

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ザノサー[®] 点滴静注用 1gZANOSAR[®] IV Infusion 1g
注射用ストレプトゾシン劇薬、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

剤形	点滴静注用注射剤(用時溶解して用いる)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中にストレプトゾシン 1.0g を含有
一般名	和名：ストレプトゾシン (JAN) 洋名：Streptozocin (JAN)
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：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 発売年月日：2015年2月23日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日 9:00～18:00(土、日、祝日、年末年始を除く) 医療関係者向け WEB サイト： http://nobelpark.jp/

本 IF は 2014 年 11 月改訂(第 2 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

日本病院薬剤師会

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF 記載要領に準拠する。

添付文書の内容を補完するとのIF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF 記載要領2013」と略す)により作成されたIF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

「IF 記載要領2013」は、平成25 年10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

上記以外の医薬品については、「IF 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	8
14. その他	8
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	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床効果	15
(3) 臨床薬理試験	19
(4) 探索的試験	19
(5) 検証的試験	19
(6) 治療的使用	20
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	21
2. 薬理作用	21
(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 作用発現時間・持続時間	21
薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	22
(1) 治療上有効な血中濃度	22
(2) 最高血中濃度到達時間	22
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(4) 中毒域	23
(5) 食事・併用薬の影響	23
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	23
2. 薬物速度論のパラメータ	24
(1) 解析方法	24
(2) 吸収速度定数	24
(3) バイオアベイラビリティ	24
(4) 消失速度定数	24
(5) クリアランス	24
(6) 分布容積	24
(7) 血漿蛋白結合率	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
(1) 血液 - 脳関門通過性	24
(2) 血液 - 胎盤関門通過性	24
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	5
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の 有無及び種類	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5
(2) 添加物	5
(3) 電解質の濃度	5
(4) 添付溶解液の組成及び容量	5
(5) その他	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
8. 生物学的試験法	8

5. 代謝	25	(3) 安全性薬理試験	39
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	(4) その他の薬理試験	40
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	25	2. 毒性試験	40
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ..	25	(1) 単回投与毒性試験	40
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25	(2) 反復投与毒性試験	40
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ..	25	(3) 生殖発生毒性試験	41
6. 排泄	25	(4) その他の特殊毒性	42
(1) 排泄部位及び経路	25		
(2) 排泄率	25	. 管理的事項に関する項目	
(3) 排泄速度	26	1. 規制区分	43
7. トランスポーターに関する情報	26	2. 有効期間又は使用期限	43
8. 透析等による除去率	26	3. 貯法・保存条件	43
		4. 薬剤取扱い上の注意点	43
. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		(1) 薬局での取扱い上の留意点に ついて	43
1. 警告内容とその理由	27	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) ..	43
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	27	(3) 調剤時の留意点について	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	27	5. 承認条件等	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	27	6. 包装	43
5. 慎重投与内容とその理由	27	7. 容器の材質	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	28	8. 同一成分・同効薬	43
7. 相互作用	29	9. 国際誕生年月日	44
(1) 併用禁忌とその理由	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..	44
(2) 併用注意とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	44
8. 副作用	29	12. 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	44
(1) 副作用の概要	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
(2) 重大な副作用と初期症状	30	14. 再審査期間	44
(3) その他の副作用	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	32	16. 各種コード	44
(5) 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	36	17. 保険給付上の注意	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	36		
9. 高齢者への投与	36	. 文献	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36	1. 引用文献	45
11. 小児等への投与	36	2. その他の参考文献	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
13. 過量投与	37	. 参考資料	
14. 適用上の注意	37	1. 主な外国での発売状況	48
15. その他の注意	38	2. 海外における臨床支援情報	48
16. その他	38		
		. 備考	
		その他の関連資料	49
. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	39		
(1) 薬効薬理試験	39		
(2) 副次的薬理試験	39		

概要に関する項目

1. 開発の経緯

ストレプトゾシン (STZ) は、1956年に米国Upjohn社 (現Pfizer社) において、非運動性の好気性グラム陽性菌 *Streptomyces achromogenes* が産生する抗生物質として発見され、広域スペクトルを有する抗菌薬として報告された。しかし、細胞毒性が認められたことから抗菌薬としての開発は中止され、動物モデルで確認された抗腫瘍活性の探索に方向性が改められた。膵島細胞への特異作用に伴う糖尿病誘発作用が立証され、膵臓腫瘍の治療への関心が高まった。米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) が実施した一連のがん化学療法剤のスクリーニングでは、抗がん作用を有するニトロソウレア (NU) 剤の中でも、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で強力な抗がん作用を有する薬剤として注目された。1960年代から1970年代前半には、初期非臨床試験及び第 1 相試験が実施された。その後、米国でNCI主導のもとに膵島細胞癌患者52名を対象にした使用調査報告の結果が発表された。1982年に米国で症候性又は進行性の転移性膵島細胞癌の効能・効果で承認されて以来、欧米ではドキシソルピシン (DOX) もしくはフルオロウラシル (5-FU) との併用療法が既に膵・消化管神経内分泌腫瘍 (膵・消化管NET) の第一選択薬として確立している¹⁾。また、国際的教科書や国際的診療ガイドライン及び欧米のNET専門学会の治療ガイドラインでも転移性で切除不可能な膵・消化管NETに対し、STZ単独、STZ + DOXあるいはSTZ + 5-FUの併用療法が標準治療として、その使用が推奨されている²⁻⁸⁾。

2005年当時、国内では膵・消化管NETを効能・効果として承認された薬剤はなく、STZも医薬品として承認されていなかったため医師の個人輸入で使用されていた。このような背景から第5回未承認薬使用問題検討会議において、ワーキンググループの検討結果に基づき本剤の必要性について議論され、早期の治験開始が必要であると結論された。また、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の結果を受けて、ノーベルファーマ株式会社は、2010年5月21日に医療上の必要性の高い未承認薬のひとつとして、厚生労働省から開発要請を受けた。その後、国内開発に着手し、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管NET患者を対象とした本剤の国内第1相試験を計画、実施した。また、2011年11月16日に本剤は予定する効能・効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」として希少疾病用医薬品に指定された。

2011年にエベロリムス、2012年にスニチニブが膵神経内分泌腫瘍の治療剤として、2011年にオクトレオチドが消化管神経内分泌腫瘍の治療剤として承認されたが、欧米のガイドラインで標準治療剤として推奨されているストレプトゾシンは未承認のままとなっていた。

その後、2014年9月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果でザノサー®点静注用 1gの販売名で製造販売承認を取得した。

: Neuroendocrine Tumor (神経内分泌腫瘍) の略

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ザノサー®点静注用 1g は、膵・消化管神経内分泌腫瘍を適応とする、国内で初めての細胞障害性抗悪性腫瘍剤です。
 - 海外では 1982 年に米国で承認されて以来、膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療剤として使用され、各種ガイドライン⁴⁻⁸⁾にて当該疾患の治療薬として推奨されています。
2. 国内第 1 相試験における奏効率 は 9.5% (2/21 例) 病勢コントロール率 は 100% (21/21 例) でした。(国内第 1 相試験。RECIST version 1.1 による判定)
3. 1 週間間隔投与方法 (1 週間ごとに 1 日 1 回投与する Weekly 投与) と、5 日間連日投与方法 (5 日間連日投与し 37 日間休薬する Daily 投与) のいずれかの投与方法を選択できます。

本剤の用法・用量に関しては添付文書をご覧ください。
4. 国内第 1 相試験において、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 22 例 (100%) であり、主な副作用は、血管障害 (血管痛) 13 例 (59.1%)、悪心 10 例 (45.5%)、便秘 10 例 (45.5%)、 γ -GTP 増加 7 例 (31.8%)、倦怠感 5 例 (22.7%)、味覚異常 5 例 (22.7%)、尿中ブドウ糖陽性 5 例 (22.7%) 等でした。(承認時)

また、重大な副作用として、腎障害〔腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等〕、骨髄抑制〔白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血 (ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少) 等〕、耐糖能異常〔高血糖、血中インスリン増加、インスリン C ペプチド増加、尿中ブドウ糖陽性〕、 γ -GTP、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇を伴う肝障害があらわれ

ることがあるので、臨床検査成績並びに患者の状態を十分に観察し、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ってください。

奏効率 = (CR+PR)/評価対象症例

病勢コントロール率 = (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)/評価対象症例 　　いずれも分母に NE を含まない

CR: Complete Response (完全奏効)　PR: Partial Response (部分奏効)

SD: Stable Disease (安定)　NE: Not Evaluable (評価不能)

名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザノサー®点滴静注用 1g

(2) 洋名

Zanosar®IV Infusion 1g

(3) 名称の由来

海外の販売名ZANOSARに由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ストレプトゾシン(JAN)

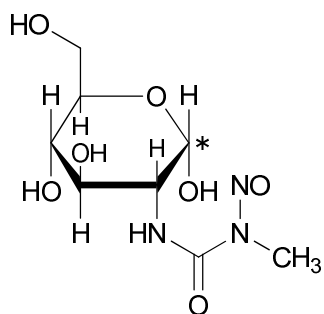
(2) 洋名(命名法)

Streptozocin(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



及びC* 位エピマー

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_8H_{15}N_3O_7$

分子量：265.21

5. 化学名(命名法)

英名：2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

日本名：2-デオキシ-2-(3-メチル-3-ニトロソウレイド)-D-グルコピラノース

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：

治験番号：NPC-10

7. CAS 登録番号

18883-66-4

．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（95）及び2-プロパノールにやや溶けにくい。無極性の有機溶媒にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25 /95%RHにおける水分の吸湿は約0.2%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約115（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：イオン化しないので測定できない。

(6) 分配係数

1-オクタノールと水の分配係数（Log P）は -2.704で、水溶性薬物である。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +43°（1.0g、pH4の緩衝液、100mL）

紫外（UV）吸収スペクトル：吸収極大波長 228.7nm

モル吸光係数 6,506（エタノール（95）溶液）

pH：本品の水溶液（1 /10）の溶解直後のpHは6.2である。

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度 ()	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験	5±3	なりゆき	暗所	検体を二重のポリエチレン袋に詰め、ひもで締めてボトルに入れ、キャップで閉じる。	24ヵ月	24ヵ月で含量の低下傾向が認められた。
加速試験	25±2	60±5	暗所		6ヵ月	変化なし
苛酷試験	40±2	なりゆき	暗所		3ヵ月	変化なし
	25±2	なりゆき	D65ランプ	120万 lux・hr	水分量は多くなり、含量は約85%に低下した。	

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量 等

3．有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

4．有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

．製剤に関する項目

1．剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状
 - 区別：注射剤（凍結乾燥した塊又は粉末を用時調製）
 - 規格：1バイアル中にストレプトゾシン1gを含有
 - 性状：微黄白色～微黄色の塊又は粉末
- (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等
 - pH：3.5～4.5（本剤 1バイアルを水9.5mLに溶解時）
 - 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（本剤 1バイアルを生理食塩液500mLに溶解時）
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
該当しない

2．製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
 - 1バイアル中に有効成分としてストレプトゾシン 1.0g を含有する。
- (2) 添加物
 - 1バイアル中に添加物として無水クエン酸（pH調整剤）220mg を含有する。
- (3) 電解質の濃度
 - 電解質として、pH調整のため、1バイアル中に無水クエン酸220mgと適量（微量）の水酸化ナトリウムを含む。
- (4) 添付溶解液の組成及び容量
添付溶解液なし
- (5) その他
該当しない

3．注射剤の調製法

- (1) バイアルに、日局生理食塩液 9.5mL を加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液 1mL 中には 100mg のストレプトゾシンを含有する。
- (2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

4．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

- 該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度()	湿度(%RH)	光			
長期保存試験	5 ± 3	なりゆき	暗所	無色透明のガラス製バイアルを正立又は倒立の状態での保存	24ヵ月	変化なし
加速試験	25 ± 2	60 ± 5	暗所		6ヵ月	変化なし
苛酷試験	30 ± 2	65 ± 5	暗所	無色透明のガラス製バイアルを倒立の状態での保存	1ヵ月	変化なし
	25 ± 2	なりゆき	D65ランプ	無色透明のガラス製バイアルを横倒しの状態での保存	120万 lux・hr	類縁物質が増え、含量は約86%に低下した。

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量 等

6. 溶解後の安定性

適用上の注意（添付文書抜粋）

(2) 調製時

- 1) 本剤に日局生理食塩液 9.5mL を加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液 1mL 中には 100mg のストレプトゾシンを含有する。
- 2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

本剤を各種輸液と0.2%及び2.5%濃度に調製し、無色透明のポリプロピレン製ボトルに入れ、室温（25 ± 3）、室内蛍光灯下で24時間まで性状、浸透圧比、pH、類縁物質及びストレプトゾシン残存率を測定した。

生理食塩液は0.2%及び2.5%濃度とも6時間まで変化が認められなかったが、24時間後にはストレプトゾシン残存率がわずかに低下した。

20%マンニトール液は0.2%及び2.5%濃度とも6時間まで変化が認められなかった。2.5%濃度では24時間後に白色の沈殿が認められた。

5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液、乳酸リンゲル液（マルトース添加）、維持液（ソリタ-T3号）は、0.2%及び2.5%濃度とも24時間までほとんど変化が認められなかった。

各種輸液に溶解後の安定性

混合する輸液	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	濃度(%)	温度()	光			
生理食塩液	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	6時間まで変化はないが、24時間では残存率がわずかに低下した。
	2.5					
5%ブドウ糖液	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	
	2.5					
乳酸リンゲル液（ラクテック [®] 注）	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	
	2.5					
乳酸リンゲル液（マルトース添加）（ポタコール [®] 輸液）	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	
	2.5					
維持液（ソリタ [®] -T3号輸液）	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	
	2.5					
20%マンニトール液	0.2	25 ± 3	室内蛍光灯下	無色透明のポリプロピレン製ボトルでの保存	24時間	6時間まで変化はないが、24時間で白色沈殿を生じた。
	2.5					

測定項目：性状、浸透圧比、pH、類縁物質、ストレプトゾシン残存率

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

適用上の注意 (添付文書抜粋)

(4) 配合変化

本剤は下記薬剤と配合すると沈殿が起こることがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。

注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液

本剤と他剤を配合したときの本剤の物理化学的安定性を試験したもので、他剤の物理化学的安定性は検討していない。

配合試験を行った薬剤の中には本剤と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用については各薬剤の添付文書を確認すること。

方法

配合薬剤が注射液の場合は、ザノザー®点滴静注用 1g (本剤) 1バイアルと配合薬剤 1アンプル又は 1バイアルの割合で配合した。配合薬剤が注射用の場合は、注射用水 1mL に溶解後、本剤 1バイアルと混合して配合した。イントロン A 注射用は添付の溶解液で溶解後、マイトマイシン注用 10mg は注射用水 8.3mL で溶解後、本剤 1バイアルと混合し、配合液とした。

