

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

# ザノサー<sup>®</sup> 適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載



## ザノサー<sup>®</sup> 点滴静注用 1g

ZANOSAR<sup>®</sup> IV Infusion 1g  
注射用ストレプトゾシン

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意— 医師等の処方箋により使用すること

### 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。

### 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]

## 適正使用に関するお願い

ザノサー<sup>®</sup>点滴静注用1g (一般名ストレプトゾシン、以下、本剤) は、DNA合成阻害を介した細胞毒性の発現により抗腫瘍作用を示すニトロソウレア系アルキル化剤です。国内においては、2014年9月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

本剤の国内における使用成績は限られており、これまでに実施された臨床試験により膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性が示されている一方、腎障害、骨髄抑制、耐糖能異常、肝障害などの重大な副作用も報告されています。したがって、本剤の使用に際しては副作用の発現に十分に注意していただく必要があります。

本適正使用ガイドは、本剤の適正使用を推進するため、適正な対象患者の選択を含む投与前の注意点、投与期間中の注意点、注意を要する副作用とその対策などについて解説しています。本剤の適正使用と患者さんの安全確保のためにご活用いただきますようお願いいたします。

また、本剤の投与を受ける患者さん又はその家族の方に対しては、本剤の効果とともに発現する可能性のある副作用及びその対策などについて十分ご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

最新の電子添文並びに本適正使用ガイドをご熟読のうえ、本剤の適正な使用をお願いいたします。

なお、本剤のRMPについては、最新のインタビューフォームのI.概要に関する項目6.RMPの概要を参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」、「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及び副作用の詳細は、最新の電子添文でご確認ください。

# Contents

<b>1. 治療の流れ</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ご使用に際しての注意点</b> .....	<b>4</b>
2.1 投与前の注意点 .....	4
適正な患者選択 .....	4
■ 投与対象患者 .....	4
■ 投与禁忌の患者 .....	4
■ 患者及び家族への事前説明と同意の取得 .....	4
投与前の確認事項 .....	5
併用に注意を要する薬剤 .....	6
2.2 投与期間中の注意点 .....	7
用法及び用量 .....	7
用法及び用量に関連する注意 .....	7
投与期間中に行う検査 .....	9
<b>3. 注意を要する副作用とその対策</b> .....	<b>11</b>
3.1 重大な副作用とその対策 .....	11
3.2 その他の副作用とその対策 .....	14
<b>4. Q&amp;A</b> .....	<b>15</b>
<b>5. 臨床試験成績</b> .....	<b>16</b>
引用文献 .....	21
監修 .....	21
ドラッグインフォメーション .....	23

