ザノサー点滴静注用 1g

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

ザノサー点滴静注用 1g

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）は、体内の広範な部位に存在するびまん性神経内分泌細胞から発生する腫瘍であり、ペプチドやアミンを産生する神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍の一群である（添付資料 5.3.5.5-2 参）。消化器に発生する NET は、比較的希な腫瘍で、その多くは膵臓と消化管に発生する。膵臓原発の腫瘍は膵島細胞癌（膵内分泌腫瘍）、胃や腸原発の腫瘍はカルチノイド腫瘍（消化管カルチノイド）と呼ばれ、NET 全体をカルチノイド（癌もどき：Carcinoma-like）と総称し、良性腫瘍に属すると考えられていた[1)]。その後、臨床病理学的研究が進むにつれて悪性度の多様性が認識され、悪性腫瘍（転移能を有する）と位置付けられている。現在では、膵島細胞癌（膵内分泌腫瘍）は、膵神経内分泌腫瘍（以下、「膵 NET」）、カルチノイド腫瘍（消化管カルチノイド）は消化管神経内分泌腫瘍（以下、「消化管 NET」）とされ、これらを総称して膵・消化管 NET とされている。膵・消化管 NET の治療は、外科的切除による治癒を目指すのが標準であるが、切除不能例では、化学療法を中心とした治療となる。

ザノサー点滴静注用 1g（以下、「本剤」）は、米国 Upjohn Research Laboratories（以下、「Upjohn 社」）によって非運動性、好気性グラム陽性菌である *Streptomyces achromogenes* が産生する抗生物質として発見されたストレプトゾシン（以下、「STZ」）である[2)]。1 バイアル（容量 20 mL）中に有効成分として STZ 1.0 g を含有する静脈内投与用凍結乾燥製剤で、膵・消化管 NET に対する治療剤として使用されるニトロソウレア系のアルキル化剤に分類される細胞傷害性抗悪性腫瘍剤である。

本剤は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 NET 及び消化管 NET に対し、本剤単独又は本剤＋ドキソルビシン及び／又は本剤＋5-フルオロウラシルとの併用療法が標準治療として、その使用が推奨されている。

1.5.2 開発の経緯

外国及び国内の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

1.5.2.1 外国での開発経緯

米国の Upjohn 社により 1956 年に新規抗生物質として、土壌菌サンプルから抽出した *Streptomyces* が産生する STZ が分離され、非臨床試験が開始された。1960 年代の半ばに毒性試験は完了したが、ラット及びイヌにおいて STZ の抗生物質としての薬効量を静脈内投与後、数分以内に高血糖を発現し、抗生物質としての薬効よりもその毒性が強いことが示された。一方、1960～1961 年、Upjohn 社及び米国国立がん研究所（National Cancer Institute：以下、NCI）によって実施された一連のがん化学療法剤のスクリーニングにおいて、抗腫瘍作用を有するニトロソウレアの中で、STZ は強力な抗腫瘍作用を有するとして注目された。とりわけ STZ

の L1210 白血病に対する効果が高いことが報告され、抗悪性腫瘍剤としての興味が高まった。

1968 年に Murray ら[3)]は、膵島細胞癌に対して本剤の有効性が得られたことを最初に報告した。これを受け、Upjohn 社は NCI の援助により第Ⅰ相試験を実施し、本剤が膵島細胞癌に有効で、動物に対する投与量よりも高用量においても安全であることを確認した。その後、NCI 主導による臨床試験が開始され、本剤の膵島細胞癌あるいは転移性カルチノイド腫瘍に対する有効性、安全性に関する論文が相次いで公表された。1976 年 11 月、Upjohn 社は本剤に関する公表論文をまとめて米国 FDA に本剤の承認申請を行い、1982 年 5 月に「転移性の膵島細胞癌」の効能・効果で承認を得た。その後、1984 年 7 月にカナダで米国と同様の効能・効果で、1985 年 2 月には仏国で「転移性の膵島細胞癌及び転移性のカルチノイド」の効能・効果で承認された。これらに加え、1994 年 6 月にはイスラエル、2006 年 9 月にはスイスで、それぞれ「転移性の膵島細胞癌」の効能・効果で承認されている。これらの効能･効果の取得に際しては、各国ともに新たに治験は実施されず、公表論文を利用して申請し、承認されている。

本剤は、膵・消化管 NET の治療剤として唯一承認された薬剤であったが、2010 年代に入り、一部の分子標的薬及びソマトスタチンアナログ製剤が膵 NET 又は消化管 NET の治療剤として承認された。

なお、Upjohn 社は 1996 年に Pharmacia 社と合併して Pharmacia & Upjohn 社となったが、2003 年に Pfizer 社により吸収合併されている。Pfizer 社は本剤のすべての権利を米国では 20[redacted]年 Teva 社に、米国以外では 20[redacted]年 Keocyt 社にそれぞれ譲渡している。

1.5.2.2 国内での開発の経緯

国内では、膵 NET 及び消化管 NET を効能・効果として承認された薬剤はなく、本剤も医薬品として承認されていなかったことから、本剤は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（開催日：2005 年 7 月 22 日）において、ワーキンググループ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（開催日：2010 年 4 月 27 日）の結果を受けて、ノーベルファーマ株式会社（以下、「申請者」）は、2010 年 5 月 21 日（医政研発 0521 第一号／薬食審査発 0521 第一号）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。[redacted]年[redacted]月に本剤の供給元である仏国の Keocyt 社とライセンス契約を締結、国内開発に着手し、進行性（切除不能又は転移性）の膵･消化管 NET 患者を対象とした本剤の臨床 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［指定番号（23 薬）第 256 号］された。

なお、2011 年 11 月にオクトレオチド酢酸塩が消化管 NET の、同年 12 月にエベロリムスが、2012 年 8 月にスニチニブリンゴ酸塩が膵 NET の効能･効果でそれぞれ承認されている。

(1) 品質及び安定性

原薬の規格及び試験方法は、本薬の製造元である[redacted]社のそれに基づいて設定した。

また、安定性試験結果についても、[redacted]社が実施した成績と国内で申請者が実施した成績を加え、その概要を示した。

製剤の規格及び試験方法は [redacted]の[redacted]社が[redacted] 社に委託して実施した規格及び試験方法並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（平成 13 年 5 月 1 日・医薬審第 568 号)」に基づいて設定した。

製剤の安定性試験結果は、[redacted]社が製造したロットについて、[redacted]社に委託して実施した成績を引用し、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審発第 422 号）に準拠してまとめた。

(2) 非臨床試験

薬理試験としては、安全性薬理試験ガイドラインに従って中枢系に対する試験を、また、循環器･呼吸器に対する試験は毒性試験の中で安全性薬理試験として実施した。薬物動態試験は、単回及び反復投与による吸収試験を、毒性試験は反復投与試験に加え、本剤の不純物毒性試験を実施した。

これらの国内で実施した試験成績を評価資料とし、加えて、米国の承認申請資料として使用された公表論文及び文献検索して得られた公表論文のうち、本剤を評価する上で参考となるものを引用して参考資料とした。

(3) 臨床試験

当初、申請者は NET 化学療法調査研究グループにより、2010 年に実施された本剤の国内使用実態調査結果及び外国公表論文の臨床試験成績を臨床データパッケージとして、公知申請が妥当と判断し、「医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議－公知申請への該当性に係る企業見解」を提出した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。その後ワーキンググループの検討結果により、本剤の開発には国内治験の実施が必要であると結論付けられた（2010 年 8 月）。

本剤の開発にあたり、[redacted]及び[redacted]について、「医薬品[redacted]相談」を行い医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）から助言を受け（受付番号:[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、第Ⅰ/Ⅱ相試験を計画、実施した。

国内第 I/Ⅱ相試験は、進行性（切除不能又は転移性）の膵・消化管 NET 患者 16 例を目標例数に、非盲検・非対照多施設共同試験として 6 施設で 2011 年 8 月から開始し、2012 年 5 月に終了した。

本試験には、23 例が組み入れられ、治験薬投与前に脱落した 1 例を除く 22 例が FAS とされ、有効性、安全性の評価対象例とされた。本剤の投与は、1 日 1 回 500 mg/m^2 を静脈内点滴で 5 日間連続投与を 6 週間ごとに繰り返す Daily 投与（用量固定）と 1 週間ごとに、1 日 1 回 1,000 mg/m^2 を静脈内点滴する Weekly 投与（750～1,500 mg/m^2 の範囲で適宜増減）の二つの方法で、いずれの投与法も 6 週間を 1 コースとして 4 コース（24 週間）投与とした。

両投与方法を合わせた FAS での最良総合効果（RECIST ver 1.1[4)]）では、CR は認められなかったが、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）、病勢コントロール率は 100%（21/21 例）であった。

有害事象は、安全性解析対象集団 22 例全例に 396 件発現した。Grade 別（CTCAE ver 4.0[5]）では、Grade 4 及び Grade 5 は認められず、Grade 3 が 20 件、Grade 2 が 110 件、Grade 1 が 266 件と Grade 1 が多かった。

上記試験で実施された薬物動態の検討では、Daily 投与及び Weekly 投与における血漿中 STZ 濃度推移は、いずれの投与方法においても、投与終了直前に最も高くなり、投与終了後 1.5 時間までに急激に減少し、投与終了後 3 時間以降は一定に推移していた。また、本剤の反復投与及び増量による薬物動態パラメータへの影響はみられなかった。

以上の結果より、日本人の進行性（切除不能又は転移性）の膵・消化管 NET 患者に対する本剤の抗腫瘍効果と安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】
膵・消化管神経内分泌腫瘍

【用法・用量】
下記用法・用量のいずれかを選択する。
1.　5 日間連日投与法：
通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 500 mg/m^2（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 1,000 mg/m^2（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 1,500 mg/m^2（体表面積）を超えないこと。

表 1.5.2-1 開発の経緯



引用文献

1) 今村正之, 田中雅夫, 平田弘一. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療・実践マニュアル. 総合医学社 2011 年 7 月
2) Lewis C, Barbiers AR. Streptozocin, a new antibiotic. In vitro and in vivo evaluation. Antibiot Annu. 1959-1960; 7: 247-54.
3) Murray-Lyon IM, Eddleston AL, Williams R, Brown M, Hogbin BM, Bennett A, et al. Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumor with streptozocin. Lancet. 1968 Oct 26; 2(7574): 895-8.
4) 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
5) 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版.2011 年 4 月

ザノサー点滴静注用 1g

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ザノサー点滴静注用 1g

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 世界における使用状況

1.6.1 世界における使用状況

2012 年 7 月の Keocyt 社の PSUR によると、本剤は 2012 年 5 月現在、世界 5 ヵ国において承認され、販社が異なる米国を除き、個人輸入による使用を含め[redacted]ヵ国で約[redacted]人／年に使用されている。本剤の承認国を表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1 本剤の承認販売状況

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

(　)：現在の疾患分類に置き換えた疾患名

ザノサー点滴静注用 1g

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2 外国の添付文書

米国「Zanosar®」の添付文書（原文・翻訳）

TEVA

Package Insert

℞only

ZANOSAR®

(Streptozocin Sterile Powder)

Y36-000-94C

WARNING

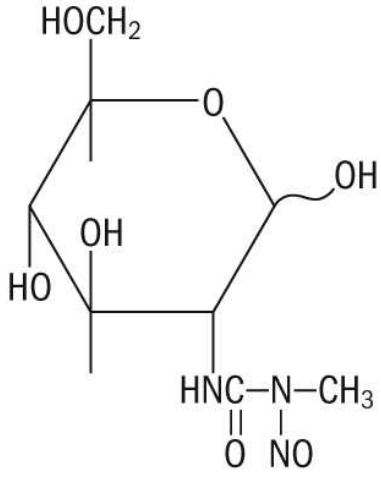
ZANOSAR should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.

A patient need not be hospitalized but should have access to a facility with laboratory and supportive resources sufficient to monitor drug tolerance and to protect and maintain a patient compromised by drug toxicity. Renal toxicity is dose-related and cumulative and may be severe or fatal. Other major toxicities are nausea and vomiting which may be severe and at times treatment-limiting. In addition, liver dysfunction, diarrhea, and hematological changes have been observed in some patients. Streptozocin is mutagenic. When administered parenterally, it has been found to be tumorigenic or carcinogenic in some rodents.

The physician must judge the possible benefit to the patient against the known toxic effects of this drug in considering the advisability of therapy with ZANOSAR. The physician should be familiar with the following text before making a judgment and beginning treatment.

DESCRIPTION

Each vial of ZANOSAR contains 1 g of the active ingredient streptozocin 2-deoxy-2 [[(methylnitrosoamino)carbonyl] amino]-α(and β)-D-glucopyranose and 220 mg citric acid anhydrous. ZANOSAR is available as a sterile, pale yellow, freeze-dried preparation for intravenous administration. The pH was adjusted with sodium hydroxide. When reconstituted as directed, the pH of the solution will be between 3.5 and 4.5. Streptozocin is a synthetic antineoplastic agent that is chemically related to other nitrosoureas used in cancer chemotherapy. Streptozocin is an ivory-colored crystalline powder with a molecular weight of 265.2. It is very soluble in water or physiological saline and is soluble in alcohol. The structural formula is represented below:



CLINICAL PHARMACOLOGY

Streptozocin inhibits DNA synthesis in bacterial and mammalian cells. In bacterial cells, a specific interaction with cytosine moieties leads to degradation of DNA. The biochemical mechanism leading to mammalian cell death has not been definitely established; streptozocin inhibits cell proliferation at a considerably lower level than that needed to inhibit precursor incorporation into DNA or to inhibit several of the enzymes involved in DNA synthesis. Although streptozocin inhibits the progression of cells into mitosis, no specific phase of the cell cycle is particularly sensitive to its lethal effects.

Streptozocin is active in the L1210 leukemic mouse over a fairly wide range of parenteral dosage schedules. In experiments in many animal species, streptozocin induced a diabetes that resembles human hyperglycemic nonketotic diabetes mellitus. This phenomenon, which has been extensively studied, appears to be mediated through a lowering of beta cell nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and consequent histopathologic alteration of pancreatic islet beta cells.

The metabolism and the chemical dissociation of streptozocin that occurs under physiologic conditions has not been extensively studied. When administered intravenously to a variety of experimental animals, streptozocin disappears from the blood very rapidly. In all species tested, it was found to concentrate in the liver and kidney. As much as 20% of the drug (or metabolites containing an N-nitrosourea group) is metabolized and/or excreted by the kidney. Metabolic products have not yet been identified.

INDICATIONS AND USAGE

ZANOSAR is indicated in the treatment of metastatic islet cell carcinoma of the pancreas. Responses have been obtained with both functional and nonfunctional carcinomas. Because of its inherent renal toxicity, therapy with this drug should be limited to patients with symptomatic or progressive metastatic disease.

WARNINGS

Renal Toxicity

Many patients treated with ZANOSAR have experienced renal toxicity, as evidenced by azotemia, anuria, hypophosphatemia, glycosuria and renal tubular acidosis. **Such toxicity is dose-related and cumulative and may be severe or fatal.** Renal function must be monitored before and after each course of therapy. Serial urinalysis, blood urea nitrogen, plasma creatinine, serum electrolytes and creatinine clearance should be obtained prior to, at least weekly during, and for four weeks after drug administration. Serial urinalysis is particularly important for the early detection of proteinuria and should be quantitated with a 24 hour collection when proteinuria is detected. Mild proteinuria is one of the first signs of renal toxicity and may herald further deterioration of renal

function. Reduction of the dose of ZANOSAR or discontinuation of treatment is suggested in the presence of significant renal toxicity. Adequate hydration may help reduce the risk of nephrotoxicity to renal tubular epithelium by decreasing renal and urinary concentration of the drug and its metabolites.

Use of ZANOSAR in patients with preexisting renal disease requires a judgment by the physician of potential benefit as opposed to the known risk of serious renal damage.

This drug should not be used in combination with or concomitantly with other potential nephrotoxins.

When exposed dermally, some rats developed benign tumors at the site of application of streptozocin. Consequently, streptozocin may pose a carcinogenic hazard following topical exposure if not properly handled. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION.**) See additional warnings at the beginning of this insert.

PRECAUTIONS

Injection-Site Reactions

ZANOSAR sterile powder is irritating to tissues. Extravasation may cause severe tissue lesions and necrosis.

Drug Interactions

ZANOSAR may demonstrate additive toxicity when used in combination with other cytotoxic drugs. Streptozocin has been reported to prolong the elimination half-life of doxorubicin and may lead to severe bone marrow suppression; a reduction of the doxorubicin dosage should be considered in patients receiving ZANOSAR concurrently. The concurrent use of streptozocin and phenytoin has been reported in one case to result in reduced streptozocin cytotoxicity.

Information for Patients

Confusion, lethargy, and depression have been reported in a limited number of patients receiving continuous intravenous infusion of ZANOSAR for 5 days. Patients should be informed that there may be a potential risk in driving or using complex machinery.