各配合液は、室温 (25±2) 室内蛍光灯下で経時的に外観、pH 及び液体クロマトグラフィーによりストレプトゾシンの残存率を検討した。

アドリアシン注用10など12種では、液の色、澄明性の変化、懸濁、沈殿を認めず、pH及び残存率等の低下も認めなかった。

5-FU注250では配合直後より気泡が発生し、経時的な残存率の低下が認められた。

プリンペラン注射液10mgでは、配合3時間後に液の色に変化が認められたが、pH及び残存率に変化は認められなかった。

水溶性プレドニン10mg及びラシックス注20mgでは、配合直後から白色の沈殿が認められた。

各種薬剤との配合変化

配合薬剤名	一般名	試験項目	時間				
			配合直後	1時間	3時間	6時間	6時間(遮光)
アドリアシン®注用10	ドキシソルピシン塩酸塩	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.0	99.9	100.0	100.2
5-FU注250 協和	フルオロウラシル	外観	微黄色澄明 (気泡あり)	微黄色澄明 (気泡あり)	微黄色澄明 (気泡あり)	無色澄明	無色澄明
		pH	7.6	7.7	7.7	7.7	7.7
		残存率(%)	100.0	77.2	45.8	20.5	20.5
マイトマイシン注用 10mg	マイトマイシンC	外観	赤みを帯びた 青色澄明	赤みを帯びた 青色澄明	赤みを帯びた 青色澄明	赤みを帯びた 青色澄明	赤みを帯びた 青色澄明
		pH	3.7	3.8	3.8	3.7	3.8
		残存率(%)	100.0	100.0	100.2	100.3	100.3
イントロン®A注射用 300	インターフェロン -2b	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.2	99.7	99.6	99.9
カイトリル®注3mg	グラニセトロン塩酸塩	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.8	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.9	100.3	99.8	100.1
ゾフラン®注4	オンダンセトロン塩酸塩水和物	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	99.9	99.6	99.8	99.6
セロトーン®静注液 10mg	アザセトロン塩酸塩	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	99.9	99.9	100.2	99.7
ナゼア®注射液0.3mg	ラモセトロン塩酸塩	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.3	100.2	100.0	100.0
アロキシ®静注0.75mg	パロノセトロン塩酸塩	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
		残存率(%)	100.0	100.3	100.5	99.9	100.2
デカドロン®注射液 3.3mg	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
		残存率(%)	100.0	100.5	100.5	100.3	100.4
リンデロン®注 4mg(0.4%)	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.2	100.1	100.1	100.1
水溶性プレドニン® 10mg	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	外観	微黄色 (白色沈殿あり)	微黄色 (白色沈殿あり)	微黄色 (白色沈殿あり)	微黄色 (白色沈殿あり)	微黄色 (白色沈殿あり)
		pH	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.2	100.4	99.9	100.5

配合薬剤名	一般名	試験項目	時間				
			配合直後	1時間	3時間	6時間	6時間(遮光)
プリンペラン®注射液 10mg	塩酸メトロプロラミド	外観	黄色澄明	黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	99.9	100.1	100.4	100.1
ラシックス®注20mg	フロセミド	外観	白色の懸濁液 (白色沈殿あり)	白色の懸濁液 (白色沈殿あり)	白色の懸濁液 (白色沈殿あり)	白色の懸濁液 (白色沈殿あり)	白色の懸濁液 (白色沈殿あり)
		pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
		残存率(%)	100.0	99.7	99.7	99.9	99.9
ザンタック®注射液 100mg	ラニチジン塩酸塩	外観	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明	赤みを帯びた黄色澄明
		pH	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
		残存率(%)	100.0	99.9	100.2	100.2	100.4
10mg レスミン注射液	ジフェンヒドラミン塩酸塩	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
		残存率(%)	100.0	100.0	100.0	100.1	100.4

保存条件：室温（25±2℃） 室内蛍光灯下

< 参考 > 海外における配合変化に関する報告

Piperacillin sodium40mg/mL・Tazobactam5mg/mL(国内での製品名はゾシン点滴静注用)の5% Dextrose 溶液5mLにStreptozocin40mg/mLを5mL混合し、無色透明のガラス瓶を用いて室温（平均22℃）蛍光灯下に保存。

1時間以内に微粒子がみられ、粒子は時間経過とともに増え続ける。

L.A.Trissel, et al. : Am J Hosp Pharm. 1994 ; 51(Mar 1) : 672-678.

Aztreonam (国内販売名はアザクタム注射用) 40mg/mLの5% dextrose溶液5mLにStreptozocin40mg/mLを5mL混合し、無色透明のガラス瓶を用いて室温（平均23℃）蛍光灯下に保存。

4時間の観察期間中、変化なし。

L.A.Trissel, et al. : Am J Hosp Pharm. 1995 ; 52(May 15) : 1086-1090.

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある主な類縁物質は、脱ニトロソ体の類縁物質である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

・治療に関する項目

1. 効能又は効果

膵・消化管神経内分泌腫瘍

(解説)

神経内分泌腫瘍(以下、「NET」)の分類は、従来原発臓器別に記載され、統一性はなかったが、2010年のWHO分類で増殖能に基づき膵・消化管NETが統一して分類され、膵臓と消化管に発生するNET全体を総称するようになった。これを受けて国内の膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン⁹⁾もWHOと同様に分類され、この病理組織学的分類に基づいて治療することが極めて重要であるとされている。

また、膵NET及び消化管NETの生物学的悪性度は類似しており、治療法もおおむね重複していることから、本剤の効能・効果は、上述の分類に加え、国内第 / 相試験成績¹⁰⁾、外国の効能・効果、国際的教科書^{2,3)}及び各種ガイドライン⁴⁻⁸⁾などを参考に設定した。

- (1) 本剤はグルコーストランスポーター2(以下、「GLUT2」)を介して細胞内に取り込まれ、殺細胞効果を発揮すると考えられている。ヒトにおいて、GLUT2は膵臓、肝臓、小腸、腎臓に多く発現しており、膵・消化管NETに対する有効性が期待できる。
- (2) 外国における複数の無作為化臨床試験^{1,11,18-22)}で膵・消化管NETに対する、本剤の有効性が確認されている。
- (3) 国際的教科書及び外国の各種ガイドラインで、本剤は、膵・消化管NETに対する標準的治療薬の一つとして位置づけられている。
- (4) 米国では膵島細胞癌(現在の疾患名:膵神経内分泌腫瘍)、フランスでは膵島細胞癌及びカルチノイド(現在の疾患名:神経内分泌腫瘍)の効能・効果を取得している。
- (5) 国内第 / 相試験では、2010年のWHO分類でNET G1及び / 又はNET G2に分類される切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管NETに対し、本剤の奏効率は9.5%(2/21例)、病勢コントロール率は100%(21/21例)であり、本剤の腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果が認められた。

以上のことから本剤は、膵・消化管NETに対する有効性が期待できると考え、効能・効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定した。

《効能・効果に関連する使用上の注意》

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

膵・消化管神経内分泌腫瘍(以下、「膵・消化管NET」)の切除の適否や分化度については、患者の病理組織型等の情報に基づいて治療方法を選択するという治療方針が確立していること、及び本剤はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを踏まえ、本剤の投与対象が適切に選択されるように注意した。ただし、国内第 / 相試験において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率の95%信頼区間の下限値は閾値奏効率を下回ったこと、及び消化管NET患者では奏効率が認められなかったことから、当該内容について添付文書の臨床成績の項で情報提供することにした。

2. 用法及び用量

下記用法・用量のいずれかを選択する。

1. 5日間連日投与方法:

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m²(体表面積)を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

2. 1週間間隔投与方法

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m²(体表面積)を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m²(体表面積)を超えないこと。

(解説)

国内第 / 相試験成績¹⁰⁾を基本に、欧米において既に承認されている用法・用量及び国内使用実態調査結果を参考に設定した。

(1) 用法について

- 1) 本剤の用法は、5日間連日投与方法と1週間間隔投与方法がある。両投与方法が、外国の各種ガイドライン⁴⁻⁶⁾、教科書^{2,3)}などで推奨され、外国の承認用法になっている。
- 2) 国内第 / 相試験の最良総合効果は、5日間連日投与方法では奏効率が6.7%(1/15例)、病勢コントロール率が100%(15/15例)で、1週間間隔投与方法でも奏効率が16.7%(1/6例)、病勢コントロール率が100%(6/6例)であり、いずれの用法においても奏効例を認め有効性は同様であった。一方、副作用の発現率は両投与方法とも100%であり、発現した有害事象の種類、重症度についても両投与方法に特段の差はなかった。

以上より5日間連日投与方法と1週間間隔投与方法で有効性と安全性に差はなく、また、両投与方法を設定することにより、ライフパターンに応じて投与方法が選択できることは、患者にとって有益であると考えられ、本剤の用法として5日間連日投与方法と1週間間隔投与方法の二つの投与方法を設定した。

(2) 用量について

- 1) 外国臨床文献の投与量は、5日間連日投与方法で1回500mg/m²(体表面積、以下同様)、1週間間隔投与方法で開始量1,000mg/m²、その後1回1,500mg/m²まで増量の報告^{1,11,18-22)}が多く、外国の各種ガイドラインあるいは教科書などではこれらの用量が推奨されている。
- 2) 外国の承認用量は、5日間連日投与方法で1回500mg/m²、1週間間隔投与方法で開始用量1,000mg/m²、薬効及び忍容性を考慮の上1回1,500mg/m²までの増量がそれぞれ認められている。
- 3) 国内第 / 相試験では、5日間連日投与方法が1回500mg/m²、1週間間隔投与方法が1回1,000~1,500mg/m²であり、それぞれの最良総合効果と安全性は、用法の設定根拠で述べたとおり。1週間間隔投与方法の7例中3例が1回1,000~1,500mg/m²に増量したが、有害事象の増加、重症化はみられなかった。

以上のことから本剤の用量は、外国の各種ガイドラインや教科書で推奨され、外国での承認用量であること、並びに国内第 / 相試験で腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果を認め、安全性も良好であった「5日間連日投与方法の1回500mg/m²」及び「1週間間隔投与方法の開始用量1,000mg/m²後、患者の状態により適宜増減する1,500mg/m²までの増量可能な用量」の二つの投与用量を設定した。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても1回量を30分~2時間かけて点滴静脈内投与すること。

(解説)

1. 国内第 / 相試験¹⁰⁾では、プレメディケーションとして腎毒性の発現を予防するために十分な輸液によるハイドレーションを行った。その結果、軽度又は中等度の尿蛋白、血中クレアチニン増加を認めたが重篤な腎毒性の発現はみられなかった。十分に水分を補給することにより腎及び尿における本剤及びその代謝物の濃度を下げ、尿細管上皮に対する腎毒性のリスクを減らすことが推奨される³⁻⁶⁾。本剤投与中は、尿量確保に注意して、必要に応じてマンニトール、フロセミド等の利尿剤を投与することも考慮する。ただし、同じ静注ラインでフロセミド注射液と同時注入は避けること〔本剤はフロセミド注射液と配合すると沈殿が起こることがある。安全性(使用上の注意等)に関する項目14.「適用上の注意」の項参照〕。
2. 国内第 / 相試験における実際の1回の投与時間〔平均値41.7分(最小値24.0分~最大値135.0分)〕は、おおむね30分間であった。一方、実際の臨床使用に際しては1,000mLの補液を注入するには2時間程度を要するであろうと想定した。
国内第 / 相試験では、本剤の投与時間は30分~2時間と設定されており、本剤を2時間以上かけて投与した際の安全性は不明であることから、本剤の投与時間の上限の目安が2時間であることを注意喚起するため、本剤の投与時間について、いずれの投与量においても、1回量を30分~2時間かけて点滴静脈内投与することを設定した。

国内第 / 相試験でのプレメディケーション

- (1) 本剤投与前、600mLの電解質輸液を2時間30分かけて点滴静脈内投与する。
- (2) 本剤投与时、本剤の生理食塩液溶解液全量を100mLの電解質輸液に混和し、30分~2時間かけて点滴静脈内投与する。
- (3) 本剤投与終了後、250mLの電解質輸液を1時間かけて点滴静脈内投与する。

- (4) 本剤投与期間中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミド等の利尿剤を投与する。ただし、同じ静注ラインでフロセミド注射液と同時注入は避けること。〔「適用上の注意」の項参照〕

《用法・用量に関連する使用上の注意》

3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

<休薬基準>

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^注 の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、-GTPを除く）	Grade 3 ^注 の場合、Grade 2 ^注 以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^注 の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、-GTPを除く）	Grade 3 ^注 の場合、Grade 2 ^注 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
AST及びALT上昇	施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dLを超える場合、30mg/dL以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 ^注 の場合、Grade 2 ^注 以下に回復するまで休薬する。

<減量基準>

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階（250mg/m²）ずつ減量すること。ただし、750mg/m²未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^注
血小板数減少	5万/mm ³ 未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、-GTPを除く）	Grade 3 ^注
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合

<中止基準>

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^注 が発現した場合 2) Grade 3 ^注 の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3 ^注 以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm ³ 未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm ³ 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、-GTPを除く）	Grade 4 ^注
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm ³ 未満になった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^注 が発現した場合 2) Grade 3 ^注 の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade 3 ^注 以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度5万/mm ³ 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、-GTPを除く）	Grade 4 ^注
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

<増量基準>

1週間間隔投与法において、1回1,000mg/m²で投与を開始し、12週目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m²に増量することができる。さらに18週目までの忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m²まで増量することができる。

注：GradeはCTCAE ver. 4.0に準じる。

（解説）

3. 国内第 / 相試験¹⁰⁾では、あらかじめ規定した休薬、減量、中止及び増量基準に従い、休薬、減量、中止及び増量を実施した。その結果、腎障害、骨髄抑制、耐糖能異常及び肝障害に関連する重篤な副作用の発現がみられなかったことより、同一基準を設定した。
なお、以下では、5日間連日投与法を Daily 投与、1週間間隔投与法を Weekly 投与と略す。

1) 休薬、減量及び中止基準

休薬基準については、Daily 投与、Weekly 投与ごとに基準を設けた。

Daily 投与では外国と同様に減量を行わないこととした。

国内第 / 相試験において、22例中8例（36.3%）が42日を1サイクルとして4サイクル実施した本試験を完了する前に休薬し、減量が許容された Weekly 投与の7例中2例（28.6%）が減量した。休薬、中止及び減量のタイミングは個々の症例で異なっており、規定の休薬スケジュールを設けるよりも、個々の症例の忍容性に応じて休薬、中止あるいは減量することが適切と考えられた。

2) 増量基準

Daily 投与では外国と同様に増量を行わないこととした。

Weekly 投与では、1回 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) 投与で開始し、忍容性が良好でかつ効果が不十分な症例に対しては、段階的に $250\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) ずつ漸増し、 $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) まで増量可能とした。