治療の流れ

ご使用に際しての  
注意点

注意を要する副作用と  
その対策

Q  
&  
A

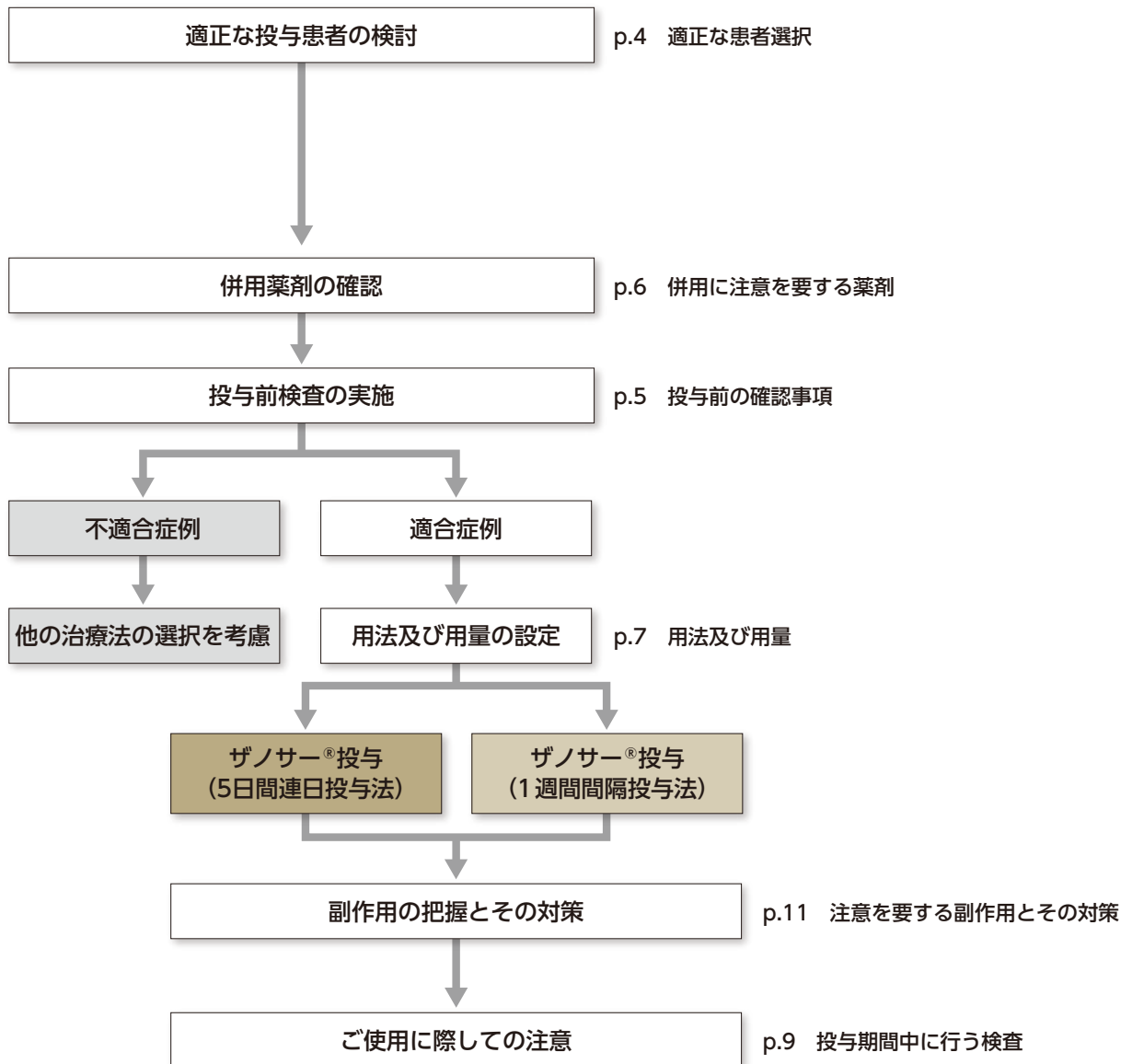
臨床試験成績

引用文献

ドラッグ  
インフォメーション

# 1. 治療の流れ

---



## 2. ご使用に際しての注意点



### 2.1 投与前の注意点

#### ● 適正な患者選択

本剤の臨床試験成績等を電子添文にてご確認、ご理解いただき、以下に基づき本剤投与が適切な患者を選択してください。

#### ■ 投与対象患者

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者

##### 患者の選択基準

以下の事項が全て満たされていることを確認して下さい。

- ・電子添文「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されていること。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴がないこと。
- ・妊婦又は妊娠している可能性がないこと。
- ・患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得ていること。

##### 患者選択に留意すべき基準

以下の合併症・既往歴等のある患者については、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施ください。

対象となる患者	想定されるリスク、注意事項
糖尿病の患者	糖尿病が悪化するおそれがある。
腎機能障害患者	副作用が強くあらわれるおそれがある。
生殖能を有する者	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。 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。
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。
授乳婦	授乳しないことが望ましい。
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。
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。

#### ■ 投与禁忌の患者

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

#### ■ 患者及び家族への事前説明と同意の取得

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とされており、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して下さい。

## 2. ご使用に際しての注意点

### ● 投与前の確認事項

本剤の使用前には、すべての対象患者について下記の臨床検査の確認を実施してください。  
基準を満たさない患者については、本剤の投与について再検討をお願いいたします。  
これらの検査は、副作用を早期に把握するためのベースラインの確認としても必要です。

#### 投与開始基準

〔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を対象とした国内第 I / II 相試験の基準を参考に設定〕

検査項目及び基準は5日間連日投与、1週間間隔投与で共通です。

臨床検査		基準
骨髄機能検査	好中球	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
	血小板	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
肝機能検査	総ビリルビン	1.5 × ULN 以下
	AST 及び ALT	2.5 × ULN 以下 * <sup>1</sup>
腎機能検査	血清クレアチニン	1.5 × ULN 以下
	BUN	30mg/dL 以下
非血液毒性 * <sup>2</sup>		Grade 2 以下かつ毒性が許容可能な場合
悪心・嘔吐		Grade 2 以下

ULN：施設基準値上限

(Grade は CTCAE ver.4.0 \*<sup>3</sup>に準じる)

\*<sup>1</sup>：肝転移を有する患者では AST 及び ALT は 5 × ULN 以下

\*<sup>2</sup>：肝転移を有する患者では  $\gamma$ -GTP を除く

#### ※ Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

– Publish Date: May 28, 2009 (v4.03: Jun. 14, 2010)

「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」

(略称：CTCAE v4.0 - JCOG)

#### グレード Grades

GradeはAE\*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AE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** AE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。

ダッシュ (-) は該当するGradeが定義されていないことを意味する。

すべてのAEがすべてのGradeを含むわけではないので、一部のAEではGradeの選択肢が 5 種類未満となっている。

#### Grade 5

一部のAEにはGrade 5 (死亡) が該当しないため選択肢に含めていない。

\* AE: Adverse Event (有害事象)

