

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 2018 (2019 更新版) 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) 注意一 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
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意一 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 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2015年2月23日
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 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日 9:00～18:00 (土、日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向け WEB サイト： https://nobelpark.jp/

本IFは2023年7月改訂(第1版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6
 - (2) 電解質等の濃度…………… 6
 - (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 15
 - (3) 用量反応探索試験…………… 15
 - (4) 検証的試験…………… 15
 - (5) 患者・病態別試験…………… 20
 - (6) 治療的使用…………… 20
 - (7) その他…………… 20

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…………… 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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 22
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 22
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 22
 - (3) 中毒域…………… 23
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 23
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
 - (1) 解析方法…………… 24
 - (2) 吸収速度定数…………… 24
 - (3) 消失速度定数…………… 24
 - (4) クリアランス…………… 24
 - (5) 分布容積…………… 24
 - (6) その他…………… 24
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 24
4. 吸収…………… 24

5. 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	24
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
(6) 血漿蛋白結合率	25
6. 代謝	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	25
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	25
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26

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	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	28
(3) 肝機能障害患者	29
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	30
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	31
(2) その他の副作用	32
項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	38
(1) 臨床使用に基づく情報	38
(2) 非臨床試験に基づく情報	38

IX. 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) 安全性薬理試験	39
(3) その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 遺伝毒性試験	41
(4) がん原性試験	41
(5) 生殖発生毒性試験	42
(6) 局所刺激性試験	42
(7) その他の特殊毒性	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44

X I. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	47

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	50
(1) 粉碎	50
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	50
2. その他の関連資料	50

略語表

略語	略語内容	
5-FU	Fluorouracil	フルオロウラシル
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h}	area under the blood concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the blood concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CLZ	Chlorozotocin	クロロゾトシン
CL _{tot}	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CR	Complete Response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DOX	Doxorubicin	ドキシソルビシン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析集団
GLUT2	Glucose transporter 2	グルコーストランスポーター2
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN- α	Interferon- α	インターフェロン α
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
K _{e1}	elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MANEC	Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma	複合型腺神経内分泌癌
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not Evaluable	評価不能
NEC	Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NET	Neuroendocrine Tumor	神経内分泌腫瘍
NS	Not Significant	有意差なし
NU	nitrosourea	ニトロソウレア
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	悪化
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RMP Plan	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SD	Stable Disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
UGT	UDP-glucuronyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V _z	Volume of distribution	分布容積
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ

1. 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 (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 I 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、欧米ではドキソルビシン (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た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た²⁻⁸⁾注)。

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、ストレプトゾシン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I/II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 (指定番号: (23薬) 第256号)。

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た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®点滴静注用 1gの販売名で製造販売承認を取得した。

注) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン2019 におけるSTZの位置づけ⁹⁾ :

膵NETに対して推奨される抗腫瘍薬として『ソマトスタチンアナログ (ランレオチド)、エベロリムス、スニチニブの使用が推奨される (グレードA、合意率100%)。ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つである (グレードB、合意率100%)。カペシタビン・テモゾロミド併用療法は有用な治療法の一つであるが、本邦では保険未承認である (推奨なし、合意率100%)。』とされている。

(推奨グレードは福井次夫, 吉田雅博, 山口直人 編. Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 医学書院. p.16 Minds推奨グレード表のとおり。A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。C2: 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。D: 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。)

また現在の海外ガイドラインにおけるSTZの位置づけは以下のとおりである¹⁰⁻¹⁴⁾。

- NCCN Guideline Version 2. 2022_Neuroendocrine and Adrenal Tumors ; 再発性、局所領域進行性、及び/又は遠隔転移性膵NET (高分化型G1/2) においてSTZ+DOX+5-FUあるいはSTZ+DOX、STZ+5-FUの併用療法が「その他の推奨レジメン (考慮される細胞傷害性化学療法 of 選択肢)」、再発性、局所領域進行性、及び/又は遠隔転移性消化管NET (高分化型G1/2) において「他に選択肢がない場合にSTZ単独を考慮する」¹⁰⁾。
- ENETS Guideline (2017年) ; STZベースの化学療法がG1/G2膵NETの治療法の選択肢の一つであり、関連する臨床症状の有無にかかわらず腫瘍量の多い患者、及び/又は6から12ヵ月以内に重大な腫瘍進行がある患者に推奨される旨の記載があり、STZ+DOX、STZ+5-FUの併用療法に一部言及している¹¹⁾。
- NANETS Guidelines 2022 Edition (膵NET ; 2020年、中腸NET ; 2017年、NET治療 ; 2013年) ; 膵NETにおいてSTZ+DOX+5-FUのレトロスペクティブ研究の結果を報告しているが、STZ+DOXあるいはSTZ+5-FUの併用療法についての明確な支持はない¹²⁻¹⁴⁾。

本剤は「アミノグリコシド系抗生物質等、他の抗悪性腫瘍剤・放射線照射、ドキソルビシン、ステロイド剤 (外用剤を除く)、フェニトイン」について、併用注意である。

2. 製品の治療学的特性

1. ストレプトゾシンは、DNA のアルキル化によって、DNA の合成を阻害することで、殺細胞作用を示すと考えられる。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. ザノサー®点滴静注用 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ある。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
3. 国内第 I / II 相試験における奏効率*（RECIST version 1.1 による判定）は 9.5%（2/21 例）、病勢コントロール率*は 100%（21/21 例）であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
4. 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る。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
5. 国内第 I / II 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%）等であった。（承認時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
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、ALT 上昇を伴う肝障害が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

* 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:完全奏効 PR:部分奏効 SD:安定 NE:評価不能

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、凍結乾燥した塊又は粉末を用時調製して用いる注射剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド 患者向け資料：ザノサーによる治療を受けられる患者さまへ（医療関係者から患者に説明する資料）（「X. 5 患者向け資料」の項参照） 製品サイト：（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