Laboratory Tests

Patients who are treated with ZANOSAR must be monitored closely, particularly for evidence of renal, hepatic, and hematopoietic toxicity. Renal function tests are described in the **WARNINGS** section. Patients should also be monitored closely for evidence of hematopoietic and hepatic toxicities. Complete blood counts and liver function tests should be done

at least weekly. Dosage adjustments or discontinuance of the drug may be indicated, depending upon the degree of toxicity noted.

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.

Pregnancy Category D

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.

Geriatric Use

Clinical studies of streptozocin did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether there was a difference in either efficacy or toxicity as compared to younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in efficacy or safety between the elderly and younger patient populations. In general, dose selection for elderly patients should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Renal

See **WARNINGS**.

Gastrointestinal

Most patients treated with ZANOSAR have experienced severe nausea and vomiting, occasionally requiring discontinuation of drug therapy. Some patients experienced diarrhea. A number of patients have experienced hepatic toxicity, as characterized by elevated liver enzyme (SGOT and LDH) levels and hypoalbuminemia.

Hematological

Hematological toxicity has been rare, most often involving mild decreases in hematocrit values. However, **fatal hematological toxicity with substantial reductions in leukocyte and platelet count** has been observed.

Metabolic

Mild to moderate abnormalities of glucose tolerance have been noted in some patients treated with ZANOSAR. These have generally been reversible, but insulin shock with hypoglycemia has been observed.

Genitourinary

Two cases of nephrogenic diabetes insipidus following therapy with ZANOSAR have been reported. One had spontaneous recovery and the second responded to indomethacin.

Post-Marketing Experience

Spontaneous reports have been received of local inflammation (i.e., edema, erythema, burning, tenderness) following extravasation of the product. In most cases, these events resolved the same day or within a few days.

OVERDOSAGE

No specific antidote for ZANOSAR is known.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

ZANOSAR sterile powder should be administered intravenously by rapid injection or short/prolonged infusion. It is not active orally. Although it has been administered intraarterially, this is not recommended pending further evaluation of the possibility that adverse renal effects may be evoked more rapidly by this route of administration.

Two different dosage schedules have been employed successfully with ZANOSAR.

Daily Schedule—The recommended dose for daily intravenous administration is 500 mg/m^2 of body surface area for five consecutive days every six weeks until maximum benefit or until treatment-limiting toxicity is observed. Dose escalation on this schedule is not recommended.

Weekly Schedule—The recommended initial dose for weekly intravenous administration is 1000 mg/m^2 of body surface area at weekly intervals for the first two courses (weeks). In subsequent courses, drug doses may be escalated in patients who have not achieved a therapeutic response and who have not experienced significant toxicity with the previous course of treatment. However, A SINGLE DOSE OF 1500 mg/m^2 BODY SURFACE AREA SHOULD NOT BE EXCEEDED as a greater dose may cause azotemia. When administered on this schedule, the median time to onset of response is about 17 days and the median time to maximum response is about 35 days. The median total dose to onset of response is about 2000 mg/m^2 body surface area and the median total dose to maximum response is about 4000 mg/m^2 body surface area.

The ideal duration of maintenance therapy with ZANOSAR has not yet been clearly established for either of the above schedules.

For patients with functional tumors, serial monitoring of fasting insulin levels allows a determination of biochemical response to therapy. For patients with either functional or nonfunctional tumors, response to therapy can be determined by measurable reductions of tumor size (reduction of organomegaly, masses, or lymph nodes).

Reconstitute ZANOSAR with 9.5 mL of dextrose injection, USP, or 0.9% sodium chloride injection, USP. The resulting pale-gold solution will contain 100 mg of streptozocin and 22 mg of citric acid per mL. Where more dilute infusion solutions are desirable, further dilution in the above vehicles is recommended. The total storage time for streptozocin after it has been placed in solution should not exceed 12 hours. This product contains no preservatives and is not intended as a multiple-dose vial.

Caution in the handling and preparation of the powder and solution should be exercised, and the use of gloves is recommended. If the sterile powder of ZANOSAR or a solution prepared from ZANOSAR contacts the skin or mucosae, immediately wash the affected area with soap and water.

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published.[1-7] There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

HOW SUPPLIED

ZANOSAR is supplied as follows:

NDC Number	Vial	Package
0703-4636-01	1 gram vials	Packaged Individually

Unopened vials of ZANOSAR should be stored at refrigeration temperatures (2° to 8° C) and protected from light (preferably stored in carton).

REFERENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.

2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*. 1985; 2.53(11):1590-1592.

3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD. , Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.

4. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*, 1983; 1:426-428.

5. Jones RB, et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1983; (Sept/Oct) 258-263.

6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *AM J. Hosp Pharm*, 1990; 47:1033-1049.

7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines), *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53:1669-1685.

Issued: May 2007
Manufactured by:
Teva Parenteral Medicines, Inc.
Irvine, CA 92618

添付文書

処方せん医薬品

ZANOSAR®

（ストレプトゾシン）

Y36-000-94C

【警告】

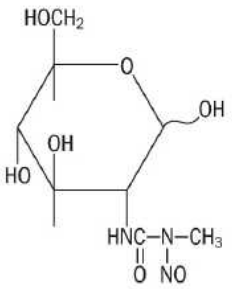
ZANOSARは、抗がん剤の使用に習熟した医師の監督の下、投与すること。

患者の入院は必要ないが、通院する医療機関は臨床検査室、及び薬剤耐性の観察を十分に行うことが可能な支援資源が整った、また薬剤毒性にさらされた患者の保護及び維持が可能な施設であること。腎毒性は、用量相関があり、累積的であり、重篤又は致命的となるおそれがある。そのほかの主要な毒性は、悪心及び嘔吐であり、重篤のおそれがあるため治療を限定する場合がある。さらに、一部の患者には肝機能障害、下痢、及び血液学的変化が発現した。ストレプトゾシンは変異原性がある。げっ歯動物に非経口的に投与した場合、一部に腫瘍化又は発癌性が認められた。

医師は、ZANOSARによる治療法の妥当性を考慮して、既知の毒性作用に対する患者への見込まれる利益を判断する必要があり、判断を行う前及び治療を行う前に下記を熟読すること。

【組成・性状】

ZANOSARは1バイアル中に1 gの有効成分ストレプトゾシン2-デオキシ-2-[[（メチルニトロソアミノ）カルボニル]アミノ]-α（及びβ）-D-グルコピラノース、及び220 mgの無水クエン酸を含有する。ZANOSARは、無菌で淡黄色の静脈内投与用凍結乾燥製剤である。pH調整剤には水酸化ナトリウムを添加し、指示に従い溶解した液はpH 3.5～4.0である。ストレプトゾシンは合成抗腫瘍剤であり、癌化学療法に使用されるほかのニトロソウレア類に化学的に関連する。ストレプトゾシンは、象牙色の結晶性粉末であり、分子量は265.2である。水及び生理食塩液に極めて溶けやすく、アルコールに溶けやすい。構造式を以下に示す。



【臨床薬理学】

ストレプトゾシンは細菌性及び哺乳類細胞のDNA合成を阻害する。細菌性細胞では、シトシン部分との特有の相互作用によりDNA分解に至る。哺乳類細胞死の要因となる細胞学的機序は未だ確定されていない。ストレプトゾシンは、前駆体のDNA内への取り込みを阻害する、またDNA合成に関連する酵素を阻害するために必要なレベルより著しく低いレベルで細胞増殖を阻害する。ストレプトゾシンは細胞の分裂化の進行を阻害するが、細胞周期の特定の相がその致死効果に特に感受性を示すことはない。

ストレプトゾシンはL1210白血病マウスにおいて非経口投与による投与量の比較的広範囲にわたって活性を示す。多くの動物種に対する試験で、ストレプトゾシンはヒト非ケトン性高血糖性糖尿病と類似した糖尿病を惹起した。本現象は広く検討されてきているが、β細胞でニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）を低下して仲介した結果、膵島β細胞の組織病理学的変化が起きる。

ストレプトゾシンの生理学的条件下で生じる、代謝作用及び化学解離については未だ詳細に検討されていない。多種の実験動物に静脈内投与した場合、ストレプトゾシンは血液中から急激に消失し、すべての動物種の肝臓及び腎臓で高濃度検出された。ストレプトゾシン（もしくはN-ニトロソウレアを含む代謝物）の20%が腎臓で代謝及び／又は排出される。代謝産物は未だ同定されていない。

【効能・効果】

ZANOSARは膵臓の膵島細胞癌の治療に適応する。機能性及び非機能性癌の双方に適応する。本剤の特有な腎毒性のため、本剤による治療は症候性また進行性の転移性疾患の患者に限られる。

警告

腎毒性

ZANOSARにより治療された患者は、高窒素血症、無尿、低リン酸血症、糖尿、及び腎尿細管性アシドーシスなどの腎毒性を発現した。**上記の毒性は、用量相関があり、蓄積性であり、重篤又は致死的である。**腎臓機能は、各治療過程の前後で観察すること。経時的な尿検査、血中尿素窒素、血清クレアチニン、血清電解質、及びクレアチニンクリアランスは投与前、投与期間中は週

1回以上、投与後は4週間観察すること。経時的な尿検査は特にタンパク尿の早期検出に特に重要であり、検出時は24時間蓄尿して定量すること。
軽微なタンパク尿は腎毒性の最初の徴候のひとつであり、さらなる腎機能悪化の予兆を示す場合がある。顕著な腎毒性が発生した場合は、ZANOSAR投与を減量又は中止すること。適量の水分補給は本剤又はその代謝物の腎及び尿における濃度を低下させることにより、腎尿細管上皮に至る腎毒性のリスクを低減する。

既に腎疾患に罹患している患者へのZANOSARの使用は、有益性が重篤な腎障害という既知の危険因子を上回ると医師によって判断された場合のみ、投与すること。

本剤を使用する際は、潜在的な腎毒性のある薬剤との組合せ又は併用をしないこと。

ストレプトゾシンを皮膚に曝露した場合、一部のラットの投与部位に良性の腫瘍が発現した。結果、ストレプトゾシンは、投与方法が正しく行われていない場合、局所曝露による発癌の危険性がある（**用法・用量**を参照すること）本書の追加警告を参照すること。

【使用上の注意】

注射部位反応

ZANOSARは組織に刺激性がある。溢血は重篤な組織障害及び壊死が発現するおそれがある。

薬物相互作用

ZANOSARはほかの細胞毒性治療薬と併用した場合、相加的毒性を生じるおそれがある。
ストレプトゾシンは、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ことが報告されている。ZANOSARを併用する患者には、ドキソルビシン投与量の減量を考慮すること。ストレプトゾシンとフェニトインの併用は、ストレプトゾシンの細胞毒性の低減に至った1件の報告がある。

患者に対する情報提供

ZANOSARを5日間持続静注された患者の一部に錯乱、嗜眠、及びうつ病が発現

したとの報告がある。患者には自動車等の運転あるいは複雑な機械作業において潜在的リスクがあることを十分に説明すること。

臨床検査

ZANOSAR治療患者は、特に腎毒性、肝毒性、及び造血毒性に対し充分に観察を行う必要がある。腎機能検査は**【警告】**項に記載されている。また、造血毒性及び肝毒性の徴候に対しても充分に観察を行うこと。完全血球算定及び肝機能検査は週1回以上実施すること。本剤の用量調整又は中止は、観察された毒性の程度により考慮すること。

発癌性、突然変異原性及び生殖機能障害

ストレプトゾシンは細菌性細胞、植物細胞、及び哺乳類細胞に変異原性がある。非経口投与後、ラットで腎腫瘍を、ハムスターで肝及びほかの腫瘍を誘発した。ストレプトゾシンを経口投与したラットに、胃腫瘍及び膵臓腫瘍が認められた。ストレプトゾシンはマウスにも発癌性を示した。

ストレプトゾシンを雌雄ラットに投与した場合、生殖機能に悪影響を及ぼした。

妊娠カテゴリーD

生殖試験において、ストレプトゾシンはラットでは催奇形性、ウサギでは流産促進作用を有することが認められた。妊娠した雌サルに静脈内投与した場合、本剤は胎児へ急速に移行した。ヒト妊婦を対象としたストレプトゾシンの試験は実施されていない。妊娠中では、ZANOSARの治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

授乳婦

ストレプトゾシンのヒト母乳中への移行は明らかになっていない。多くの薬剤がヒト母乳に移行するため、また乳児への重篤な有害作用のおそれがあるため、ZANOSAR治療中の患者による授乳は中止させること。

高齢患者への投与

ストレプトゾシンの臨床試験では、65歳以上の患者数が充分でなかったため、

若年患者群との有効性あるいは毒性での違いの比較は評価されていない。その他の報告された臨床経験においては、高齢患者群と若年患者群に安全性及び有効性の違いは認められていない。一般的に、高齢患者への投与量の選択は、肝機能、腎機能、あるいは心機能低下の頻度が高いこと、及び合併症又は他の薬剤治療の実施を鑑みて、慎重に行い、通常、投与量範囲の最低投与量より開始すること。

有害作用

腎

【警告】項参照のこと

消化管

ZANOSAR治療を施された患者の多くに、重度の悪心及び嘔吐が発現し、場合によっては治療の中止を必要とした。一部の患者は下痢の症状を訴えた。多くの患者が肝酵素値（SGOT及びLDH）の上昇に示される肝毒性及びアルブミン低血症がみられた。

血液学的

血液学的毒性は稀であり、多くはヘマトクリット値の軽度な減少がみられた。しかし、**大幅な白血球及び血小板減少を伴う致命的な血液学的毒性が認められた。**

代謝

ZANOSAR治療を施した患者の一部に、軽度及び中等度の耐糖能異常が発現した。多くは可逆的であったが、低血糖を伴うインスリンショックが認められた。

泌尿生殖器

ZANOSAR治療を施した患者2例に腎性尿崩症が発生した。1例は自然回復し、1例はインドメタシンによる治療が奏効した。

市販後経験

本剤の溢出後に局所炎症（すなわち、浮腫、紅斑、灼熱感、圧痛)の自発的報告があった。多くの報告例では、事象は同日又は数日のうちに消失した。

過剰投与

ZANOSARに対する特異的な解毒剤は知られていない。

用法・用量

ZANOSARは、静脈を投与経路として、急速静注又は短時間／長時間静脈注入すること。経口では活性化しない。動脈内投与は実施されているが、動脈を経路とした場合に急速に腎性有害作用が発生する危険性の評価が十分ではないため推奨しない。

ZANOSARは、二通りの投与スケジュール法を採用している。

連日投与－静脈内投与の一日推奨用量は体表面積500 mg/m^{2}であり、5日間連続6週間ごとに投与する。最大効果が観察される、又は治療を制限する毒性が観察されるまで実施する。用量の増量は本スケジュールにおいては推奨しない。

毎週投与－静脈内投与の初回の週の推奨用量は体表面積1000 mg/m^{2}であり、最初の2コース（週）は1週間隔とする。その後のコースは、治療奏効を達成していない患者、及び前回のコースにおいて有意な毒性を示していない患者には、投与を徐々に増量する可能性がある。しかし、高濃度の用量は高窒素血症の原因となる場合があるため、**単回投与量は体表面積1500 mg/m^{2}を超えないこと**。本スケジュールにおいて投与を実施した場合は、効果発現に要する期間の中央値は約17日であり、期間の中央値から最大効果までは約35日である。効果発現までの合計用量の中央値は体表面積約2000 mg/m^{2}であり、最大効果までの合計用量の中央値は体表面積約4000 mg/m^{2}である。

ZANOSARの維持療法における最適期間は、上記両スケジュール法で未だ確立されていない。

機能性腫瘍の患者は、空腹時インスリンレベルの連続観察によって、治療に対する生化学反応の判定が得られた。機能性もしくは非機能性腫瘍の患者は、腫瘍サイズの測定可能な減少（臓器肥大症、腫瘤、又はリンパ節の減少）に

よって、治療に対する反応の判定が得られる。

ZANOSARを9.5 mLのデキストロース注射液USP、又は0.9%塩化ナトリウム注射液USPで溶解した場合、得られた淡金色溶液は100 mgのストレプトゾシン及び22 mg/mLのクエン酸を含有する。さらに希釈した輸液が必要な場合は、上記溶媒を用いて希釈を行うことが望ましい。溶解後のストレプトゾシンの保管は合計12時間を越えないこと。本剤には保存剤は含有されておらず、また1バイアルで複数回の投与を意図していない。

粉末及び溶液の扱い及び調剤は慎重に行うこと。手袋の使用が望ましい。万一、ZANOSARの粉末あるいはZANOSARによって調整した溶液が皮膚又は粘膜に接触した場合は、すぐに当該部位を石鹸及び水で洗うこと。

抗がん治療剤の正しい取扱い及び廃棄の作業手順を考慮すること。方法に関し、指針が数冊発行されている[1-7]。指針に推奨されるすべての作業手順が必要かつ適正であるとする一般的な合意は得られていない。

包装

ZANOSAR凍結乾燥製剤は以下の包装で供給される。

NDC番号	バイアル	包装
0703-4636-01	1グラム瓶	個装

ZANOSAR凍結乾燥製剤の未開封バイアルは冷蔵保管（2～8℃）すること。遮光保管すること（カートンでの保管が望ましい）。

【主要文献】

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*. 1985; 2.53(11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD. , Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*, 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1983; (Sept/Oct) 258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *AM J. Hosp Pharm*, 1990; 47:1033-1049.
7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines), *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53:1669-1685.