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。

<有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用>

## ● 併用に注意を要する薬剤

以下に示す薬剤については、併用に注意が必要です。  
本剤投与前及び投与中には、併用の有無をご確認ください。

### 相互作用

2023年7月改訂(第1版)の電子添文に基づき作成

### 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

## 2. ご使用に際しての注意点

### 2.2 投与期間中の注意点

2023年7月改訂（第1版）の電子添文に基づき作成

#### ● 用法及び用量

用法及び用量については最新の電子添文を確認の上、下記用法・用量のいずれかを選択してください。

##### 1. 5日間連日投与法:

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m<sup>2</sup>（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週間間隔投与法:

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

#### ● 用法及び用量に関連する注意

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。
3. 本剤の投与にあたっては、休薬基準、減量基準、中止基準又は増量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 <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 <sup>*</sup> の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5万/mm <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 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、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 3 <sup>*</sup> の場合、Grade 2 <sup>*</sup> 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 <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 <sup>*</sup> の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10万/mm <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 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、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 3 <sup>*</sup> の場合、Grade 2 <sup>*</sup> 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。
血尿酸素窒素上昇	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 <sup>*</sup> の場合、Grade 2 <sup>*</sup> 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/m<sup>2</sup>）ずつ減量すること。ただし、750mg/m<sup>2</sup>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 <sup>3</sup> 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3*
血小板数減少	5万 /mm <sup>3</sup> 未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTP を除く）	Grade 3*
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、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*が発現した場合 2) Grade 3*の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3*以上が発現した場合
血小板数減少	5万 /mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、投与再開後、再度 5万 /mm <sup>3</sup> 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTP を除く）	Grade 4*
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、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 <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも関わらず、再度 500/mm <sup>3</sup> 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*が発現した場合 2) Grade 3*の発現後に回復し、減量投与にも関わらず、再度 Grade 3*以上が発現した場合
血小板数減少	5万 /mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも関わらず、再度 5万 /mm <sup>3</sup> 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTP を除く）	Grade 4*
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週間間隔投与方法において、1回1,000mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>まで増量することができる。

※：Grade は CTCAE ver. 4.0 に準じる。

## 2. ご使用に際しての注意点

### 国内第I/II相試験において規定された投与方法及び例示された投与方法について

国内第I/II相試験において、本剤は両投与方法（5日間連日投与方法及び1週間間隔投与方法）いずれにおいても、30分から2時間かけて点滴静脈内投与した<sup>1)</sup>。

当該試験において、本剤の血漿中濃度を測定する際は以下の投与方法とした<sup>1)</sup>。

- |                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| 1) 電解質輸液 (500mL)        | 120分かけて投与       |
| 2) 電解質輸液 (100mL) + 制吐剤  | 30分かけて投与        |
| 3) 電解質輸液 (100mL) + 本剤投与 | 30分 (±5分) かけて投与 |
| 4) 電解質輸液 (250mL)        | 60分かけて投与        |

腎障害の発現予防のために、国内第I/II相試験においては補液、利尿剤について、以下の方法が例示された。

- 本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- 本剤投与时、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し点滴静脈内投与する。
- 本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を投与する。
- 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与する。

### 当該試験で実施された投与時間について

22例中2例で、血管痛の訴えにより投与速度を遅らせたため、1回の投与時間が約2時間となった。他の症例は、およそ30分間かけて投与した。

## ● 投与期間中に行う検査

本剤投与時に注意を要する副作用として、腎障害（腎毒性）、骨髄抑制、耐糖能異常、肝障害、悪心・嘔吐等が報告されています。本剤投与中は下表を参考に、患者の状態を十分に観察してください。

注意を要する副作用	注意すべき症状	臨床検査 / 処置等
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、低尿酸血症など	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減量、休薬、中止等の適切な処置を行ってください。
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) など	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、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。
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%)、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状など	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中止等の適切な処置を行ってください。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いてください。
肝障害	γ-GTP、AST、ALT 上昇を伴う肝障害 (50.0%) があらわれることがある。	投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、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ってください。

国内第I / II相試験時の検査・処置を参照した。

▶ 休薬基準、減量基準、中止基準については、電子添文をご参照ください。

ザノサー®の使用により、腎障害、骨髄抑制、耐糖能異常、肝障害等があらわれることがあるので、治療中は臨床検査(血液検査等)を行い、必要に応じて適切な処置を行ってください。