国内第 / 相試験で Weekly 投与の 7 例中 3 例が上限として設定した $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) まで増量された。1 例は第 4 サイクルで $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) に増量したが Grade 1 の悪心、動悸、上腹部痛が発現、以降 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) に減量、投与を継続した。本例はいずれの時点においても効果判定は安定 (SD) であった。他の 2 例は、各サイクルで何らかの有害事象が発現したが、 $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) で投与を継続した。このうち 1 例は第 3 サイクルより奏効 (PR) と判定されたが、終了時進行 (PD) となった。他の 1 例は Non-CR/non-PD であった。

増量された症例数は少ないが、少なくとも本剤の増量により有害事象の発現が増える又は重症化する等の一定の傾向は認めなかった。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内第 / 相試験を評価資料とし、米国、フランスの承認申請時に添付された公表論文（参考資料）及び海外承認申請後の公表論文（参考資料）並びに本剤の国内使用実態調査結果（レトロスペクティブ試験）の学会報告（参考資料）で構成した。

臨床データパッケージ

資料区分	試験名	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数	対象疾患 ⁵
評価資料	国内第 / 相試験 ¹⁰⁾	臨床薬理 非盲検、 非対照	有効性 安全性 PK	Daily 投与 ¹ STZ 500mg/m ² (体表面積) / 日	15	進行性 (切除 不能又は転移 性) 膵・消化 管 NET
				Weekly 投与 ² STZ 1,000mg/m ² (体表面積) / 週で開 始し、最大 1,500mg/m ² (体表面積) / 週まで増量		
参考資料	Adolphe 1975 ¹²⁾	臨床薬理 非盲検、 非対照	PK	STZ の [¹⁴ C]、 [³ H] 標識体及び非標識体	15	進行固形癌
	Sadoff 1970 ¹³⁾	非盲検、 非対照	腎毒性	Weekly 投与 ² STZ 2,000mg/m ² (体表面積) / 週等	18	進行固形癌
	Moertel 1971 ¹⁴⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性 糖尿病誘発	Daily 投与 ¹ STZ 500、750、1,000 又は 1,500mg/m ² (体表面積) / 日	22	進行消化器癌
				Weekly 投与 ² STZ 1,000mg/m ² (体表面積) / 週	16	
	Strolinsky 1972 ¹⁵⁾	非盲検、 非対照	有効性 安全性	Weekly 投与 ² STZ 1,000 又は 2,000mg/m ² (体表面 積) / 週	53	進行固形癌
	Broder 1973 ^{16,17)}	レトロスペ クティブ	有効性 安全性	STZ 600 ~ 1,000mg/m ² (体表面積) 静脈 内又は動脈内投与、主に Weekly 投与 ²	52	転移性 膵島細胞癌
	Moertel 1980 ¹⁸⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³	43	進行性 膵島細胞癌
				STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日	41	
	Moertel 1992 ¹⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³ + DOX 50mg/m ² (体表面積)	38	進行性 膵島細胞癌
				STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日 クロロゾトシン 150mg/m ² (体表面積)	34 (33)	
	Moertel 1979 ¹⁹⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³ + CPA 1,000mg/m ² (体表面積)	47	転移性カルチ ノイド腫瘍
				STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日	42	
	Engstrom 1984 ²⁰⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日 DOX 60mg/m ² (体表面積)	104 (91)	転移性カルチ ノイド腫瘍
	Bukowski 1987 ²¹⁾	非盲検、 非対照	有効性 安全性	心疾患の既往あり STZ 400 又は 600mg/m ² (体表面積) を 1 及び 8 日目に静脈内投与 心疾患の既往なし STZ 200 又は 400mg/m ² (体表面積) を 1 及び 8 日目に静脈内投与	65	転移性カルチ ノイド腫瘍
Sun 2005 ²²⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日 DOX 40mg/m ² (体表面積) + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日	78 (85)	進行性カルチ ノイド腫瘍	
Dahan 2009 ¹¹⁾	非盲検、 無作為化	有効性 安全性	STZ ³ + 5-FU 400mg/m ² (体表面積) / 日 IFN	32 (32)	進行性カルチ ノイド腫瘍	
青木 2011 ²³⁾	レトロスペ クティブ	有効性 安全性	Daily 投与 ¹ 又は Weekly 投与 ⁴ (おお むね外国の添付文書に記載の用法・用 量)	54	転移性 膵 消化管 NET	

STZ : ストレプトゾシン、5-FU : フルオロウラシル、DOX : ドキソルピシン、CPA : シクロホスファミド、
IFN : インターフェロン

1 : 各サイクルの Day1 ~ 5 に 5 日間連日静脈内投与

2 : 週 1 回静脈内投与

3 : Daily 投与、本剤 500mg/m² (体表面積) / 日投与

(1 サイクル 6 週間、ただし、Engstrom 1984 試験及び Sun 2005 試験は 1 サイクル 10 週間)

4 : 主に 1,000mg/body/週、又は 1,000mg/body/2 週投与

5 : 一部旧疾患名での記載あり

(2) 臨床効果

1) 国内第 / 相試験¹⁰⁾

切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍(膵・消化管 NET)患者を対象とし、ストレプトゾシンを連日静脈内投与(Daily 投与)と週1回静脈内投与(Weekly 投与)する第I/相・非盲検・非対照・多施設共同試験を行った。

Daily 投与群には15例が組み込まれ、1日1回500mg/m²(体表面積)を30分~2時間かけて静脈内点滴投与した。5日間連続で投与し、これを6週間ごとに繰り返した。1サイクルを6週とし、計4サイクル投与した。なお、投与量の増減は行わなかった。Weekly 投与群には7例が組み込まれ、原則として1週間ごとに1日1回1,000mg/m²(体表面積)を30分~2時間かけて静脈内点滴投与した。原則として臨床効果及び安全性を考慮しながら、1回投与量を投与開始第13週目に1,250mg/m²(体表面積)に、投与開始第19週目に1,500mg/m²(体表面積)に増量することとした。なお、減量基準において減量が必要になった場合、最低投与量は750mg/m²(体表面積)とした。便宜上6週間を1サイクルとして取り扱うこととし、計4サイクル実施することとした。

有効性評価は、ストレプトゾシンの有効性を客観的に評価するため、固形がんの薬効評価として広く認知されているRECISTガイドライン(ver1.1)²⁴⁾による評価とした。また、安全性評価は、抗がん剤の有害事象判定規準として広く用いられているCTCAE Ver.4.0-JCOGによる評価とした。

Full Analysis Set (FAS)では、最良総合効果でComplete Response (CR)が確認された被験者はいなかった。Partial Response (PR)が9.1%(2/22例)、Stable Disease (SD)が77.3%(17/22例)及びNon-CR/Non-PDが9.1%(2/22例)であった。Progressive Disease (PD)は認められず、Not Evaluable (NE)は4.5%(1/22例)であった。これらの成績を投与方法別で見ると、Daily 投与及びWeekly 投与では、PRが6.7%(1/15例)及び14.3%(1/7例)、SDが86.7%(13/15例)及び57.1%(4/7例)、Non-CR/Non-PDが6.7%(1/15例)及び14.3%(1/7例)であった。また、Weekly 投与で増量した3例の最良総合効果は、PR、Non-CR/Non-PD及びSDが各1例であった。

疾患分類別にみたFASの最良総合効果では、膵NETはPRが13.3%(2/15例)、SDが80.0%(12/15例)及びNon-CR/Non-PDが6.7%(1/15例)であった。Daily 投与及びWeekly 投与では、PRが11.1%(1/9例)及び16.7%(1/6例)、SDが88.9%(8/9例)及び66.7%(4/6例)、Non-CR/Non-PDが0%及び16.7%(1/6例)であった。なお、Daily 投与の2例は、最良総合効果がSDであったが、治験終了時に総合評価がPRとなった。

消化管NETはDaily 投与4例のみで、すべてSD[100.0%(4/4例)]であった。

膵NET/消化管NETもDaily 投与2例のみで、SD及びNon-CR/Non-PDのいずれも50.0%(1/2例)であった。

原発巣不明は、Weekly 投与1例のみであり、NE[100.0%(1/1例)]であった。

奏効率は9.5%(2/21例)であり、Daily 投与及びWeekly 投与ではそれぞれ6.7%(1/15例)及び16.7%(1/6例)であった。病勢コントロール率は100%(21/21例)であった。

FASは22例であったが、腫瘍縮小効果を評価できない1例が含まれたため、解析計画書の規定どおり当該被験者を奏効率の解析から除外した。

最良総合効果、奏効率及び病勢コントロール率 (Full Analysis Set)

最良総合効果

	CR	PR	SD	Non-CR/Non-PD	PD	NE	計
Daily	0 (0.0)	1 (6.7)	13 (86.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	15
Weekly	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (57.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	7
全体	0 (0.0)	2 (9.1)	17 (77.3)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	22

例数 (%)

奏効率 (分母に NE を含めない)

	奏効率	両側 95%信頼区間
Daily	1 (6.7)	0.2 ~ 31.9
Weekly	1 (16.7)	0.4 ~ 64.1
全体	2 (9.5)	1.2 ~ 30.4

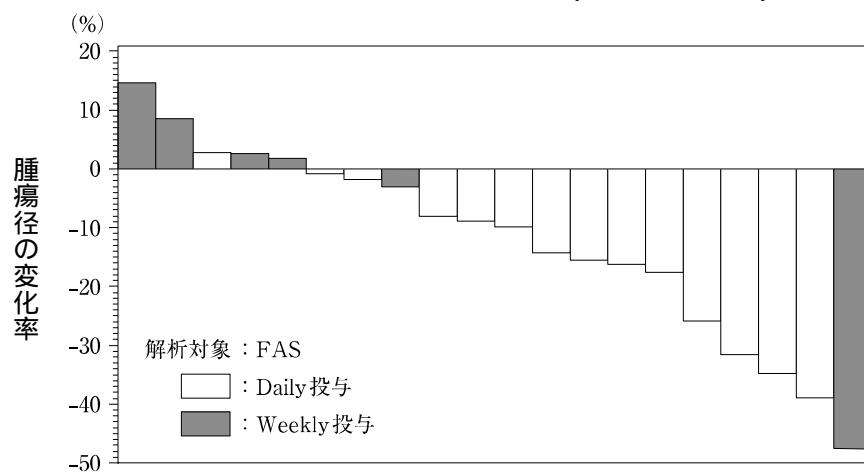
例数 (%)

病勢コントロール率 (分母に NE を含めない)

	病勢 コントロール率	両側 95%信頼区間
Daily	15 (100.0)	81.9 ~ 100.0
Weekly	6 (100.0)	60.7 ~ 100.0
全体	21 (100.0)	86.7 ~ 100.0

例数 (%)

標的病変の最大の腫瘍縮小割合 (Water Fall 図)



2) 国内外における臨床報告（参考）

腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果

国内第Ⅰ相試験の客観的腫瘍縮小効果は、固形がんの薬効評価として広く認知されている RECIST ガイドライン（ver1.1）²⁴⁾による腫瘍縮小効果を用いて判定した。一方、今回引用した国内外の公表論文では奏効の判定にホルモン、腫瘍マーカー等の生化学的所見を加味した評価あるいは腫瘍縮小効果のみの評価が混在していたことから、RECIST とは同一の判定規準ではないが、奏効判定を腫瘍縮小効果のみで行っている論文における、国内外の膵・消化管 NET に対する本剤の有効性を下表に示す。

本剤単独投与による国内第Ⅰ相試験では、膵・消化管 NET に対する奏効率が 9.5%（95%信頼区間 1.2～30.4%）、病勢コントロール率は 100%（95%信頼区間 86.7～100.0%）と腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果が確認された。一方、国内外の臨床試験論文における膵・消化管 NET に対する奏効率は、本剤単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法で 26.1%、病勢コントロール率は 45.7%であり²³⁾、疾患別に報告されている論文では、本剤単独投与での奏効率は膵 NET が 50～63%、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤の併用療法（本剤との併用療法）での奏効率は消化管 NET が 3～24%であった。

公表論文間で奏効率に大きな差異がある点について、国際的教科書では、試験の実施時期により腫瘍縮小効果の判定基準に差異があることが要因の一つと考えられると記載されている²⁾。奏効率の差異について大きな議論となっていたことから、Kouvaraki ら²⁵⁾は大規模なレトロスペクティブ研究を行ない、進行性、転移性の膵 NET 患者 84 例を対象に本剤＋5-FU＋DOX 投与の腫瘍縮小効果を RECIST により評価した結果、奏効率は 39%であったと記載している。

公表論文での比較は上述のとおりであるが、少なくとも、本剤投与によって、国内外ともに完全奏功（CR）及び部分奏功（PR）の症例がみられるなど、膵・消化管 NET 患者に対し腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果が得られており、本剤は当該腫瘍治療の選択肢の一つとして位置付けられる薬剤であると考えられる。

膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する腫瘍縮小効果

対象	試験名 試験デザイン	投与薬剤	効果判定（例数）			奏効率 ¹ （%）	病勢コントロール率 ² （%）	備考
			CR	PR	SD			
膵・消化管 NET	国内第Ⅰ相試験 ¹⁰⁾ 非盲検、非対照	STZ 単独	0	2	13 ³	9.5 (2/21 例) 95% CI: 1.2～30.4	100 (21/21 例) 95% CI: 86.7～100.0	-
	青木 2011 ²³⁾ レトロスペクティブ	STZ 単独投与又は 他の抗腫瘍剤との 併用	-	-	-	26.1	45.7	-
膵 NET	Broder 1973 ¹⁷⁾ 非盲検、非対照	STZ 単独	機能的腫瘍			50 (15/30 例)	-	-
			非機能的腫瘍			63 (5/8 例)		
消化管 NET	Moertel 1979 ^{4 19)} 非盲検、無作為化	STZ＋CPA	3	7	14	24 (10/42 例)	57 (24/42 例)	奏効率：NS
		STZ＋5-FU	3	5	17	21 (8/38 例)	66 (25/38 例)	
	Sun 2005 ^{4 22)} 非盲検、無作為化	STZ＋5-FU	0	12	12	15 (12/78 例)	31 (24/78 例)	奏効率：NS
		DOX＋5-FU	2	9	13	13 (11/85 例)	28 (24/85 例)	
	Dahan 2009 ^{4 11)} 非盲検、無作為化	STZ＋5-FU	0	1	18	3 (1/32 例)	59 (19/32 例)	奏効率：NS
		IFN 単独	0	3	20	9 (3/32 例)	72 (23/32 例)	

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定

STZ：ストレプトゾシン、5-FU：フルオロウラシル、DOX：ドキソルビシン、CPA：シクロホスファミド、IFN：インターフェロン

1：CR＋PR

2：CR＋PR＋SD

3：Non-CR/Non-PD を含む

4：一部消化管以外の原発例を含む

無増悪生存期間、全生存期間

国内第 / 相試験では、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の検討は行っていないが、参考までに国内外公表論文のPFS及びOSの中央値を下表に示す。

