BHAC の有無によっても寛解率に差はなかった。

図 2. 背景因子別寛解率 (MDS)

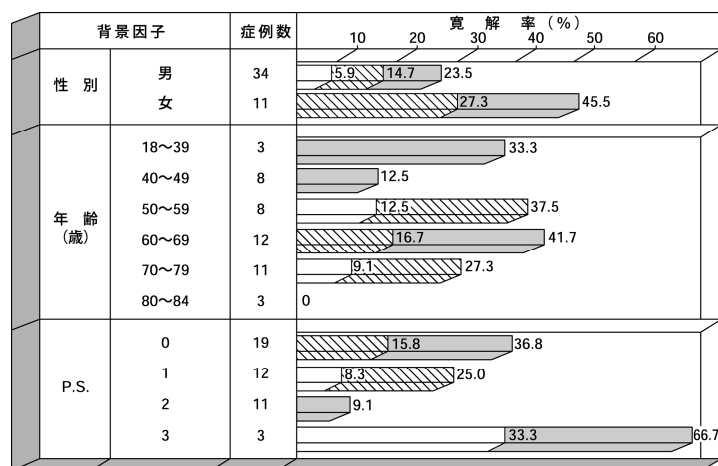
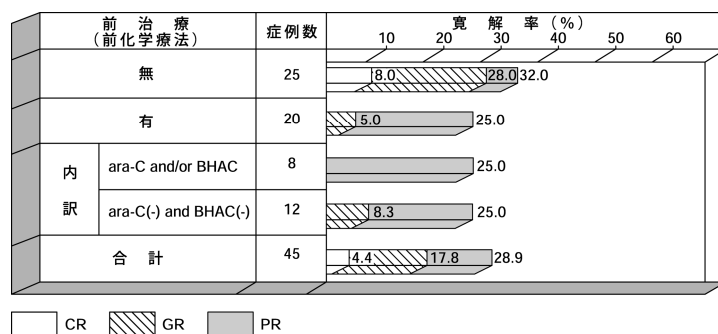
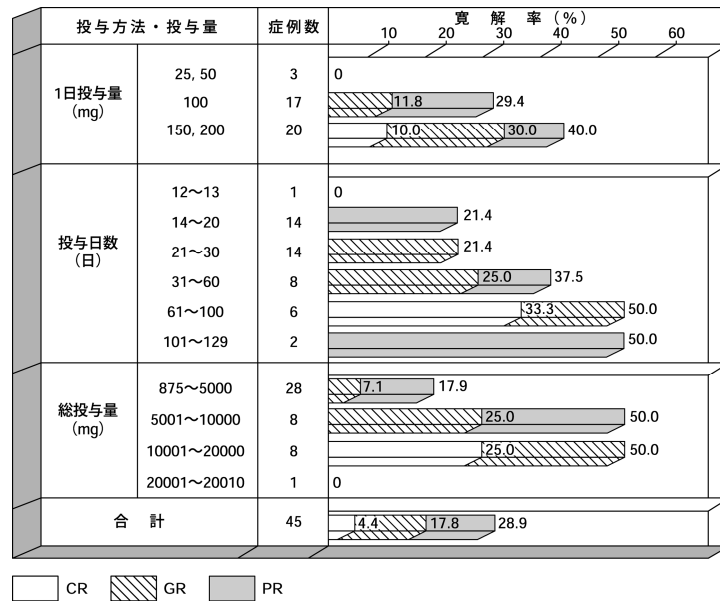


図 3. 前治療有無別寛解率 (MDS)



1日投与量別では100~200mgに全ての寛解例がみられ100mgでは29.4%、150及び200mgでCR例2例を含む40%の寛解率が得られた。投与日数別では14日以上で寛解例がみられ、投与日数に比例して寛解率は高くなり、投与61~100日目でCR例がみられた。投与量別では総投与量に依存して寛解率が向上した(図4)。

図 4. 投与量および投与日数別寛解率 (MDS)



寛解までの期間はPR例が約30日、GR例が約70日、CR例が約90日であった(表1)。また寛解期間はPRが約80日、GRが約110日、CRが約210日であった(表2)。

表1. PR、GR、CRまでの日数および投与量 (MDS)

日数・投与量	P R 症例		G R 症例		C R 症例	
	症例数	平均値±S. D.	症例数	平均値±S. D.	症例数	実測値
日 数	5	29.4±26.5	6	70.2±45.0	2	71, 102
投与量(mg)		2500±2552		4133±2283		7000, 8400

表2. 寛解期間 (MDS)

症例数	P R 症例の寛解期間(日)		G R 症例の寛解期間(日)		症例数	C R 症例の寛解期間(日)	
	平均値±S. D.	症例数	平均値±S. D.	症例数		実測値	
5	79.8±57.5	6	109.5±60.5	2	65, 350		

(2) 臨床薬理試験 : 忍容性試験¹⁰⁾

悪性腫瘍患者 24 例に対して、本剤 50~1, 200mg/body を単回投与した結果、血液学的副作用は血小板減少と貧血であったが、いずれも用量との相関はなく、程度も軽く可逆的であり、最大耐用量(MTD)は求められなかった。

悪性腫瘍患者 21 例に対して、本剤 100~900mg/body を 5 日間連続投与した結果、用量規制因子(DLF)は血小板減少であり、最大耐用量(MTD)は 700~900mg/body の間にあると推定された。