参考：国内第I/II相試験では以下のスケジュールで検査を実施しました。

### 5日間連日投与方法 (Daily投与)

	サイクル <sup>4)</sup> 1										サイクル2~4									
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 8	Day 15	Day 29		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 8	Day 15	Day 29	
診察(自他覚所見) <sup>1)</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン <sup>2)</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
標準12誘導心電図										○										
臨床検査(採血、採尿) <sup>3)</sup>	○			○		○		○	○	○			○		○		○	○		

### 1週間間隔投与方法 (Weekly投与)

	サイクル <sup>4)</sup> 1				サイクル2			サイクル3、4			
	Day 1	Day 3	Day 8	以後1週間ごと (Day 15, 22, 29, 36)	Day 1	Day 8	以後1週間ごと (Day 15, 22, 29, 36)	Day 1	Day 3	Day 8	以後1週間ごと (Day 15, 22, 29, 36)
診察(自他覚所見) <sup>1)</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン <sup>2)</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
標準12誘導心電図					○			○			
臨床検査(採血、採尿) <sup>3)</sup>	○		○	○	○	○	○	○		○	○

- 1) 身体部位について、診察(問診、視診、聴診、触診、打診等)を行う。
- 2) バイタルサインとして、血圧、脈拍及び体温を各投与前に測定する。
- 3) 臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)は空腹時検査とする。
- 4) 42日間を1サイクルとした。

## 3. 注意を要する副作用とその対策

### 3.1 重大な副作用とその対策

#### 腎障害

- 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤投与前に、必ず患者の腎機能を確認してください。
- 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ってください。
- 重篤な腎障害が発現した場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する腎障害が認められた場合は、本剤の投与を中止してください。

(最新の電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」参照)  
腎障害のある患者に本剤を投与した際の薬物動態、安全性等に関する情報は得られていません。

#### ● 発現状況

<国内臨床試験<sup>1)</sup>>

脾・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験における腎機能関連の副作用及び臨床検査値異常

		5日間連日投与 (n = 15)		1週間間隔投与 (n = 7)		全例 (n = 22)	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	血尿	0	0	1 (14.3)	0	1 ( 4.5)	0
	頻尿	0	0	1 (14.3)	0	1 ( 4.5)	0
	蛋白尿	0	0	2 (28.6)	0	2 ( 9.1)	0
臨床検査	血中クレアチニン増加	2 (13.3)	0	1 (14.3)	0	3 (13.6)	0
	尿蛋白	1 ( 6.7)	0	1 (14.3)	0	2 ( 9.1)	0

症例数 (%)

(Grade 4、5の副作用なし)

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(頻度不明: 外国でのみ認められている副作用)。

#### ● 腎障害の予防、軽減、管理方法

ヒト薬物動態試験においてストレプトゾシン及びその代謝物は主に腎排泄であることを確認しました。また、これまでの臨床報告から、腎毒性の発現機序として、近位尿細管において直接尿細管上皮細胞に対する毒性作用を引き起こすことが示唆されました<sup>2,3)</sup>。臨床的には、本剤による腎毒性は糸球体及び尿細管の機能障害として出現します。

以下の対策及び処置により、腎毒性の発現率及び重症化を最小化することが期待できます。

- (1) 本剤は用法・用量の範囲内で使用し、必要な場合は、患者個々の腎機能に合わせて用量を調節する。
- (2) 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。
- (3) 腎毒性が知られている薬剤との併用は慎重に行う。
- (4) 本剤投与期間中は尿検査、血中尿素窒素、血中クレアチニン、血清電解質及びクレアチンクリアランス等、腎機能の注意深いモニタリングを行い、腎機能障害の早期徴候を認めた場合は本剤の減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行う。
- (5) 重篤な腎障害が発現した場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する腎障害が認められた場合は本剤の投与を中止する。

## 骨髄抑制

- 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ってください。
- 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電子添文に記載されている減量、休薬、中止等の基準を参考に、適切な処置を行ってください。

(最新の電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」参照)

## 発現状況

<国内臨床試験<sup>1)</sup>>

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験における骨髄抑制関連の副作用及び臨床検査値異常

		5日間連日投与 (n = 15)		1週間間隔投与 (n = 7)		全例 (n = 22)	
		全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3
臨床検査	白血球数減少	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.5)	0
	リンパ球数減少	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (14.3)	0	3 (13.6)	2 (9.1)
	好中球数減少	2 (13.3)	0	1 (14.3)	0	3 (13.6)	0
	血小板数減少	0	0	0	0	0	0

症例数 (%)

(Grade 4、5の副作用なし)

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（頻度不明：外国でのみ認められている副作用）。

治療の流れ

ご使用に際しての  
注意点

注意を要する副作用と  
その対策

Q & A

臨床試験成績

引用文献

インフォメーション  
ドラッグ

### 3. 注意を要する副作用とその対策

#### 耐糖能異常

- 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ってください。
- 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いてください。
- コントロールできない糖尿病が発現した場合は投与を中止してください。