1992年以前に報告された論文では、PFSとしての記載はなく、進行までの期間又は奏効期間としており、これらもPFSとして扱った。

膵NETを対象にした無作為化試験¹⁾による本剤+DOX併用群、本剤+5-FU併用群、CLZ単独群の比較では、PFSがそれぞれ18ヵ月、14ヵ月及び17ヵ月であった。OSの評価では、本剤+DOX併用群が他の2群に比べ有意に長かった。また、同様に消化管NETを対象とした本剤+5-FU併用群とDOX+5-FU併用群の比較²⁾ではPFSは両群間に差はなかったが、OSは本剤+5-FU併用群24.3ヵ月、DOX+5-FU併用群15.7ヵ月と本剤+5-FU併用群で有意に長かった。

このように国内外の公表論文では本剤投与によりOSの延長が認められている。

膵・消化管神経内分泌腫瘍における生存期間中央値

疾患	試験名 試験デザイン	投与薬剤	PFS (月)	OS (月)	備考
膵・消化管NET	青木 2011 ²³⁾ レトロスペクティブ	STZ 単独又は他の抗腫瘍剤との併用	10.7	38.7	-
膵NET	Broder 1973 ¹⁷⁾ レトロスペクティブ	機能性	-	25.0 (751日)	-
		非機能性	-	34.4 (1033日)	
	Moertel 1980 ¹⁸⁾ 非盲検、無作為化	STZ 単独	17 ¹⁾	16.5 (1.4年)	PFS : NS OS : NS
		STZ + 5-FU	17 ¹⁾	26.0 (2.2年)	
	Moertel 1992 ¹⁾ 非盲検、無作為化	STZ + DOX	18 ²⁾	26.4 (2.2年)	OS: vs : P<0.03 vs : P<0.004
		STZ + 5-FU	14 ²⁾	16.8 (1.4年)	
CLZ 単独	17 ²⁾	18.0 (1.5年)			
消化管NET	Moertel 1979 ^{4 19)} 非盲検、無作為化	STZ + CPA	-	12.5	OS : NS
		STZ + 5-FU	-	11.2	
	Engstrom 1984 ^{4 20)} 非盲検、無作為化	STZ + 5-FU	7.8 (31週)	16.0 (64週)	OS : P<0.25
		DOX 単独	6.5 (26週)	12.0 (48週)	
	Bukowski 1987 ^{4 21)} 非盲検、非無作為化	心疾患の既往あり FC-S : STZ+5-FU+CPA	-	7.6	-
		心疾患の既往なし FAC-S : STZ+5-FU+DOX+CPA	-	12.9	
	Sun 2005 ^{4 22)} 非盲検、無作為化	STZ + 5-FU	5.3	24.3	OS : P=0.0267 PFS : NS
		DOX + 5-FU	4.5	15.7	
	Dahan 2009 ^{4 11)} 非盲検、無作為化	STZ + 5-FU	5.5	30.4	OS : NS
		IFN 単独	14.1	44.3	

STZ : ストレプトゾシン、5-FU : フルオロウラシル、DOX : ドキソルピシン、CLZ : クロロゾトシン、CPA : シクロホスファミド、

IFN : インターフェロン

PFS : 無増悪生存期間、OS : 全生存期間

NS : 有意差なし

1 : Time to progression

2 : Duration of regression

3 : Response duration

4 : 一部消化管以外の原発例を含む

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 / 相試験における薬物動態¹⁰⁾

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管NET）患者に対するDaily投与（15例）並びにWeekly投与（7例）における薬物動態の検討を行った。

ストレプトゾシンの血漿中濃度推移

Daily投与（本剤1日1回500mg/m²を5日間連日投与）及びWeekly投与（本剤1,000、1,250及び1,500mg/m²を週1回投与）したときのストレプトゾシンの血漿中濃度は、いずれの投与方法においても、投与終了直前が最も高くなり、投与終了後1.5時間までに急激に減少し、投与終了後3時間以降は一定に推移していた。Weekly投与では投与終了直前の最高血漿中ストレプトゾシン濃度は、投与量の増量に伴い増加が認められた。

薬物動態パラメータ

ストレプトゾシンの血漿中からの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、0.546～0.665hr（32～40分）であった。Daily投与は、1日1回500mg/m²を5日間連日投与したことから本剤反復投与時の、またWeekly投与では1,000mg/m²～1,500mg/m²まで増量が可能であったことから本剤増量時の、それぞれ薬物動態パラメータへの影響が検討された。

本剤の反復投与では、投与5日目のPKパラメータは、投与1日目と同程度であり、一方、増量により C_{max} に僅かな増加がみられたが、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-} は同程度であったことから、反復投与、増量による薬物動態パラメータへの影響はみられなかった。

2) 進行癌患者を対象とした薬物動態試験（外国人データ）¹²⁾

進行癌患者を対象に15例中3例に³H-ストレプトゾシンを、5例に³H-ストレプトゾシン及び¹⁴C-ストレプトゾシンの両方を、1例に¹⁴C-ストレプトゾシンを各々非標識ストレプトゾシンと混合し、残る6例には非標識ストレプトゾシンのみをそれぞれ1,500mg/m²（体表面積）急速静脈内投与し、本剤の薬物動態が検討された。（¹⁴C-ストレプトゾシン及び³H-ストレプトゾシンの投与量：各々100μCi及び270μCi）

分布

ストレプトゾシンの未変化体は速やかに血漿中から消失し（初期相半減期：5分、終末相半減期：35分）投与後3時間で血漿中に認めなかった。

脳脊髄液中¹⁴C濃度は3例で測定され、投与後1時間で血漿中濃度のほぼ1/3、投与後2時間では血漿中濃度と同程度であった。一方、脳脊髄液中³Hは投与後2時間まで検出されなかった。

排泄

標識ストレプトゾシンを投与した9例の¹⁴C及び³Hの投与終了後4時間までの累積尿中排泄率は、総投与量の20%～30%であったが、未変化体の排泄率は10%未満であった。総投与量のごくわずか（1%未満）の¹⁴C及び³Hが糞中に排泄され、約5%の¹⁴Cが呼気中に排泄された。

[本剤の効能・効果は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」、用法・用量は「点滴静脈内投与」である。]

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
該当資料なし
- 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
使用成績調査（全例調査）

．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

ニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{26,27)}

ストレプトゾシンはニトロソウレア系薬剤であり、グルコーストランスポーターを介し細胞に取り込まれた後、DNAをアルキル化し、DNAの合成を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) DNA合成に対する作用 (ラット、*in vitro*)

[¹⁴C]標識したストレプトゾシンがラットに単回静脈内投与され、肝臓、腎臓、小腸、脳及び膵臓における本剤によるDNAのアルキル化(メチル化)が液体シンチレーションカウンターにより検討された。

その結果、肝臓、腎臓、小腸及び膵臓において、ストレプトゾシンによるDNAのアルキル化が認められた²⁸⁾。

また、マウスリンパ性白血病由来L1210細胞株を用いて、DNA、RNA及びタンパク質の合成に対するストレプトゾシンの阻害作用が、[³H]標識したチミジン、アデノシン及びウリジン並びに[¹⁴C]標識したリシンを用いてそれぞれ検討された。その結果、RNA、タンパク質よりもDNA合成を強く阻害した²⁹⁾。

2) 細胞周期に対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

マウス骨格筋芽細胞由来C₂C₁₂細胞株を用いて、ストレプトゾシンの細胞周期に対する作用がフローサイトメトリーにより検討された。

その結果、ストレプトゾシンによりG2/M期で細胞周期の停止が認められた。

3) DNA修復酵素に対する作用 (*in vitro*)³¹⁾

ヒト前骨髄性白血病由来HL-60細胞株を用いて、DNA修復酵素であるO⁶-アルキルグアニン-DNAアルキルトランスフェラーゼに対するストレプトゾシンの活性阻害作用が、[³H]標識されたメチル化DNAから除去された³H-メチル基の量を指標に検討された。

その結果、ストレプトゾシンのIC₅₀値は86 μmol/Lであった。

4) 腫瘍細胞に対する作用

膵神経内分泌腫瘍由来細胞 (*in vitro*)³²⁾

放射線照射により生じたラットインスリノーマ細胞及びラットインスリノーマ由来RINm5F細胞株に対するストレプトゾシン8mmol/Lの殺細胞作用が、トリパンブルー染色により検討された。

その結果、各細胞約200個あたりのストレプトゾシン処理による死細胞数の割合(平均値±標準誤差)は、それぞれ53.3±6.7%及び45.8±4.9%(いずれもn=5)であった。

膵神経内分泌腫瘍以外の腫瘍由来細胞

) *In vitro*³¹⁾

HL-60細胞株に対するストレプトゾシンの細胞増殖抑制作用がコロニー形成を指標に検討された。

その結果、ストレプトゾシンのIC₅₀値は300 μmol/Lであった。

) *In vivo*³³⁾

L1210細胞株が腹腔内移植されたマウスに、移植した翌日からストレプトゾシン(50~300mg/kg)が1日1回連日腹腔内、皮下及び経口投与され、生存期間に及ぼすストレプトゾシンの影響が検討された。

その結果、ストレプトゾシン50及び100mg/kg腹腔内及び皮下投与で生存期間の延長が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

．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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁰⁾

点滴静脈内投与終了直前

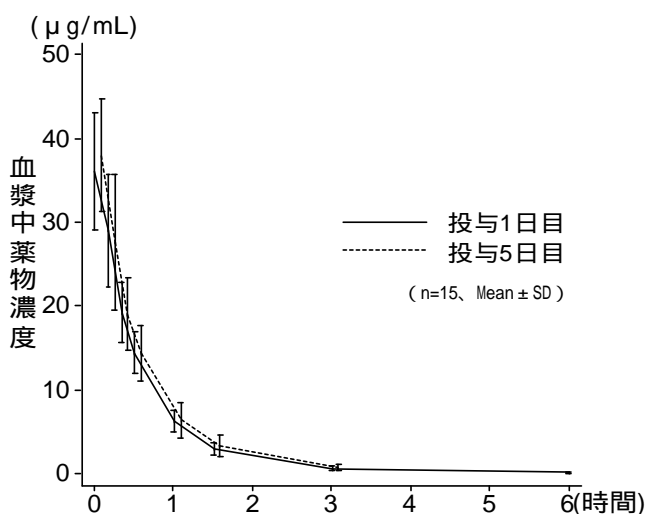
(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁰⁾

1) 5日間連日投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍(膵・消化管NET)患者15例に対して、ストレプトゾシンを1日1回 500mg/m² (体表面積) 5日間連日点滴静脈内投与を行い、投与初日及び5日目に血中濃度測定を行った。

最高血中濃度は点滴静脈内投与終了直前に得られ、初回投与時のC_{max}は36.610 ± 6.824 μg/mL (mean ± SD)、5日目投与時のC_{max}は39.357 ± 8.226 μg/mL (mean ± SD)であった。血中濃度は投与終了後1.5時間までに急激に減少し、投与終了後3時間以降は概ね検出限界未満で推移していた。初回投与時及び5日目における投与時の血中濃度の推移を下図に示す。

5日間連日投与における投与1日目及び5日目における投与時の血中濃度推移



	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
投与1日目	36.610 ± 6.824	31.226 ± 4.955	0.615 ± 0.056
投与5日目	39.357 ± 8.226	33.271 ± 6.863	0.665 ± 0.086

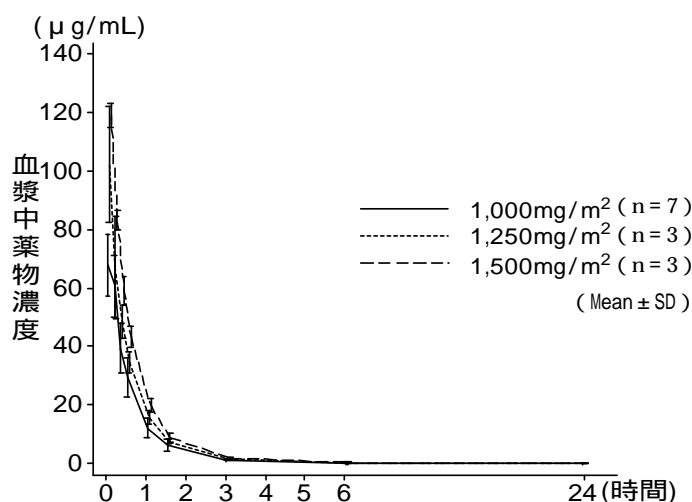
(n=15, Mean ± SD)

2) 1週間間隔投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍(膵・消化管NET)患者7例に対して、6週間を1サイクルとしてストレプトゾシンを週1回1,000mg/m²(体表面積)の点滴静脈内投与を行い、有意な毒性を認めず、増量基準を満たした場合は、投与開始第13週目(第3サイクル初日)に1回投与量を1,250mg/m²(体表面積)に増量、投与開始第19週目(第4サイクル初日)に1回投与量を1,500mg/m²(体表面積)に増量し、第1サイクル、及び第3サイクル、第4サイクル増量後の各初回投与時に血中濃度測定を行った。

最高血中濃度は点滴静脈内投与終了直前に得られ、1,000mg/m²(体表面積)初回投与時のC_{max}は68.394 ± 9.498 µg/mL (mean ± SD; n = 7)、1,250mg/m²(体表面積)初回投与時のC_{max}は102.250 ± 19.968 µg/mL (mean ± SD; n = 3)、1,500mg/m²(体表面積)初回投与時のC_{max}は119.030 ± 4.076 µg/mL (mean ± SD; n = 3)であり、第3及び第4サイクルでは、投与量の増量に伴い投与終了直後の最高血漿中ストレプトゾシン濃度は上昇していた。また、血中濃度は投与終了後1.5時間までに急激に減少し、投与終了後3時間以降は概ね検出限界未満で推移していた。各投与量投与時の血中濃度の推移を下图に示す。

1 週間間隔投与における投与量別の血中濃度推移



	投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
投与1日目	1,000 (n=7)	68.394 ± 9.498	63.383 ± 10.174	0.637 ± 0.046
投与13週目	1,250 (n=3)	102.250 ± 19.968	81.512 ± 11.800	0.604 ± 0.033
投与19週目	1,500 (n=3)	119.030 ± 4.076	97.321 ± 5.393	0.546 ± 0.055

(Mean ± SD)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響 : 該当しない

併用薬の影響 : 「 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁰⁾

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管NET）患者に対するDaily投与時並びにWeekly投与時における投与終了後3時間〔採血ポイント：0分（投与前）、30分（投与終了直前）、投与終了後10、20、30、60、90分、3時間〕までの血漿中ストレプトゾシン濃度を用いて算出した薬物速度論的パラメータは以下のとおりであった。（薬剤投与方法については、p.15「臨床効果」の項参照）

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない（本剤は点滴静注用製剤である）

(4) 消失速度定数

Daily投与： $K_{el} = 1.1366 \pm 0.1142/\text{hr}$ （ $n = 15$ ）

Weekly投与：1,000mg/m²投与時 $K_{el} = 1.0927 \pm 0.0769/\text{hr}$ （ $n = 7$ ）

1,250mg/m²投与時 $K_{el} = 1.1497 \pm 0.0605/\text{hr}$ （ $n = 3$ ）

1,500mg/m²投与時 $K_{el} = 1.2783 \pm 0.1296/\text{hr}$ （ $n = 3$ ）

(5) クリアランス

Daily投与： $CL_{tot} = 26,698.3359 \pm 5,127.7784\text{L}/\text{hr}$ （ $n = 15$ ）

Weekly投与：1,000mg/m²投与時 $CL_{tot} = 26,054.1224 \pm 4,220.9805\text{L}/\text{hr}$ （ $n = 7$ ）