注) 本剤の承認された用法・用量については、2を参照のこと。

V 治療に関する項目

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験 ²⁾	造血器腫瘍患者 156 例を対象に、初回投与量を 100mg/body/day とし、副作用の発現状況に基づき増量した結果、本剤の至適用法・用量は MDS では 100～200mg/body/day、急性白血病では 100～300mg/body/day とし、2～3 週間投与し骨髄抑制を来たしたら休薬し、回復を待って再投与するのが適当と考えられた。 注) 本剤の承認された用法・用量については、2 を参照のこと。
(4) 検証的試験	該当資料なし
1) 無作為化平行用量 反応試験	
2) 比較試験	
3) 安全性試験	
4) 患者・病態別試験	
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特 別調査・市販後臨 床試験	申請中
2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した試験の概要	該当しない

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビン、エノシタビン、塩酸アンシタビン、メルカプトプリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

作用部位：腫瘍細胞

スタラシドは腫瘍細胞に対して *in vitro* 抗腫瘍効果をほとんど示さず⁴⁾ (表1)、担癌動物に投与した時にはじめて強い抗腫瘍効果を示した。

スタラシドを生体内に投与すると主に肝臓で ω -及び β -酸化を受けてC-C₃PCA及びara-CMPの中間代謝物となり、更に肝臓から徐々にara-Cとなって血中に移行した。また、単層培養ヘパトサイトも細胞内でC-C₃PCAを生成し、培養上清にara-Cを徐々に放出した。その他の臓器ではほとんど代謝されなかった。

このことより、スタラシドは生体内に投与されてara-Cとなるプロドラッグであり、血中に移行したara-Cが腫瘍に取り込まれて抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。

ara-Cが抗腫瘍効果を示す作用機作については既に報告がある^{5,6)}。それによると、ara-Cは腫瘍細胞内でリン酸化されara-CTPとなり、DNAポリメラーゼを阻害し、その結果、デオキシリボヌクレオシドトリリン酸が蓄積され、核酸合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮している。

スタラシドを白血病担癌マウスに投与すると、長時間にわたって白血病細胞内にara-CTPが生成し、デオキシリボヌクレオシドトリリン酸を蓄積した。また、部分精製したDNAポリメラーゼに対して、ara-CTP及びスタラシドは阻害作用を示したが、ara-CTPの阻害様式が拮抗型を示したのに対して、スタラシドの阻害様式は拮抗・非拮抗混合型を示した。

スタラシドはラウリル硫酸ナトリウムやトライトンX-100と同様な酵素を失活させる作用⁷⁾を示したが、癌細胞に対する増殖抑制効果をほとんど示さないことから、スタラシドの本酵素に対する作用はないものと考えられる。したがって、スタラシドは白血病をはじめとする各種マウス可移植性腫瘍に対してara-Cと同じ作用機作(DNAポリメラーゼの阻害)に基づいて細胞毒性を発揮すると考えられた。

VI 薬効薬理に関する項目

表1. スタラシド自体は抗腫瘍効果を示さない⁴⁾。

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

(日本化薬総合研究所)

スタラシドおよびその中間代謝物の各種白血病細胞に対する *in vitro* での増殖抑制効果を検討したところ、表 1 のようにスタラシド自体はほとんど抗腫瘍効果を示さなかった。

(2) 薬効を裏付ける 試験成績^{4,8,9)}

L1210 白血病細胞を CDF1 マウスの尾静脈内に移植し、翌日より各種スケジュールでスタラシドおよび ara-C をそれぞれ経口および腹腔内投与し、抗腫瘍効果を検討した。スタラシドはどのスケジュールでも高い抗腫瘍効果があり、いずれも総投与量 800mg/kg で最大の効果を示した。即ち、スタラシドの効果は投与間隔、投与回数には依存せず、総投与量にのみ依存した。この特徴的な総投与量依存性は、スタラシド投与後の ara-C 血中濃度によるものと考えられた。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、また、至適投与量も減少した。

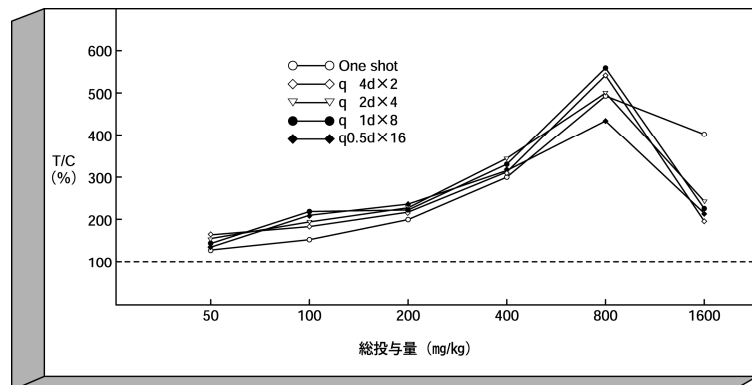
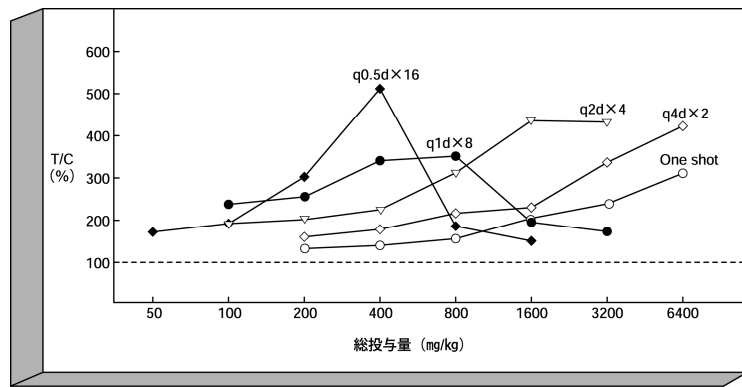


図 1. L1210 に対するスタラシドの抗腫瘍作用の投与スケジュール依存性



(日本化薬総合研究所)