本剤は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」を予定効能・効果として、2011 年 11 月 16 日に厚生労働大臣より、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：(23 薬) 第 256 号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2014 年 9 月製造販売承認取得時、国内での治験症例が極めて限られていることから、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により集積した 654 症例の集計解析した調査結果と共に承認条件解除要望書を厚生労働省に提出し、2023 年 6 月承認条件が解除となった。（V. 5. (6) 2 参照）

「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

な措置を講じること。」

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none">・ 腎障害・ 肝障害・ 骨髄抑制・ 悪心・嘔吐・ 耐糖能異常	<ul style="list-style-type: none">・ 錯乱、嗜眠及びうつ病	<ul style="list-style-type: none">・ 該当なし
1.2.有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・ 使用実態下での膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none">・ 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none">・ 使用成績調査（全例調査）
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none">・ 使用成績調査・ 特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none">・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

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

II. 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)

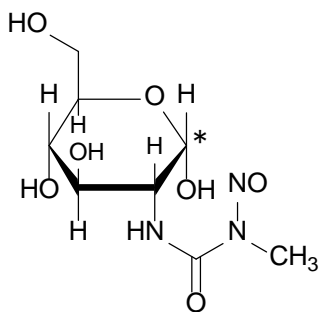
(2) 洋名 (命名法)

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) 又は本質

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

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 : STZ

記号番号 : NPC-10 (開発番号)

III. 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 (°C)	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、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥した塊又は粉末を用時調製）

(2) 製剤の外観及び性状

色調・剤形：微黄白色～微黄色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な薬剤：乾燥窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ザノサー点滴静注用 1g
有効成分	1バイアル中ストレプトゾシン1.0g
添加物	無水クエン酸220mg、pH調整剤

(2) 電解質等の濃度

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。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない（添付溶解液なし）

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁵⁾

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度(°C)	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、ストレプトゾシン含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性¹⁶⁾

調製法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性は下表のとおりである。

混合する輸液	各種輸液に溶解後の安定性 保存条件			保存形態	保存期間	結果
	濃度(%)	温度(°C)	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保存	24時間	
	2.5					
乳酸リンゲル液 (マルトース添加) (ポタクール®R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 等

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)¹⁶⁾

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又は電子添文を確認すること。

試験方法

配合薬剤が注射液の場合は、ザノサー®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。

試験結果

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α-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	99.7	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
アロキン®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
プリンペラン®注射液 10mg	塩酸メトクロプラミド	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

(続き)

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)
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

配合薬剤名については、試験実施時の名称で記載している。

<参考> 海外における配合変化に関する報告

①Piperacillin sodium40mg/mL・Tazobactam5mg/mL（国内販売名はゾシン配合点滴静注用）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。¹⁷⁾

②Aztreonam（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。¹⁸⁾

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ブチルゴム栓

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色ガラス

ブチルゴム栓

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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 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 (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。また、腫瘍細胞の増殖動態を反映する指標であるKi-67指数と核分裂数を用いたGrade分類に基づく病理組織学的分類が作成された。更に2017/2019年のWHO分類では高分化のNETと低分化のNECに分けることが示された。

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、本剤の効能又は効果は、上述の分類に加え、国内第I/II相試験成績¹⁹⁾、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。「I. 1. 開発の経緯」の項参照。

- (1) 本剤はグルコーストランスポーター2 (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^{1,20,27-31)}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) 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。
- (4) 国内第I/II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、効能又は効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 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。[17. 1. 1参照]

(解説)

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I/II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、当該内容について電子添文の臨床成績の項で情報提供することにした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

下記用法及び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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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

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Ⅰ/Ⅱ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。

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^{1,20,27-31)}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Ⅰ/Ⅱ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Ⅰ/Ⅱ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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。
GradeはCTCAE ver. 4.0に準じる。

7.3.1 休薬基準

- (1) 5日間連日投与方法において、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	Grade3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、γ-GTPを除く）	Grade3の場合、Grade2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。

- (2) 1週間間隔投与方法において、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	Grade3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、 γ -GTP を除く）	Grade3 の場合、Grade2 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	Grade3 の場合、Grade2 以下に回復するまで休薬する。

7.3.2 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	Grade3
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、 γ -GTP を除く）	Grade3
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

7.3.3 中止基準

(1) 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) Grade4 が発現した場合 2) Grade3 の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade3 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、 γ -GTP を除く）	Grade4
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

(2) 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) Grade4 が発現した場合 2) Grade3 の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade3 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、 γ -GTP を除く）	Grade4

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

7.3.4 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。

(解説)

7.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、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混注すると沈殿が起こることがある。「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照〕。

7.2 国内第Ⅰ/Ⅱ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Ⅰ/Ⅱ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Ⅰ/Ⅱ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。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

7.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、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。

7.3.1-7.3.3 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Ⅰ/Ⅱ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依って休薬、中止あるいは減量することが適切と考えられた。

7.3.4 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1,000mg/m²(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250mg/m²(体表面積)ずつ漸増し、1,500mg/m²(体表面積)まで増量可能とした。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験でWeekly投与の7例中3例が上限として設定した1,500mg/m²(体表面積)まで増量された。1例は第4サイクルで1,500mg/m²(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1,250mg/m²(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、1,500mg/m²(体表面積)で投与を継続した。このうち1例は第3サイクルより部分奏効(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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内第Ⅰ/Ⅱ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Ⅰ/Ⅱ相試験 ¹⁹⁾	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 ²¹⁾	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 ²²⁾	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 ²³⁾	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		
	Strolinsky 1972 ²⁴⁾	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 ^{25,26)}	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 ²⁷⁾	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		
	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 クロロプトシン 150mg/m ² (体表面積)		
	Moertel 1979 ²⁸⁾	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		
	Engstrom 1984 ²⁹⁾	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 ³⁰⁾	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 ³¹⁾	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 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 IFN- α	32 (32)	進行性カルチ ノイド腫瘍	
青木 2011 ³²⁾	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- α ：インターフェロン α

※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) 臨床薬理試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 I / II 相試験¹⁹⁾

目的：日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管 NET 患者を対象としたストレプトゾシン投与時の有効性、安全性及び薬物動態の検討