1,250mg/m²投与時 $CL_{tot} = 26,298.2090 \pm 3,463.9501\text{L}/\text{hr}$ （ $n = 3$ ）

1,500mg/m²投与時 $CL_{tot} = 26,030.2348 \pm 409.4419\text{L}/\text{hr}$ （ $n = 3$ ）

(6) 分布容積

Daily投与： $V_z = 23,664.0657 \pm 4,916.1017\text{L}$ （ $n = 15$ ）

Weekly投与：1,000mg/m²投与時 $V_z = 24,004.6804 \pm 4,691.4947\text{L}$ （ $n = 7$ ）

1,250mg/m²投与時 $V_z = 22,997.3754 \pm 4,015.0591\text{L}$ （ $n = 3$ ）

1,500mg/m²投与時 $V_z = 20,491.8733 \pm 1,936.1996\text{L}$ （ $n = 3$ ）

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない（本剤は点滴静注用製剤である）

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性（外国人データ）¹²⁾

進行癌患者3人に¹⁴C標識ストレプトゾシンをストレプトゾシン総量1,500mg/m²（体表面積）で急速静脈内投与した時、全例で脳脊髄液中に¹⁴Cが測定され、ストレプトゾシンの代謝物は、血液・脳関門を通過して髄液中に移行するものと考えられる。

本剤の効能・効果は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」、用法・用量は「点滴静脈内投与」である。

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 生殖発生毒性試験（ラット・ウサギ）

ストレプトゾシンは、動物において胎児毒性及び催奇形性が報告されており、ストレプトゾシンは胎児に移行するものと考えられる。

（「 .2.(3) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性 (外国人データ)¹²⁾

進行癌患者でのストレプトゾシン及びその^[3H]、^[14C]標識代謝物の分布に関する検討において、ストレプトゾシン総量1,500mg/m² (体表面積) を急速静脈内投与した時、脳脊髄液中^[14C]濃度は3例全例で測定され、投与後1時間で血漿中濃度のほぼ1/3、投与後2時間では血漿中濃度と同程度であった。一方、脳脊髄液中^[3H]は投与後2時間まで検出されなかった。

((1)血液 - 脳関門通過性の項参照)

本剤の効能・効果は「腓・消化管神経内分泌腫瘍」、用法・用量は「点滴静脈内投与」である。

(5) その他の組織への移行性

< 参考 > 組織分布 (マウス)³⁴⁾

マウスに^[3'-methyl-14C]-ストレプトゾシンを8.5mg/kg静脈内投与した時、全身オートラジオグラムにおいて、血液中には投与後5分で高い放射能が認められたが、投与後30分には低値となった。膵島は投与後5分で高い放射能が認められ、以後、他組織より低くなることはなかった。投与後4時間及び24時間では、膵島、肝臓、腎臓、唾液腺、ハーダー氏腺、骨髄、消化管粘膜、脾臓、腸内容物及び膀胱に放射能が認められた。膵臓マイクロオートラジオグラムは、膵臓中放射能がほぼ膵島中のみ蓄積されることを示唆した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

本剤の代謝過程については、明確な情報は得られていないが肝臓及び腎臓で代謝されると考えられている。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

< 参考 > 肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響 (ラット)³⁶⁻³⁸⁾

本剤投与により糖尿病を発症した雄性ラットにおいて、種々のシトクロムP450 (以下、「CYP」) 分子種 (1A2、1B1、2A1、2B1、2C6、2C7、2C11、2E1、3A2、4A2及び4A3) 及びUDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 分子種 (1A3、1A9及び2B7) の発現量及び酵素活性が変動することが報告されている。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に代謝物として尿中に排泄される。

(2) 排泄率 (外国人データ)¹²⁾

^[3H]又は^[14C]標識ストレプトゾシン投与例〔ストレプトゾシン総量1,500mg/m² (体表面積) を急速静脈内投与〕において、^[14C]、^[3H]及び未変化体の投与終了後4時間までの累積尿中排泄率は、総投与量の20~30%であったが、未変化体の尿中排泄率は10%未満であった。また、^[14C]及び^[3H]の投与後24時間までの排泄率はそれぞれ27%及び57%であったが、未変化体は総投与量の11%であった。

少なくとも3つの主な代謝物が尿中に確認され、このうち2つは^[3H]のみを含み、1つは^[14C]及び^[3H]を含んでいた。総投与量のごくわずか (1%未満) の^[14C]及び^[3H]が糞中に排泄され、約5%の^[14C]が呼気中に排泄された。

本剤の効能・効果は「腓・消化管神経内分泌腫瘍」、用法・用量は「点滴静脈内投与」である。

(3) 排泄速度

(2) 排泄率の項参照

7. トランスポーターに関する情報

ストレプトゾシンは構造上グルコースを有している。GLUT2がストレプトゾシンを輸送基質として認識するとの報告³⁵⁾もあり、本剤がGLUT2を介して細胞内に取り込まれると考えられる。

<参考> トランスポーター (ラット)

GLUT2発現形質転換インスリノーマを移植した無胸腺ヌードラットにおいて、移植後低血糖発現時にストレプトゾシンを投与すると、速やかな血中グルコースの上昇が認められた。一方、GLUT欠失形質転換インスリノーマを移植した無胸腺ヌードラットにおける血中グルコース濃度は、低血糖発現後にストレプトゾシンを投与してもさらなる低下が認められたが、移植細胞を外科的に除去することで上昇した。また、インスリノーマ由来GLUT2過剰発現形質転換細胞においてストレプトゾシンの効率的移行が認められた。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

．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

【警告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

本事項は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、がん治療に使用される薬剤を投与する際の注意を記載した。

本剤の投与により、致命的な経過をたどる重篤な副作用が発現することが知られている。安全性を考慮し緊急時に十分に措置のできる医療施設で、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応に関する知識と経験を有する医師のもとで、本療法が適切と判断される患者に、治療開始前の患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意が得られた患者に対してのみ本剤を使用すること。

2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

（解説）

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

- 1．過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。本剤の有効成分や添加物に対して過敏症のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の有効成分や添加物に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、本剤を投与しないこと。
- 2．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した。
（「 .10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「 .治療に関する項目」の項参照

4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「 .治療に関する項目」の項参照

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) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

（解説）

本事項は、国内第 / 相試験成績及び外国の添付文書で慎重投与とされている事項に基づいて設定した。

- (1) 国内第 / 相試験に腎障害のある患者は組み入れられていないが、ストレプトゾシン(以下、「STZ」)及び代謝物は主に尿中排泄されることから、腎障害がSTZの排泄へ影響を及ぼす可能性があると考えられる。また、本剤により腎障害の発現が認められているので、腎障害のある患者に本剤を投与する

と副作用が強くあらわれるおそれがあるので、投与開始前に腎機能を評価し、慎重に投与する必要がある。

- (2) 国内第 / 相試験において、耐糖能異常に関連する有害事象（尿中ブドウ糖陽性7例、高血糖4例、糖尿病2例）を発現した8例中の5例が糖尿病を合併していた。STZは糖尿病の既往歴を有する患者における耐糖能異常の発現率が高いことから、投与開始前に患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。
- (3) 一般的に、高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

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) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (4) 耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(解説)

本事項は、国内第 / 相試験成績及び外国の添付文書に基づいて設定した。

- (1) 本剤の投与により、腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがある〔「8.(2)重大な副作用」の項参照〕。尿蛋白は腎機能低下の最初にあらわれる徴候のひとつである。外国の添付文書では、尿蛋白が出現した場合は減量が推奨され、特に近位尿細管障害の徴候が出現した場合は投与中断が推奨されている。CCDS では、腎毒性が認められたあとも本剤投与を継続すると、慢性腎不全によって死に至るおそれがあることを注意している。
- (2) 本剤の投与により、白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少）等があらわれることがある〔「8.(2)重大な副作用」の項参照〕。CCDS では、軽～中程度で発現した白血球減少症、血小板減少症、貧血等の骨髄抑制が累積的に重症化するおそれや、敗血症につながる白血球数及び血小板数の大幅減少を伴う致死性血液毒性も認められていることから、本剤の投与後の副作用の発現の程度に応じた休薬、減量、中止基準を設けて注意した。
- (3) CCDS 及び外国の添付文書に、本剤を5日間連日投与された患者の一部に錯乱及び嗜眠が発現したことが注意されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作するとき、潜在的リスクがあることを十分に説明すること。
- (4) 本剤の投与により、耐糖能異常があらわれることがある〔「8.(2)重大な副作用」の項参照〕。また、国内第 / 相試験において、耐糖能異常に関連する有害事象(尿中ブドウ糖陽性7例、高血糖4例、糖尿病2例)を発現した8例中の5例が糖尿病を合併しており、糖尿病の既往歴がある患者において高い耐糖能異常発現率がみられている。本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールすること。
- (5) 本剤の投与により、-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがある〔「8.(2)重大な副作用」の項参照〕。本剤の投与対象となる「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の患者では肝転移例が多く当該患者の薬物動態に及ぼす影響の可能性も考えられるが、肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施されておらず、STZ が当該患者の薬物動態へ及ぼす影響は不明である。患者の状態を十分に観察して適切な処置が行えるように、CCDS 及び外国の添付文書と同様、投与開始前に肝機能を評価し、投与期間中も定期的に肝機能検査を実施すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当なし

(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
アミノグリコシド系 抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがある。ドキシソルピシンの投与量の減量を考慮すること。	本剤の投与に起因する肝障害によりドキシソルピシンの胆汁中排泄が低下する可能性がある。
ステロイド剤 (外用剤を除く)	高血糖が発現するおそれがある。	機序不明
フェニトイン	併用投与により、本剤の細胞毒性が低下するとの報告がある。	機序不明

(解説)

本事項は、本剤の開発時に得られた以下の情報等に基づいて設定した。

- ・ アミノグリコシド系抗生物質等は本剤と同じく腎毒性を有する。
- ・ 本剤を他の細胞障害性抗腫瘍剤と併用した場合、相加的毒性を生じるおそれがある。
- ・ 本剤の投与に起因する肝障害によりドキシソルピシンの胆汁中排泄が低下する可能性が考えられ、ドキシソルピシンの消失半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至る恐れがあると報告³⁹⁾されている。
- ・ 本剤とステロイド剤を併用すると、重度の高血糖が発現することがある。
- ・ 本剤とフェニトインの併用によって、本剤の細胞毒性が低下したとの報告⁴⁰⁾がある。

なお、肝薬物代謝酵素（CYP 又は UGT 分子種）に対するストレプトゾシンの直接的な阻害又は誘導作用に関する情報は、現時点（2014年6月）では確認されていない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用
切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第 / 相試験(22例)において、副作用（臨床検査値異常を含む）は22例（100%）に認められた。主な副作用は、血管障害（血管痛）13例（59.1%）、悪心10例（45.5%）、便秘10例（45.5%）、 γ -GTP増加7例（31.8%）、倦怠感5例（22.7%）、味覚異常5例（22.7%）、尿中ブドウ糖陽性5例（22.7%）等であった。（承認時）

(解説)

国内の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者（22例）を対象とした第 / 相試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）のうち、発現例数5例以上の副作用を記載した。

この臨床試験で認められた副作用については、「[-8. \(4\) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧](#)」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 腎障害 (頻度不明^注): 腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) 骨髄抑制: 白血球数減少 (4.5%)、リンパ球数減少 (13.6%)、好中球数減少 (13.6%)、血小板数減少 (頻度不明^注)、貧血 (ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明^{注3}) 等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) 耐糖能異常: 高血糖 (13.6%)、血中インスリン増加 (4.5%)、インスリンCペプチド増加 (4.5%)、尿中ブドウ糖陽性 (22.7%) があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) 肝障害: -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇を伴う肝障害 (50.0%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

注: 外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

(解説)

本剤の国内第 / 相試験成績及び外国の添付文書を参考に、「腎障害」、「骨髄抑制」、「耐糖能異常」、「肝障害」を記載した。

- 1) 腎障害: 国内第 / 相試験でみられた腎障害 (血中クレアチニン増加、蛋白尿、尿蛋白等) はいずれもGrade 2以下の事象であったが、海外では死亡例が認められていることから注意した。国内第 / 相試験では、腎毒性の発現及び重症化の予防として、輸液によるハイドレーション及び定期的な臨床検査により重篤な腎毒性の発現を回避することができたが、本剤投与で腎障害が発現する危険性があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には症状に応じて減量、休薬、中止等の適切な処置が必要である。
- 2) 骨髄抑制: 本剤の投与により、重大な白血球減少及び血小板減少を伴う致死的な血液毒性が認められていることが、CCDS及び外国の添付文書で注意されている。本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、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が必要である。
- 3) 耐糖能異常: 本剤の投与により、耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中に血糖値の測定を行うこと。CCDS及び外国の添付文書によると、耐糖能異常の多くは可逆的であったが、インスリンノーマを有する患者において、本剤投与中重度低血糖を伴うインスリンショックがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置が必要である。
- 4) 肝障害: 国内第 / 相試験において、肝機能障害を発現した11例 (50.0%) の内訳は -GTP 増加7例、AST(GOT)増加4例、ALT(GPT)増加4例、肝障害1例等であった。全事象とも非重篤であったが、この中に未回復例 [-GTP 増加3例 (Grade 3以下)] もみられており、CCDS及び外国の添付文書と同様に肝障害が発現するおそれがあることを注意した。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

分類	頻度	10%以上	4～10%未満	頻度不明 ^注
感染症			鼻咽頭炎	敗血症
新生物			癌疼痛	
代謝・栄養		食欲減退		
精神・神経		不眠症、味覚異常	不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー	錯乱、嗜眠、うつ病
眼			眼精疲労、眼瞼炎	
心・血管		血管障害(血管痛)	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	
呼吸器			呼吸困難	
消化器		悪心(45.5%) 嘔吐(18.2%) 便秘、下痢、口内炎	腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻	腸管穿孔
皮膚・皮下組織			皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹	
筋骨格・結合組織			背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直	
腎・尿路			血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛	
全身・投与局所		倦怠感	疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱	壊死、浮腫、灼熱感、圧痛
臨床検査		血中クレアチニン増加	血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、AI-P増加	好酸球数増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、クレアチニンクリアランスの減少

注：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

(解説)

国内第Ⅰ相試験でみられた副作用(臨床検査値異常を含む)のうち、重大な副作用の項に発現頻度とともに記載した副作用を除いて、発現頻度10%で分けて記載した。また、外国の添付文書及び外国公表論文^{1, 14-22)}に記載されていた副作用より、重大な副作用の項に記載した副作用を除いて頻度不明欄に記載した。