2007年5月発行
販売元：
Teva Parenteral Medicines, Inc.
Irvine, CA 92618

ザノサー点滴静注用 1g

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.3 Company Core Date Sheet

「Zanosar®」の Company Core Date Sheet（原文・翻訳）

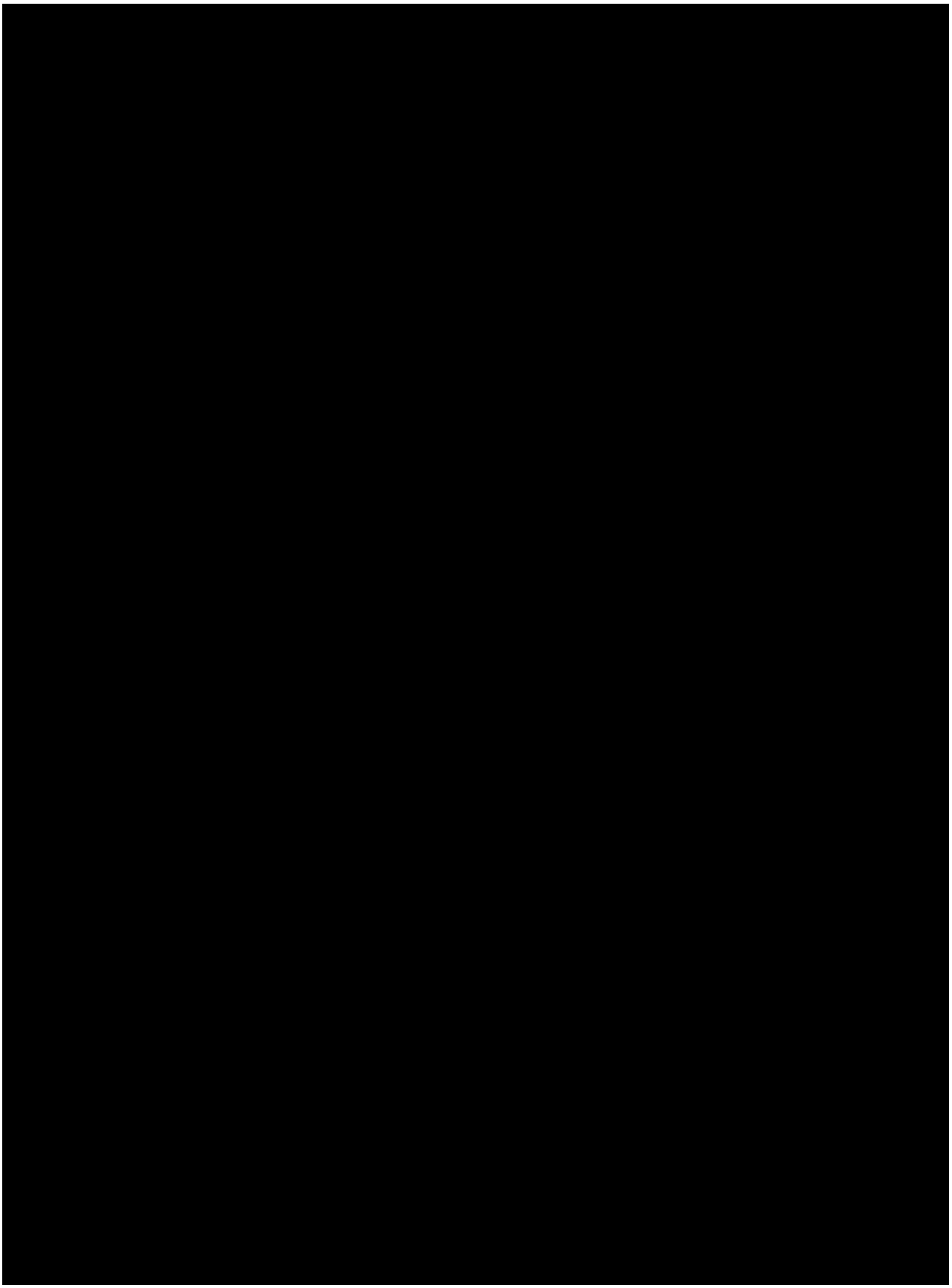
CORE DATA SHEET

Product Document Title: Streptozocin

[redacted]

企業中核データシート

製品文書標題： Streptozocin



ザノサー点滴静注用 1g

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.4 外国の Summary of Product Characteristics

欧州（仏国）「Zanosar®」の Summary of Product Characteristics

（原文・翻訳）

APPENDIX 2

COMPANY CORE SAFETY DATA SHEET

SmPC at the end of current reporting period:

July 2010

Product Name:

ZANOSAR® lyophilisat pour préparation injectable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 13/07/2010

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZANOSAR, lyophilisat pour préparation injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Streptozocine ..... 1,000 g

Pour un flacon de poudre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour préparation injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

• Traitement des adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans.

• Traitement des tumeurs carcinoïdes métastasées.

L'association avec le 5 fluoro-uracile a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus par chacun des traitements administrés séparément.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse directe ou en perfusion courte (de l'ordre de 15 minutes). Il est inactif par voie orale.

Deux schémas posologiques peuvent être utilisés:

• Traitement quotidien

La dose recommandée est de 500 mg/m^2 de surface corporelle pendant cinq jours consécutifs toutes les six semaines jusqu'à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique maximal, ou l'apparition de signes de toxicité. Une augmentation de la dose au cours de ce schéma n'est pas recommandée.

• Traitement hebdomadaire

Pour les deux premières séquences, la dose hebdomadaire recommandée pour une administration intraveineuse est de 1000 mg/m^2 de surface corporelle. Pour les séquences suivantes, les doses peuvent être augmentées chez les patients pour lesquels il n'a pas été noté de réponse thérapeutique et chez qui il n'a pas été observé de manifestation de toxicité au cours de traitement précédent.

Cependant, une dose de 1500 mg/m^2 de surface corporelle en une fois ne doit pas être dépassée (toxicité rénale)

Avec ce schéma, le délai moyen de réponse est de dix-sept jours environ et le temps moyen pour obtenir une réponse maximale est de trente-cinq jours environ. On entend par réponse maximale le niveau de

réponse thérapeutique que l'on ne peut pas améliorer par une augmentation des doses ou une augmentation du temps de traitement.

La dose totale moyenne par cure de traitement pour obtenir une réponse thérapeutique est de l'ordre de 2000 mg/m^2 de surface corporelle.
La dose totale moyenne pour obtenir une réponse maximale est de l'ordre de 4000 mg/m^2 de surface corporelle.
La durée idéale du traitement d'entretien n'a pas encore été établie, quel que soit le schéma utilisé.
Chez des patients atteints de tumeurs fonctionnelles, une surveillance régulière de l'insulinémie en période de jeûne permet une appréciation de la réponse biochimique au traitement.
Chez des patients ayant des tumeurs fonctionnelles ou non, la réponse au traitement peut être évaluée par une réduction significative de la taille de la masse tumorale et des adénopathies. Chez des sujets porteurs de métastases de tumeurs carcinoïdes, la réponse thérapeutique sera évaluée sur la réduction significative du volume tumoral des métastases.

Association

Ce médicament peut faire l'objet d'un traitement associé avec le 5 fluoro-uracile (5-FU) selon le protocole suivant:

- streptozocine 500 mg/m^2/jour pendant 5 jours

- 5 FU 400 mg/m^2/jour pendant 5 jours,

traitement à renouveler à six semaines d'intervalle.

Mode d'emploi

Reconstituer le médicament à l'aide de 9,5 ml de solution injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium. La solution obtenue, jaune or pâle, contient 100 mg de streptozocine et 22 mg d'acide citrique par ml.
Lorsque des dilutions plus importantes doivent être mises en œuvre, l'utilisation des solvants précités est recommandée.
La durée totale de conservation de la streptozocine reconstituée ne doit pas excéder 48 heures à 4 °C ou 24 heures à température ambiante. Le produit ne contient pas de conservateur et n'est pas destiné à un usage multiple.

La manipulation de la poudre et la mise en solution feront l'objet de précautions particulières et l'usage de gants est indispensable. En cas de contact accidentel de la poudre ou de la solution avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la zone concernée à l'aide de savon et d'eau.
L'utilisation de hottes à flux laminaire vertical et de blouses à usage unique est recommandée.

- **Mode d'administration**

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

- **Modalités de manipulation**

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

• Insuffisance rénale avérée (voir rubrique 4.4)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

• Néphrotoxicité
Il existe une toxicité rénale, fonction de la dose, avec effet cumulatif, qui peut être sévère voire fatale. Observée chez de nombreux patients traités (28-73 pour cent selon les séries) elle peut se manifester par une hyperazotémie, une glycosurie, une acidose rénale tubulaire avec risques d'anurie et hypophosphatémie.
Des dosages sanguins (créatinine et clairance de la créatinine, urée, électrolytes principaux) et urinaires (protéinurie et glycosurie des 24 heures) doivent être effectués avant le traitement, pendant celui-ci, puis de façon hebdomadaire pendant quatre semaines après le traitement.
Une protéinurie modérée constitue l'une des premières manifestations d'altération de la fonction rénale: une réduction des doses est alors recommandée; la majoration de cette protéinurie et surtout l'apparition de signes d'atteinte tubulaire proximale doivent entraîner l'interruption du traitement.

• Effets mutagène et carcinogène
La streptozocine est mutagène pour la cellule bactérienne, végétale et celle des mammifères. Administrée par voie parentérale, elle a induit des tumeurs rénales chez le rat, des tumeurs hépatiques et d'autres tumeurs chez le hamster. Administrée par voie orale chez le rat, elle a provoqué la formation de tumeurs de l'estomac et du pancréas. La streptozocine est également carcinogène chez la souris. Appliquée sur la peau, la streptozocine a dans quelques cas provoqué chez le rat l'apparition de tumeurs bénignes à l'endroit de l'application. La streptozocine peut donc présenter un risque carcinogène à la suite d'une exposition cutanée si les conditions de manipulation ne sont pas respectées (voir rubrique 4.2).

• Altération de la fertilité
La streptozocine provoque une altération de la fertilité chez le rat mâle et femelle.

Précautions d'emploi

• Surveillance au cours du traitement
Les malades traités doivent faire l'objet d'une surveillance stricte, à la recherche notamment de signes de toxicité rénale, hépatique ou hématologique. Un ajustement de la posologie ou une interruption du traitement pourront être nécessaires en fonction de la toxicité observée.
L'hospitalisation des patients pendant le traitement n'est pas indispensable, mais l'évaluation de la tolérance au produit doit pouvoir être suivie facilement (examens biologiques...)

• Insuffisance rénale (voir Mises en garde spéciales)

• L'utilisation de la streptozocine chez l'enfant n'a pas été étudiée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

• Ce médicament ne doit pas être utilisé en association ou séquentiellement avec d'autres produits possédant une néphro-toxicité potentielle.

• La streptozocine peut diminuer l'élimination de médicaments éliminés principalement par voie hépato-biliaire, notamment l'adriamycine, et majorer en conséquence leur toxicité.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Comme avec d'autres cytostatiques et agents mutagènes, l'administration de ce médicament n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Allaitement

Le passage de la streptozocine dans le lait maternel n'a pas été établi. Par prudence l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

• Rénaux: voir rubrique 4.4.

• Digestifs: nausées importantes et vomissements qui ont parfois pu nécessiter l'interruption du traitement. Des cas de diarrhées ont également été signalés.

• Hépatiques: une toxicité hépatique a été observée chez certains patients (élévation des enzymes hépatiques, hypoalbuminémie)

• Hématologiques: toxicité hématologique rare, impliquant le plus souvent des décroissances légères dans les valeurs d'hématocrite. Cependant, quelques cas de leucopénie et de thrombopénie importantes avec issue fatale ont été rapportés.

• Métaboliques: des anomalies, faibles à modérées, de la tolérance au glucose ont été notées. Elles ont été le plus souvent réversibles. Deux cas réversibles de diabète insipide néphrologénique ont été rapportés.
Un choc insulinique, avec hypoglycémie a été rapporté.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu à la streptozocine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La streptozocine est un antibiotique antitumoral de synthèse, chimiquement apparenté aux autres nitrosourées utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse. Elle s'en différencie par la présence d'un groupement glucopyranosyl.
Commes les autres agents alkylants, la streptozocine inhibe l'initiation de la synthèse de l'ADN et est faiblement active sur les synthèses protéiques et de l'ARN. Le mécanisme de l'action diabétogène est encore incomplètement connu.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Administrée par voie intraveineuse, la streptozocine disparaît très rapidement de la circulation. Chez l'homme, la demi-vie biologique est de 35 minutes. Les études chez l'homme ont montré que 60-72 pour cent de la dose administrée peuvent être retrouvés dans les urines dans les 4 heures suivant l'administration, dont 10-20 pour cent sous forme inchangée. Les métabolites n'ont pas encore été identifiés.

5.3. Données de sécurité préclinique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

En l'absence de données, il conviendra d'associer avec prudence Zanosar à d'autres traitements.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture: 2 ans.
Après reconstitution et dilution:
La durée totale de conservation de la streptozocine reconstituée ne doit pas excéder 48 heures entre 2°C et 8°C ou 24 heures à température ambiante. Le produit ne contient pas de conservateur et n'est pas destiné à un usage multiple.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon entre + 2°C et + 8°C et à l'obscurité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre). Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KEOCYT
29, rue Chauvelot
92240 MALAKOFF

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• 561 982-7: poudre en flacon (verre). Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

付録 2

企業中核安全性データシート

現報告期間終了時の製品概要（SmPC）：

2010 年 7 月

製品名：

ZANOSAR®凍結乾燥注射用製剤

ZANOSAR®凍結乾燥注射用製剤– 2009 年 6 月 1 日から 2012 年 5 月 31 日までの期間に関する定期的安全性最新報告（PSUR） – 機密

製品の特徴概要

更新日：2010 年 7 月 13 日

1. 医薬品の名称

ZANOSAR®凍結乾燥注射用製剤

2. 質的および量的組成

ストレプトゾシン……1,000 g

粉末 1 バイアルについて。

賦形剤の完全なリストについては、6.1.項を参照。

3. 剤形

注射用粉末製剤

4. 臨床データ

4.1. 治療適応

- ランゲルハンス島の転移性腺癌の治療
- 転移性カルチノイド腫瘍の治療

5-フルオロウラシルとの併用により、それぞれを単剤投与した時よりも優れた結果が得られた。

4.2. 用法と用量

用法

本薬剤は、直接静脈内に注射するか、短時間の点滴（約 15 分）により投与する。経口投与では活性がない。

以下の 2 種類の投与スケジュールを用いることができる。

- 1 日 1 回投与

推奨用量として、500 mg/m^2（体表面積）の 5 日間連続投与を 6 週間毎に繰り返し、治療による最大の効果が得られるまで、または毒性の徴候が現れるまで継続する。この投与スケジュールの期間中に薬剤を増量することは、推奨されない。

- 週 1 回投与

最初の 2 コースについては、1 週 1000 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を推奨用量とする。治療効果が認められなかった患者、および前回投与期間に毒性症状がみられなかった患者においては、その後のコースでの用量を増量することができる。

しかし、1 回用量で 1500 mg/m^2（体表面積）を超えてはならない。

（腎毒性）

この投与スケジュールを用いた場合、効果発現までの平均日数は約 17 日間であり、最大効果が得られるまでの平均日数は約 35 日間である。最大効果とは、薬剤の増量または投与期間の延長

によりそれ以上改善できない治療効果のレベルとする。

治療効果を得るための治療回当たりの平均総投与量は、約 2000 mg/m^2（体表面積）である。
最大治療効果を得るための平均総投与量は、約 4000 mg/m^2（体表面積）である。
維持投与の理想的な期間は、用いる投与スケジュールを問わず、未だ確立されていない。機能性腫瘍のある患者においては、空腹時血中インスリン値の定期的な監視を行うことにより、治療に対する生化学的応答を評価することができる。
機能性腫瘍の有無にかかわらず、腫瘍塊および腫脹リンパ節の大きさの有意な縮小を調べることにより、治療効果を評価することができる。カルチノイド腫瘍の転移のある被験者においては、転移巣の腫瘍体積の有意な縮小により、治療効果を評価する。