試験デザイン：第 I / II 相・非盲検・非対照・多施設共同試験

対象：切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管 NET 患者 22 例

i) 5 日間連日投与 (Daily 投与) 群 15 例、ii) 1 週間間隔投与 (Weekly 投与) 群 7 例

試験方法：i) Daily 投与

本剤を 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。

ii) Weekly 投与

原則として 1 週間ごとに本剤を 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 750 mg/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。

選択基準：・病理組織学的に、進行性 (手術不能又は転移性) の膵・消化管 NET であることが確認されている患者。

- ・WHO 2010 年分類で「Neuroendocrine Tumor, NET G1」又は「Neuroendocrine Tumor, NET G2」に該当する患者。
- ・RECIST 規準に基づき評価可能な病変を有する患者 (CT 又は MRI を用いて画像評価)。
- ・年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者。 など

除外基準：・WHO 2010 年分類で「神経内分泌癌 (NEC) (small or large cell)」、「複合型腺神経内分泌癌 (MANEC)」、又は「Hyperplastic and preneoplastic lesions」に該当する患者。

- ・活動性の感染症を有する患者。
- ・以下のような重篤又はコントロール不良の合併症を有する患者。
 - 1) うっ血性心不全、コントロール不良の狭心症及び不整脈などの心疾患を有する患者。
 - 2) 心筋梗塞を有する患者 (症例登録前 3 ヶ月以内の既往を含む)。
 - 3) コントロール不良の高血圧を有する患者。
 - 4) コントロール不良の糖尿病を有する患者。
 - 5) 肝疾患 (肝硬変、慢性活動性肝炎又は慢性持続性肝炎など) 若しくは腎疾患 (急性又は慢性腎不全など) を有する患者。
 - 6) 間質性肺炎、肺線維症又は重症の肺気腫を有する患者。
 - 7) 活動性の出血性素因を有する患者 (点状出血や皮下出血斑、粘膜出血や消化管出血のように何らかの出血傾向 (症状) を有する患者、又は血小板の異常や凝固因子異常に基づく各種疾患を有し、血小板輸血や凝固因子の補充、副腎皮質ステロイド剤投与などの治療が必要になる患者)。
 - 8) その他、本治験参加に重大な支障をきたす合併症又は既往歴を有すると治験責任 (分担) 医師が判断した患者。
- ・症状を有する原発性及び転移性の脳腫瘍を伴う患者。 など

主要評価項目：・Daily 投与群における「RECIST 規準 version 1.1 (2009 年)」を用いた膵・消化管 NET に対する腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

- ・対象症例全体についての「CTCAE v4.0-JCOG (2010 年)」による有害事象発現例数及び Grade 別有害事象発現頻度より安全性、忍容性の評価

副次評価項目：・Weekly 投与群における「RECIST 規準 version 1.1 (2009 年)」を用いた膵・消化管 NET に対する腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

評価方法：本剤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 (ver. 1.1)³³⁾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。

結果

[主要評価項目]

Daily 投与群における腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

Daily 投与では、最良総合効果でPRが6.7% (1/15例)、SDが86.7% (13/15例)、及びNon-CR/Non-PDが6.7% (1/15例) で、奏効率^{*}は6.7% (1/15例) であった。

安全性、忍容性の評価

副作用は、22例全例に323件認められた。投与方法別ではDaily投与が158件 (15/15例)、Weekly投与が165件 (7/7例) であり、主な副作用 (臨床検査値異常を含む) 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。

Grade別にみると、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。

[副次評価項目]

Weekly 投与群における腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

Weekly 投与では、最良総合効果でPRが1/7例、SDが4/7例、及びNon-CR/Non-PDが1/7例で、奏効率^{*}は1/6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。

Full Analysis Set (FAS) における腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

FASでは、最良総合効果でCRが確認された被験者はいなかった。PRが9.1% (2/22例)、SDが77.3% (17/22例) 及びNon-CR/Non-PDが9.1% (2/22例) であった。PDは認められず、NEは4.5% (1/22例) であった。奏効率^{*}は9.5% (2/21例) で、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

	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	1	4	1	0	1	7
全体	0 (0.0)	2 (9.1)	17 (77.3)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	22

例数 (%)

奏効率及び病勢コントロール率 (分母にNEを含めない)

	奏効率	両側95%信頼区間	病勢コントロール率	両側95%信頼区間
Daily	1 (6.7)	0.2 ~ 31.9	15 (100.0)	81.9 ~ 100.0
Weekly	1/6例	0.4 ~ 64.1	6/6例	60.7 ~ 100.0
全体	2 (9.5)	1.2 ~ 30.4	21 (100.0)	86.7 ~ 100.0

例数 (%)

疾患分類別にみた腫瘍縮小効果 (最良総合効果)

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1/9例及び1/6例、SDが8/9例及び4/6例、Non-CR/Non-PDが0例及び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。

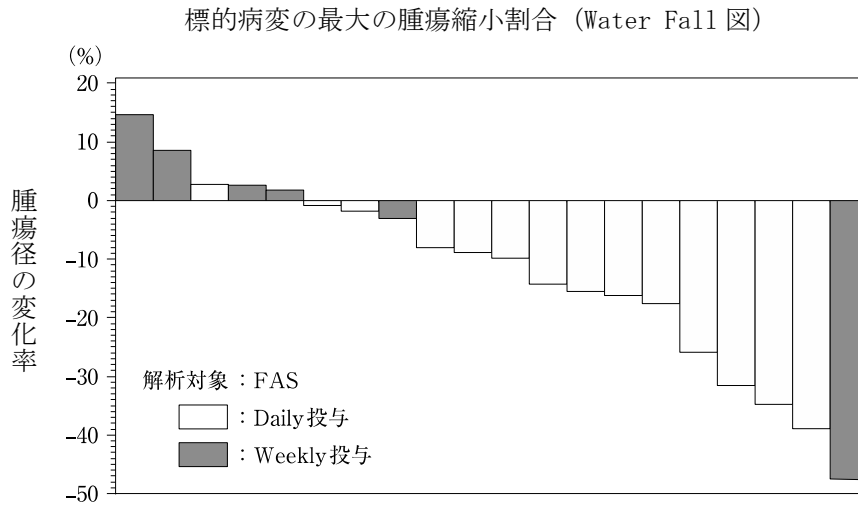
消化管NETはDaily投与4例のみで、すべてSDであった。

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1例であった。

原発巣不明は、Weekly投与1例のみであり、NEであった。

標的病変の最大の腫瘍縮小割合

対象症例ごとの試験期間における標的病変の最大の腫瘍縮小割合は、下図のとおりであった。



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 / II 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 (ver. 1.1)³³⁾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次頁に示す。