国内第Ⅰ相試験では、重篤1例(4.5%)「十二指腸潰瘍」がみられた。この事象は、投与184日目で発症し、入院加療及び輸血が行われ、転帰「回復」であった。その他の副作用は全て非重篤であった。

なお、多様な副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

腫瘍・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第 / 相試験¹⁰⁾における副作用は、22例全例に計323件認められ、Daily投与が158件(15/15例)、Weekly投与が165件(7/7例)であった。

国内第 / 相試験では、Grade 4、5の副作用は認められなかった。Grade 3の副作用はDaily投与で6例、Weekly投与で3例、全体で9例に認められた。2例以上で報告されたGrade 3の副作用は、 γ -GTP増加とリンパ球数減少がDaily投与で13.3%(2/15例)であった。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(投与法別)

副作用の種類	対象例数	Daily 15例			Weekly 7例			全体 22例		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
器官別大分類(SOC)										
基本語(PT)										
全体		15	100.0	158	7	100.0	165	22	100.0	323
感染症及び寄生虫症		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
鼻咽頭炎		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
癌疼痛		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
代謝及び栄養障害		3	20.0	5	2	28.6	4	5	22.7	9
高血糖		2	13.3	2	1	14.3	1	3	13.6	3
食欲減退		1	6.7	3	2	28.6	3	3	13.6	6
精神障害		3	20.0	8	1	14.3	1	4	18.2	9
不安		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
不眠症		2	13.3	7	1	14.3	1	3	13.6	8
神経系障害		4	26.7	8	3	42.9	8	7	31.8	16
体位性めまい		1	6.7	3	0	0.0	0	1	4.5	3
味覚異常		2	13.3	3	3	42.9	6	5	22.7	9
頭痛		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
感覚鈍麻		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
末梢性ニューロパチー		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
眼障害		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
眼精疲労		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
眼瞼炎		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
心臓障害		1	6.7	3	1	14.3	1	2	9.1	4
不整脈		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
動悸		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
上室性期外収縮		1	6.7	2	0	0.0	0	1	4.5	2
血管障害		10	66.7	23	4	57.1	35	14	63.6	58
高血圧		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
末梢血管障害		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
血管障害(血管痛)		10	66.7	23	3	42.9	33	13	59.1	56
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
呼吸困難		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
胃腸障害		11	73.3	52	6	85.7	40	17	77.3	92
腹部不快感		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
腹痛		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
上腹部痛		1	6.7	2	1	14.3	1	2	9.1	3
口唇炎		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
便秘		9	60.0	22	1	14.3	1	10	45.5	23
下痢		2	13.3	3	1	14.3	3	3	13.6	6
口内乾燥		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
十二指腸潰瘍		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
痔核		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
悪心		5	33.3	13	5	71.4	27	10	45.5	40
口内炎		1	6.7	1	3	42.9	3	4	18.2	4
嘔吐		4	26.7	5	0	0.0	0	4	18.2	5
心窩部不快感		0	0.0	0	1	14.3	3	1	4.5	3
口の感覚鈍麻		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
肝胆道系障害		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
肝障害		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
皮膚及び皮下組織障害		1	6.7	5	2	28.6	2	3	13.6	7
皮膚炎		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
爪の障害		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
そう痒症		1	6.7	4	0	0.0	0	1	4.5	4
発疹		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
筋骨格系及び結合組織障害		3	20.0	4	1	14.3	1	4	18.2	5
背部痛		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
側腹部痛		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
関節滲出液		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
筋骨格硬直		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
腎及び尿路障害		0	0.0	0	2	28.6	19	2	9.1	19
血尿		0	0.0	0	1	14.3	2	1	4.5	2
頻尿		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
蛋白尿		0	0.0	0	2	28.6	7	2	9.1	7
尿路痛		0	0.0	0	1	14.3	9	1	4.5	9

(続き)

副作用の種類	対象例数	Daily			Weekly			全体		
		15 例			7 例			22 例		
器官別大分類 (SOC)		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語 (PT)										
一般・全身障害及び投与部位の状態		5	33.3	7	3	42.9	6	8	36.4	13
疲労		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
注射部位紅斑		1	6.7	1	0	0.0	0	1	4.5	1
倦怠感		3	20.0	4	2	28.6	4	5	22.7	8
末梢性浮腫		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
発熱		1	6.7	2	0	0.0	0	1	4.5	2
臨床検査		9	60.0	40	7	100.0	45	16	72.7	85
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1	6.7	1	3	42.9	5	4	18.2	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0.0	0	4	57.1	7	4	18.2	7
血中アルブミン減少		1	6.7	2	1	14.3	1	2	9.1	3
血中コレステロール増加		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		0	0.0	0	1	14.3	4	1	4.5	4
血中クレアチニン増加		2	13.3	2	1	14.3	1	3	13.6	3
血中インスリン増加		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
血圧上昇		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
-グルタミルトランスフェラーゼ増加		5	33.3	9	2	28.6	3	7	31.8	12
尿中ブドウ糖陽性		3	20.0	6	2	28.6	4	5	22.7	10
インスリンCペプチド増加		0	0.0	0	1	14.3	1	1	4.5	1
リンパ球数減少		2	13.3	7	1	14.3	4	3	13.6	11
好中球数減少		2	13.3	3	1	14.3	6	3	13.6	9
尿蛋白		1	6.7	1	1	14.3	1	2	9.1	2
白血球数減少		0	0.0	0	1	14.3	3	1	4.5	3
白血球数増加		2	13.3	8	0	0.0	0	2	9.1	8
血中アルカリホスファターゼ増加		0	0.0	0	1	14.3	2	1	4.5	2

発現率が50%以上の副作用及び臨床検査値異常

副作用の種類	対象例数	Daily			Weekly			全体		
		15 例			7 例			22 例		
器官別大分類 (SOC)		発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
基本語 (PT)										
血管障害										
血管障害 (血管痛)		10	66.7	23	3	42.9	33	13	59.1	56
胃腸障害										
便秘		9	60.0	22	1	14.3	1	10	45.5	23
悪心		5	33.3	13	5	71.4	27	10	45.5	40
臨床検査										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0.0	0	4	57.1	7	4	18.2	7

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (Grade別)

Grade	全Grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
器官別大分類 (SOC)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
基本語 (PT)								
全体	22	100						
感染症及び寄生虫症	1	4.5	1	4.5				
鼻咽頭炎	1	4.5	1	4.5				
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1	4.5	1	4.5				
癌疼痛	1	4.5	1	4.5				
代謝及び栄養障害	5	22.7	2	9.1	2	9.1	1	4.5
高血糖	3	13.6			2	9.1	1	4.5
食欲減退	3	13.6	3	13.6				
精神障害	4	18.2	4	18.2				
不安	1	4.5	1	4.5				
不眠症	3	13.6	3	13.6				
神経系障害	7	31.8	6	27.3	1	4.5		
体位性めまい	1	4.5	1	4.5				
味覚異常	5	22.7	4	18.2	1	4.5		
頭痛	2	9.1	2	9.1				
感覚鈍麻	1	4.5	1	4.5				
末梢性ニューロパチー	1	4.5	1	4.5				
眼障害	2	9.1	1	4.5	1	4.5		
眼精疲労	1	4.5	1	4.5				
眼瞼炎	1	4.5			1	4.5		
心臓障害	2	9.1	2	9.1				
不整脈	1	4.5	1	4.5				
動悸	1	4.5	1	4.5				
上室性期外収縮	1	4.5	1	4.5				
血管障害	14	63.6	10	45.5	4	18.2		
高血圧	1	4.5			1	4.5		
末梢血管障害	1	4.5			1	4.5		
血管障害 (血管痛)	13	59.1	10	45.5	3	13.6		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	4.5	1	4.5				
呼吸困難	1	4.5	1	4.5				
胃腸障害	17	77.3	7	31.8	8	36.4	2	9.1
腹部不快感	1	4.5	1	4.5				
腹痛	1	4.5	1	4.5				
上腹部痛	2	9.1	2	9.1				
口唇炎	2	9.1	1	4.5	1	4.5		
便秘	10	45.5	3	13.6	7	31.8		
下痢	3	13.6	2	9.1	1	4.5		
口内乾燥	1	4.5	1	4.5				
十二指腸潰瘍	1	4.5					1	4.5
痔核	1	4.5			1	4.5		
悪心	10	45.5	8	36.4	1	4.5	1	4.5
口内炎	4	18.2	1	4.5	3	13.6		
嘔吐	4	18.2	3	13.6	1	4.5		
心窩部不快感	1	4.5	1	4.5				
口の感覚鈍麻	1	4.5	1	4.5				
肝胆道系障害	1	4.5			1	4.5		
肝障害	1	4.5			1	4.5		
皮膚及び皮下組織障害	3	13.6	3	13.6				
皮膚炎	1	4.5	1	4.5				
爪の障害	1	4.5	1	4.5				
そう痒症	1	4.5	1	4.5				
発疹	1	4.5	1	4.5				
筋骨格系及び結合組織障害	4	18.2	2	9.1	1	4.5	1	4.5
背部痛	2	9.1	1	4.5	1	4.5		
側腹部痛	1	4.5	1	4.5				
関節滲出液	1	4.5					1	4.5
筋骨格硬直	1	4.5	1	4.5				
腎及び尿路障害	2	9.1	2	9.1				
血尿	1	4.5	1	4.5				
頻尿	1	4.5	1	4.5				
蛋白尿	2	9.1	2	9.1				
尿路痛	1	4.5	1	4.5				

(続き)

Grade	全Grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
器官別大分類 (SOC)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
基本語 (PT)								
一般・全身障害及び投与部位の状態	8	36.4	7	31.8	1	4.5		
疲労	1	4.5	1	4.5				
注射部位紅斑	1	4.5	1	4.5				
倦怠感	5	22.7	4	18.2	1	4.5		
末梢性浮腫	1	4.5	1	4.5				
発熱	1	4.5	1	4.5				
臨床検査	16	72.7	2	9.1	7	31.8	7	31.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	18.2	2	9.1	1	4.5	1	4.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	18.2	2	9.1	1	4.5	1	4.5
血中アルブミン減少	2	9.1			2	9.1		
血中コレステロール増加	2	9.1			2	9.1		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	4.5	1	4.5				
血中クレアチニン増加	3	13.6			3	13.6		
血中インスリン増加	1	4.5	1	4.5				
血圧上昇	1	4.5			1	4.5		
-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	31.8			4	18.2	3	13.6
尿中ブドウ糖陽性	5	22.7	3	13.6	2	9.1		
インスリンCペプチド増加	1	4.5	1	4.5				
リンパ球数減少	3	13.6			1	4.5	2	9.1
好中球数減少	3	13.6			3	13.6		
尿蛋白	2	9.1	1	4.5	1	4.5		
白血球数減少	1	4.5	1	4.5				
白血球数増加	2	9.1	2	9.1				
血中アルカリホスファターゼ増加	1	4.5	1	4.5				

Grade は CTCAE ver. 4.0 に準じる

グレード Grades

Grade は有害事象の重症度を意味する。CTCAE では Grade 1-5 を以下の原則に従って定義しており、各有害事象の重症度の説明を個別に記載している：

Grade 1 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5 有害事象による死亡

Grade 説明文中のセミコロン (;) は「または」を意味する。

日常生活動作 Activities of Daily Living (ADL)

* 身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

** 身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは入浴、着衣、脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

(5) 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
該当資料なし

(6) 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

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

(解説)

本剤の国内第 / 相試験では65歳以上が2例であり、外国の添付文書でも65歳以上の患者数が不十分なため若年者と異なるか否か判定できなかったことから、高齢者へ投与する場合の一般的注意を記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物(ウサギ、ラット)に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

本事項は、本剤の開発時に得られた情報及び外国の添付文書に基づいて設定した。

(1) 妊婦への投与に関する試験成績は得られていないが、動物試験(ウサギ、ラット)で流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が認められたとの報告がある^{41,42)}。適切な避妊期間については、動物試験及び臨床試験で確認されていないため不明である。ただし、「国立がん研究センターがん対策情報センターによるがん情報サービス⁴³⁾の抗がん剤による性機能障害(女性)」の項目に、「卵子の発育期間中に抗がん剤の影響を受けた卵子の受精は、胎児異常を発生する可能性があります。治療後6ヵ月程度は避妊することが望ましい。」とされており、本剤についてもこの基準を参考に対応する必要があると考えられる。これらを踏まえて、妊婦及び胎児に対する安全性の確保のために、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、「投与期間中及び投与終了後6ヵ月程度、有効な避妊法を用いることが望ましい。」ことを指導すること。

本剤は、外国では妊娠カテゴリーDに分類されている(FDA pregnancy category D)。

(X . 参考資料 2 . 海外における臨床支援情報参照)

(2) 本剤のヒト母乳中への移行は明らかになっていないが、一般的に抗悪性腫瘍剤は容易に乳汁中に移行するとされており、本剤の投与を受けている女性に対し、授乳は中止させること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解説)

本剤の国内第 / 相試験では小児等への使用経験がなく、また、外国の添付文書にも記載されていないことより設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

海外で最高7.5g/m²/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。

(解説)

本事項は、外国の公表論文⁴⁴⁾及び外国の添付文書の記載から設定した。
本剤の投与時、以下の事例を含む過量投与を避けるあらゆる可能な手段を講じること。

- (1) 投与量を注意して計算すること。
- (2) 過量投与における危険性を十分に認識すること。
- (3) 応急処置が可能な設備を整えること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。
- (2) 調製時
 - 1) 本剤に日局生理食塩液9.5mLを加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液1mL中には100mgのストレプトゾシンを含有する。
 - 2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。
- (3) 投与時
点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 配合変化
本剤は下記薬剤と配合すると沈殿が起こることがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。
注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液

(解説)

本事項は、本剤の開発時に得られた情報及び外国の添付文書の記載から設定した。

- (1) 投与経路
本剤には、重篤な組織障害及び壊死を発現させるおそれがあるので、投与部位へ及ぼす影響を軽減するために、投与方法は点滴静脈内注射に限定し、その他の部位(皮下、皮内、筋肉内等)へ注射することを禁じる。
- (2) 調製時
 - 1) 点滴静脈内注射するために本剤を希釈する時、濃度換算しやすいよう、過量投与を防止するため、有効成分濃度「ストレプトゾシン 100mg/mL」の調製法を示した。
 - 2) 本剤は保存剤を含有していない。本剤1バイアルで複数回の使用を想定していないので、微生物汚染のリスクを避けるために溶解後速やかに使用すること。
- (3) 投与時
 - 1) 血管痛・注射部位の異常発現の予防のため、以下を考慮して点滴の針を刺すこと。
 - ・ 血流の良い太い静脈をできるだけ使用する。
 - ・ 毎回、できるだけ穿刺部位を変える。
 - ・ 長く針を留置していた静脈、過去に異常を起こした血管は避ける。
 - ・ 点滴を行った血管が痛くなったり、赤く腫れたら、その部位を冷やすなどの症状に応じた処置を行う。