併用薬剤

本薬剤は、以下のプロトコールにより、5 フルオロウラシル（5-FU）と併用することができる。

- ストレプトゾシン 1 日 500 mg/m^2、5 日間
- 5-FU 1 日 400 mg/m^2、5 日間

6 週間隔で繰り返して投与する。

使用説明

本薬剤は、グルコースまたは塩化ナトリウムの注射用等張液 9.5 mL を用いて調製する。得られる溶液は、黄色または淡黄色で、1 mL 中にストレプトゾシン 100 mg とクエン酸 22 mg を含む。
溶液をさらに希釈しなければならない場合は、上記の溶媒を使用することが推奨される。
調製済みストレプトゾシンの保存時間は全体で、4°C で 48 時間、または室温で 24 時間を超過してはならない。本製剤は保存料を含んでおらず、複数回の使用を想定していない。

本粉末製剤の取扱いと溶液の調製には、特別な注意を払い、必ず手袋を使用しなければならない。粉末または溶液が偶然皮膚または粘膜に接触した場合は、その部位を直ちに石鹸と水で洗浄すること。
垂直層流フードおよび使い捨て作業衣の使用が推奨される。

- **投与法**

本薬剤が静脈から漏れた場合は、直ちに投与を中断する。

- **取扱い方法**

細胞毒性物質の注射用液の調製は、必ず使用薬剤に関する知識を有する訓練された専門家が、環境の保護、特に作業に携わる職員の防御が確保される条件下で実施しなくてはならない。この作業に適した専用の調製室が必要である。調製室内での喫煙および飲食は禁止される。作業者が使用するための、取扱いに適した材料一式（特に長袖の作業衣、防護マスク、帽子、防護メガネ、滅菌使い捨て手袋、作業表面防護区域、廃棄物収集用容器と袋）が備わっていなくてはならない。排泄物と吐瀉物は、慎重に扱わなくてはならない。妊婦には注意を与え、細胞毒性物質の取扱いを避けるようにしなくてはならない。破損した容器は全て、同様の注意を払って扱い、汚染廃棄物とみなさなければならない。汚染廃棄物はラベルで表示した硬質容器に入れ、焼却により除去する。

これらの処理は、癌腫学ネットワークの枠内で（1998 年 3 月 24 日付の通達 DGS/DH/98 No. 98/188)、全ての要件を満たす適切な全ての施設と協力して計画することができる。

4.3. 禁忌

明白な腎不全（4.4 項を参照）

4.4. 特別な警告と使用上の注意

特別な警告

- 腎毒性

用量に依存し累積効果を示す腎毒性が存在し、重症または致死的となることもある。投与された多数の患者において観察され（症例群により 28～73%)、高窒素血症、糖尿、無尿症のリスクを伴う腎尿細管性アシドーシス、および低リン酸血症として発現し得る。

血中濃度測定（クレアチニンおよびクレアチニン・クリアランス、尿素、主要電解質）および尿定量検査（尿タンパク、および 24 時間尿糖）を、投与前、投与中、さらに投与終了後 4 週間にわたり週 1 回実施しなくてはならない。

中等度の尿タンパクは､腎機能低下に伴い最初に現れる徴候の一つである｡これがみられたら、薬剤を減量することが推奨される。尿タンパクの増加、特に近位尿細管障害の徴候が出現した場合は、投与を中断しなくてはならない。

- 変異原性および発がん性

ストレプトゾシンは、細菌、植物、および哺乳類の細胞に対し変異原性を示す。

腹腔内投与により、ラットにおいて腎腫瘍を、またハムスターにおいて肝腫瘍およびその他の腫瘍を誘発した。また、ラットに経口投与した時、胃と膵臓の腫瘍形成を引き起こした。ストレプトゾシンはまた、マウスにおいて発がん性を示す。

ストレプトゾシンを皮膚に塗布した時、ラットの一部の例において、塗布部位に良性腫瘍の発現がみられた。従って、取扱い条件が守られなかった場合、ストレプトゾシンの皮膚への曝露により発がんリスクにつながる可能性がある（4.2 項を参照)。

- 生殖能に対する影響

ストレプトゾシンは、雌雄ラットにおいて生殖能に対する影響を及ぼす。

使用上の注意

- 投与中における監視

投与中の患者については、特に腎臓、肝臓、または血液に対する毒性を示す徴候を検出するために、緊密な監視を行わなくてはならない。観察された毒性によっては、用量調節または投与の中断が必要となる場合もある。

投与中に患者を入院させる必要は必ずしもないが、製剤への耐用性の評価が容易に追跡できなくてはならない（生物学的検査等)。

- 腎不全（「特別な警告」を参照）
- 小児におけるストレプトゾシンの使用に関する研究は、実施されていない。

4.5. 他の薬剤との相互作用及びその他の形の相互作用

- 本薬剤は、腎毒性を有する可能性のある他の薬剤と併用、あるいは連続して使用してはならない。

ストレプトゾシンは、主に胆管系から排泄される薬剤、特にアドリアマイシンの排泄を減少させ、その結果それらの薬剤の毒性を増大させることがある。

4.6. 妊娠と授乳

妊娠

その他の細胞増殖抑制薬と変異原性薬剤の場合と同様、妊婦におけるストレプトゾシンの投与は推奨されない。

授乳

ストレプトゾシンの母乳への移行については、確立されていない。慎重を期するため、本薬剤投与中は授乳を中止しなくてはならない。

4.7. 車両の運転と機械の操作に対する影響

該当しない。

4.8. 副作用

- 腎臓：4.4 項を参照。
- 消化器：時に重度の悪心と嘔吐により、投与の中断が必要となったことがある。下痢の発現例も報告されている。
- 肝臓:肝毒性が一部の患者において観察されている(肝酵素値の上昇､低アルブミン血症)。
- 血液：血液毒性は稀であり、ヘマトクリット値の軽度減少が最も多い。しかし、重大な白血球減少症と血小板減少症により死に至った例が数例報告されている。
- 代謝：軽度から中等度の耐糖能異常がみられているが、多くは可逆性であった。可逆性の腎性尿崩症が 2 例報告されている。
  低血糖を伴うインスリンショックが報告されている。

4.9. 過剰投与

ストレプトゾシンに対する既知の解毒薬は存在しない。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

ストレプトゾシンは、抗腫瘍作用のある合成抗生物質であり、化学的にはがんに対する化学療法において用いられるその他のニトロソ尿素類と類似するが、グルコピラノシル基の存在により区別される。

その他のアルキル化剤と同様、ストレプトゾシンはDNA合成の開始を阻害し、蛋白質合成とRNA合成に対しても弱い活性を示す。糖尿病誘発作用の機序は、まだ完全には知られていない。

5.2. 薬物動態特性

静脈内投与されたストレプトゾシンは、血中から非常に速やかに消失する。ヒトにおける生物学的半減期は35分である。ヒトにおける研究により、投与された薬剤の60〜72%が投与4時間後に尿中に検出され、そのうち10〜20%が未変化体であることが示された。本薬剤の代謝産物はまだ同定されていない。

5.3. 前臨床安全性データ

6. 製薬データ

6.1. 賦形剤リスト

無水クエン酸

6.2. 併用禁忌

データが存在しないため、Zanosarの他の治療薬との併用は、慎重に行うことが望ましい。

6.3. 保存期間

開封前：2年間

調製および希釈後：

調製後のストレプトゾシンの保存時間は全体で、2〜8°Cの温度で48時間、または室温で24時間を超過してはならない。本製剤は保存料を含んでおらず、複数回の使用を想定していない。

6.4. 保存に関する特別な注意事項

バイアルは+2°C〜+8°Cの温度で、暗所にて保存すること。

6.5. 外包装の性質と内容

（ガラス）バイアル入り粉末。1箱1バイアル入り。

6.6. 除去と取扱いに関する特別な注意事項

本剤は細胞毒性物質であり、それを取扱う看護または医療スタッフは、作業者とその周囲環境の防護を確保できるよう一連の対策を取ることが必要である（4.2項を参照）。

未使用の製剤または廃棄物は、現行規則に準拠して除去しなくてはならない。

7. 市販承認取得者

KEOCYT

29, rue Chauvelot

92240 MALAKOFF

8. 市販承認番号

- 561 982-7：（ガラス）バイアル入り粉末。1箱1バイアル入り。

9. 最初の承認取得日／承認更新日

［承認取得者が記入すること］

10. 文書の更新日

［承認取得者が記入すること］

11. 用量測定

該当なし

12. 放射性医薬品の調製に関する指示

該当なし

処方と配布の条件

リスト1

病院で処方される薬剤である。腫瘍学または血液学の専門医、あるいは癌腫学に精通した医師のみが処方できる。投与中は特別な監視が必要である。

ザノサー点滴静注用 1g

1.7 同種同効品一覧表

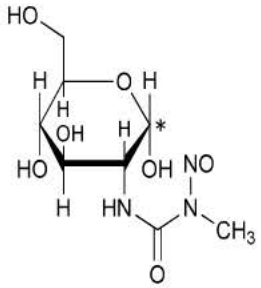
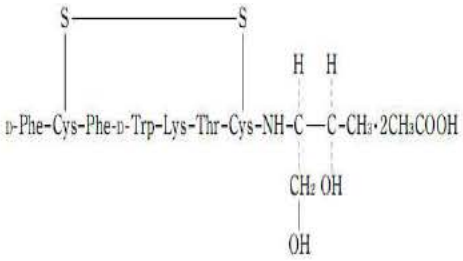
1.7 同種同効品一覧表

ザノサー点滴静注用 1g は、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する治療剤であり、同様の効能・効果を有する薬剤であるオクトレオチド酢酸塩徐放製剤（サンドスタチン®LAR®筋注用 10 mg、20 mg、30 mg)、エベロリムス錠（アフィニトール®錠 2.5 mg、5 mg)、スニチニブリンゴ酸塩カプセル（スーテント®カプセル 12.5 mg）に関する用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の一覧を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

(1)　ストレプトゾシン（ザノサー点滴静注用 1 g）（今回申請）
(2)　オクトレオチド酢酸塩徐放製剤（サンドスタチン®LAR®筋注用 10 mg、20 mg、30 mg）
(3)　エベロリムス錠（アフィニトール®錠 2.5 mg、5 mg）
(4)　スニチニブリンゴ酸塩カプセル（スーテント®カプセル 12.5 mg）

*最新の添付文書を参照すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧（ストレプトゾシン、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（サンドスタチン®LAR®筋注用 10 mg、20 mg、30 mg））

一般的名称	ストレプトゾシン	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤
販売名	ザノサー点滴静注用 1 g	サンドスタチン®LAR®筋注用 10 mg、20 mg、30 mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日		―
再審査年月 再評価年月		― ―
添付文書の作成年月日（出典）		2013 年 10 月改訂（第 7 版）
規制区分		劇薬、処方せん医薬品 （注意-医師等の処方せんにより使用すること）
化学構造式	 及びC* 位エピマー $C_8H_{15}N_3O_7$：265.21	 $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \cdot 2CH_3COOH$：1139.34
効能・効果	**膵・消化管神経内分泌腫瘍** **《効能・効果に関連する使用上の注意》** 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。	**1. 下記疾患に伴う諸症状の改善** **消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）** **2. 消化管神経内分泌腫瘍** **3. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善** **先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）** **〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** (1) 消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体巨人症 1) オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性が確認されている患者に投与すること。 2) 現在オクトレオチド酢酸塩注射液が投与されていない患者に本剤を投与する場合には、オクトレオチド酢酸塩注射液を 2 週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認した上で本剤を投与すること。 (2) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ストレプトゾシン</th><th>オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
下記用法・用量のいずれかを選択する。
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/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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても 1 回量を 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与すること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

〈休薬基準〉
5 日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>Grade 3 注2 の場合、回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>5 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 3 注2 の場合、Grade 2 注2 以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血清クレアチニン上昇</td><td>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。</td></tr>
</table>
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。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>1,500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>Grade 3 注2 の場合、回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>10 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 以上に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝</td><td>Grade 3 注2 の場合、Grade 2</td></tr>
</table>
</td><td>
1. 消化管ホルモン産生腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして 20 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10 mg、20 mg 又は 30 mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
2. 消化管神経内分泌腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして 30 mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
3. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはオクトレオチドとして 20 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて 10 mg、20 mg 又は 30 mg を 4 週毎に投与するが、30 mg 投与で効果が不十分な場合に限り 40 mg まで増量できる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)消化管ホルモン産生腫瘍
本剤投与中に症状が悪化した場合は、オクトレオチド酢酸塩注射液を併用することが望ましい。
(2)先端巨大症・下垂体性巨人症
1)用量は、成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C 濃度及び臨床症状により 10 mg 単位で適宜増減できる。
2)40 mg の投与にあたっては、20 mg ずつを異なる 2 箇所に注射する。
</td></tr>
</table>

一般的名称	ストレプトゾシン	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

転移を有する患者では、γ-GTP を除く）	注2 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
AST 及び ALT 上昇	施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5 倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5 倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dL を超える場合、30mg/dL 以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 注2 の場合、Grade 2 注2 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^2）ずつ減量すること。ただし、750mg/m^{2}未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm^{3}未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 注2
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）	Grade 3 注2
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合

〈中止基準〉

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

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1）Grade 4 注2 が発現した場合 2）Grade 3 注2 の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3 注2 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）	Grade 4 注2

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ストレプトゾシン</th><th>オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>腎障害</td><td>重篤な腎障害が発現した場合</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>コントロールできない糖尿病が発現した場合</td></tr>
</table>
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。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>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</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>以下のいずれかの条件を満たす場合：
1）Grade 4 注2 が発現した場合
2）Grade 3 注2 の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade 3 注2 以上が発現した場合</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>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</td></tr>
<tr><td>非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く）</td><td>Grade 4 注2</td></tr>
<tr><td>腎障害</td><td>重篤な腎障害が発現した場合</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>コントロールできない糖尿病が発現した場合</td></tr>
</table>
〈増量基準〉
1 週間間隔投与法において、1 回 1,000mg/m^2 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^2 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^2 まで増量することができる。
注 2：Grade は CTCAE ver.4.0 に準じる。</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>【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。</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</td><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>【組成・性状】</td><td>【組成・性状】</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ストレプトゾシン</th><th>オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>販売名</td><td>ザノサー点滴静注用 1g</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>1 バイアル中ストレプトゾシン 1.0 g</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>無水クエン酸 220 mg、pH 調整剤</td></tr>
<tr><td>色調・剤形</td><td>微黄白色～微黄色の塊又は粉末</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>3.5～4.5
(本剤1バイアルを水9.5mLに溶解時)</td></tr>
<tr><td>浸透圧比注1</td><td>約 1.1
(本剤 1 バイアルを生理食塩液 500mL に溶解時)</td></tr>
</table>
注 1：生理食塩液に対する比
</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="6">サンドスタチン LAR 筋注用 10 mg</td><td>成分・含量注 1)</td><td>1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 11.2 mg(オクトレオチドとして 10 mg)</td></tr>
<tr><td>添加物注 1)</td><td>乳酸・グリコール酸共重合体(11:9)グルコースエステル 188.8 mg
D-マンニトール 41.0 mg</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色～帯黄白色の粉末</td></tr>
<tr><td>pH 注 2)</td><td>5.6～7.6</td></tr>
<tr><td>浸透圧比注 3)</td><td>約 0.6(生理食塩液に対する比)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="6">サンドスタチン LAR 筋注用 20 mg</td><td>成分・含量注 1)</td><td>1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 22.4 mg(オクトレオチドとして 20 mg)</td></tr>
<tr><td>添加物注 1)</td><td>乳酸・グリコール酸共重合体(11:9)グルコースエステル 377.6 mg
D-マンニトール 81.9 mg</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色～帯黄白色の粉末</td></tr>
<tr><td>pH 注 2)</td><td>5.4～7.4</td></tr>
<tr><td>浸透圧比注 3)</td><td>約 1.1(生理食塩液に対する比)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="6">サンドスタチン LAR 筋注用 30 mg</td><td>成分・含量注 1)</td><td>1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 33.6 mg(オクトレオチドとして 30 mg)</td></tr>
<tr><td>添加物注 1)</td><td>乳酸・グリコール酸共重合体(11:9)グルコースエステル 566.4 mg
D-マンニトール 122.9 mg</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色～帯黄白色の粉末</td></tr>
<tr><td>pH 注 2)</td><td>5.3～7.3</td></tr>
<tr><td>浸透圧比注 3)</td><td>約 1.5(生理食塩液に対する比)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>
注 1) 本剤の実際の充填量は表示量より過量で、表示量を注射するに足りる量である。
注 2) 本剤 1 バイアルを専用分散液 2 mL で懸濁後
注 3) 本剤 1 バイアルを専用分散液 2 mL で懸濁後の濾液