(最新の電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」参照)

#### ● 発現状況

<国内臨床試験<sup>1)</sup>>

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験における糖代謝関連の副作用及び臨床検査値異常

		5日間連日投与 (n = 15)		1週間間隔投与 (n = 7)		全例 (n = 22)	
		全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3
代謝及び栄養障害	高血糖	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (14.3)	0	3 (13.6)	1 (4.5)
臨床検査	血中インスリン増加	0	0	1 (14.3)	0	1 ( 4.5)	0
	インスリンCペプチド増加	0	0	1 (14.3)	0	1 ( 4.5)	0
	尿中ブドウ糖陽性	3 (20.0)	0	2 (28.6)	0	5 (22.7)	0

症例数 (%)

(Grade 4, 5 の副作用なし)

なお国内臨床試験においては、因果関係が否定されたものも含め、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)が8/22例(36.4%)に認められた<sup>1)</sup>。そのうち、Grade 3以上の有害事象は高血糖および糖尿病各1/22例(4.5%)であった。有害事象を発現した8例中5例(62.5%)が糖尿病を合併しており、糖尿病の既往がある患者において高い耐糖能異常発現率がみられた。また、海外臨床試験において低血糖に伴う不整脈を発現し死亡に至った患者も報告<sup>4)</sup>されている。

#### ● 耐糖能異常の予防、軽減、管理方法

耐糖能異常の発現及び重症化を軽減するため、以下の対策及び処置を実施してください。

- (1) 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。
- (2) 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中止等の適切な処置をとること。

## 肝障害

- $\gamma$ -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い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- 本剤投与期間中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には電子添文に記載されている減量、休業、中止等の基準を参考に、適切な処置を行ってください。

(最新の電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」参照)  
肝障害のある患者に本剤を投与した際の薬物動態、安全性等に関する情報は得られていません。

## 発現状況

<国内臨床試験<sup>1)</sup>>

隣・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験における肝機能関連の副作用及び臨床検査値異常

	5日間連日投与 (n = 15)		1週間間隔投与 (n = 7)		全例 (n = 22)	
	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3
$\gamma$ -GTP上昇	5 (33.3)	2 (13.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	7 (31.8)	3 (13.6)
AST上昇	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	4 (18.2)	1 ( 4.5)
ALT上昇	1 ( 6.7)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (18.2)	1 ( 4.5)
血中ALP増加	0	0	1 (14.3)	0	1 ( 4.5)	0
血中アルブミン減少	1 ( 6.7)	0	1 (14.3)	0	2 ( 9.1)	0
肝障害	1 ( 6.7)	0	0	0	1 ( 4.5)	0

症例数 (%)

(Grade 4、5の副作用なし)

## 3.2 その他の副作用とその対策

### 悪心・嘔吐

本剤は日本癌治療学会 制吐療法ガイドライン「注射抗がん薬の催吐性リスク分類」<sup>5)</sup>あるいは海外のNCCNガイドライン<sup>6)</sup>においていずれも高度(催吐性)リスク、あるいはHigh emetic risk(催吐頻度>90%)に分類されています。これらのガイドラインにおいては高度催吐性薬剤に対する制吐療法として、選択的ニューロキニン1型(NK-1)受容体拮抗薬、デキサメタゾン、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の単独投与あるいはロラゼパムやH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬との併用が薦められています。

国内第I/II相試験において悪心・嘔吐がそれぞれ45.5% (10/22例)、18.2% (4/22例)に見られ、うちGrade 3以上のものは4.5% (1/22例)、0%であり、投与中止に至った症例はありませんでした。

国内第I/II相試験では全例(22例)に制吐剤が併用され、その内訳は下記のとおりでした<sup>1)</sup>。

- ▶ 5HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤及びデキサメタゾン併用投与 20例
- ▶ 選択的ニューロキニンI型受容体拮抗薬 2例

上記を参考に本剤投与時は制吐剤を併用するなど、適切な対処をお願いいたします。

## 4. Q&A

### Q. 他の抗悪性腫瘍剤と併用してもよいですか？

A. 海外のガイドライン<sup>8-12)</sup>では、転移性で切除不可能な膵及び消化管神経内分泌腫瘍に対し、ストレプトゾシン (STZ) 単独または併用療法について、下記の位置づけになっています。

しかし、日本人の患者に対する安全性は充分確認されておりません。また、これらの薬剤\*との併用により骨髄機能抑制等の作用が増強する可能性があり、注意が必要です。そのため、併用する際には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ってください。

<参考>

■膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン2019<sup>7)</sup>におけるSTZの位置づけ：

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矢,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。)