T/C : 治療群の平均生存期間 / 対照群の平均生存期間 × 100

図 2. 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

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間

スタラシドをがん患者（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、肺癌、子宮頸がん、耳下腺がん、乳がん、胃がん）に単回投与した場合と連日経口投与した場合の薬物動態を図1. 図2. に記載した。800mgの単回投与※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、72時間後でも0.82ng/mLであり、持続性が認められた。ara-U血漿中濃度はara-Cの約10倍～50倍の高値で、ara-Cとほぼ同様の推移を示した¹⁰⁾。

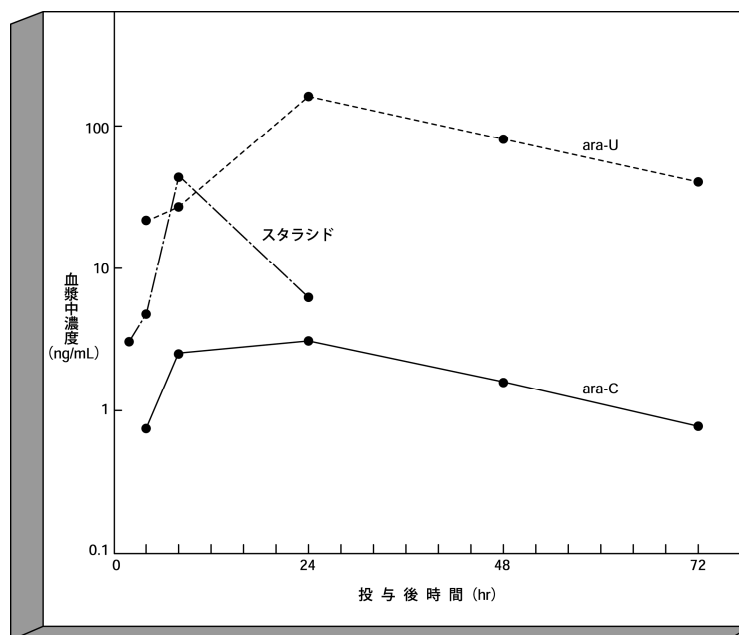


図1. スタラシドをヒトに800mg単回投与したときのスタラシドおよび代謝物の血漿中濃度

※スタラシドの投与量は、用法・用量の1日量(100～300mg)を超えている。

※本剤の承認された効能・効果は、「成人急性非リンパ性白血病及び骨髄異形成症候群」である。

(3) 通常用量での血中濃度

スタラシドを連日投与した場合、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 少量持続静脈内投与療法 (20mg/m²/日、W. Kreis 等の報告) にほぼ相当した^{11,12)}。

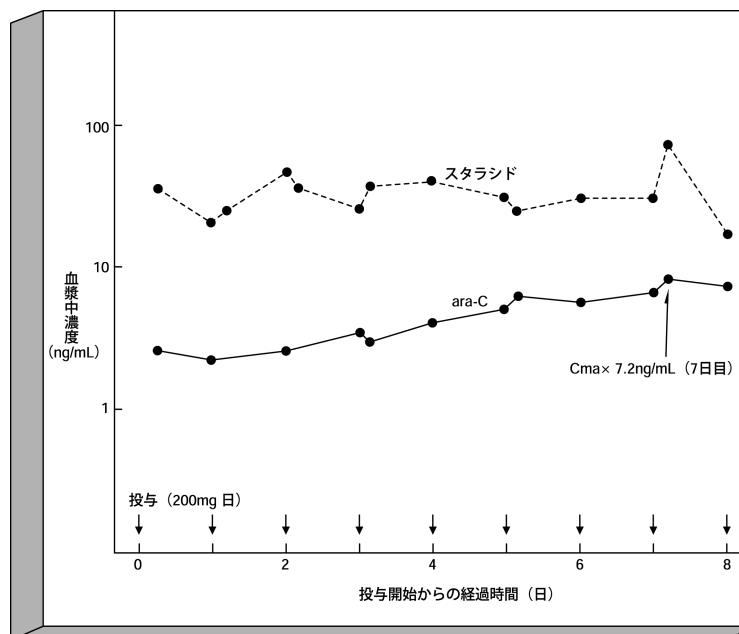


図2. スタラシドをヒトに 200mg/日、連日経口投与したときのスタラシド血漿中濃度及び ara-C 血漿中濃度

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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

VII 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

蛋白結合

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。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

血漿中のスタラシド、ara-C、ara-U 及び C-C₃PCA の濃度はラジオイムノアッセイ (RIA) 又は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

(1) ラットにおける血漿中濃度

スタラシド投与後の ara-C の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 4~6 時間、その半減期は 6.4~8.7 時間であり (図 1)、投与量に関係なく ara-C の血漿中濃度は長時間にわたり持続していることが明らかになった。一方、活性中間代謝物である C-C₃PCA は検出限界 (25ng/mL) 以下であった。