本剤単独投与による国内第 I / II 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³²⁾、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³⁴⁾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 CR 及び 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 NET 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 / II 相試験 ¹⁹⁾ 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 ³²⁾ レトス [®] ケイブ [®]	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 ²⁶⁾ 非盲検、非対照	STZ 単独	機能性腫瘍			50 (15/30 例)	—	—
			非機能性腫瘍			63 (5/8 例)		
			5	10	—			
			1	4	—			
消化管 NET	Moertel 1979※ ^{4 28)} 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 31)} 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 20)} 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- α 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- α : インターフェロン α

NS : 有意差なし

※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 I / II 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。

臍 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 ヶ月、14 ヶ月及び 17 ヶ月であった。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 (P<0.03、P<0.004、log-rank test)。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³¹⁾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 ヶ月、DOX+5-FU 併用群 15.7 ヶ月と本剤+5-FU 併用群で有意に長かった (P=0.0267、log-rank test)。

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。

臍・消化管 NET における無増悪生存期間、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
臍・消化管 NET	青木 2011 ³²⁾ 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	—
臍 NET	Broder 1973 ²⁶⁾ レトロスペクティブ	STZ 単独	—	25.0 (751 日)	—
		機能性	—	34.4 (1033 日)	
	Moertel 1980 ²⁷⁾ 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	① STZ+DOX	18 ^{※2)}	26.4 (2.2 年)	OS: ①vs②:P<0.03 ①vs③:P<0.004 log-rank test
		② STZ+5-FU	14 ^{※2)}	16.8 (1.4 年)	
③ CLZ 単独		17 ^{※2)}	18.0 (1.5 年)		
消化管 NET	Moertel 1979 ^{※4 28)} 非盲検、無作為化	STZ+CPA	—	12.5	OS : NS
		STZ+5-FU	—	11.2	
	Engstrom 1984 ^{※4 29)} 非盲検、無作為化	STZ+5-FU	7.8 (31 週) ^{※3)}	16.0 (64 週)	OS : P<0.25 log-rank test
		DOX 単独	6.5 (26 週) ^{※3)}	12.0 (48 週)	
	Bukowski 1987 ^{※4 30)} 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 31)} 非盲検、無作為化	STZ+5-FU	5.3	24.3	OS : P=0.0267 PFS : NS log-rank test
		DOX+5-FU	4.5	15.7	
Dahan 2009 ^{※4 20)} 非盲検、無作為化	STZ+5-FU	5.5	30.4	OS : NS	
	IFN α 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 : ドキソルビシン、CLZ : クロロゾチン、CPA : シクロホスファミド、

IFN α : インターフェロン α

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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

- a) 膵・消化管神経内分泌腫瘍に関する使用成績調査（全例調査）：再審査申請準備中
- b) 消化管神経内分泌腫瘍に関する特定使用成績調査：再審査申請準備中

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

使用成績調査（全例調査）：再審査申請準備中

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ニトロソウレア (NU) 系抗悪性腫瘍剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書または電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{35,36)}

ストレプトゾシンはNU系薬剤であり、GLUT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³⁷⁾。

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³⁸⁾。

2) 細胞周期に対する作用 (*in vitro*)³⁹⁾

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*)⁴⁰⁾

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

① 膵神経内分泌腫瘍由来細胞 (*in vitro*)⁴¹⁾

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、トリパンプ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。

② 膵神経内分泌腫瘍以外の腫瘍由来細胞

i) *in vitro*⁴⁰⁾

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。

ii) *in vivo* (マウス)⁴²⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

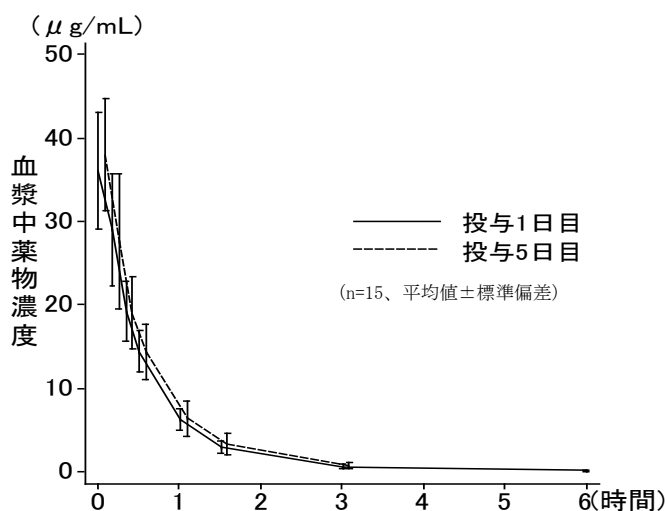
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ¹⁹⁾

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（平均値±標準偏差）、5日目投与時のC_{max}は39.357±8.226 μg/mL（平均値±標準偏差）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日目投与時の血中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下に示したとおりであった。

5日間連日投与における投与1日目及び5日目投与時の血中濃度推移



5日間連日投与における投与1日目及び5日目投与時の薬物動態パラメータ

	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

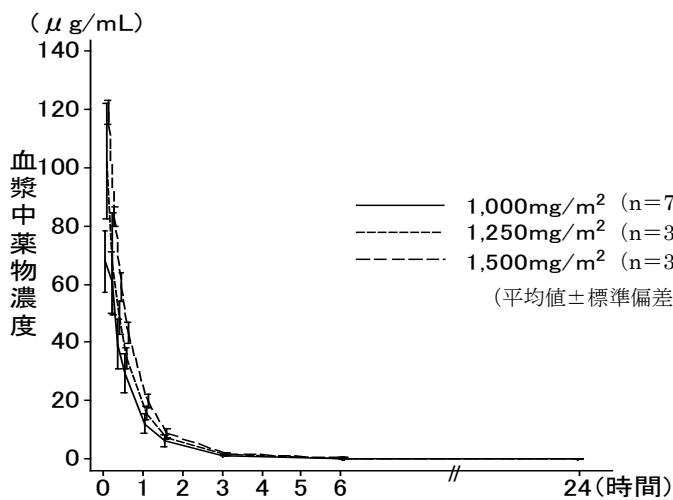
(n=15、平均値±標準偏差)