■海外ガイドラインにおけるSTZの位置づけ (2022年12月現在)<sup>8-12)</sup>：

NCCN Guideline Version2. 2022\_neuroendocrine；

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」<sup>8)</sup>

ENETS Guideline (2017年)；

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<sup>9)</sup>

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<sup>10, 11, 12)</sup>

### 10. 相互作用

#### 10.2 併用注意 (併用に注意すること) (抜粋)

薬剤名等：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

P.6参照

※参考：ドキソルビシン、フルオロウラシルに関する詳細は各製品の電子添文をご参照下さい。

### Q. 術前又は術後の補助化学療法として本剤を投与してもよいですか？

A. 本剤の術前又は術後の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していません。そのため、術前又は術後の補助化学療法として本剤を投与することは推奨できません。





## 5. 臨床試験成績<sup>1)</sup>

一部承認外に当たる成績(原発巣不明の症例)が含まれた臨床試験ですが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

### 国内臨床試験成績

#### 第I/II相臨床試験(膵・消化管神経内分泌腫瘍)

承認時評価資料

1) 社内資料：国内第I/II相試験

#### 試験概要

**対象：**進行性(切除不能または転移性)の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 22例

・神経内分泌腫瘍の内訳：	膵神経内分泌腫瘍	— 15例
	消化管神経内分泌腫瘍	— 4例
	膵及び消化管神経内分泌腫瘍	— 2例
	原発巣不明	— 1例

**方法：**①5日間連日投与方法(15例) —— 1日1回500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分～2時間かけて点滴静脈内投与を、5日間連続で行い、これを6週間ごとに繰り返す(投与日の許容範囲：±1日)1サイクルを6週とし、計4サイクル投与した。

②1週間間隔投与方法(7例) —— 1週間ごとに1回1,000mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を30分～2時間かけて点滴静脈内投与した。増量基準<sup>\*1</sup>を満たした場合、1回投与量を投与開始第13週目に1,250mg/m<sup>2</sup>(体表面積)に、投与開始第19週目に1,500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)に増量することとした。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サイクル投与した。

**評価：**主要評価項目 —— **[Daily投与]**

- 有効性  
RECIST version 1.1に基づく、腫瘍縮小効果(最良総合効果)
- 安全性  
(1)CTCAE version 4.0に基づく、Grade別の有害事象発現頻度  
(2)ストレプトゾシン単回投与後及び反復投与後のPKプロファイル

#### [Weekly投与]

- 安全性  
(1)CTCAE version 4.0に基づく、Grade別の有害事象発現頻度  
(2)ストレプトゾシン単回投与後のPKプロファイル

副次的評価項目 —— **[Weekly投与]**

- 有効性  
RECIST version 1.1に基づく、腫瘍縮小効果(最良総合効果)

\*1 増量基準：以下の増量基準を満たした場合に増量する。なお、患者の状態などを考慮の上、増量することが適切ではないと判断する場合には増量せず、それまでの投与量で投与継続する。

#### 1. 1,250mg/m<sup>2</sup>への増量

「投与基準」<sup>\*2</sup>を満たし、有意な毒性を認めず、かつ「第1サイクルから第2サイクル終了時における1,000mg/m<sup>2</sup>での投与完遂率が75%以上(12回投与中9回以上投与が可能)」であった場合は、1回投与量を1,250mg/m<sup>2</sup>に増量する。

なお、投与開始第13週目(第3サイクルDay 1±1)の投与を休薬した場合、投与開始第14週目(第3サイクルDay 8±1)に、投与開始第13週目と同様の基準を満たした場合に1回投与量を1,250mg/m<sup>2</sup>に増量し、投与を開始する。

#### 2. 1,500mg/m<sup>2</sup>への増量

「投与基準」<sup>\*2</sup>を満たし、有意な毒性を認めず、かつ「第3サイクルにおける1,250mg/m<sup>2</sup>での投与完遂率が66%以上(6回投与中4回以上投与が可能)」であった場合は、原則、1回投与量を1,500mg/m<sup>2</sup>に増量する。なお、投与開始第19週目(第4サイクルDay 1±1)の投与を休薬した場合、投与開始第20週目(第4サイクルDay 8±1)に、投与開始第19週目と同様の基準を満たした場合に、1回投与量を1,500mg/m<sup>2</sup>に増量し、投与を開始する。

\*2 投与基準：p.5「投与開始基準」参照

#### 4. 効能又は効果

#### 膵・消化管神経内分泌腫瘍

#### 6. 用法及び用量<抜粋>

(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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(体表面積)を超えないこと。