スタラシドの投与量と、スタラシド、ara-C 及び ara-U の血漿中濃度下面積 (AUC) の関係はいずれも直線性を示した。

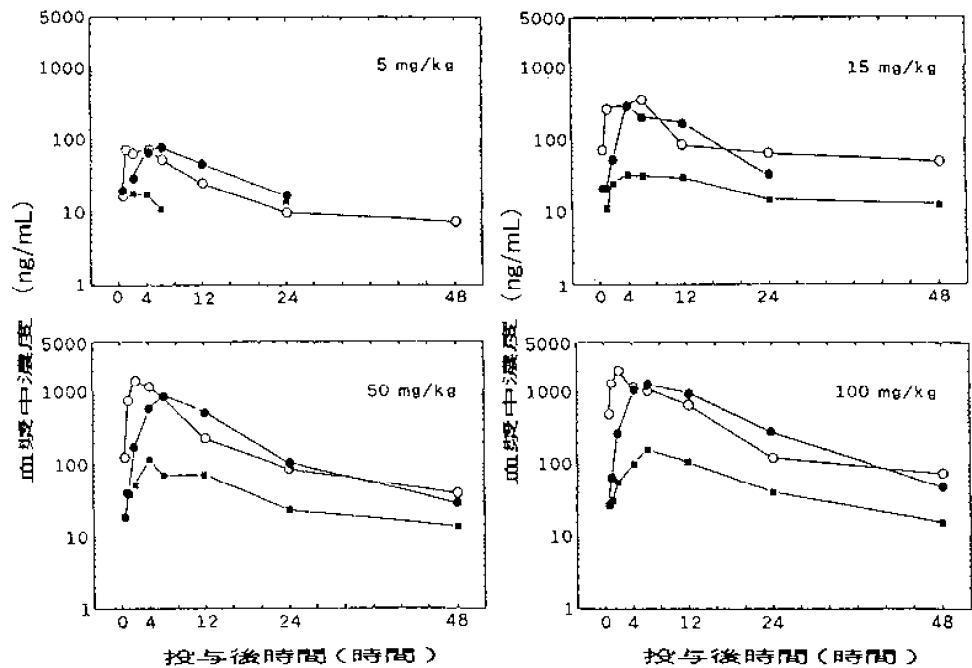


図 1. スタラシドをラットに経口投与したときの血漿中濃度
(各時点 n=5、RIA 又は HPLC)

—○—: スタラシド、—●—: ara-C、—■—: ara-U

(2) ビーグル犬における血漿中濃度

雄性ビーグル犬にスタラシドを 10mg/kg で 21 日間連日経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2. に示す。

スタラシドの連続投与によりファーマコキネティックパラメーターに大きな変化が認められないこと、連続投与期間中の投与直前の血漿中濃度はわずかに上昇傾向を示したにすぎないことから、ビーグル犬では血漿への蓄積はわずかであることが明らかになった。なお、活性中間代謝物である C-C₃PCA は検出限界 (25ng/mL) 以下であった。

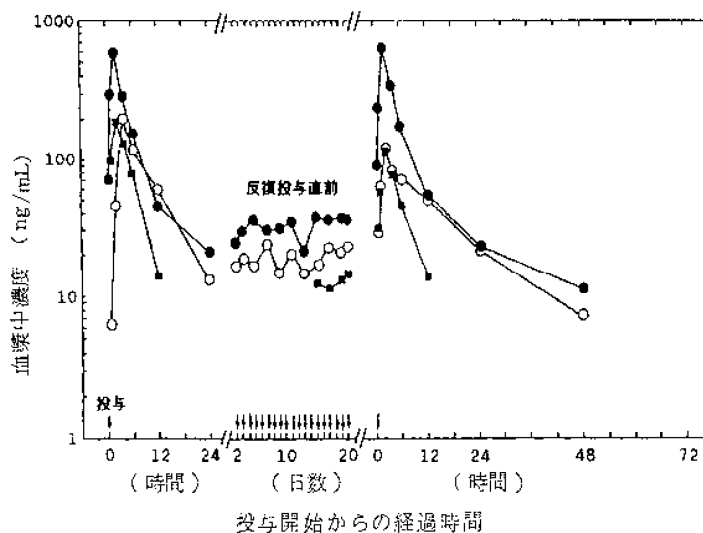


図 2. スタラシドをビーグル犬に 21 日間連日経口投与したときの血漿中濃度 (10mg/kg、各時点 n=3、RIA)

—○— : スタラシド、—●— : ara-C、—■— : ara-U

(3) マウスにおける血漿中濃度

雄性 BDF₁ マウスにスタラシドを 10 及び 100mg/kg で経口投与並びに ara-C を 4.8 及び 48mg/kg (スタラシドの等モルに対応) で静脈内投与したときの ara-C の血漿中濃度推移を図 3. に示す。

スタラシドの 100mg/kg 経口投与群での ara-C の血漿中濃度は投与後 1 時間で最高に達し、投与後 30 分から 24 時間にわたってほぼ一定の血漿中濃度を維持し、持続性を示した。一方、ara-C 静脈内投与後の ara-C は血漿より速やかに消失した。また、別の試験においてもほぼ同様な結果が得られた。

以上のことは、スタラシドの抗腫瘍効果には投与スケジュール依存性がないという結果を支持している。

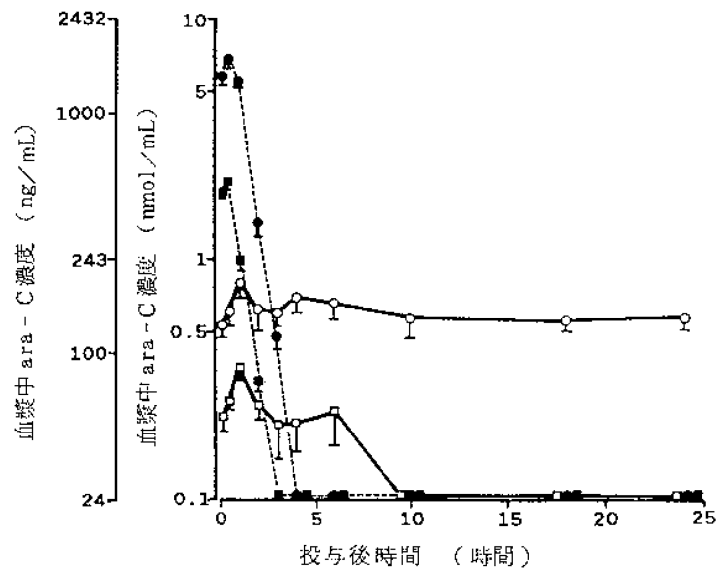


図3. マウスにスタラシドを経口投与及び ara-C 静脈内投与時の ara-C 血漿中濃度 (RIA)
 各値は3匹の平均値±標準誤差で表す。
 -□- : スタラシド (10mg/kg)、 -○- : スタラシド (100mg/kg)
 -■- : ara-C (4.8mg/kg)、 -●- : ara-C (48mg/kg)