2) 薬液が血管外に漏れた場合は、以下の処置を行うこと。

- ・速やかに注射を中止する。
- ・血管外に浸潤した薬液の吸引、排液を試みる。
- ・漏出部位の疼痛、紅斑、腫脹、硬化、壊死の有無を綿密に確認する。
- ・疼痛が持続する場合は、患部を冷却圧迫し、3～4日後も疼痛が持続していたり、皮膚の変化が進展している場合には、外科医の診察を受ける。

(4) 配合変化

本剤は溶解後速やかに使用するが、配合直後から白色の沈殿が認められる注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム及びフロセミド注射液を、同じ静注ラインにより同時注入することを避けるよう注意した。

なお、CCDSでは、本剤とアロプリノールとの配合禁忌で、沈殿を生じることが記載されていたが、国内ではアロプリノール注射剤は販売されていないのでアロプリノールを配合禁忌に設定しなかった(2014年6月時点、アロプリノールの国内販売の剤形は、経口剤だけである)。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。
- (2) 動物実験(ラット、マウス、ハムスター)において、発癌性が報告されている。

(解説)

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

なお、ストレプトゾシンは、「国際がん研究機関の発がんリスク分類」で Group 2B に分類されているが、海外提携先から入手した定期的安全性最新報告(PSUR、2001年～2012年)には死亡例の報告はなく、また、二次性発癌作用を疑わせる報告がなかったことより、本剤使用時における二次性発癌のリスクは低いと考えられる。

16. その他

【取扱い上の注意】

1. 調製時には長袖の作業衣、防護マスク・メガネ、手袋を着用することが望ましい。
2. 調製した薬液が粘膜に付着した場合、直ちに流水で洗い流す。皮膚、被服等に付着した場合、直ちに石鹼及び流水で洗い流す。

(解説)

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

・非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「 . 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用(ラット)

ラット(雄3~6例/群)に本剤15、30及び60mg/kgが単回静脈内投与され、一般症状及び行動に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、60mg/kg群で尿量の増加が認められた⁴⁵⁾。

ラット(雄5~6例/群)に本剤55mg/kgが単回腹腔内投与され、自発運動量に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与により自発運動量の低下が認められた⁴⁶⁾。

2) 心血管系に対する作用(カニクイザル、ラット)

カニクイザル(雄3例/群)に本剤5及び15mg/kgが3サイクル静脈内投与(1サイクル:5日間連日投与後37日間休薬)され、血圧(収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与による影響は認められなかった⁴⁵⁾。

ラット(雄18~20例/群)に本剤55mg/kgが単回腹腔内投与され、大動脈の強度等に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与により大動脈の構成成分(コラーゲン及びエラスチン)量の減少等が認められたものの、大動脈の強度に及ぼす影響は認められなかった⁴⁷⁾。

なお、本剤65mg/kgを単回静脈内投与して糖尿病を発症したラットにおいて、以下の影響が認められた。

- ・ 心室機能(左心室圧、左心室内圧立ち上がり速度及び左心室内圧下降速度)に及ぼす本剤の影響が検討された結果、いずれも減少した(雄5~10例/群)⁴⁸⁾。
- ・ 血圧及び心拍数に及ぼす本剤の影響が検討された結果、いずれも低下した(雄6例/群)⁴⁹⁾。

3) 呼吸器系に対する作用(カニクイザル)

カニクイザル(雄3例/群)に本剤5及び15mg/kgが3サイクル静脈内投与(1サイクル:5日間連日投与後37日間休薬)され、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与による影響は認められなかった⁴⁵⁾。

4) 膵臓機能等に対する作用(マウス、ラット、ハムスター、カニクイザル、*in vitro*)

マウス、ラット及びヒト由来膵島細胞を用いて、グルコース1.7及び16.7mmol/L添加時のインスリン量に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、マウス、ラット及びヒトではそれぞれ本剤 1、1及び12mmol/L投与群において、グルコース16.7mmol/Lにより誘発されたインスリン分泌の抑制作用が認められた⁵⁰⁾。

ラット(雄5~17例/群)に本剤25、35、45、55、65及び100mg/kgが単回静脈内投与され、糖尿病発症に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、45mg/kg以上の群で糖尿病の発症が認められた⁵¹⁾。

カニクイザル(雄4又は20例/群)に本剤55及び100mg/kgが単回静脈内投与され、クレアチニン、C-ペプチド及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)量、並びに糖尿病発症に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、55及び100mg/kg群でC-ペプチド値の減少、クレアチニン及びAST値の上昇、並びに糖尿病の発症が認められた⁵²⁾。

なお、上記の動物以外の検討として、マウス及びハムスターにおいても本剤投与により糖尿病の発症が認められた^{53,54)}。

5) 消化器系に対する作用(ラット)

ラット(雄10~12例/群)に本剤45mg/kgが単回静脈内投与され、胃腸管輸送能に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、対照(溶媒:クエン酸添加生理食塩水)群と比較して本剤投与により胃から盲腸までの輸送時間の延長が認められた⁵⁵⁾。

ラット(雄5例/群)に本剤60mg/kgが単回静脈内投与され、消化管の形態に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与により小腸の延長、十二指腸の単位長さあたりの湿重量の増加、及びすべての腸管(小腸、大腸、十二指腸、空腸、回腸及び近位結腸)の最大体積の増加が認められた⁵⁶⁾。

6) その他の機能に対する作用（ラット）

ラット（雄10例/群）に本剤60mg/kgが単回腹腔内投与され、一般状態、排尿回数、平均尿排泄量等に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与により体重減少、血清グルコース値の上昇、膀胱条片重量の増加、並びに摂水量、尿排泄量及び排尿回数の増加が認められた⁵⁷⁾。

ラット（雄35例/群）に本剤50mg/kgが単回静脈内投与され、赤血球変形能に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤投与により赤血球変形能が低下した⁵⁸⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁵⁹⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別 動物数	最大非致死量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	特記すべき所見
マウス	腹腔内投与	79.2 ~ 792.0	性別不明 10	125.6	275	125.6mg/kg ; 多飲、多尿 200mg/kg ; 遅発性の死亡、体重減少 315.5mg/kg ; 振戦、痙攣、症状の悪化
ラット	静脈内投与	31.5 ~ 315.5	性別不明 10	50	138	50mg/kg ; 多飲、多尿、腹部膨満 79.2mg/kg ; 遅発性の死亡 125.6mg/kg ; 体重減少、立毛、下痢 200mg/kg ; 振戦 死亡例 ; 腸・腸間膜・膀胱の出血、 脾島の退行変性
イヌ	静脈内投与	12.5 ~ 100	12.5 ; 雌1 25 ; 雌雄各1 50 ; 雌雄各1 100 ; 雄1	25	致死量 50	12.5mg/kg ; 嘔吐 25mg/kg ; 体温上昇、頻脈 50mg/kg ; 呼吸緩徐、体温下降、グル コース・尿素窒素増加、血液濃縮、 脾臓・腎臓・腸管の充・出血、脾島・ 腺房細胞の変性、死亡（50mg/kg ; 1匹、100mg/kg ; 1匹）
	静脈内投与 (点滴静注)	35 (1h, 6h 点滴静注) 80 (1h点滴 静注)	雄各1 雌雄各1	35 (6h点滴静注)	致死量 35 (1h点滴 静注)	35mg/kg (1h点滴静注) ; 嘔吐、高血糖、 糖尿、ケトン尿、ALT・AST増加、(投 与後8日瀕死期屠殺) 35mg/kg (6h点滴静注) ; 嘔吐、高血糖 80mg/kg (1h点滴静注) ; 嘔吐、高血糖、 低血糖、体温低下、急性間質性肺炎、 脾島の細胞顆粒の欠失、肝細胞の 空胞化、(雄 ; 投与後1日瀕死期屠 殺、雌 ; 投与後5日死亡)

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットに2週間静脈内投与並びにサルに臨床投与と同じスケジュール(1サイクル : 5日間反復投与後37日間休薬)で1及び3サイクル静脈内投与した。サルの試験では、投与期間終了時と休薬期間終了時に臨床検査及び病理組織学的検査を実施した。血漿中薬物濃度は、初回及び最終回投与時に測定した。

1) ラット

ラットへの2週間静脈内投与(0、1、3、10、30mg/kg/日)では死亡例はみられなかったが、30mg/kgで自発運動の低下及び体重減少がみられた。ストレプトゾシンに起因する変化は主に脾臓、腎臓及び肝臓に認められ、脾臓では、10mg/kg以上で脾島細胞の変性及び萎縮、グルコースの上昇及び尿糖の増加が認められた。また尿糖の増加に伴い、尿量及び摂水量が増加し、30mg/kgでは腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少及び核の腫大も伴っていた。腎臓では、10mg/kg以上で尿細管上皮の肥大、近位尿細管上皮のカリオメガリー及び好塩基性尿細管が認められた。肝臓では、30mg/kgで肝細胞のび慢性のカリオメガリー及び肝細胞の単細胞壊死、10mg/kgで肝細胞のび慢性の肥大が認められ、AST、ALT、総ビリルビン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加を伴っていた。そのほか、30mg/kgでは、衰弱による変化と考えられる胸腺、脾臓及び雄生殖器の萎縮性変化並びに腺胃粘膜などの変化が認められた。本試験条件下における無毒性量は3mg/kg/日であった。

2) サル

サルに1サイクル静脈内投与(15、30、60mg/kg/日)した結果、最終投与後2~4日に60mg/kgの雌が死亡し、同群の雄及び30mg/kgの雌を瀕死期屠殺した。15mg/kg以上では投与期間及び休薬期間中に嘔吐(休薬期間では30mg/kg以上)、体重減少のほか、尿糖及び尿量の増加がみられた。

投与終了時においては、15mg/kg以上で血糖及びトリグリセリドの上昇並びに電解質(ナトリウム及びクロール)の低下がみられ、30mg/kg以上では尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、LDH及び総ビリルビンの上昇がみられた。60mg/kgで無機リンの上昇並びに総タンパク及びカルシウムの低下、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長並びに好中球の増加とこれに伴う白血球数の増加がみられた。

休薬終了時においては、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの所見も投与終了時と同様か又は増強する傾向を示し、総じて回復性は認められなかった。剖検では、死亡及び瀕死期屠殺例で肝臓及び腎臓の退色、30mg/kgの雄で腎臓の腫大、60mg/kgの雄で膵臓の小型化が認められた。病理組織学的所見では、15mg/kg以上でインスリン陽性細胞の減少を伴う膵島細胞の萎縮、腎臓尿細管上皮の肥大及び近位尿細管上皮のカリオメガリーが認められた。30mg/kg以上では衰弱に起因する変化として、膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少及び空胞化が認められ、うち死亡及び瀕死期屠殺動物では肝細胞の肥大、空胞化及び単細胞壊死が認められた。

ストレプトゾシンのAUC_{0-24h}には、性差並びに反復投与(初回及び第5回投与)の影響は認められなかった。本試験条件下における概略致死量は30mg/kg/日、無毒性量は15mg/kg/日未満であった。

サルの3サイクル静脈内投与試験(0、5、15mg/kg/日)では、死亡又は瀕死期屠殺動物はなかったが、1サイクル静脈内投与試験と同様、主に膵臓及び腎臓に毒性変化が認められた。投与終了時における変化としては、15mg/kgで膵島細胞の萎縮が認められ、免疫組織化学染色では5mg/kg以上でインスリン陽性細胞(細胞)の減少と15mg/kgでグルカゴン陽性細胞(細胞)の増加が確認された。いずれの変化も休薬による回復性は認められなかった。腎臓では、5mg/kg以上で尿細管上皮の肥大、15mg/kgで近位尿細管上皮のカリオメガリー及び尿細管の拡張が認められた。そのほか、副腎では15mg/kgの雌で球状帯の肥厚が認められ、機能亢進を示唆する変化と考えられた。臨床検査では、5mg/kg以上で血糖の上昇、15mg/kgで尿量及び尿糖の増加、血清トリグリセリド及びクレアチニンの上昇並びに無機リンの低下がみられた。これらの変化は、いずれも上述の膵島細胞あるいは尿細管の器質変化に起因するものと考えられた。

投与期間中に実施した心電図検査では、15mg/kgで心拍数の減少及びRR間隔の延長が、また、血圧検査では拡張期、収縮期及び平均血圧の低下、並びに脈拍数の低下がみられたが、いずれも休薬期間終了時には回復した。

初回及び第11回(第3サイクルの初日)投与後におけるストレプトゾシンのAUC_{0-24h}は、それぞれ5mg/kgの雄では17.6及び24.6 µg·h/mL、雌では19.7及び27.6 µg·h/mLで、15mg/kg群ではほぼ用量に比例して増加した。また、性差並びに反復投与の影響は認められなかった。本試験条件下における無毒性量は5mg/kg/日未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット

ラットの妊娠6~15日にストレプトゾシンの0、22mg/kg/日を、妊娠6~9日、9~12日及び12~15日に10、20、30mg/kg/日をそれぞれ腹腔内投与した。

母動物では、体重増加量の低値が妊娠6~15日の22mg/kg、妊娠9~12日及び12~15日の20mg/kg並びに各投与時期の30mg/kgでみられた。摂餌量は、妊娠6~15日の22mg/kgのみで減少した。胎児体重は、妊娠6~15日の22mg/kg及び各投与時期の20及び30mg/kgで低値であった。胎児の骨化遅延(脊椎、中手骨)が、妊娠6~15日の22mg/kg及び各投与時期の30mg/kgでみられた。胸骨分節の欠損が、妊娠6~15日の22mg/kg、妊娠6~9日の20mg/kg以上、並びに妊娠9~12日及び12~15日の30mg/kgで認められた。そのほか、妊娠6~15日の22mg/kgでは肋骨の欠損、水腎症及び尿管が観察された。ストレプトゾシンのラットにおける母動物の一般毒性に対する無毒性量は10mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は30mg/kg/日であった。また、胚・胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日未満であった。

2) ウサギ

ウサギの妊娠6~18日にストレプトゾシンの0、5、10、20mg/kg/日を静脈内投与した。

母動物の体重増加量は、すべての薬物投与群で投与期間中(妊娠6~18日)に低値となり、20mg/kgではその後も継続した。摂餌量にも同様の抑制がみられた。死亡あるいは途中屠殺が5mg/kgに1/15匹、10及び20mg/kgにそれぞれ2/15匹、流産・早産が20mg/kgに5/15匹みられた。20mg/kgでは吸収胚数の増加傾向及び同腹児数の減少傾向がみられた。胎児の内臓及び骨格検査に異常はなかった。ストレプトゾシンのウサギにおける母動物の一般毒性・生殖能に対する無毒性量は5mg/kg/日未満、胚・胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ストレプトゾシンの細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる突然変異試験、*in vitro*での染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、小核試験及び *in vivo*での遺伝毒性試験に関しては、既に多数の報告があり、いずれの試験系においても遺伝毒性を示すことが報告されている。