治療の流れ

1)使用に際しての注意点

注意を要する副作用とその対策

Q & A

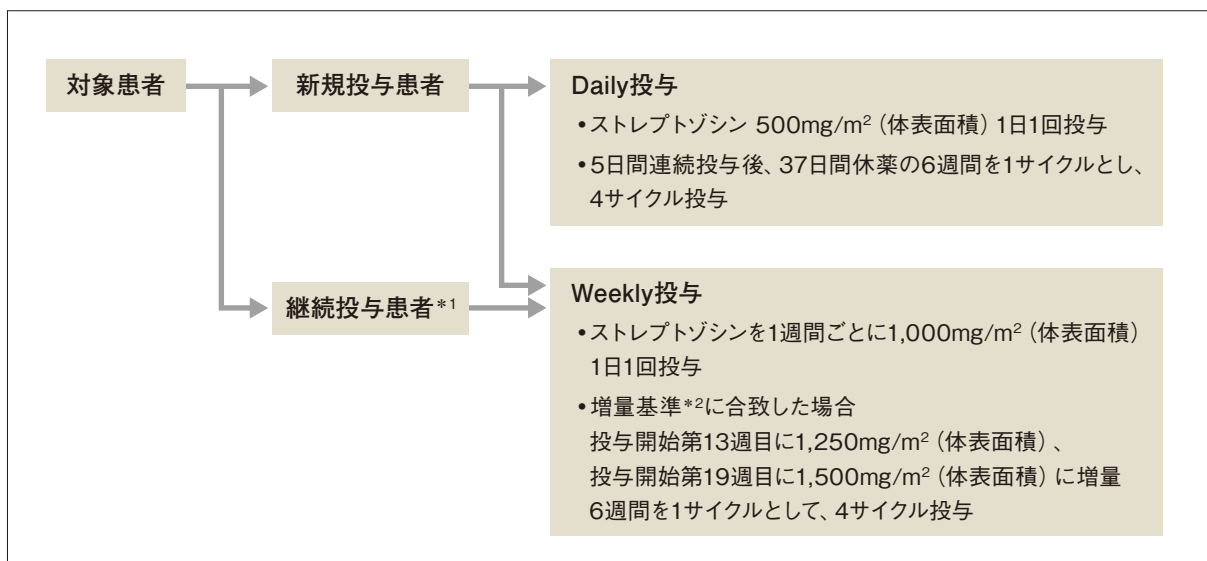
臨床試験成績

引用文献

インフォメーション  
ドラッグ

## 5. 臨床試験成績<sup>1)</sup>

### 対象患者の投与方法割付



\*1 継続投与患者：  
ストレプトゾシンの投与歴のある患者

\*2 増量基準：  
増量基準については p.16 脚注 (\*1) 参照

### 6. 用法及び用量<抜粋>

#### (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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (体表面積) を超えないこと。

## 臨床効果

主要評価項目である5日間連日投与(Daily投与)の最良総合効果は、Complete Response(CR：完全奏効)0%(0/15例)、Partial Response(PR：部分奏効)は6.7%(1/15例)、Stable Disease(SD：病状安定)は86.7%(13/15例)、Non-CR/Non-PDは6.7%(1/15例)であり、Progressive Disease(PD：悪化)は認められませんでした。副次的評価項目である1週間間隔投与(Weekly投与)7例を含めた全体の成績は、Complete Response(CR：完全奏効)0%(0/22例)、Partial Response(PR：部分奏効)は9.1%(2/22例)、Stable Disease(SD：病状安定)は77.3%(17/22例)、Non-CR/Non-PDは9.1%(2/22例)であり、Progressive Disease(PD：悪化)は認められませんでした。Not Evaluable(NE：評価不能)(Weekly投与)1名を除いた全体奏効率は9.5%(2/21例)でした。

## 最良総合効果、奏効率

### 最良総合効果

	CR	PR	SD	Non-CR/Non-PD	PD	NE	計
Daily 主要評価項目	0 (0.0)	1 ( 6.7)	13 (86.7)	1 ( 6.7)	0 (0.0)	0 ( 0.0)	15
Weekly 副次的評価項目	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 [(CR+PR)/評価対象症例：分母にNEを含めない]

	奏効率	両側 95%信頼区間
Daily	1/15例 ( 6.7%)	0.2 ~ 31.9
Weekly	1/6例 (16.7%)	0.4 ~ 64.1
全体	2/21例 ( 9.5%)	1.2 ~ 30.4

例数 (%)

## 副作用

副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は22例(100%)で、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%)、 $\gamma$ -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。

重篤な副作用はWeekly投与の1例(4.5%)に十二指腸潰瘍が認められました。投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められませんでした。

詳細は次ページ以降を参照してください。

## 5. 臨床試験成績<sup>1)</sup>

### 国内臨床試験における副作用発現状況

#### 第 I / II 相臨床試験 (隣・消化管神経内分泌腫瘍)

隣・消化管神経内分泌腫瘍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) でした。

#### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)										
<b>全体</b>		<b>15</b>	<b>100.0</b>	<b>158</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>165</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>323</b>
感染症および寄生虫症		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、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		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
代謝および栄養障害		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、胸郭および縦隔障害		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