(4) スタラシドの吸収に対する食事の影響

イス (ビーグル系) 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。

4. 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 $[^{14}\text{C}]$ スタラシドを25mg/kg経口投与したときの組織内濃度を表1に掲載した。

これらの結果からは、特に、小腸粘膜、肝臓、腸間膜リンパ節、腎臓、包皮腺に高い放射能が認められた。投与後初期には他の組織に比べて肝臓に特異的に取込まれる傾向が認められ、その取り込み量は投与後6時間では投与量の11%に達していた。一方、血液-脳関門は通過し難いと考えられた。

表1. $[^{14}\text{C}]$ 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 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	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

VII 薬物動態に関する項目

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C]スタラシドを SD 系雌性ラットに経口投与したとき、妊娠 18 日目においては胎児に母体血漿とほぼ同程度の移行が認められているので、スタラシドはヒトにおいても血漿-胎盤関門通過性があるものと推察される。

(3) 乳汁中への移行性

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 0.25µg/g を示したのち経時的に上昇し、8 時間では最高濃度 0.56µg/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。以上のことから、スタラシド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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

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。

血球移行性

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%であり、赤血球への移行性はかなり高いものであった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{13, 14)}

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1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。

〈参考〉

- ① 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及び代謝物の濃度を測定した。その結果、スタラシドは主に肝臓で代謝され、十二指腸、空腸、大腸、および腎臓においてもわずかに代謝された。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、また肝臓以外では消化管(十二指腸、空腸、大腸)と腎臓であった。

表 1. 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および代謝物の濃度

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)

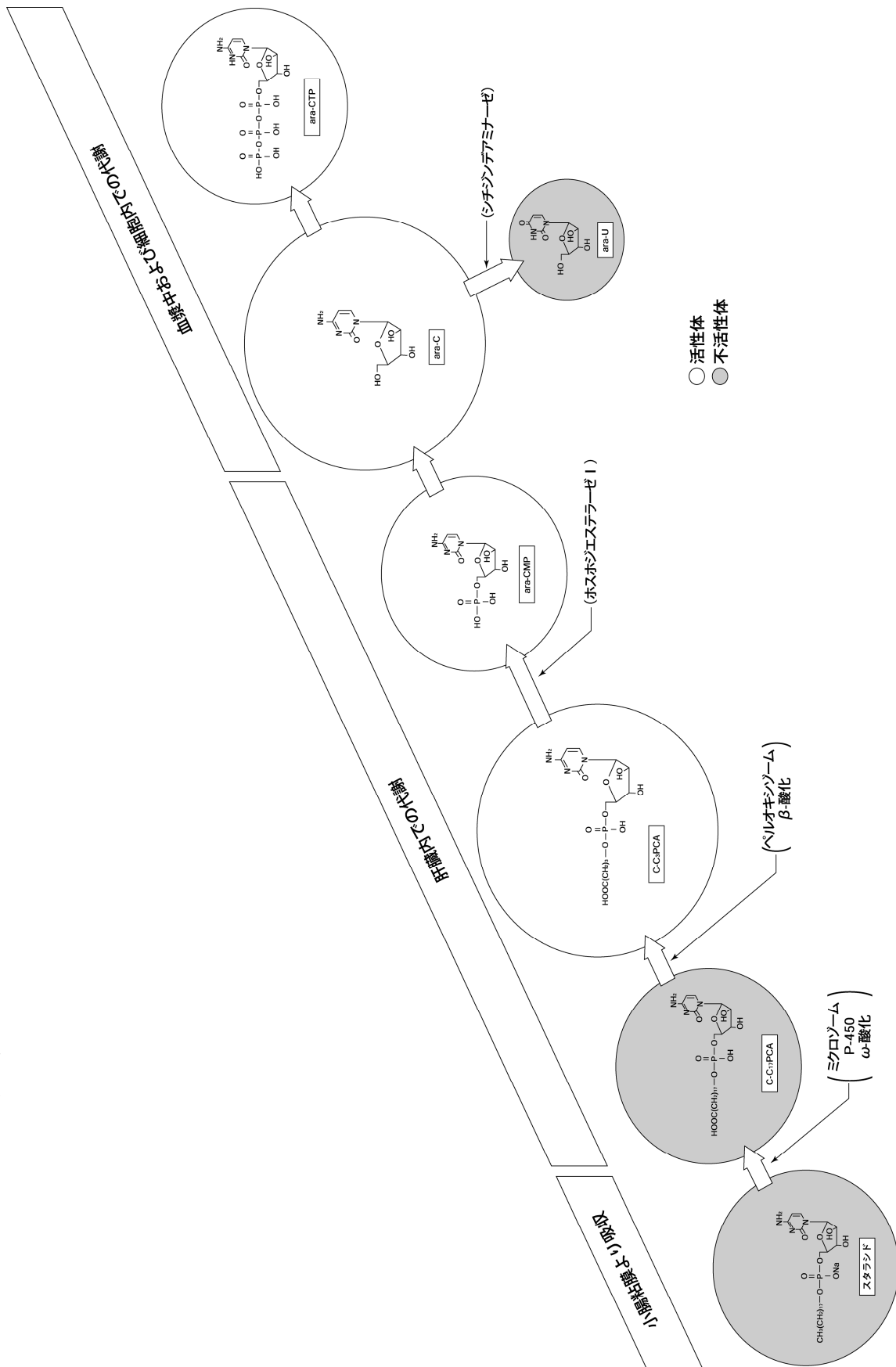
数字の単位は nmol/g 又は nmol/mL を表す。

()内は µg/g 又は µg/mL を表す。

N. D. : 検出限界以下

VII 薬物動態に関する項目

図1. スタラシドの推定代謝経路 13, 14)