ストレプトゾシンは DNA 塩基の特定の部位をアルキル化することによって DNA 損傷を引き起こすこと、また、代謝時に発生するフリーラジカルが DNA 損傷及び細胞毒性の誘発機序に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。ストレプトゾシンのアルキル化作用による DNA 鎖損傷は、染色体異常、姉妹染色分体交換又は小核として現れ、さらに DNA 損傷が重度になるとアポトーシス又は壊死による細胞死を招くことが明らかにされている。

2) 局所刺激性試験

該当資料なし

< 参考 >

本剤のラット及びサルの反復静脈内投与毒性試験において、投与部位である尾静脈(ラット)及び伏在静脈(サル)並びにその周囲組織に刺激性は観察されなかったことから、局所刺激性試験は実施しなかった。

3) 類縁物質の毒性試験

ストレプトゾシンの強制劣化品(ストレプトゾシン原薬を光照射及び加熱分解して得られた類縁物質配合品)及び非劣化品を用いて、ラット2週間反復静脈内投与毒性試験及び復帰突然変異試験を実施した。ラット2週間反復静脈内投与毒性試験では、非劣化品でストレプトゾシン投与に起因する変化が主に脾臓、腎臓及び肝臓に認められたが、強制劣化品では、特記すべき変化はなかった。また、復帰突然変異試験では、両者とも復帰変異コロニー数の増加がみられたが、強制劣化品の比活性値(コロニー数/mg)が非劣化品のそれに比して約4倍も低く、復帰突然変異原性は弱いものであった。以上のように、類縁物質配合品のラット2週間反復静脈内投与毒性試験及び復帰突然変異試験とも新規な毒性は発現されず、類縁物質の影響は低いものと考えられた。

・ 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ザノサー[®]点滴静注用 1g 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：ストレプトゾシン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年
使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

遮光、2~8 保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「 .14. 適用上の注意」の項参照
- (3) 調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

1. 調製時には長袖の作業衣、防護マスク・メガネ、手袋を着用することが望ましい。
2. 調製した薬液が粘膜に付着した場合、直ちに流水で洗い流す。皮膚、被服等に付着した場合、直ちに石鹼及び流水で洗い流す。

(解説)

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

5. 承認条件等

- (1) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- (2) 本剤は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の希少疾病用医薬品として指定されている。

6. 包装

ザノサー[®]点滴静注用 1g : 1 パイアル

7. 容器の材質

パイアル：無色透明のガラス
ゴム栓：臭素化ブチルゴム
キャップ：アルミニウム（内キャップ）及びポリプロピレン（外キャップ）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし
同効薬：オクトレオチド酢酸塩、エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩

9. 国際誕生年月日

1982年5月7日 (米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014年9月26日

承認番号：22600AMX01315000

11. 薬価基準収載年月日

2014年11月25日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	包装	JANコード (メーカー コード：028)	HOT(13桁) 番号	RSS販売 包装コード	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 処理システム コード
ザノサー [®] 点滴 静注用 1g	1バイアル	4987846110017	1237450010101	14987846110014	4219406D1026	622374501

17. 保険給付上の注意

該当しない

．文献

1. 引用文献

- 1) Moertel CG., et al. : N Engl J Med. 1992 ; 326(8) : 519-523.
- 2) Yao JC., et al. : Chapter . Pancreatic neuroendocrine tumors.
In : DeVita VT. et al. ed., Cancer Principle and practice of oncology 9th Ed.,
(Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, 2011), p.1489-1502.
- 3) NCI : National Cancer Institute Physician Data Query (2012)
- 4) NCCN : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors Ver.2(2014).
- 5) (ENETS Consensus Guidelines) Eriksson B., et al. : Neuroendocrinology. 2009 ; 90(2) : 214-219.
- 6) (ENETS Consensus Guidelines) Pavel M., et al. : Neuroendocrinology. 2012 ; 95(2) : 157-176.
- 7) (NANETS Treatment Guidelines) Kulke MH., et al. : Pancreas. 2010 ; 39(6) : 735-752.
- 8) (NANETS Treatment Guidelines) Boudreaux JP., et al. : Pancreas. 2010 ; 39(6) : 753-766.
- 9) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン第1版
(2013年11月、膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会 編)
<http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001s.pdf>
- 10) ノーベルファーマ社内資料 (国内第 / 相試験)
- 11) Dahan L., et al. : Endocr Relat Cancer. 2009 ; 16(4) : 1351-1361.
- 12) Adolphe AB., et al. : Cancer Chemother Rep. 1975 ; 59(3) : 547-556.
- 13) Sadoff L. : Cancer Chemother Rep. 1970 ; 54(6) : 457-459.
- 14) Moertel CG., et al. : Cancer Chemother Rep. 1971 ; 55(3) : 303-307.
- 15) Strolinsky DC., et al. : Cancer. 1972 ; 30(1) : 61-67.
- 16) Broder LE., et al. : Ann Intern Med. 1973 ; 79(1) : 101-107.
- 17) Broder LE., et al. : Ann Intern Med. 1973 ; 79(1) : 108-118.
- 18) Moertel CG., et al. : N Engl J Med. 1980 ; 303(21) : 1189-1194.
- 19) Moertel CG., et al. : Cancer Clin Trials. 1979 ; 2(4) : 327-334.
- 20) Engstrom PF., et al. : J Clin Oncol. 1984 ; 2(11) : 1255-1259.
- 21) Bukowski RM., et al. : Cancer. 1987 ; 60(12) : 2891-2895.
- 22) Sun W., et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23(22) : 4897-4904.
- 23) 青木 琢、他 : 第49回日本癌治療学会 (2011年)
- 24) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) - 改訂版version 1,1 - .
日本語訳 JCOG版 ver.1.0 (2010年6月)
- 25) Kouvaraki MA., et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22(23) : 4762-4771.
- 26) Brenna O., et al. : Dig Dis Sci. 2003 ; 48(5) : 906-910.
- 27) Bolzan AD, Bianchi MS. : Mutat Res. 2002 ; 512(2-3) : 121-134.
- 28) Bennett RA., et al. : Cancer Res. 1981 ; 41(7) : 2786-2790.
- 29) Bhuyan BK. : Cancer Res. 1970 ; 30(7) : 2017-2023.
- 30) Johnston AP., et al. : Am J Physiol Cell Physiol. 2007 ; 292(3) : C1033-C1040.
- 31) Gerson SL., et al. : Cancer Res. 1988 ; 48(6) : 1521-1527.
- 32) Flatt PR., et al. : Gen Pharmacol. 1987 ; 18(3) : 293-297.
- 33) Bhuyan BK., et al. : Cancer Chemother Rep. 1972 ; 56(6) : 709-720.
- 34) Tjälve H., et al. : J Endocrinol. 1976 ; 69(3) : 455-456.
- 35) Schnedl WJ., et al. : Diabetes. 1994 ; 43(11) : 1326-1333.
- 36) Shimojo N., et al. : Biochem Pharmacol. 1993 ; 46(4) : 621-627.
- 37) Sindhu RK., et al. : Free Radic Res. 2006 ; 40(9) : 921-928.
- 38) Vega P., et al. : Gen Pharmacol. 1993 ; 24(2) : 489-495.
- 39) Chang P., et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 20(5) : 611-616.
- 40) Koranyi L., Gero L. : Br Med J. 1979 ; 13 Jan : 127.
- 41) 企業中核データシート (Streptozocin Core Data Sheet、2009年1月版)
- 42) 外国の添付文書〔米国 (2007年5月版)、欧州 (Summary of Product Characteristics、2010年7月版)〕
- 43) 抗がん剤による性機能障害
http://ganjoho.jp/public/dia_tre/attention/chemotherapy/side_effect/sexual_dysfunction.html
- 44) Schein PS., et al. : Cancer. 1974 ; 34(4) : 993-1000.

- 45) ノーベルファーマ社内資料 (安全性薬理試験)
- 46) Mayer G., et al. : Brain Res. 1990 ; 532(1-2) : 95-100.
- 47) Andreassen TT., et al. : Acta Endocrinol(Copenh). 1987 ; 115(3) : 338-344.
- 48) Jackson CV., et al. : Diabetes. 1985 ; 34(9) : 876-883.
- 49) Jackson CV., et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1983 ; 5(2) : 260-265.
- 50) Eizirik DL., et al. : Proc Natl Acad Sci. 1994 ; 91(20) : 9253-9256.
- 51) Junod A., et al. : J Clin Invest. 1969 ; 48(11) : 2129-2139.
- 52) Koulmanda M., et al. : Am J Transplant. 2003 ; 3(3) : 267-272.
- 53) Rerup C., et al. : Eur J Pharmacol. 1969 ; 7(1) : 89-96.
- 54) Wilander E., et al. : Hor Metab Res. 1972 ; 4(6) : 426-433.
- 55) Chesta J., et al. : Gut. 1990 ; 31(6) : 660-662.
- 56) Karakida T., et al. : Jpn J Physiol 1989 ; 39(4) : 559-570.
- 57) Longhurst PA., et al. : Gen Pharmacol. 1991 ; 22(2) : 305-311.
- 58) Diamantopoulos EJ., et al. : Horm Metab Res. 2004 ; 36(3) : 142-147.
- 59) ノーベルファーマ社内資料 (毒性試験)

2. その他の参考文献

国際的教科書、ガイドライン

資料		発行者・組織(地域)	発行年	内容 ¹
教科書	Cancer Principle and Practice of Oncology 9 th Ed. (DeVita VT. et al. ed.)	Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. (米国)	2011	<p>【転移性又は切除不可能な膵NET】 STZを基本とする化学療法が標準治療である。細胞傷害性化学療法剤は、膵NETの治療において、重要な役割を果たしている。</p> <p>【悪性カルチノイド腫瘍】 STZ、5-FU、DOXなどの単独又はSTZを基本とする併用による有効性の報告はあるが、一般に化学療法剤は種々の治療を試みた後に選択する、予備的な位置付けである。</p>
	NCI PDQ (National Cancer Institute Physician Data Query)	National Cancer Institute (米国)	2012	<p>【切除不能の膵NET】 STZ、DOX、5-FU、chlorozotocin、dacarbazine、temozolomideなどの単独又は併用による化学療法が推奨される。</p> <p>【転移性消化管カルチノイド】 化学療法剤の効果は少ない。単独投与又は併用療法のいずれにおいても奏効率が15%を超えることはない。</p>
ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors Version	National Comprehensive Cancer Network (米国)	2013 ²	<p>【臨床的に明らかな進行を認める症候性膵内分泌腫瘍】 STZ、DOX、5-FU、temozolomide、dacarbazine、everolimus、sunitinib、capecitabineの効果は確立している(カテゴリ-2A: 低レベルの臨床的エビデンスに基づき、介入が適切であるとの統一されたコンセンサス)。</p> <p>【進行性の高分化型カルチノイド腫瘍】 細胞傷害性化学療法剤に反応することは稀である(カテゴリ-3: 介入は適切ではない)。</p>
	ENETS consensus guidelines	The European Neuroendocrine Tumor Society (ヨーロッパ)	2009 2012	<p>【低～中等度の増殖能を有し、悪性で切除不可能な膵NET】 STZ+5-FU又はSTZ+DOXの併用療法を標準治療として推奨。20～35%の患者に客観的奏効が得られる。プレメドケーションとして制吐剤の投与及びハイドレーションを推奨。</p> <p>【肝及び遠隔転移の前腸、中腸、後腸NET G1/G2】 進行転移性の高分化型(NET G1/G2)前腸NETに対し、全身化学療法を第一選択として、STZ+5-FU/DOXの併用療法を推奨。高分化型中腸NETに対する全身化学療法は、奏効率が15%以下であり、先行する治療が無効で進行を認める場合の最終選択とすべきである。また、後腸NET G2の肝転移に対し、全身化学療法のエビデンスは少ないが、進行例において試みることができる。</p>
	NANETS consensus guidelines	The North American Neuroendocrine Tumor Society (北米)	2010	<p>【高分化型の前腸(胃・膵)NET】 膵NETに対し、最も効果が期待できる化学療法はSTZ+5-FU、STZ+DOX又はSTZ+5-FU+DOXの併用療法である。</p> <p>悪性の胃NETに対し、STZ、5-FU又はDOXの単独投与により、中等度の奏効率が得られる。これらの単独投与に比し、併用療法が優れるというエビデンスはない。</p> <p>【高分化型の中腸(空腸、回腸、虫垂、盲腸)NET】 細胞傷害性化学療法剤は、他の治療を試みた後に考慮すべきである。</p> <p>【高分化型の後腸(結腸、直腸)NET】 データが不十分である。進行性で浸潤性の腫瘍に対し、他治療で十分な効果が得られなかった場合のみ、細胞傷害性化学療法剤の使用を考慮すべきである。</p>
	膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン第1版	膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン作成委員会(日本)	2013 ²	<p>【膵NET】 膵NET(G1/G2)に対し、エベロリムス、スニチニブが推奨される。STZ+DOX(当該腫瘍未承認)も他の治療レジメンに比べて有意な生存期間を示している。</p> <p>【消化管NET】 消化管NET(G1/G2)に対し、オクトレオチドが推奨される。全身化学療法は、奏効率が低い「増悪を示し、かつ、他の治療選択肢がない場合」には選択肢の一つとして検討する必要がある。海外ではフッ化ピリミジン製剤、STZ、ダカルバジン、テモゾロミドなどが用いられる。5-FUは古くからSTZと併用され、比較的高い20～30%前後の奏効割合が報告されている。</p>

STZ: ストレプトゾシン、5-FU: フルオロウラシル、DOX: ドキソルピシン

1: 疾患名に一部旧疾患名あり

2: エベロリムス、スニチニブ及びオクトレオチド承認以降のガイドライン

． 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では以下の5カ国において承認され、販売されている。(2012年5月現在)

承認国 (販売会社)	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国 (Teva Parenteral Medicines, Inc.)	1982年5月7日	膵島細胞癌 (膵神経内分泌腫瘍)	1. Daily投与 1日500mg/m ² (体表面積)を5日間連日 1日1回静脈内投与する。 以後、6週間ごとに繰り返す。 2. Weekly投与 1日1,000mg/m ² (体表面積)を1週間ごと に静脈内投与する。なお、1回の投与量 は1,500mg/m ² (体表面積)を超えないこ ととする。
カナダ (Keocyt)	1984年7月26日	膵島細胞癌 (膵神経内分泌腫瘍)	
フランス (Keocyt)	1985年2月8日	膵島細胞癌、カルチノイド (神経内分泌腫瘍)	
イスラエル (Keocyt)	1994年6月1日	膵島細胞癌 (膵神経内分泌腫瘍)	
スイス (Keocyt)	2006年9月8日	膵島細胞癌 (膵神経内分泌腫瘍)	

現在の疾患分類に置き換えた疾患名

2. 海外における臨床支援情報

・ 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

- (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。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物(ウサギ、ラット)に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

FDA pregnancy category D (米国の添付文書)

Reproduction studies revealed that streptozocin is teratogenic in the rat and has abortifacient effects in rabbits. When administered intravenously to pregnant monkeys, it appears rapidly in the fetal circulation. There are no studies in pregnant women. ZANOSAR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