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)										
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
皮膚および皮下組織障害		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
筋骨格系および結合組織障害		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
腎および尿路障害		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
一般・全身障害および投与部位の状態		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

治療の流れ

ご使用に際しての  
注意点

注意を要する副作用と  
その対策

Q & A

臨床試験成績

引用文献

インフォームド  
ドレープ  
レーション

# 引用文献

---

- 1) 社内資料：国内第 I / II 相試験（承認時評価資料）
- 2) Myerowitz RL., et al. : Cancer. 1976 ; 38 (4) : 1550-1555. (PMID : 186169)
- 3) Fennell JS., et al. : Clin Nephrol. 1981 ; 15 (2) : 97-101. (PMID : 6260405)
- 4) Broder LE., et al. : Ann Intern Med. 1973 ; 79 (1) : 108-118. (PMID : 4352784)
- 5) 日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドライン「注射抗がん薬の催吐性リスク分類」  
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html>（閲覧日 2022 年 10 月 28 日）
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology -Antiemesis- ver. 2, 2017
- 7) 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）
- 8) NCCN Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2. 2022
- 9) Garcia-Carbonero R., et al. : Neuroendocrinology. 2017 ; 105 : 281-294. (PMID : 28380493)
- 10) Halfdanarson TR., et al. : Pancreas. 2020 ; 49 (7) : 863-881. (PMID : 32675783)
- 11) Strosberg JR., et al. : Pancreas. 2017 ; 46 (6) : 707-714. (PMID : 28609356)
- 12) Kunz PL., et al. : Pancreas. 2013 ; 42 (4) : 557-77. (PMID : 23591432)

# 監修

---

獨協医科大学 外科学（肝・胆・膵）講座 主任教授

関西電力病院 神経内分泌腫瘍センター長 学術顧問 京都大学名誉教授

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長

関西電力病院 外科 部長

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長（希少がんセンター 併任）

青木 琢 先生

今村 正之 先生

奥坂 拓志 先生

河本 泉 先生

森實 千種 先生

（五十音順）

治療の流れ

ご使用に際しての  
注意点

注意を要する副作用と  
その対策

Q & A

臨床試験成績

引用文献

ドラッグ  
インフォメーション

# ザノサー® 点滴静注用 1g

ZANOSAR® IV Infusion 1g  
注射用ストレプトゾシン

創薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

(注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874219
承認番号	22600AMX01315000
承認年月	2014年9月
薬価収載	2014年11月
販売開始	2015年2月
国際誕生	1982年5月
貯法	2~8℃保存
有効期間	2年

## 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。

## 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

有効成分	1バイアル中ストレプトゾシン1.0g
添加剤	無水クエン酸220mg、pH調整剤

### 3.2 製剤の性状

外観	微黄白色～微黄色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	3.5～4.5(本剤1バイアルを水9.5mLに溶解時)
浸透圧比	約1(本剤1バイアルを生理食塩液500mLに溶解時)(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

肺・消化管神経内分泌腫瘍

## 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]

## 6. 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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(体表面積)を超えないこと。

## 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 <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 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。

副作用	程度
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、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階(250mg/m<sup>2</sup>)ずつ減量すること。ただし、750mg/m<sup>2</sup>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 <sup>3</sup> 未満
発熱性好中球減少症	Grade3
血小板数減少	5万/mm <sup>3</sup> 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、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 <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm <sup>3</sup> 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、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 <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも関わらず、再度500/mm <sup>3</sup> 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、減量投与にも関わらず、再度Grade3以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも関わらず、再度5万/mm <sup>3</sup> 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週間間隔投与方法において、1回1,000mg/m<sup>2</sup>で投与を開始し、12回目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。さらに18回目までの忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m<sup>2</sup>まで増量することができる。

## 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  $\gamma$ -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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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]

#### 9.2 腎機能障害患者

副作用が強くなるおそれがある。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

## 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。
ドキシソリン	ドキシソリ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。 ドキシソリ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リ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

## 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。

### 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%)

$\gamma$ -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]

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	4~10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽喉炎	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、末梢性ニューロパシー	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、ALP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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

海外で最高7.5g/m<sup>2</sup>/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。

## 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、直ちに石鹸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。

## 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。

## 22. 包装

1.0g[1バイアル]

- 詳細は電子添文等をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

[文献請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先]  
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/>



製造販売元  
ノーベルファーマ株式会社  
東京都中央区新川1丁目17番地24

2023年7月改訂(第1版)





**Nobel**pharma

【文献請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先】

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、会社休日を除く）

【製造販売元】

**ノーベルファーマ株式会社**

東京都中央区新川1-17-24

ZAS-004-PIC  
2023年7月作成