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（平均値±標準偏差；n=7）、1,250mg/m²（体表面積）初回投与時のC_{max}は102.250±19.968 μg/mL（平均値±標準偏差；n=3）、1,500mg/m²（体表面積）初回投与時のC_{max}は119.030±4.076 μg/mL（平均値±標準偏差；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及び薬物動態パラメータは以下に示したとおりであった。

1週間間隔投与における投与量別の血中濃度推移



1週間間隔投与における投与量別の薬物動態パラメータ

	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

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし（「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁹⁾

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・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〕までの血漿中薬物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「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」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（本剤は静注用製剤である。）

(3) 消失速度定数

Daily投与： $K_{e1}=1.1366\pm0.1142/\text{hr}$ (n=15)

Weekly投与：1,000mg/m²投与时 $K_{e1}=1.0927\pm0.0769/\text{hr}$ (n=7)

1,250mg/m²投与时 $K_{e1}=1.1497\pm0.0605/\text{hr}$ (n=3)

1,500mg/m²投与时 $K_{e1}=1.2783\pm0.1296/\text{hr}$ (n=3)

(4) クリアランス

Daily投与： $CL_{\text{tot}}=26,698.3359\pm5,127.7784\text{L/hr}$ (n=15)

Weekly投与：1,000mg/m²投与时 $CL_{\text{tot}}=26,054.1224\pm4,220.9805\text{L/hr}$ (n=7)

1,250mg/m²投与时 $CL_{\text{tot}}=26,298.2090\pm3,463.9501\text{L/hr}$ (n=3)

1,500mg/m²投与时 $CL_{\text{tot}}=26,030.2348\pm409.4419\text{L/hr}$ (n=3)

(5) 分布容積

Daily投与： $V_z=23,664.0657\pm4,916.1017\text{L}$ (n=15)

Weekly投与：1,000mg/m²投与时 $V_z=24,004.6804\pm4,691.4947\text{L}$ (n=7)

1,250mg/m²投与时 $V_z=22,997.3754\pm4,015.0591\text{L}$ (n=3)

1,500mg/m²投与时 $V_z=20,491.8733\pm1,936.1996\text{L}$ (n=3)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料ない

4. 吸収

該当しない（本剤は静注用製剤である）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（外国人データ）²¹⁾

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。

*本剤の効能又は効果は「睪・消化管神経内分泌腫瘍」、本剤の用法は「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。（「IX. 2. (5) 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) ²¹⁾

進行癌患者でのストレプトゾシン及びその^{[3]H}、^{[14]C}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^{[14]C}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^{[3]H}は投与後2時間まで検出されなかった。(「VII. 5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照)

※本剤の効能又は効果は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」、本剤の用法は「点滴静脈内投与」である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>組織分布 (マウス) ⁴³⁾

マウスに^{[3'-methyl-14]C}-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にのみ蓄積されることを示唆した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ⁴⁴⁾

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) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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) ⁴⁵⁻⁴⁷⁾

ストレプトゾシン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 (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 (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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>外国人データ ²²⁾

数種類の代謝物が検出されているが、これらの代謝物の化学構造は解明されていない。

7. 排泄 (外国人データ) ²¹⁾

進行癌患者に対する^{[3]H}又は^{[14]C}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、^{[14]C}、^{[3]H}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、^{[14]C}及び^{[3]H}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^{[3]H}のみを含み、1つは^{[14]C}及び^{[3]H}を含んでいた。総投与量のごくわずか (1%未満) の^{[14]C}及び^{[3]H}が糞中に排泄され、約5%の^{[14]C}が呼気中に排泄された。

※本剤の効能又は効果は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」、本剤の用法は「点滴静脈内投与」である。

8. 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⁴⁸⁾もあり、本剤がGLUT2を介してβ細胞内に取り込まれると考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

- 2.1 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。
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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うこと。[11.1.1参照]
- 8.2 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）を行うこと。[11.1.2参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。[9.1.1、11.1.3参照]

8.5 γ -GTP、AST、ALT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うこと。[11.1.4参照]

(解説)

本事項は、国内第I/II相試験成績、外国の添付文書及びCCDS（企業中核データシート）に基づいて設定した。

- 8.1 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〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状〕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。
- 8.2 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〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状〕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。
- 8.3 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、潜在的风险があることを十分に説明すること。
- 8.4 本剤の投与により、耐糖能異常があらわれることがある〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状〕の項参照〕。また、国内第I/II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。
- 8.5 本剤の投与により、 γ -GTP、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害があらわれることがある〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状〕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、ストレプトゾシン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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

糖尿病が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

(解説)

国内第I/II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。ストレプトゾシン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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

国内第 I / II 相試験に腎障害のある患者は組み入れられていないが、ストレプトゾシン及び代謝物は主に尿中排泄されることから、腎障害がストレプトゾシン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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を雌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。[9.5 参照]

9.4.2 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。

(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。

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^{44,49}。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⁵⁰のがんの治療による妊よう性への影響（女性）」に、「成長している卵胞に影響を与えるため、一時的に無月経になりますが、残った未成熟な卵胞が成熟してくると月経が戻ります。ただし、未成熟な卵胞が少なかった場合は回復が難しくなります。また月経が回復した場合でも、妊よう性が低下し、不妊となっている可能性があります。」とされている。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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ、ラット）で、流産促進作用や催奇形性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

(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。

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との報告がある^{44,49}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(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。

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が望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の国内第 I / II 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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