なお、本剤には専用分散液 2 mL(1 アンプル)が添付されており、注射用水及び添加物としてカルメロースナトリウム 10 mg、D-マンニトール 12 mg を含有する。
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
(2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕</td><td>慎重投与
該当なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ストレプトゾシン</th><th>オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</th></tr>
<tr><td></td><td>(3)　高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>2. 重要な基本的注意
(1)　重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
(2)　重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
(3)　錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
(4)　耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
(5)　γ-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</td><td>1. 重要な基本的注意
(1)成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。
(2)本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。
(3)先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びインスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C を定期的に測定することが望ましい。
(4)本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、膵炎)が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6～12 ヵ月毎に)超音波・X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。
(5)消化管神経内分泌腫瘍に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
(6)消化管神経内分泌腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩(カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍)」等)を熟読すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アミノグリコシド系抗生物質等</td><td>腎毒性を増悪させるおそれがある。</td><td>機序不明
本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。</td></tr>
<tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>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</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>2. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。</td></tr>
<tr><td>インスリン製剤</td><td>血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</td><td>インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">ストレプトゾシン</td><td colspan="3">オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td></td><td>こと。</td><td></td></tr>
<tr><td>ドキソルビシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ステロイド剤（外用剤を除く）</td><td>高血糖が発現するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>フェニトイン</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>ブロモクリプチン</td><td>ブロモクリプチンの AUC が上昇したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">4. 副作用
切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（22 例）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 22 例（100%）に認められた。主な副作用は、血管障害（血管痛）13 例(59.1%)、悪心 10 例(45.5%)、便秘 10 例（45.5%）、γ-GTP 増加 7 例（31.8%）、倦怠感 5 例（22.7%）、味覚異常 5 例（22.7%）、尿中ブドウ糖陽性 5 例（22.7%）等であった。（承認時）
(1)重大な副作用
1) 腎障害（頻度不明注3）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2) 骨髄抑制：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少(13.6%)、血小板数減少（頻度不明注3）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明注3）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
3) 耐糖能異常：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加（4.5%）、インスリンＣペプチ</td><td colspan="3">3. 副作用
先端巨大症・下垂体性巨人症については、国内臨床試験では総症例 22 例中 20 例(90.9%)に副作用が認められ、主なものは注射部位硬結 5 例(22.7%)、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加各 4 例(18.2%)、胆石症、胆管拡張、腎嚢胞各 3 例(13.6%)であった。また海外臨床試験では総症例 261 例中 172 例(65.9%)に副作用が認められ、主なものは下痢 88 例(33.7%)、腹痛 63 例(24.1%)、鼓腸放屁 62 例(23.8%)、注射部位疼痛 37 例(14.2%)、胆石症 32 例(12.3%)であった。
消化管ホルモン産生腫瘍については、国内臨床試験では総症例 2 例に対し、注射部位硬結及び胆石症が 1 例ずつ認められた。また海外臨床試験では総症例 92 例中 43 例(46.7%)に副作用が認められ、主なものは胆石症 11 例(12.0%)、便秘 9 例(9.8%)、鼓腸放屁 8 例(8.7%)、腹痛 7 例(7.6%)、嘔気 5 例(5.4%)であった。
なお、下痢、腹痛及び嘔気等の消化器症状は、その多くが本剤投与後 1 ヵ月以内に認められたものであった。
（承認時までの集計）
先端巨大症・下垂体性巨人症を対象とした市販後の使用成績調査では、総症例 167 例中 68 例(40.7%)に副作用が認められ、主なものは胆石症 14 例(8.4%)、注射部位疼痛 9 例(5.4%)、下痢 8 例(4.8%)、脱毛症 6 例(3.6%)であった。また、消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした市販後の使用成績調査では、総症例 33 例中 3 例(9.1%)に副作用が認められた。
（再審査終了時までの集計）</td></tr>
</table>

一般的名称	ストレプトゾシン	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

ド増加（4.5％）、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4) **肝障害**：γ-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	10%以上	4～10%未満	頻度不明[注3]
感染症		鼻咽頭炎	敗血症
新生物		癌疼痛	
代謝・栄養	食欲減退		
精神・神経	不眠症、味覚異常	不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー	錯乱、嗜眠、うつ病
眼		眼精疲労、眼瞼炎	
心・血管	血管障害（血管痛）	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	
呼吸器		呼吸困難	
消化器	悪心（45.5%）、嘔吐（18.2%）、便秘、下痢、口内炎	腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻	
皮膚・皮下組織		皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹	
筋骨格・結合組織		背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直	
腎・尿路		血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛	
全身・投与局所	倦怠感	疲労、注射部位紅斑、	壊死、浮腫、灼熱感、圧

副作用の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。なお、自発報告又は海外において認められた副作用は頻度不明とした。

(1)**重大な副作用**

1)**アナフィラキシー**(頻度不明)：オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。

2)**徐脈**(1.3%)：オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

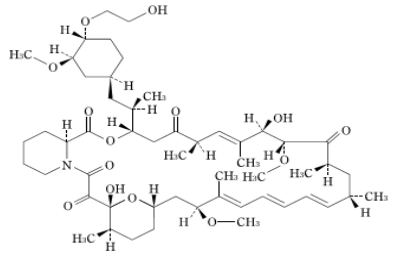
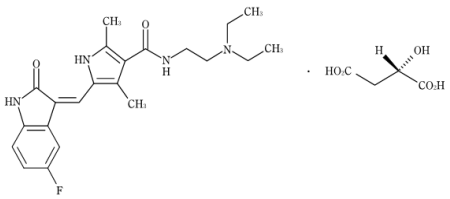
(2)**その他の副作用**

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	発赤	－	－	発疹、そう痒
内分泌障害	甲状腺機能低下症	－	－	甲状腺機能障害(甲状腺刺激ホルモン(TSH)減少、総サイロキシン(T_4)減少及び遊離T_4減少等)
代謝及び栄養障害	耐糖能異常[注1)]、脱水	－	高血糖[注1)]	低血糖[注1)]、ALP上昇
神経系障害	－	－	頭痛	めまい
呼吸器障害	呼吸困難	－	－	－
胃腸障害	膵炎、胃部不快感、腹痛、嘔吐	－	下痢、便秘、腹部膨満	白色便、食欲不振、嘔気、鼓腸放屁
肝胆道系障害	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、胆嚢炎	胆石症[注2)]	－	肝機能異常、胆管拡張、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇
皮膚及び皮下組織障害	－	－	脱毛	－
腎及び尿	－	－	腎嚢胞	－

一般的名称	ストレプトゾシン	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤
	<table><tr><td></td><td></td><td>末梢性浮腫、発熱</td><td>痛</td></tr><tr><td>**臨床検査**</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、Al-P 増加</td><td>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</td></tr></table>注 3：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。	<table><tr><td>**路障害**</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>**全身障害**</td><td>けん怠感</td><td>－</td><td>疲労感</td><td>－</td></tr><tr><td>**注射部位**</td><td>－</td><td>疼痛</td><td>硬結、腫脹</td><td>発赤</td></tr></table>注 1)：「1. 重要な基本的注意(2)」の項参照 注 2)：「1. 重要な基本的注意(4)」の項参照
使用上の注意	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕	**4. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
使用上の注意	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕
使用上の注意	**7. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	**6. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
使用上の注意	**8. 過量投与** 海外で最高 7.5 g/m^2/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。	**7. 過量投与** 海外において、悪性腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週毎に 2 回、2 週毎に 4 回又は 1 週毎に 6 回投与した臨床試験で、副作用として消化管障害(下痢、腹痛等)及び注射部位反応(疼痛、炎症等)が認められたが、重篤なものはなかった。また、海外において、オクトレオチド酢酸塩注射液(皮下注用)をオクトレオチドとして 1.0 mg 単回静脈内投与したところ、心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。
使用上の注意	**9. 適用上の注意** (1)投与経路 本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。 (2)調製時 1)本剤に日局生理食塩液 9.5mL を加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液 1mL	**8. 適用上の注意** (1)**投与経路** 筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 (2)**投与方法** 1)注射筒は 5 mL のルアーロック式注射筒を用いること。（通常の注射筒を用いた場合、注射針が外れる可能性がある。）

一般的名称	ストレプトゾシン	オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤
	中には 100mg のストレプトゾシンを含有する。 2)本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。 (3)投与時 点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (4)配合変化 本剤は下記薬剤と配合すると沈殿が起こることがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液	2)注射針は 19 又は 20 ゲージを用いること。 3)筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。 ①注射部位は殿部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。 ②繰り返し投与にあたっては左右交互に注射し、同一部位への投与は 3 ヵ月間は行わないこと。 ③神経走行部位及び血管内への投与を避けること。 ④注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 ⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 ⑥注射部位をもまないように患者に指示すること。 (3)**専用分散液のアンプルカット時** 本剤の専用分散液はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (4)**調製方法** 1)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 2)懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。
使用上の注意	**10. その他の注意** (1)本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。 (2)動物実験(ラット、マウス、ハムスター)において、発癌性が報告されている。	**9. その他の注意** (1)海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。 (2)オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクトレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。 (3)本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。〔海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。〕 (4)海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者で、血清ビタミン B_{12} の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。
備考	該当なし	該当なし

表 1.7-2 同種同効品一覧（エベロリムス分散錠（アフィニトール®分散錠 2.5 mg、5 mg）、スニチニブリンゴ酸塩カプセル（スーテント®カプセル 12.5 mg）

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
販売名	アフィニトール®錠 2.5 mg、5 mg	スーテント®カプセル 12.5 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	－	－
再審査年月 再評価年月	－ －	－ －
添付文書の作成年月日（出典）	2014 年 3 月改訂（第 8 版）	2013 年 8 月改訂(第 9 版)
規制区分	劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)	劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
化学構造式	 $C_{53}H_{83}NO_{14}$：958.22	 $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$：532.56
効能・効果	**1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** **2. 膵神経内分泌腫瘍** **3. 手術不能又は再発乳癌** **4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫** **5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫** **〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉** (1)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 1)スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2)本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (2)膵神経内分泌腫瘍 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【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、適応患者の選択を行うこと。 (3) 手術不能又は再発乳癌の場合 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、【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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 **［効能・効果に関連する使用上の注意］** **イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌** 1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。［「慎重投与」の項参照］ **膵神経内分泌腫瘍** 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス錠</th><th>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</th></tr>
<tr><td></td><td>星細胞腫の場合
臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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に理解した上で、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。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、成人にはエベロリムスとして１日１回10 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合
内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして１日１回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
通常、エベロリムスとして 3.0 mg/m² を１日１回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
(2)間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。
間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準
<table>
<tr><th>グレード注1)(症状)</th><th>投与の可否等</th></tr>
<tr><td>グレード 1(無症候性の画像所見)</td><td>投与継続</td></tr>
<tr><td>グレード 2(症候性：日常生活に支障なし)</td><td>症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。</td></tr>
<tr><td>グレード 3(症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)</td><td>本剤の投与を中止し、原則として再投与しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。</td></tr>
<tr><td>グレード 4(生命を脅かす：人口呼吸を要する)</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
注 1) NCI-CTCAE v.3.0</td><td>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
通常、成人にはスニチニブとして１日１回 50 mg を４週間連日経口投与し、その後２週間休薬する。これを１コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
膵神経内分泌腫瘍
通常､成人にはスニチニブとして１日１回37.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、１日１回 50 mg まで増量できる。

[用法・用量に関連する使用上の注意]
1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[｢相互作用｣及び｢薬物動態｣の項参照]
3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。[｢相互作用｣及び｢薬物動態｣の項参照]
4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。[｢相互作用｣及び｢薬物動態｣の項参照]
5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg(1 減量レベル)ずつ減量すること。なお、｢重要な基本的注意｣及び｢重大な副作用｣の項も参照すること。

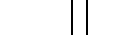
本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>グレード2</th><th>グレード3</th><th>グレード4</th></tr>
<tr><td>血管系</td><td>同一投与量を継続</td><td>副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するま</td><td>副作用がグレード2以下又はベースラインに回復する</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス錠</th><th>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</th></tr>
<tr><td></td><td>(3)肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)
(4)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍の場合
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(5)手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。(【臨床成績】の項参照)
(6)結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
1)本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。(【薬物動態】の項参照)
2)本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。(「1.慎重投与」、「3.相互作用」、【薬物動態】の項参照)</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>で休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。</td><td>まで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>非血管系(心臓系を除く)</td><td>同一投与量を継続</td><td>副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>副作用がグレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>心臓系
・左室駆出率低下
・心室性不整脈</td><td>副作用がグレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="4">ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。
イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：
・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。
・臨床症状を伴わないグレード 4 の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・グレード3のリンパ球減少
膵神経内分泌腫瘍：
・臨床症状を伴わないグレード 4 の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢
・グレード3又は4のリンパ球減少</td></tr>
</table>

6. 膵神経内分泌腫瘍については、本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス錠</th><th>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>【警告】
1. 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、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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投与すること。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(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報)を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照)</td><td>【警告】
1. 本剤の投与にあたっては、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. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 可逆性後白質脳症症候群(RPLS)があらわれることがある。RPLS が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
QT 間隔延長又はその既往歴のある患者[QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)]</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>【組成・性状】
<table><tr><td>アフィニトール錠</td><td>成分・含量</td><td>1 錠中エベロリムス 2.5 mg</td></tr></table></td><td>1. 組成
1 カプセル中：
<table><tr><td>販売名</td><td>スーテントカプセル 12.5 mg</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">エベロリムス錠</td><td>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="6">2.5 mg</td><td>添加物</td><td>乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色～微黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>外形</td><td></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td>NVR LCL</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td>長径：10.1 mm
短径：4.1 mm
厚さ：2.9 mm
質量：0.125 g</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="6">アフィニトール錠 5 mg</td><td>成分・含量</td><td>1錠中エベロリムス 5 mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム</td></tr>
<tr><td>性状</td><td>白色～微黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>外形</td><td></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td>NVR 5</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td>長径：12.1 mm
短径：4.9 mm
厚さ：4.1 mm
質量：0.25 g</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>成分</td><td></td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg
(スニチニブとして 12.5 mg)</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
(カプセル本体)ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン</td></tr>
</table>
2. 性状
<table>
<tr><th>外形(mm)</th><th>識別コード</th><th>色調等</th></tr>
<tr><td></td><td>Pfizer STN
12.5 mg</td><td>キャップ：
濃赤褐色
ボディ：
濃赤褐色</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
(2)感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
(3)肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照)
(4)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
(5)肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
</td><td>
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者[本剤に対する忍容性がないおそれがある。]
(2)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪するおそれがある。]
(3)高血圧の患者[高血圧が悪化するおそれがある。]
(4)心疾患又はその既往歴のある患者[心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
(5)脳血管障害又はその既往歴のある患者[脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。]
(6)肺塞栓症又はその既往歴のある患者[肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。]
(7)脳転移を有する患者[脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]
(8)甲状腺機能障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
(9)重度の肝障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者[使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)]
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">
2. 重要な基本的注意
(1)間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導するこ
</td><td>
2. 重要な基本的注意
(1)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うなど、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
</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	と。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1.慎重投与」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照) 1)投与開始前 胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。 2)投与開始後 定期的に胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査(肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等)及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。 なお、小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては、診断上の有益性と被爆による不利益を考慮すること。 (2)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (3)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開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。 (4)高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時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。 (5)ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少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開始後は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。	薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (2)高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[「重大な副作用」の項参照] (3)腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査(ヘモグロビン)等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (4)脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。 (5)抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照] (6)心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。 1)本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。 2)左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第 2 コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。 3)心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が 50%未満でかつベースラインから 20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照] (7)血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (8)甲状腺機能障害(低下症又は亢進症)があ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス錠</th><th>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>らわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
(9)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤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すること。[「重大な副作用」の項参照]
(10)毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。
(11)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
(12)めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白(Pgp)の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4 又は Pgp 阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1)併用禁忌(併用しないこと)
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風し</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれ</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

併用注意(併用に注意すること)
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害剤
アゾール系抗真菌剤(イトラコ</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤の</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するた</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス錠			スニチニブリンゴ酸塩カプセル		
				ナゾール等) マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース	用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	め、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
				CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
				QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointes を含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
				抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール等	QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointes を含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

んワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等)	があるので併用しないこと。	をあらわす可能性がある。

(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
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4 等)誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ポリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素(CYP3A4 等)の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド	本剤の血中濃	

一般的名称	エベロリムス錠			スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニガルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。		
	不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	
	セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	
	シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素(CYP3A4 等)の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	
	ミダゾラム(経口剤:国内未販	ミダゾラム(経口剤:国内	本剤が CYP3A4 の基	