- ② 肝臓中の代謝物の濃度を経時的に測定したところ、C-C₃PCA は、スタラシド投与後 4 時間で最高値を示し、24 時間後では代謝物のほとんどが C-C₃PCA であった。

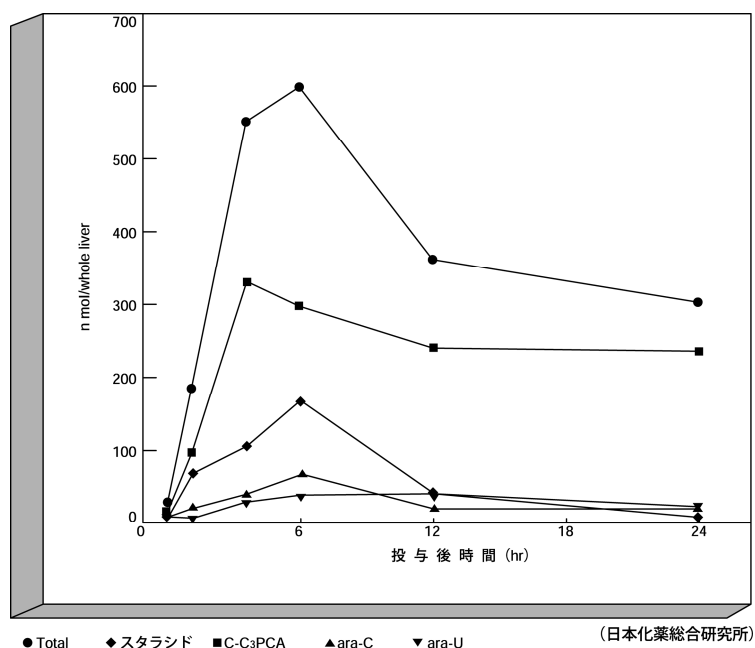


図2. スタラシド経口投与後のスタラシドおよび代謝物のラット肝臓中の濃度

- ③ 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。
- ④ ラット ヘパ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 ヘパトサイトを用いてスタラシドの代謝を検討した。結果を図3に示す。

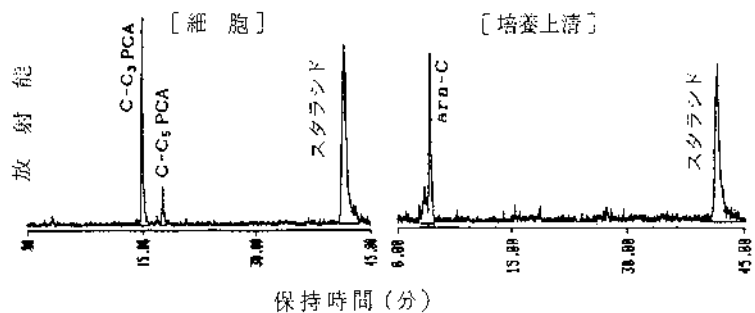


図3. [³H]スタラシドをラットヘパサイトと24時間インキュベートしたときのHPLCクロマトグラム

VII 薬物動態に関する項目

	<p>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。</p>
	<p>⑤ ラットにおける尿中代謝物</p> <p>[¹⁴C]スタラシドを SD 系雄性ラットに 25mg/kg 経口投与したときの 24 時間尿中代謝物を、HPLC により定量した。尿中にはスタラシドは認められず、主要代謝物として ara-C が 26.7%、その他に ara-U が 4.9%及び C-C₃PCA が 1.3%認められた。</p>
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 酵素誘導</p> <p>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、その結果は低いものと考えられた。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>該当資料なし</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	<p>活性代謝物 : C-C₃PCA、ara-CMP、ara-C、ara-CTP 不活性代謝物 : ara-U、C-C₁₇PCA</p>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	<p>該当資料なし</p>
6. 排泄	<p>RIA 法によりヒト尿中のスタラシド、ara-C 及び ara-U を測定した。スタラシドはほとんど尿中には排泄されず、主要代謝物として ara-U が認められた。ara-C は尿中にわずかに検出されたが、投与量の 0.5%以下が排泄されたにすぎなかった。</p>
(1) 排泄部位	
(2) 排泄率	
(3) 排泄速度	
	<p><参考></p> <p>① ラットにおける尿、糞及び呼気中への排泄</p> <p>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、糞及び呼気中への排泄率を示した (表 1)。</p>

表1. [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。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。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由	【禁忌】 (次の患者には投与しないこと) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪することがある。] (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。] (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (4) 肝障害のある患者 [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。] (5) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照] (6) 小児 [「11. 小児等への投与」の項参照]
	設定理由 (3) 臨床試験において薬疹等が少数例に認められたため記載した。 (4) 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。

6. 重要な基本的注意
とその理由及び処
置方法

重要な基本的注意

- (1) 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。
- (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。
- (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。
- (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。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、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。
- (5) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 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。

設定理由

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (6) 毒性試験の成績に基づいて記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

<概要>

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%、AST (GOT) 上昇 9.0%、ALT (GPT) 上昇 9.0%、けん怠感 8.5%、LDH 上昇 8.5% などであった。[再審査終了時]