本剤の国内第 I / II 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ドキソルビシン	ドキソルビ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。ドキソルビ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ソルビ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ソルビシンの胆汁中排泄が低下する可能性が考えられ、ドキソルビシンの消失半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがあると報告⁵¹⁾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⁵²⁾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、2020 年 4 月時点では確認されていない。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎障害 (頻度不明)

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。[8.1参照]

11.1.2 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)、貧血 (ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明) 等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.3 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。[8.4、9.1.1参照]

11.1.4 肝障害 (50.0%)

γ -GTP、AST、ALT上昇を伴う肝障害があらわれることがある。[8.5参照]

(解説)

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

- 11.1.1 腎障害：国内第 I / II 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 Grade2 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 I / II 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。
- 11.1.2 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。
- 11.1.3 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。
- 11.1.4 肝障害：国内第 I / II 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 γ -GTP 増加 7 例、AST 増加 4 例、ALT 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 [γ -GTP 増加 3 例 (Grade3 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	4～10%未満	頻度不明
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	味覚異常、不眠症	頭痛、不安、めまい、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) (59.1%)	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	静脈炎
呼吸器		呼吸困難	発声障害
消化器	悪心 (45.5%)、便秘 (45.5%)、嘔吐、口内炎、下痢	上腹部痛、口唇炎、腹部不快感、腹痛、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		蛋白尿、血尿、頻尿、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、尿蛋白、白血球数増加、CK 増加、血圧上昇、Al-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

(解説)

国内第 I / II 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。

国内第 I / II 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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

膝・消化管NET患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における副作用は、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Ⅰ/Ⅱ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（投与方法別）

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 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
	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			
γ-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 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
	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 of 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 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全Grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	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 (%)
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		
γ-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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

(解説)

本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、外国の公表論文⁵³⁾及び外国の添付文書の記載から考えられる対策を設定した。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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 本剤は下記薬剤と混注すると、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
- 14.2.4 本剤はフルオロウラシル注射液と混注すると、本剤の活性低下をきたすことがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。

(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。

- 14.1.1、14.1.2 本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。
- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。

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。

14.2.3、14.2.4 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。

また、本剤とフルオロウラシル注射液との配合試験の結果、本剤の活性低下をきたすことが確認されている。

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製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（2022年12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）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。

15.2.2 動物実験（ラット、マウス、ハムスター）で、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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾。

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⁵⁴⁾。

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⁵⁶⁾。

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）⁵⁷⁾。
- ・ 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）⁵⁸⁾。

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⁵⁴⁾。

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⁵⁹⁾。

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⁶⁰⁾。

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⁶¹⁾。

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^{62,63)}。

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⁶⁴⁾。

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⁶⁵⁾。

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⁶⁶⁾。

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⁶⁷⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁶⁸⁻⁷⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験⁶⁸⁾

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β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⁶⁸⁾

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で肝細胞のびまん性のカリオメガリー及び肝細胞の単細胞壊死、10mg/kgで肝細胞のびまん性の肥大が認められ、AST、ALT、総ビリルビン及びγ-GTP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、脾臓及び雄生殖腺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（ナトリウム及びブドウ糖）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（β細胞）の減少と15mg/kgでグルカゴン陽性細胞（α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β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) 遺伝毒性試験⁶⁸⁾

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。

(4) がん原性試験⁶⁹⁻⁷⁵⁾

該当資料なし

本剤は進行がんの患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であり、本邦ガイドライン（平成22年6月4日付、薬食審査発0604第1号）で、通常、がん原性試験を必要としないとされていることから、がん原性試験は実施しなかった。

しかしながらストレプトゾシンは明らかな遺伝毒性物質であり、マウス及びラットを用いたがん原性試験（3回/週、6ヵ月間腹腔内投与後12ヵ月間休薬）で、マウスに肺腺癌の増加が、ラットでは腎臓の尿細管腺癌が認められた⁶⁹⁾。そのほか、腎臓の発がん性に関しては複数の報告がある⁷⁰⁻⁷⁵⁾。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁸⁾

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、水腎症及び水尿管が観察された。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・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。

(6) 局所刺激性試験⁶⁸⁾

該当資料なし

<参考> 反復静脈内投与毒性試験（ラット・サル）

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。

(7) その他の特殊毒性⁶⁸⁾

1) 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。

X. 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

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

遮光、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ザノサー®による治療を受けられる患者さまへ
(医療関係者から患者に説明する資材)

ノーベルファーマ株式会社ホームページ <https://zanosar.nobelpark.jp/>を参照

6. 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、ランレオチド酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1982年5月7日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2014年9月26日

承認番号：22600AMX01315000

薬価基準収載年月日：2014年11月25日

販売開始年月日：2015年2月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2014年9月26日～2024年9月25日 (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 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