一般的名称	エベロリムス錠			スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	売)等	未販売)との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。	
使用上の注意	**4. 副作用** 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例(日本人15例を含む)中、副作用は248例(90.5%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)120例(43.8%)、発疹81例(29.6%)、貧血77例(28.1%)、疲労68例(24.8%)、下痢65例(23.7%)、無力症63例(23.0%)、食欲減退57例(20.8%)、高コレステロール血症54例(19.7%)、悪心53例(19.3%)、粘膜の炎症48例(17.5%)、嘔吐48例(17.5%)、末梢性浮腫46例(16.8%)、高トリグリセリド血症44例(16.1%)、咳嗽41例(15.0%)、そう痒症39例(14.2%)、感染症39例(14.2%)、皮膚乾燥36例(13.1%)、鼻出血34例(12.4%)、呼吸困難28例(10.2%)、味覚異常28例(10.2%)等であった。 (試験終了時の集計) 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与204例(日本人23例を含む)中、副作用は195例(95.6%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)131例(64.2%)、発疹99例(48.5%)、下痢70例(34.3%)、疲労66例(32.4%)、感染症49例(24.0%)、末梢性浮腫45例(22.1%)、悪心41例(20.1%)、食欲減退41例(20.1%)、頭痛40例(19.6%)、鼻出血36例(17.6%)、貧血35例(17.2%)、味覚異常35例(17.2%)、体重減少34例(16.7%)、嘔吐31例(15.2%)、そう痒症30例(14.7%)、高血糖28例(13.7%)、血小板減少症27例(13.2%)、無力症26例(12.7%)、爪の障害26例(12.7%)、肺臓炎25例(12.3%)、発熱24例(11.8%)、咳嗽23例(11.3%)、高コレステロール血症21例(10.3%)、皮膚乾燥21例(10.3%)等であった。 (効能又は効果の一変承認時までの集計) エストロゲン受容体(estrogen receptor、ER)陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与482例(日本人71例を含む)中、副作用は465例(96.5%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)309例(64.1%)、発疹163例(33.8%)、疲労115例(23.9%)、食欲減退96例(19.9%)、下痢94例(19.5%)、味覚異常92例(19.1%)、悪心85例(17.6%)、	**4. 副作用** 国内臨床試験において、本剤を投与された93例全例において副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血小板減少77例(82.8%)、好中球減少74例(79.6%)、白血球減少73例(78.5%)、皮膚変色68例(73.1%)、手足症候群64例(68.8%)、食欲不振62例(66.7%)、疲労59例(63.4%)、下痢59例(63.4%)、貧血55例(59.1%)、高血圧55例(59.1%)、肝機能異常[AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加]55例(59.1%)等であった。(承認時までの調査の集計) **(1)重大な副作用** **1)骨髄抑制** 汎血球減少(0.2%[注1])、血小板減少(82.8%)、白血球減少(78.5%)、好中球減少(79.6%)、貧血(59.1%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **2)感染症** 好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症(頻度不明[注2])があらわれることがあり、死亡例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **3)高血圧(59.1%)** 高血圧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減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。 **4)出血** 鼻出血(23.7%)、皮下出血(16.1%)、口腔内出血(6.5%)、性器出血(2.2%)、喀血(3.2%)、結膜出血(1.1%)、腫瘍出血(1.1%)、消化管出血(7.5%)、脳出血(0.3%[注1])があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **5)消化管穿孔** 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔(0.2%[注1])又は消化管瘻(頻度不明[注2])があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **6)QT間隔延長(6.5%)、心室性不整脈(Torsade**

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	感染症 77 例（16.0%）、肺臓炎 72 例（14.9%）、体重減少 66 例（13.7%）、貧血 55 例（11.4%）、鼻出血 54 例（11.2%）、高血糖 51 例（10.6%）、血小板減少症 50 例（10.4%）、そう痒症 48 例（10.0%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例（71.7%）、食欲不振 25 例（47.2%）、発疹 23 例（43.4%）、疲労 22 例（41.5%）、悪心 13 例（24.5%）、そう痒症 10 例（18.9%）、味覚異常 9 例（17.0%）、血小板減少症 8 例（15.1%）、下痢 8 例（15.1%）、肺臓炎 8 例（15.1%）、発熱 6 例（11.3%）等であった。 （試験終了時の集計） 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）、ざ瘡 12 例（15.2%）、疲労 10 例（12.7%）、貧血 8 例（10.1%）、LDH 増加 8 例（10.1%）、白血球減少症 8 例（10.1%）、悪心 8 例（10、1%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47 例（60.3%）、感染症 23 例（29.5%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。 **(1)重大な副作用** 1)**間質性肺疾患**（15.0%）：**間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）**があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2)**感染症**（19.6%）：細菌、真菌、ウイルス	de pointes を含む）(0.3%注1)） QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)**心不全（3.2%）、左室駆出率低下（9.7%）** 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)**肺塞栓症（1.2%注1)）、深部静脈血栓症（1.0%注1)）** 肺塞栓症、深部静脈血栓症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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)**血栓性微小血管症（頻度不明注2)）** 血栓性微小血管症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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10)**一過性脳虚血発作（0.6%注1)）、脳梗塞（0.2%注1)）** 一過性脳虚血発作、脳梗塞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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11)**播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明注2)）** 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。 12)**てんかん様発作（1.1%）、可逆性後白質脳症症候群（0.2%注1)）** てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので、てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある）、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。 13)**急性膵炎（0.9%注1)）** 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14)**甲状腺機能障害** 甲状腺機能低下症（33.3%）、甲状腺機能亢進症（1.1%）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に甲状

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	あるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照) 3)**腎不全**(1.1%):重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照) 4)**高血糖**(10.0%)**、糖尿病の発症又は増悪**(2.5%):高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意」の項参照) 5)**貧血**(16.8%)**、ヘモグロビン減少**(2.6%)**、白血球減少**(6.3%)**、リンパ球減少**(5.3%)**、好中球減少**(6.0%)**、血小板減少**(11.6%):貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2.重要な基本的注意」の項参照) 6)**口内炎**(59.6%):口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 7)**アナフィラキシー**(頻度不明):アナフィラキシー(呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)**急性呼吸窮迫症候群**(0.2%):急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う	腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。 15)**肝不全、肝機能障害、黄疸** 肝不全(0.3%[注1])、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害(59.1%)、血中ビリルビンの増加(28.0%)、黄疸(1.2%[注1])があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 16)**間質性肺炎**(2.2%) 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 17)**急性腎不全**(1.1%) 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 18)**ネフローゼ症候群**(3.2%) ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19)**横紋筋融解症(頻度不明**[注2])**、ミオパシー**(0.1%[注1]) 横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20)**副腎機能不全**(0.3%[注1]) 副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 21)**腫瘍崩壊症候群**(0.2%[注2]) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 22)**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明**[注2])**、多形紅斑(頻度不明**[注2]) 皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル

こと。

9) **肺塞栓症**(0.5%)、**深部静脈血栓症**(0.1%):肺塞栓症、深部静脈血栓症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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) **悪性腫瘍(二次発癌)**(0.1%):悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明):進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **BK ウイルス腎症**(頻度不明):BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **血栓性微小血管障害**(頻度不明):溶血性尿毒症症候群(HUS:血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **肺胞蛋白症**(頻度不明):肺胞蛋白症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。

15) **心嚢液貯留**(0.2%):心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。

(2)その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
血液・リンパ	−	−	リンパ球減少症	−
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール	低リン酸血症、脱水、低	鉄欠乏、低血糖症、低比

し、適切な処置を行うこと。

注 1:外国臨床試験における副作用発現頻度
注 2:自発報告のため頻度不明

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明注)
感染症	上気道炎(24.7%)	ウイルス感染、麦粒腫、真菌感染、耳部感染、爪囲炎、肺炎、尿路感染、毛包炎	気管支炎、蜂巣炎、歯瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液	リンパ球数減少(57.0%)	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加、単球数減少	
内分泌		TSH 増加、甲状腺炎	TSH 減少、遊離 T3 減少、エストラジオール増加	
代謝	食欲不振(66.7%)、リパーゼ増加(52.7%)、低アルブミン血症(43.0%)、高アミラーゼ血症(38.7%)、低リン酸血症(23.7%)、低蛋白血症(21.5%)	低カルシウム血症、脱水、高尿酸血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症、低クロール血症、高ナトリウム血症	アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、高リン酸塩血症、低マグネシウム血症、糖尿病悪化、血中アミラーゼ減少、高コレステロール血症、高脂血症、グリコヘモグロビン増加	
精神系		不眠症	抑うつ気分	不安
神経系	味覚異常	めまい、味覚消	ニューロパシ	錯感覚、知覚過

一般的名称	エベロリムス錠					スニチニブリンゴ酸塩カプセル				
			血症	カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	重リポ蛋白(LDL)増加		(49.5%)、頭(28.0%)	失、しびれ感、意識消失、振戦	一、回転性めまい、平衡障害、記憶障害、認知障害、傾眠、思考力低下	敏、嗜眠
	精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣					
	眼	－	－	眼瞼浮腫	結膜炎	**眼**		結膜炎、眼脂、流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾燥、眼瞼炎、光視症、視覚障害、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感、睫毛変色	眼球浮腫
	心血管系	－	－	高血圧	うっ血性心不全	**耳**		耳鳴	耳介腫脹	
	呼吸器	-	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	**心血管系**		動悸、心嚢液貯留、心房細動、上室性不整脈	徐脈、心筋症、頻脈、ほてり、心筋梗塞	
	消化器	－	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘	胃炎	**呼吸器**		発声障害、鼻炎、咳嗽、胸水、呼吸困難、鼻乾燥、しゃっくり	一酸化炭素拡散能減少、湿性咳嗽、低酸素症、努力呼気量減少、肺水腫、鼻痛、鼻浮腫	
	肝臓	－	－	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加	**消化器**	下痢(63.4%)、口内炎(52.7%)、悪心(47.3%)、歯肉炎(28.0%)、嘔吐(25.8%)、口唇炎(22.6%)、腹痛(21.5%)	消化不良、肛門直腸障害[肛門炎、肛門潰瘍等]、便秘、腹部不快感、痔核、舌炎、腹部膨満、歯周炎、腹水、口のしびれ感、嚥下障害、胃炎、口唇乾燥、胃腸炎、逆流性食道炎	口内乾燥、おくび、口腔内浮腫、歯肉萎縮、痔瘻、変色便、胃酸過多、胃腸障害、歯痛、齲歯、唾液分泌低下	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
	皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹(紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹)、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	-	**肝胆道**		脂肪肝		胆嚢炎
	筋骨格系	－	－	関節痛	－					
	腎臓・泌尿器	－	－	血中クレアチニン増加、昼間頻尿	蛋白尿					
	生殖器	無精子症	－	不規則月経	無月経、膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下(テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)					
	全身症状	－	疲労、無力症、末	発熱、粘膜の炎	胸痛、創傷治癒不					

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス錠</th><th>スニチニブリンゴ酸塩カプセル</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>梢性浮腫、体重減少</td><td>症</td><td>良、易刺激症、歩行障害</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>血中フィブリノーゲン減少、血中 IgG 減少、高クレアチニン血症</td><td>－</td><td>LDH 増加</td><td>出血(網膜出血、メレナ、血尿等)注2)、APTT 延長</td></tr>
</table>
注 2) 出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった。
</td><td>
<table>
<tr><td>系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮　膚</td><td>皮膚変色(73.1%)、手足症候群(68.8%)、発疹(46.2%)、顔面浮腫(35.5%)</td><td>脱毛症、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚炎、紫斑、皮膚剥脱、爪の異常、湿疹、毛髪色素脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん</td><td>過角化、硬結、水疱、多汗症、皮膚障害、皮膚色素脱失、皮膚疼痛、皮下結節、被角血管腫、爪甲脱落症</td><td>皮膚病変、壊疽性膿皮症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋骨格痛、筋痛、関節痛、筋痙縮、筋硬直、筋力低下、骨痛</td><td>関節炎、関節腫脹、肢径部痛、筋緊張</td><td></td></tr>
<tr><td>腎　臓</td><td>血中クレアチニン増加(38.7%)、蛋白尿(20.4%)</td><td>BUN 増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害</td><td>血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿、頻尿、血中クレアチン増加</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td>性器潰瘍、不規則月経</td><td>月経過多、月経遅延</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労(63.4%)、LDH 増加(44.1%)、浮腫(44.1%)、発熱(35.5%)、ALP 増加(23.7%)、倦怠感(23.7%)</td><td>体重増加、CRP 増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK(CPK)増加、口渇、熱感</td><td>創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO_2低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、血管拡張、胸部不快感、握力低下、異常感</td><td>過敏症</td></tr>
</table>
注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導す</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
	治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕	ること。[妊婦における使用経験はない。動物実験(ラット及びウサギ)で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。] (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳婦における使用経験はない。動物実験(ラット)において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]
使用上の注意	**7. 小児等への投与** 腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
使用上の注意	**8. 過量投与** 進行性固形癌患者に最大 70 mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。 過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。	**8. 過量投与** 過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。
使用上の注意	**9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	**9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
使用上の注意	**10. その他の注意** ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5 mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5 mg/kg 用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。	**10. その他の注意** (1)本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。 (2)成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。 (3)ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血(サル)及び壊死(ラット)が認められた。 (4)反復投与毒性試験(ラット及びサル)において雌雄の生殖器官への影響が認められた。 (5)6 ヵ月がん原性試験(ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス)において、胃粘膜上皮細胞の過形成(25 mg/kg/day 以上投与群)、胃・十二指腸の癌(50 mg/kg/day 投与群)が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた(雌 25 mg/kg/day 以上投与群)。2 年間がん原性試験(SD 系ラット)において、副腎

一般的名称	エベロリムス錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル
		髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた(雄 3 mg/kg/day 投与群、1 年間以上投与後)。また、十二指腸のブルンネル腺癌(雌 1 mg/kg/day 以上投与群と雄 3 mg/kg/day 投与群)及び腺胃の粘液細胞の過形成(雄 3 mg/kg/day 投与群)が認められた。
備考	**【承認条件】** 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 膵神経内分泌腫瘍 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 2. 膵神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 手術不能又は再発乳癌 乳癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。	該当なし

□：**ザノサー承認申請後、改訂された他社添付文書**

ザノサー点滴静注用 1g

1.8.1 添付文書（案）

*最新の添付文書を参照すること。

*最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87421

抗悪性腫瘍剤

処方箋医薬品注）

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）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1982 年 5 月

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名	ザノサー点滴静注用 1g
成分・含量	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 220 mg、pH 調整剤
色調・剤形	微黄白色～微黄色の塊又は粉末
pH	3.5～4.5 （本剤 1 バイアルを水 9.5mL に溶解時）
浸透圧比注1	約 1 （本剤 1 バイアルを生理食塩液 500mL に溶解時）

注 1：生理食塩液に対する比

【効能・効果】

膵・消化管神経内分泌腫瘍

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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

【用法・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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても 1 回量を 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与すること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

〈休薬基準〉

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 注2 の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 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）	Grade 3 注2 の場合、Grade 2 注2 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/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 注2 の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 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）	Grade 3 注2 の場合、Grade 2 注2 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
AST 及び ALT 上昇	施設基準値の 2.5 倍を超える場合、2.5 倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の 5 倍を超える場合、5 倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dL を超える場合、30mg/dL 以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 注2 の場合、Grade 2 注2 以下に回復するまで休薬する。

〈減量基準〉

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 注2

血小板数減少	5万/mm³未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3 注2
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合

〈中止基準〉

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

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 注2が発現した場合 2) Grade 3 注2の発現後に回復し、投与再開後、再度Grade 3 注2以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm³未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm³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）	Grade 4 注2
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm³未満になった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 注2が発現した場合 2) Grade 3 注2の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度Grade 3 注2以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm³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/mm³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）	Grade 4 注2
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

〈増量基準〉

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

注2：GradeはCTCAE ver.4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキソルビシン	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

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**（頻度不明[注3]）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) **骨髄抑制**：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少(13.6%)、血小板数減少（頻度不明[注3]）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明[注3]）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

3) **耐糖能異常**：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加(4.5%)、インスリンCペプチド増加(4.5%)、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4) **肝障害**：γ-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	10%以上	4～10%未満	頻度不明[注3]
感染症		鼻咽頭炎	敗血症
新生物		癌疼痛	
代謝・栄養	食欲減退		
精神・神経	不眠症、味覚異常	不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー	錯乱、嗜眠、うつ病
眼		眼精疲労、眼瞼炎	
心・血管	血管障害（血管痛）	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	
呼吸器		呼吸困難	
消化器	悪心(45.5%)、嘔吐	腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、(18.2%)、便秘、下痢、口内炎	腸管穿孔
		痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻	
皮膚・皮下組織		皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹	
筋骨格・結合組織		背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直	
腎・尿路		血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛	
全身・投与局所	倦怠感	疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱	壊死、浮腫、灼熱感、圧痛
臨床検査	血中クレアチニン増加	血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK(CPK)増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、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