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **汎血球減少 (0.8%) 等の骨髄抑制** : 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 (0.3%)** : 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

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	下痢、腹痛、口内炎	下血、黒色便
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	総ビリルビン上昇	γ-GTP上昇
過敏症 ^{注)}		発疹	
皮膚		脱毛	
泌尿器		BUN上昇、クレアチニン上昇	血尿
その他	発熱、けん怠感		血清蛋白減少

注) このような場合は投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用出現率及び臨床検査値異常

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%、けん怠感 8.5%、LDH 上昇 8.5% などでした。〔再審査終了時〕

		承認時迄の調査	使用成績調査の累計	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)
	*胸やけ	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

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

		承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
副作用の種類		副作用の種類別発現症例率 (%)		
消化管障害	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)
代謝・栄養障害	*γ-GTP 上昇	—	4(0.73)	4(0.56)
	AIP 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)	
呼吸器系障害	*LDH 低下	—	6(1.10)	6(0.85)
	*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)
	骨髓抑制	—	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)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

		承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
副作用の種類		副作用の種類別発現症例率 (%)		
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)
	*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)
	全身けん怠(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

2) 骨髄抑制

骨髄抑制の出現率はヘモグロビン値の低下が高く、最低値の程度では血小板数の減少が大幅であった。

	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 中央値	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) 中央値	ヘモグロビン値 (g/dL) 中央値
発現症例数および 発現率 (%)	80/163 (49.1)	99/163 (60.7)	107/163 (65.6)
投与前値	2.3	5.7	8.9
最低値	1.3	1.9	6.9
回復値	3.4	6.4	9.5
最低値に至る日数	24.5	23	24
回復に要する日数	28	21	17

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 投与前値別

ANLL 及び MDS について白血球数、血小板数、ヘモグロビン値について投与前値別に、スタラシド投与後の数値の変動を以下に記載した。

ANLL および MDS とともに投与前値で $2000/\text{mm}^3$ 以下、血小板で $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下、ヘモグロビン値で 8.0g/dL 以下になるとグレードの高い骨髄抑制が生じると思われた(表1、2)。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表 1. 投与前値別骨髄抑制 (ANLL)

白血球

	白血球数中央値 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
投与前値範囲	≥ 3.0	$2.0 \leq < 3.0$	$1.0 \leq < 2.0$	< 1.0
投与前値	13.8	2.15	1.35	0.8
最低値	2.3	1.4	0.75	0.45
回復値	3.69	2.2	1.0	0.6

血小板

	血小板数中央値 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			
投与前値範囲	≥ 5.0	$3.0 \leq < 5.0$	$1.0 \leq < 3.0$	< 1.0
投与前値	10.8	3.5	2.7	0.7
最低値	3.0	1.1	1.1	0.5
回復値	5.3	2.6	3.0	1.0

ヘモグロビン

	ヘモグロビン値中央値 (g/dL)			
投与前値範囲	≥ 9.5	$8.0 \leq < 9.5$	$6.0 \leq < 8.0$	< 6.0
投与前値	10.7	8.65	7.4	-
最低値	7.55	6.25	6.0	-
回復値	9.3	8.3	7.2	-

表 2. 投与前値別骨髄抑制 (MDS)

白血球

	白血球数中央値 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			
投与前値範囲	≥ 3.0	$2.0 \leq < 3.0$	$1.0 \leq < 2.0$	< 1.0
投与前値	7.15	2.3	1.6	0.9
最低値	3.5	1.4	0.8	0.8
回復値	5.85	2.2	1.2	1.4

血小板

	血小板数中央値 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			
投与前値範囲	≥ 5.0	$3.0 \leq < 5.0$	$1.0 \leq < 3.0$	< 1.0
投与前値	11.8	3.75	2.1	0.65
最低値	3.2	1.4	0.6	0.45
回復値	7.05	2.95	2.2	0.8

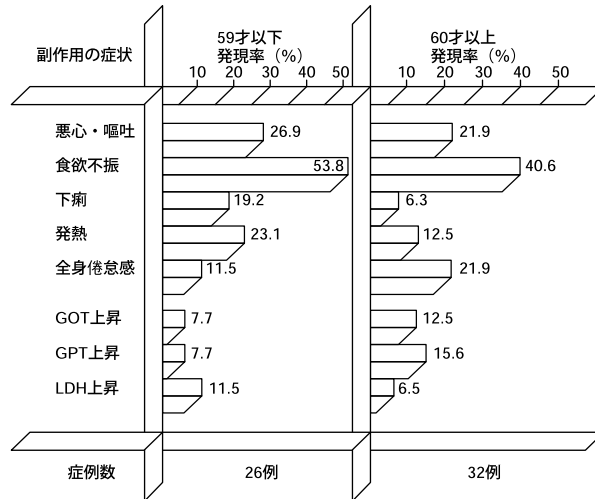
ヘモグロビン

	ヘモグロビン値中央値 (g/dL)			
投与前値範囲	≥ 9.5	$8.0 \leq < 9.5$	$6.0 \leq < 8.0$	< 6.0
投与前値	10.35	8.55	7.2	5.3
最低値	7.1	6.7	6.0	4.65
回復値	8.0	8.1	6.75	6.9