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Moertel CG., et al. : N Engl J Med. 1992 ; 326(8) : 519-523. (PMID : 1310159)
- 2) Yao JC., et al. : Chapter III. 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. (PMID : 19713713)
- 6) (ENETS Consensus Guidelines) Pavel M., et al. : Neuroendocrinology. 2012 ; 95(2) : 157-176. (PMID : 22262022)
- 7) (NANETS Treatment Guidelines) Kulke MH., et al. : Pancreas. 2010 ; 39(6) : 735-752. (PMID : 20664472)
- 8) (NANETS Treatment Guidelines) Boudreaux JP., et al. : Pancreas. 2010 ; 39(6) : 753-766. (PMID : 20664473)
- 9) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン2019年【第2版】
(日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編)
- 10) NCCN : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors Ver. 2.2022
- 11) Garcia-Carbonero R., et al. : Neuroendocrinology. 2017 ; 105(3) : 281-294. (PMID : 28380493)
- 12) Halfdanarson TR., et al. : Pancreas. 2020 ; 49(7) : 863-881. (PMID : 32675783)
- 13) Strosberg JR., et al. : Pancreas. 2017 ; 46(6) : 707-714. (PMID : 28609356)
- 14) Kunz PL., et al. : Pancreas. 2013 ; 42(4) : 557-577. (PMID : 23591432)
- 15) 社内資料 (安定性試験)
- 16) 社内資料 (配合変化試験)
- 17) Trissel LA., et al. : Am J Hosp Pharm. 1994 ; 51(5) : 672-678. (PMID : 8203388)
- 18) Trissel LA., et al. : Am J Health Syst Pharm. 1995 ; 52(10) : 1086-1090. (PMID : 7656099)
- 19) 承認時評価資料 : 国内第 I / II 相試験 (NPC-10-1)
- 20) Dahan L., et al. : Endocr Relat Cancer. 2009 ; 16(4) : 1351-1361. (PMID : 19726540)
- 21) Adolphe AB., et al. : Cancer Chemother Rep. 1975 ; 59(3) : 547-556. (PMID : 128410)
- 22) Sadoff L. : Cancer Chemother Rep. 1970 ; 54(6) : 457-459. (PMID : 4334090)
- 23) Moertel CG., et al. : Cancer Chemother Rep. 1971 ; 55(3) : 303-307. (PMID : 5115851)
- 24) Strolinsky DC., et al. : Cancer. 1972 ; 30(1) : 61-67. (PMID : 4261143)
- 25) Broder LE., et al. : Ann Intern Med. 1973 ; 79(1) : 101-107. (PMID : 4352783)
- 26) Broder LE., et al. : Ann Intern Med. 1973 ; 79(1) : 108-118. (PMID : 4352784)
- 27) Moertel CG., et al. : N Engl J Med. 1980 ; 303(21) : 1189-1194. (PMID : 6252466)
- 28) Moertel CG., et al. : Cancer Clin Trials. 1979 ; 2(4) : 327-334. (PMID : 93982)
- 29) Engstrom PF., et al. : J Clin Oncol. 1984 ; 2(11) : 1255-1259. (PMID : 6238136)
- 30) Bukowski RM., et al. : Cancer. 1987 ; 60(12) : 2891-2895. (PMID : 2960446)
- 31) Sun W., et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23(22) : 4897-4904. (PMID : 16051944)
- 32) 青木 琢、他 : 第49回日本癌治療学会 (2011年)
- 33) 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)
- 34) Kouvaraki MA., et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22(23) : 4762-4771. (PMID : 15570077)
- 35) Brenna O., et al. : Dig Dis Sci. 2003 ; 48(5) : 906-910. (PMID : 12772787)
- 36) Bolzán AD., et al. : Mutat Res. 2002 ; 512(2-3) : 121-134. (PMID : 12464347)
- 37) Bennett RA., et al. : Cancer Res. 1981 ; 41(7) : 2786-2790. (PMID : 6454479)
- 38) Bhuyan BK. : Cancer Res. 1970 ; 30(7) : 2017-2023. (PMID : 5456086)
- 39) Johnston APW., et al. : Am J Physiol Cell Physiol. 2007 ; 292(3) : C1033-C1040. (PMID : 17092995)
- 40) Gerson SL., et al. : Cancer Res. 1988 ; 48(6) : 1521-1527. (PMID : 3162197)

- 41) Flatt PR., et al. : Gen Pharmacol. 1987 ; 18(3) : 293-297. (PMID : 3032737)
- 42) Bhuyan BK., et al. : Cancer Chemother Rep. 1972 ; 56(6) : 709-720. (PMID : 4267348)
- 43) Tjälve H., et al. : J Endocrinol. 1976 ; 69(3) : 455-456. (PMID : 133197)
- 44) 企業中核データシート (Streptozocin Core Data Sheet、2009年1月版)
- 45) Shimojo N., et al. : Biochem Pharmacol. 1993 ; 46(4) : 621-627. (PMID : 8363636)
- 46) Sindhu RK., et al. : Free Radic Res. 2006 ; 40(9) : 921-928. (PMID : 17015271)
- 47) Vega P., et al. : Gen Pharmacol. 1993 ; 24(2) : 489-495. (PMID : 8482528)
- 48) Schnedl WJ., et al. : Diabetes. 1994 ; 43(11) : 1326-1333. (PMID : 7926307)
- 49) 外国の添付文書〔米国 (2018年9月版)、英国 (Summary of Product Characteristics、2019年2月版)〕
- 50) 抗がん剤による妊よう性への影響(国立がん研究センターがん情報サービス) 2018年6月14日更新・確認
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/diagnosis/fertility/fertility_03.html (2023年7月閲覧)
- 51) Chang P., et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 20(5) : 611-616. (PMID : 135667)
- 52) Koranyi L., et al. : Br Med J. 1979 ; 1(6156) : 127. (PMID : 153776)
- 53) Schein PS., et al. : Cancer. 1974 ; 34(4) : 993-1000. (PMID : 4371075)
- 54) 社内資料：安全性薬理試験
- 55) Mayer G., et al. : Brain Res. 1990 ; 532(1-2) : 95-100. (PMID : 2149302)
- 56) Andreassen TT., et al. : Acta Endocrinol(Copenh). 1987 ; 115(3) : 338-344. (PMID : 3618083)
- 57) Jackson CV., et al. : Diabetes. 1985 ; 34(9) : 876-883. (PMID : 3896897)
- 58) Jackson CV., et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1983 ; 5(2) : 260-265. (PMID : 6188900)
- 59) Eizirik DL., et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 ; 91(20) : 9253-9256. (PMID : 7937750)
- 60) Junod A., et al. : J Clin Invest. 1969 ; 48(11) : 2129-2139. (PMID : 4241908)
- 61) Koulmanda M., et al. : Am J Transplant. 2003 ; 3(3) : 267-272. (PMID : 12614280)
- 62) Rerup C., et al. : Eur J Pharmacol. 1969 ; 7(1) : 89-96. (PMID : 5821810)
- 63) Wilander E., et al. : Horm Metab Res. 1972 ; 4(6) : 426-433. (PMID : 4120450)
- 64) Chesta J., et al. : Gut. 1990 ; 31(6) : 660-662. (PMID : 2379869)
- 65) Karakida T., et al. : Jpn J Physiol 1989 ; 39(4) : 559-570. (PMID : 2532265)
- 66) Longhurst PA., et al. : Gen Pharmacol. 1991 ; 22(2) : 305-311. (PMID : 2055425)
- 67) Diamantopoulos EJ., et al. : Horm Metab Res. 2004 ; 36(3) : 142-147. (PMID : 15057666)
- 68) 社内資料：毒性試験
- 69) Keocyte社社内資料：SRI. 1976 ; Phase I study on the carcinogenic activity of anticancer drugs in mice and rats.
- 70) Arison RN., et al. : Nature. 1967 ; 214 : 1254-1255. (PMID : 6066123)
- 71) Mauer SM., et al. : Cancer Res. 1974 ; 34 : 158-160. (PMID : 4272120)
- 72) Rakieten N., et al. : Cancer Chemo Rep. 1968 ; 52 : 563-567. (PMID : 5743703)
- 73) Hard GC. : Cancer Res. 1985 ; 45 : 703-708. (PMID : 3155646)
- 74) Horton L., et al. : Br J cancer. 1977 ; 36 : 692-699. (PMID : 145871)
- 75) Chieco P., et al. : Toxicol Pathol. 1993 ; 21 : 402-408. (PMID : 8290873)