注3:外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。

(2) 調製時

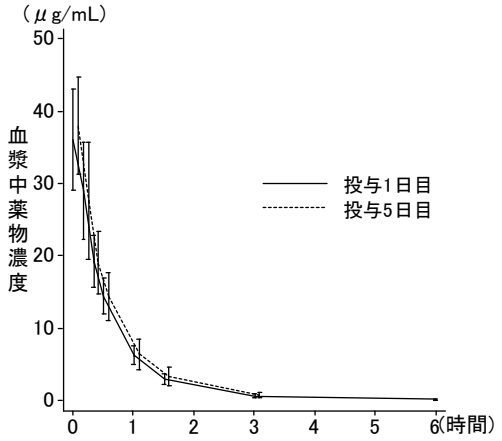
1) 本剤に日局生理食塩液9.5mLを加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液1mL中には100mgのストレプトゾシンを含有する。

2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

(3) 投与時
点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) 配合変化
本剤は下記薬剤と配合すると沈殿が起こることがあるので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。
注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液

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

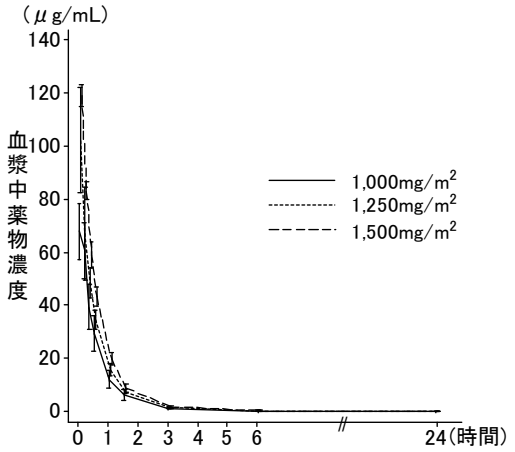
【薬物動態】
1. 血中濃度 [1)]
(1) 5日間連日投与法
日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 15 例に本剤 500mg/m^2 を 5 日間連日点滴静脈内投与したとき、反復投与による薬物動態パラメータに影響はなかった。



	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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・消化管神経内分泌腫瘍患者 7 例に本剤 1,000、1,250 又は 1,500mg/m^2 を単回点滴静脈内投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。



投与量 (mg/m^2)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1,000 (n=7)	68.394± 9.498	63.383±10.174	0.637±0.046
1,250 (n=3)	102.250±19.968	81.512±11.800	0.604±0.033
1,500 (n=3)	119.030± 4.076	97.321± 5.393	0.546±0.055

(平均値±標準偏差)

2. 代謝（外国人） [2)]
本剤の代謝過程については不明であるが、数種類の代謝物が検出されている。これらの代謝物の化学構造は解明されていない。

3. 排泄（外国人） [2)]
本剤は主に腎臓から排泄される。静脈内投与量の約80%が投与後24時間までに、主に代謝物として尿中に排泄された。未変化体としての排泄は投与量の11%であった。本剤もしくは代謝物は、静脈内投与後24時間までに投与量の5%程度が呼気中に排泄された。糞中には投与量の1%未満が排泄された。

【臨床成績】
1. 国内臨床試験 [1)]
WHO 分類（2010 年）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・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、42 日間を 1 サイクルとして、①本剤 500mg/m^2 を 5 日間連日点滴静脈内投与後、37 日間休薬を 4 サイクル繰り返す(5 日間連日投与法)又は②本剤 1,000mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静脈内投与し、3 サイクル目に 1,250mg/m^2、4 サイクル目に 1,500mg/m^2 に増量する(1 週間間隔投与法)2 とおりの用法・用量による検討を行った。
主要評価項目である 5 日間連日投与法における奏効率は 6.7%（1/15 例、95%信頼区間：0.2～31.9%）であり、95%信頼区間の下限値は閾値奏効率（5%）を下回った。なお、奏効が認められた 1 例は膵神経内分泌腫瘍患者であり、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効が認められなかった。

【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用** [3~5)]

in vitro 試験において、ストレプトゾシンはラットインスリノーマ由来細胞に対して殺細胞作用を示した。

2. **作用機序** [6,7)]

ストレプトゾシンはニトロソウレア系薬剤であり、DNA をアルキル化し鎖間架橋を形成し、DNA 合成を阻害することにより殺細胞作用を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

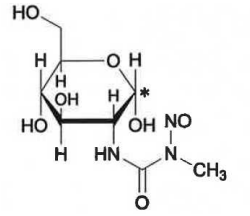
一般名：ストレプトゾシン（Streptozocin）

化学名：2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

分子式：$C_8H_{15}N_3O_7$

分子量：265.21

構造式：



及びC*位エピマー

性　状：微黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくい。

融　点：約 115℃（分解）

【取扱い上の注意】

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

【包装】

ザノサー点滴静注用 1g（バイアル）

【主要文献】

1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験
2) Adolphe AB, et al. Cancer Chemother Rep. 1975; 59(3): 547-56
3) Bhuyan BK. Cancer Res. 1970; 30(7): 2017-23
4) Bhuyan BK, et al. Cancer Chemother Rep. 1972; 56(6): 709-20
5) Fraedrich K, et al. Clin Cancer Res. 2012; 18: 4621-32
6) Brenna O, et al. Dig Dis Sci. 2003; 48(5): 906-10
7) Bolzan AD and Bianchi MS. Mutat Res. 2002; 512(2-3): 121-34

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒103-0024　東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
TEL:03-5651-1329

製造販売元　ノーベルファーマ株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®：登録商標

ザノサー点滴静注用 1g

1.8.2 効能・効果、用法・用量

*最新の添付文書を参照すること。

1.8.2 効能・効果、用法・用量

1.8.2.1 効能・効果（案）

本剤の効能・効果（案）を以下に示した。

【効能・効果】
膵・消化管神経内分泌腫瘍

1.8.2.1.1 効能・効果（案）の設定根拠

神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）の分類は、従来各々の発生臓器別に記載され、必ずしも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ることになった。この分類の特徴は膵臓と消化管に発生する NET 全体を総称する点にある。さらに、国内の膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン（5.3.5.5-10 参）においても 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している。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、治療法はおおむね重複する。

本剤の効能・効果は、上述の分類に加え、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験結果、外国の効能・効果、国際的教科書及び各種ガイドラインなどを参考に設定した。

(1) 本剤はグルコーストランスポーター2(以下、GLUT2 という)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) 外国に於ける複数の無作為化試験で膵・消化管 NET に対する、本剤の有効性が確認されている。
(3) 国際的教科書及び外国の各種ガイドラインで、本剤は、膵・消化管 NET に対する標準的治療薬の一つとして位置づけられている。
(4) 米国では膵島細胞癌（現在の疾患名：膵神経内分泌腫瘍）、仏国では膵島細胞癌及びカルチノイド（現在の疾患名：神経内分泌腫瘍）の効能・効果を取得している。
(5) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、WHO 2010 分類で NET G1 及び／又は NET G2 に分類される進行性（切除不能又は転移性）の膵・消化管 NET に対し、本剤の奏功率は 9.5%（2/21 例）、病勢コントロール率は 100%（21/21 例）であり、本剤の腫瘍縮小効果及び腫瘍増殖抑制効果が認められた。

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

1.8.2.1.2 効能・効果（案）に関する使用上の注意及び設定根拠

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【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、適応患者の選択を行うこと。

膵・消化管 NET の切除の適否や分化度については、これら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ると、効能・効果において「根治切除不能」や「NET G1/G2」等を敢えて明示する必要性は低いと判断した。ただし、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、本剤の投与対象が適切に選択されるよう、「【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、適応患者の選択を行うこと。」を記載し、病理組織型等に留意する旨を注意喚起することとした。

審査の過程で、効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

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

1.8.2.2 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）を以下に示した。

【用法・用量】
患者の状態に合わせて、下記用法・用量のいずれかを選択する。

1. 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 500 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。この 6 週間を 1 コースとして繰り返す。
2. 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 1,000 mg/m^2（体表面積）を 1 週間ごとに 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1 回の投与量は 1,500 mg/m^2（体表面積）を超えないこと。

1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験結果を基本に、欧米において既に承認されている用法・用量及び国内使用実態調査結果を参考に設定した。設定根拠を以下に示した。

(1) 用法について

1) 本剤の用法は、5 日間連続投与（以下、「Daily 投与」）と毎週投与（以下、「Weekly」投与）がある。これまで外国臨床論文で両投与方法の有効性、安全性が認められたと報告されており、外国の各種ガイドラインあるいは教科書などでも両投与方法が推奨されている。
2) 米国、仏国など外国での承認用法として Daily 投与と Weekly 投与が認められている。
3) 国内Ⅰ/Ⅱ相試験の最良総合効果は、Daily 投与で奏効率が 6.7%（1/15 例）、病勢コントロール率は 100%（15/15 例）、Weekly 投与で奏効率が 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 Daily 投与と Weekly 投与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、本剤の用法として Daily 投与と Weekly 投与の二つの投与方法を設定した。

(2) 用量について

1) 外国臨床文献での投与量は、Daily 投与では 400～1,500 mg/m^2、Weekly 投与では 600～2,000 mg/m^2 の範囲であるが、Daily 投与は 500 mg/m^2 の一定用量、Weekly 投与は開始量 1,000 mg/m^2 で、その後 1,500 mg/m^2 まで増量の報告が多く、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) 米国、仏国など外国での承認用量として Daily 投与では、500 mg/m^2、Weekly 投与では開始用量 1,000 mg/m^2 で薬効及び忍容性を考慮の上、1,500 mg/m^2 までの増量がそれぞれ認めら

れている。

3) 国内Ⅰ/Ⅱ相試験では、Daily 投与が 500 mg/m^2、Weekly 投与が 1,000～1,500 mg/m^2 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である。Weekly 投与 7 例中 3 例が 1,000～1,500 mg/m^2 に増量しているが、有害事象の増加、重症化も見られなかった。

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り、国内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 Daily 投与の 500 mg/m^2 及び Weekly 投与の開始用量 1,000 mg/m^2 で 1,500 mg/m^2 までの増量可能な二つの用量を設定した。

審査の過程で、本剤の用法・用量を以下のとおり変更した。

【用法・用量】
下記用法・用量のいずれかを選択する。

1. 5 日間連日投与法：
通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 500 mg/m^2（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 1,000 mg/m^2（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 1,500 mg/m^2（体表面積）を超えないこと。

1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意及び設定根拠

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液によるハイドレーションを行うこと。参考として、国内臨床試験における投与方法を以下に例示する。
   (1) 本剤投与前、600 mL 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) 本剤投与時、本剤の生理食塩液溶解液全量を 100 mL の電解質輸液に混和し、30 分かけて点滴静脈内投与する。
   (3) 本剤投与終了後、250 mL の電解質輸液を 1 時間かけて点滴静脈内投与する。
   (4) 本剤投与期間中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミド等の利尿剤を投与する。ただし、同じ静注ラインでフロセミド注射液と同時注入は避けること。〔「適用上の注意」の項参照〕
2. 本剤投与の際は、悪心・嘔吐を軽減するため、制吐剤の併用が望ましい。
3. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合は、以下の基準を考慮すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

   (1) 休薬及び中止基準
   発現した副作用と Grade※に応じて、本剤の減量、休薬あるいは投与を中止すること。

副作用	Grade 2※	Grade 3※	Grade 4※
好中球数減少	同一の投与量を継続	同一の投与量を継続	副作用が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後は(2)減量及び増量基準に従い投与する。
発熱性好中球減少症	同一の投与量を継続	副作用が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後は(2)減量及び増量基準に従い投与する。	投与を中止する。
非血液毒性（γ-GTP を除く）			
血小板数減少	同一の投与量を継続	副作用が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後は(2)減量及び増量基準に従い投与する。	同左
血中クレアチニン増加	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	同左	同左

なお、以下の場合は投与を中止する。
- Grade 4 の好中球数減少発現後に Grade 1 以下に回復し、減量投与にもかかわらず Grade 3 又は 4 となった。
- Grade 3 の発熱性好中球減少症発現後に回復し、減量投与にもかかわらず Grade 3 又は 4 となった。
- Grade 3 又は 4 の血小板数減少発現後に Grade 1 以下に回復し、減量投与にもかかわらず Grade 3 又は 4 となった。
- 連続で 4 週間以上の投与中断を要する血液又は非血液毒性が発現した。

(2) 減量及び増量基準

	5 日間連日投与	週 1 回投与
減量基準	減量は行わない。	休薬後の次回投与開始時に、投与量を 1 段階(1,500mg/m^2→1,250mg/m^2→1,000mg/m^2→750mg/m^2)減量して投与する。減量後の増量は行わない。
増量基準	増量は行わない。	1 回 1,000mg/m^2 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、6 週ごと段階的に 250mg/m^2 ずつ漸増し、1,500mg/m^2 まで増量可能とする。

※:Grade は CTCAE ver4.0 に準じる。

(1) 腎毒性の軽減

本剤の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、上記の対応を義務付けた結果、重篤な腎毒性の発現はなかった。これらのことから、腎毒性の発現率を低下させ、重症度を軽減する目的で、上記の対策及び処置を設定した。

(2) 悪心、嘔吐の軽減

日本癌治療学会のがん診療ガイドライン制吐療法において、本剤は嘔吐の発現が「高度（催吐性）リスク」の薬剤に分類されている。本剤を含むこれらの薬剤による急性または遅発性の嘔吐の予防及び治療薬として、NK_1受容体拮抗薬、$5HT_3$受容体拮抗薬及びコルチコステロイド剤の 3 剤併用療法が推奨されている。

外国での本剤開発初期の試験における悪心、嘔吐の発現率はおおむね 80～90%であった。上記の制吐剤を使用した Dahan 2009 試験あるいは国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では悪心がそれぞれ 50%、45.5%、嘔吐が 28%、18.2%で重症度もおおむね軽度又は中等度であったことから、上記の対策を設定した。

(3) 休薬、中止、減量及び増量基準

膵・消化管 NET を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、あらかじめ規定した休薬、中止、減量及び増量基準に従い、休薬、中止、減量及び増量したことから、添付文書における休薬、中止、減量及び増量についても同一基準を設定した。

1) 休薬、中止及び減量基準

休薬基準は、Daily 投与、Weekly 投与ともに同一基準とした。

Daily 投与では外国と同様に減量は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%）が各コースで休薬し、減量が許容された Weekly 投与の 7 例中 2 例（28.6%）が減量した。休薬、中止及び減量のタイミングは個々の症例で異なっており、規定の休薬スケジュールを設けるよりも、個々の症例の忍容性に応じて休薬、中止あるいは減量することが適切と考えられた。

2) 増量基準

Daily 投与では外国と同様に増量は行わないこととした。

Weekly 投与では、1 回 1,000 mg/m^2 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、6 週ごと段階的に 250 mg/m^2 ずつ漸増し、1,500 mg/m^2 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 1,500 mg/m^2 まで増量された。1 例は第 4 コースで 1,500 mg/m^2 に増量したが Grade 1 の悪心、動悸、上腹部痛が発現、以降 1,250 mg/m^2 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、各コースで何らかの有害事象が発現したが、1,500 mg/m^2 で投与を継続した。このうち 1 例は第 3 コースより奏効 (PR) と判定されたが、終了時進行 (PD) となった。他の 1 例は Non-CR/non-PD であった。

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

審査の過程で、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても 1 回量を 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与すること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

＜休薬基準＞

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 注の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 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)	Grade 3 注の場合、Grade 2 注以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。

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

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm³ 未満の場合、1,500/mm³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 注の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10 万/mm³ 未満の場合、10 万/mm³ 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)	Grade 3 注の場合、Grade 2 注以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合、1.5 倍以下に回復するまで休薬する。
AST 及び ALT 上昇	施設基準値の 2.5 倍を超える場合、2.5 倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の 5 倍を超える場合、5 倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dL を超える場合、30mg/dL 以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 注の場合、Grade 2 注以下に回復するまで休薬する。

＜減量基準＞

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 注
血小板数減少	5 万/mm³ 未満
非血液毒性(肝転移を有する患者では、γ-GTP を除く)	Grade 3 注
血清クレアチニン上昇	施設基準値の 1.5 倍を超える場合

＜中止基準＞

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

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 注が発現した場合 2) Grade 3 注の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3 注以上が発現した場合
血小板数減少	5 万/mm³ 未満となった後に回復し、投与再開後、再度 5 万/mm³ 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）	Grade 4 注
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

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

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 500/mm³ 未満になった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 注が発現した場合 2) Grade 3 注の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade 3 注以上が発現した場合
血小板数減少	5 万/mm³ 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/mm³ 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）	Grade 4 注
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

＜増量基準＞

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

注:Grade は CTCAE ver4.0 に準じる。

ザノサー点滴静注用 1g

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

*最新の添付文書を参照すること。

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

本剤の使用上の注意は、本剤の開発時に得られた情報、外国の添付文書[米国（2007 年 5 月版、CTD1.6.2)、Company Core Data Sheet（CCDS、2009 年 1 月版、CTD1.6.3)、欧州の Summary of Product Characteristics(SmPC、2010 年 7 月版、CTD1.6.4)]及び海外の公表論文(CTD2.7.4.6)を参考にして設定した。

1.8.3.1 警告

患者の安全性確保及び適正使用の観点から、本剤を使用する医療施設及び医師の要件、患者への説明及び同意などについて示した。

【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。

1.8.3.2 禁忌

本事項は、外国の添付文書に基づいて設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと)】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本事項は、外国の添付文書で慎重投与とされている事項に基づいて、下記のように設定した。

【使用上の注意】
1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
(2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

1.8.3.3.2 重要な基本的注意

本事項は、本剤投与後の重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、本剤の開発時に得られた情報及び外国の添付文書から以下のように設定した。

2. 重要な基本的注意

(1) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(2) 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(3) 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(4) 耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(5) γ-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

1.8.3.3.3 相互作用

本事項は、本剤の開発時に得られた情報（CTD2.7.4.7.3 薬物相互作用の項）及び外国の添付文書から以下のように設定した。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキソルビシン	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

1.8.3.3.4 副作用

「副作用発生状況の概要」

国内の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者（22 例）を対象とした第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、発現例数 5 例以上の副作用を記載した。

「重大な副作用」

本剤の開発時に得られた情報及び外国の添付文書を参考にして、「腎障害」、「骨髄抑制」、「耐糖能異常」、「肝障害」を記載した。

「その他の副作用」

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で見られた副作用（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%で分けた。また、外国の添付文書及び外国公表論文（CTD2.7.4.6）に記載されていた副作用より、重大な副作用の項に記載した副作用を除いて頻度不明欄に記載した。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**（頻度不明[注]）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) **骨髄抑制**：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少(13.6%)、血小板数減少（頻度不明[注]）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明[注]）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

3) **耐糖能異常**：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加（4.5%）、インスリンＣペプチド増加（4.5%）、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4) **肝障害**：γ-GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

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

注：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

1.8.3.3.5 高齢者への投与

本剤の国内臨床試験では 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。

5. 高齢者への投与

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

1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、以下のように設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

1.8.3.3.7 小児等への投与

本剤の国内臨床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、以下のように設定した。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

1.8.3.3.9 過量投与

本事項は、外国の公表論文[注]及び海外の添付文書の記載から、以下のように設定した。

8. 過量投与

海外で最高7.5g/m^2/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。

注：Schein PS, et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). Cancer. 1974; 34(4): 993-1000.