2) 年齢別

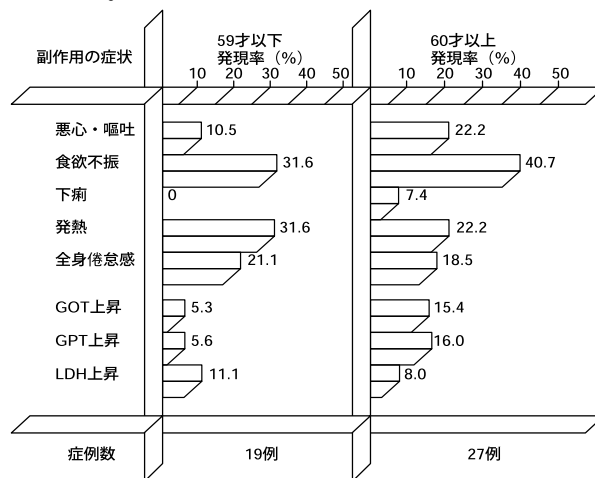
年齢別副作用および臨床検査値異常発現率 (ANLL)

ANLLでは60歳以上で消化器症状および発熱の出現率が59歳以下に比べ低率で、全身けん怠感は逆に59歳以下が低率であった。



年齢別副作用および臨床検査値異常発現率 (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、全身けん怠感では低率であった。



(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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ため、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。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。 [動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人へ投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で母乳中への移行が認められている。]</p>
11. 小児等への投与	<p>小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していないので、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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>適用上の注意</p> <p>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に指導すること。(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)</p>
15. その他の注意	<p>その他の注意</p> <p>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。</p>
16. その他	該当しない

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

本剤の一般薬理試験結果を以下の表 1-1)、2) 掲載した。

表 1.-1) 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) ベ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	(-)	

(つづく)

IX 非臨床試験に関する項目

表 1.-2) スタラシドの一般薬理作用 (つづき)

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	in vitro	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	in vitro	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	in vitro	3×10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ M	(-)	
4) 血小板数	イヌ	3	十二指腸内	300	(-)	

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁵⁾

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^{16,17)}

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、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^{18,19)}

ラット(SD系)及びイヌ(ビーグル系)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) 生殖発生毒性試験

20~22)

- 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。

(4) 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。
- ② 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。
- ③ 局所刺激性(眼粘膜刺激性)
スタラシド 0.1g を雄ウサギ(日本白色種)の眼瞼結膜嚢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、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。

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	<使用期限> 3.5年 <u>PTPシート及び外箱</u> に表示
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 注意—医師等の処方箋により使用すること。 (2) 本剤は劇薬、処方箋医薬品である。
4. 承認条件	なし
5. 包装	スタラシドカプセル 50：40 カプセル 100 カプセル スタラシドカプセル 100：40 カプセル
6. 同一成分・同効薬	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	該当しない
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	1992年10月2日 スタラシド [®] カプセル 50 20400AMZ01120 スタラシド [®] カプセル 100 20400AMZ01121
9. 薬価基準収載年月日	1992年11月27日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 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。
12. 再審査期間	1992年10月2日～1998年10月1日（終了）
13. 長期投与の可否	投与期間の上限が設けられている医薬品に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	スタラシドカプセル	50	4224001M1020
	スタラシドカプセル	100	4224001M2027
15. 保険給付上の注意	なし		

1. 引用文献

- 1) 藤田 浩：抗癌剤の薬理動態 *Pharma Medica* 3, 148 (1985)
- 2) 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* 17 (12), 2387-2395 (1990)
- 3) 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.* 7, 223 (1990)
- 4) 長幡武光他：新規なシタラビン誘導体 4-Amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1*H*)-Pyrimidinone 5-(Sodium Octadecyl Phosphate) Monohydrate (YNK01) の抗腫瘍効果 *癌と化学療法* 17 (8) Part 1., 1437-1445 (1990)
- 5) Kimball, A.P., et al. : Inhibition of DNA polymerase by β-D-arabinosylcytosine and reversal of inhibition by Deoxycytidine-5-triphosphate (32708) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127, 429 (1968)
- 6) 神谷健一他：Ara-C 三リン酸の白血病細胞内動態からみた ara-C 投与法の基礎的検討
J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 25 (7), 1419-1427 (1990)
- 7) Bradford, S.F. and Lawrence, A.L. : Sea Urchin Nuclear DNA Polymerase *Methods in Enzymol.* 29, 53 (1974)
- 8) Kodama, K., : Antitumor activity and pharmacology of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine-5-stearylphosphate : An orally active derivative of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine. *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 679-685 (1989)
- 9) 内田智子他：新規 Cytarabine 誘導体 YNK01 の他抗癌剤との実験的併用効果 *癌と化学療法* 17 (7) , 1351-1356 (1990)
- 10) 福岡正博他：YNK01 (1-β-D-arabinofuranosylcytosine-5-stearylphosphate) の Phase I study *癌と化学療法* 17 (11), 2213-2219 (1990)
- 11) Kreis, W. et al. : Pharmacokinetics of low-dose 1-β-D-arabinofuranosylcytosine given by continuous intravenous over twenty-one days. *Cancer Research* 45, 6498-6501 (1985)
- 12) Ueda, T. et al. : Successful treatment of myelodysplastic syndrome with 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5-stearylphosphate *Leukemia Research* 14 (11/12), 1067-1068 (1990)
- 13) 中川由美子他：YNK01 の代謝研究 *薬物動態* 2 (3), 420-421 (1987)
- 14) 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 *Biochemical Pharmacology* 39 (10), 1505-1512 (1990)

- 15) 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 24 (5), 2255-2264 (1990)
- 16) 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 24 (5), 2265-2285 (1990)
- 17) 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 24 (5), 2287-2311 (1990)
- 18) 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 24 (5), 2313-2342 (1990)
- 19) 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 24 (5), 2343-2384 (1990)
- 20) 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 24 (5), 2385-2396 (1990)
- 21) 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 24 (5), 2397-2418 (1990)
- 22) 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 24 (5), 2429-2445 (1990)

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

XII 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XIII 備考

その他の関連資料

なし



文献請求 No.	STA-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2015年2月作成
STA-10-DAI-201502-7-1-00