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 Version2	National Comprehensive Cancer Network (米国)	2022	再発性、局所領域進行性、及び/または遠隔転移性膵NET(高分化型G1/2)においてSTZ+DOX+5-FUあるいはSTZ+DOX、STZ+5-FUの併用療法が「その他の推奨レジメン(考慮される細胞傷害性化学療法の選択肢)」、再発性、局所領域進行性、及び/または遠隔転移性消化管NET(高分化型G1/2)において他に選択肢がない場合にSTZ単独を考慮する。
	ENETS consensus guidelines	The European Neuroendocrine Tumor Society (ヨーロッパ)	2017	STZベースの化学療法がG1/G2膵臓NETの治療法の選択肢の1つであり、関連する臨床症状の有無にかかわらず腫瘍量の多い患者、及び/または6から12ヵ月以内に重大な腫瘍進行がある患者に推奨される旨の記載があり、STZ+DOX、STZ+5-FUの併用療法に一部言及しているが、STZ単剤に関する記述はない。
	NANETS consensus guidelines	The North American Neuroendocrine Tumor Society (北米)	2022	STZ単剤に関する記述はなく、膵NETにおいてSTZ+DOX+5-FUのレトロスペクティブ研究の結果を報告しているが、STZ+DOXあるいはSTZ+5-FUの併用療法についての明確な支持はない。
	膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年【第2版】	日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)、膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン第2版作成委員会(日本)	2019	<p>〔膵NET〕 ソマトスタチンアナログ(ランレオチド)、エベロリムス、スニチニブの使用が推奨される(グレードA、合意率100%)。STZを用いた化学療法も選択肢の一つである(グレードB、合意率100%)。カベシタビン・テモゾロミド併用療法は有用な治療法の一つであるが、本邦では保険未承認である(推奨なし、合意率100%)。</p> <p>〔消化管NET〕 ソマトスタチンアナログ(オクトレオチドLAR・ランレオチド)、エベロリムスの使用が推奨される(グレードA、合意率100%)。上記の薬剤が適応とならない場合には、STZが選択肢となる(グレードC1、合意率100%)。</p>

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

※1: 疾患名に一部旧疾患名あり

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では以下の国等において承認され、販売されている。(2023年7月現在)

承認国 (販売会社)	販売名	剤形	含量	承認年月日	効能又は効果	用法及び用量
米国 (Teva Parenteral Medicines, Inc.)	ZANOSAR	注射剤 (粉末)	1g/バイアル	1982年5月7日	転移性膵島細胞癌 (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。
フランス (Keocyt)	ZANOSAR	注射剤 (粉末)	1g/バイアル	1985年2月8日	膵島細胞癌、カルチノイド (神経内分泌腫瘍)※	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。
英国 (Keocyt)	ZANOSAR	注射剤 (粉末)	1g/バイアル	2018年4月3日	切除不能、進行性又は転移性、進行性及び/又は症候性、高分化型(G1又はG2)膵神経内分泌腫瘍	1. 6週ごとレジメン 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. 3週ごとレジメン 1サイクル目、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、1日1,000mg/m ² (体表面積)を3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。

※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

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を雌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。[9.5 参照]
- 9.4.2 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ、ラット）で、流産促進作用や催奇形性が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

FDA（米国の添付文書 2018 年 9 月版の記載）

Mutagenesis, Carcinogenesis, Impairment of Fertility

Streptozocin is mutagenic in bacteria, plants, and mammalian cells. When administered parenterally, it has been shown to induce renal tumors in rats and to induce liver tumors and other tumors in hamsters. Stomach and pancreatic tumors were observed in rats treated orally with streptozocin. Streptozocin has also been shown to be carcinogenic in mice.

Streptozocin adversely affected fertility when administered to male and female rats.

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.

Nursing Mothers

It is not known whether streptozocin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, nursing should be discontinued in patients receiving ZANOSAR.

EMC（英国の添付文書 2019 年 2 月版の記載）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception: Zanosar is not recommended in women of childbearing potential not using contraception. An effective method of contraception should be used during treatment. A period of contraception post-treatment of 90 days for men, and 30 days for women should be applied.

Pregnancy: There are no data from the use of Zanosar in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Zanosar is not recommended during pregnancy.

Zanosar should be used in pregnancy only if the potential benefit to the mother outweighs the potential risks to the fetus.

Lactation: It is unknown whether streptozocin and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns / infants cannot be excluded. Therefore, breast-feeding should be discontinued during treatment with Zanosar.

Fertility: There are no data on fertility in humans. In non-clinical studies, streptozocin adversely affected fertility when administered to male and female rats (see section 5.3).

Therefore, men being treated with streptozocin are advised not to attempt to father a child for 90 days after treatment and to seek advice on conservation of sperm prior to treatment.

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資料：

ザノサー®による治療を受けられる患者さまへ（医療関係者から患者に説明する資料）

製品サイト：<https://nobelpark.jp/>