1.8.3.3.10 適用上の注意

本事項は、本剤の開発時に得られた情報及び海外の添付文書の記載から、以下のように設定した。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。

(2) 調製時

1) 本剤に日局生理食塩液 9.5mL を加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液 1mL 中には 100mg のストレプトゾシンを含有する。

2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

(3) 投与時

点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 配合変化

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

注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液

1.8.3.3.11 その他の注意

本事項は、外国の添付文書に基づいて、以下のように設定した。

10. その他の注意

(1) 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。

(2) 動物実験（ラット、マウス、ハムスター）において、発癌性が報告されている。

1.8.3.4 取扱い上の注意

本事項は、外国の添付文書に基づいて、以下のように設定した。

【取扱い上の注意】

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

ザノサー点滴静注用 1g

1.9 一般的名称に係る文書

薬食審査発 1102 第 2 号
平 成 24 年 11 月 2 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

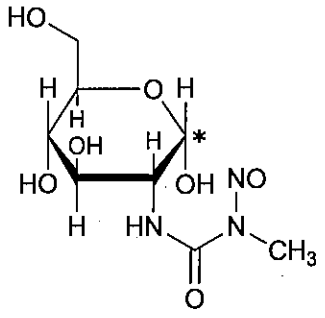
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

登録番号：　　23-5-B10

JAN（日本名）：ストレプトゾシン

JAN（英　名）：Streptozocin



及びC* 位エピマー

$C_8H_{15}N_3O_7$

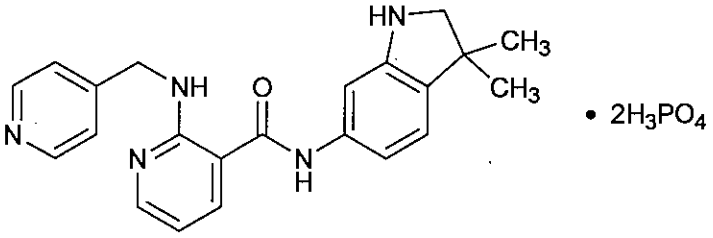
2-デオキシ-2-(3-メチル-3-ニトロソウレイド)-D-グルコピラノース

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

登録番号：　　23-5-B11

JAN（日本名）：モテサニブリン酸塩

JAN（英　名）：Motesanib Phosphate



$C_{22}H_{23}N_5O \cdot 2H_3PO_4$

N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-イル)-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド　二リン酸塩

N-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]pyridine-3-carboxamide diphosphate

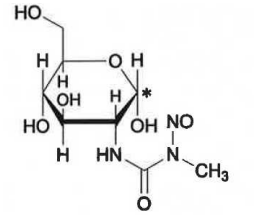
登録番号：　　24-1-B13

JAN（日本名）：メトレレプチン（遺伝子組換え）

ザノサー点滴静注用 1g

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">

及び C*位エピマー</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">膵・消化管神経内分泌腫瘍</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">下記用法・用量のいずれかを選択する。
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 500 mg/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 週間間隔投与法：
通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 1,000 mg/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 1,500 mg/m²(体表面積)を超えないこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">市販名：ザノサー点滴静注用 1g
有効成分･分量：1 バイアル中ストレプトゾシン 1.0 g</td></tr>
<tr><td rowspan="7">毒性</td><td colspan="6">単回投与毒性</td></tr>
<tr><td>動物</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>LD50 (mg/kg)</td><td colspan="2">主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>腹腔内</td><td>79.2-792.0</td><td>275</td><td colspan="2">≧125.6；多飲、多尿
≧200；遅発性の死亡、体重減少
≧315.5；振戦、痙攣、症状の悪化</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>31.5-315.5</td><td>138</td><td colspan="2">≧50；多飲、多尿、腹部膨満
≧79.2；遅発性の死亡
≧125.6；体重減少、立毛、下痢</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>12.5-100</td><td>50
致死量</td><td colspan="2">≧25；体温上昇、頻脈
≧50；呼吸緩徐、体温下降</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復投与毒性</td></tr>
<tr><td>動物</td><td>投与経路</td><td>投与期間</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>概略致死量 (mg/kg/日)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>2 週間</td><td>1-30</td><td>3</td><td>>30</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>5 日間投与後 37 日間休薬/1 クール</td><td>15-60</td><td><15</td><td>30</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>5 日間投与後 37 日間休薬/3 クール</td><td>5,15</td><td><5</td><td>>15</td></tr>
<tr><td rowspan="2">副作用</td><td colspan="6">副作用発現率
国内：22/22 例(100%)、外国：頻度不明</td></tr>
<tr><td colspan="6">副作用の種類
国内：血管障害(血管痛)13 例、悪心 10 例、便秘 10 例、γ-GTP 増加 7 例など
外国：頻度不明であるが、主な副作用として、悪心、嘔吐、腎毒性など</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">ノーベルファーマ株式会社</td></tr>
</table>

ザノサー点滴静注用 1g

1.12 添付資料一覧

第 3 部 （モジュール 3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.1 第 3 部目次

項　目	備　考	巻
3.2　データ又は報告書		1
3.2.S　原薬（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.1　一般情報（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.1.1　名称（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.1.1-1 参　International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance Supplement to WHO Chronicle, 1975, Vol.29, No.10, 8. より抜粋 Rec. INN: List 15		1
3.2.S.1.1-2 参　医薬品の一般的名称について 薬食審査発 1102 号第 2 号 （平成 24 年 11 月 2 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長）より抜粋		1
3.2.S.1.1-3 参　CAS NO. 18883-66-4 Streptozocin		1
3.2.S.1.2　構造（ストレプトゾシン、[redacted]）	「3.2.S.1.1-2 参」を参照	1
3.2.S.1.2-1　ストレプトゾシンの分子量 ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.1.3　一般特性（ストレプトゾシン、[redacted]）	「3.2.S.4.5-1 参」を参照	1
3.2.S.1.3-1　NPC-10 原薬の溶解性 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.1.3-2 参　ZANOSAR, SCIENTIFIC FILE ([redacted] 19[redacted])より抜粋 [redacted]		1
3.2.S.1.3-3 参　MATERIAL SAFETY DATA SHEET より 1.CHEMICAL PRODUCT AND COMPANY IDENTIFICATION を抜粋 [redacted]		1
3.2.S.1.3-4　ストレプトゾシン原薬の水分吸着等温線の測定 [redacted]		1
3.2.S.1.3-5　NPC-10 原薬の熱分析 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.1.3-6　NPC-10 原薬の技術移管 試験計画書／最終報告書 [redacted]		
3.2.S.1.3-7　3.2.S.1.3 Physicochemical Properties, Active Substance Master File For Streptozocin([redacted]), CTD Module 3-Quality, Applicants Part（抜粋） [redacted]		1
3.2.S.2　製造（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.2.1　製造業者（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.2.1-1 参　3.2.S.2.1 Manufacturer Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Applicants Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		1

項　目	備　考	巻
3.2.S.2.1-2 参　医薬品外国製造業者認定証（[redacted]） 厚生労働大臣　田村憲久		1
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.2.2-1 参　Chemical Drawings, Best Process Description Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 2 Quality Overall Summary, Restricted Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		1
3.2.S.2.2-2　[redacted]社との電子メールによる往復書簡記録（製造方法欄の記載について） ・20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付メール及び添付ファイル ・20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付メール及び添付ファイル ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.2.2-3 参　3.2.S.2.2: Description of Manufacturing Process and Process Controls Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		
3.2.S.2.2-4 参　PROCEDURE AND BATCH RECORD [redacted]（[redacted]） [redacted]		1
3.2.S.2.3　原材料の管理（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.2.3-1 参　Control of Materials Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		1
3.2.S.2.3-2 参　SPECIFICATION G-114 [redacted], [redacted] [redacted]		
3.2.S.2.3-3 参　SPECIFICATION RMD-509 [redacted] [redacted]		
3.2.S.2.3-4 参　SPECIFICATION RME-507 [redacted] [redacted]		1
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（ストレプトゾシン [redacted]）		1
3.2.S.2.4-1 参　3.2.S.2.4: CRITICAL PROCESS, PARAMETERS AND CONTROL METHOD Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		1
3.2.S.2.5　プロセス･バリデーション／プロセス評価（ストレプトゾシン、[redacted]）		1

項　目	備　考	巻
3.2.S.2.5-1 参　Process Validation Summary Report For Streptozocin ([redacted]) Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted] (抜粋) [redacted].		1
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.2.6-1 参　3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted] (抜粋) [redacted]		1
3.2.S.3　特性（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.3.1-1　ストレプトゾシンの構造確認試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.3.1-2　ストレプトゾシンの構造確認に関する資料 －紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル－ ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.3.2　不純物（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.3.2-1 参　CHARACTERIZATION OF A COMPONENT IN STREPTOZOTOCIN, Lot 33021A BY ACCURATE MASS LC-MS AND LC-MS/MS ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE FOR STREPTOZOTOCIN ([redacted]) (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT); CTD MODULE 3 QUALITY より抜粋 [redacted]		1
3.2.S.3.2-2 参　Impurity Profiling by LCMS of Streptozotocin, Teva Report ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE FOR STREPTOZOTOCIN ([redacted]) (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT); CTD MODULE 3 QUALITY より抜粋 [redacted]		1
3.2.S.3.2-3 参　Impurity Report for Un-Nitrosated Decomposition Product (UNDP) of Streptozotocin ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE FOR STREPTOZOTOCIN ([redacted]) (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT); CTD MODULE 3 QUALITY より抜粋 [redacted]		1
3.2.S.3.2-4 参　Description of Manufacturing Process and Process Controls ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE FOR STREPTOZOTOCIN ([redacted]) (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT); CTD MODULE 3 QUALITY より抜粋 [redacted]		1
3.2.S.3.2-5 参　ANALYTICAL PROTOCOL; STREPTOZOCIN for degradation in API and finished product ZANOSAR by HPLC/UV [redacted]		1
3.2.S.4　原薬の管理（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.1　規格及び試験方法（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.1-1　ストレプトゾシンの規格及び試験方法の概略 ノーベルファーマ株式会社		1

項　目	備　考	巻
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.2-1　ストレプトゾシンの規格及び試験方法（承認申請案） ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.4.2-2　[redacted]標準物質及び[redacted] [redacted]標準物質の品質試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.3-1 参　Method Development and Purity Profiles of Streptozotocin by HPLC-[redacted] [redacted]		1
3.2.S.4.3-2 参　HPLC Analysis for Related Impurities and Degradants of Streptozotocin API ([redacted]) [redacted]		1
3.2.S.4.3-3　NPC-10 原薬の重金属試験法バリデーション 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.4.3-4 参　Validation Report for Method GLI-FPL-C101, Rev.1: Analysis of [redacted], [redacted] and [redacted] by Gas Chromatography Using Headspace Sampling and Flame Ionization Detection [redacted]		1
3.2.S.4.3-5 参　STREPTOZOTOCIN HPLC TEST METHOD QUALIFICATION, CODE [redacted] [redacted]		1
3.2.S.4.3-6 参　STREPTOZOCIN assay validation in API and finished product ZANOSAR by HPLC/UV [redacted]		1
3.2.S.4.3-7　NPC-10 原薬の定量法バリデーション（室内再現精度） 試験計画書／最終報告書 [redacted]		
3.2.S.4.4　ロット分析（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.4-1 参　CERTIFICATE OF ANALYSIS Lot No. [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] [redacted]		1
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.4.5-1　NPC-10 原薬の実測値 試験計画書／試験計画書変更書 1、2、3／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.4.5-2　ストレプトゾシン標準物質の担保試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.4.5-3　NPC-10 原薬のヒ素試験法バリデーション 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.5-1 参　In House Reference Standard Qualification Report: [redacted] Streptozotocin Lot No. [redacted] [redacted]		1

項　目	備　考	巻
3.2.S.5-2 参　Reference Standard Requalification Report for Streptozotocin, Product Code [redacted], Lot [redacted] [redacted]		
3.2.S.6　容器及び施栓系（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.6-1 参　3.2.S.6 Conteiner and Closure System Streptozocin ([redacted]), Active Substance Master File Ver 1.0, Module 3-Quality, Restricted Part, [redacted]（抜粋） [redacted]		1
3.2.S.7　安定性（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.7.1-1　安定性のまとめ及び結論 ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.7.2-1　承認後の安定性試験計画の作成及び実施 ノーベルファーマ株式会社		1
3.2.S.7.3　安定性データ（ストレプトゾシン、[redacted]）		1
3.2.S.7.3-1 参　Stability Summary and Conclusions 1. Stability Protocol 2. Summary of Long-Term Stability Studies 3. Summary of Accelerated Stability Studies 4. Discussion and Evalution [redacted]		1
3.2.S.7.3-2 参　Analytical Procedures 1. Physicals Examination 2. HPLC Analytical Method for Related Impurities and Degradates of Streptozotocin API ([redacted]) 3. Water Determination 4. Streptozotocin Assay, % [redacted] and Identification by HPLC [redacted]		1
3.2.S.7.3-3　NPC-10 原薬の安定性試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		1
3.2.P　製剤（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.1　製剤及び処方（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.1-1 参　3.2.P.1 Composition (Zanosar, lyophilisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France)（抜粋） [redacted]		2
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2-1 参　Description of Dosage Form and Quantitative Composition, VOLUME Ⅱ Chemistry and Manufacturing, NEW DRUG SUBMISSION "STERILE POEDER ZANOSAR® 1.0 GRAM (streptozocin)", 1 December 19[redacted]（抜粋） [redacted]		2

項　目	備　考	巻
3.2.P.2-2 参　INTRODUCTION, MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) （抜粋）		2
3.2.P.2.1　製剤成分（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.1.1　原薬（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.1.1-1 参　CERTIFICATE OF ANALYSIS Streptozocin [redacted]		2
3.2.P.2.1.2　添加剤（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	「3.2.P.4-1-1 参～3 参」を参照	2
3.2.P.2.2　製剤（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.2.1　製剤設計（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.2.1-1 参　2.3.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION, Description of the dosage form (not modified) [redacted]		2
3.2.P.2.2.2　過量仕込み（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.2.2.3　物理的化学的及び生物学的性質（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.3-1 参　3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Zanosar, lyophilisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France)		2
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	「3.2.P.7-1 参～-3 参」を参照	2
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.2.6-1　NPC-10 製剤の輸液溶解後の安定性試験 試験計画書／試験計画書変更書 1／最終報告書 [redacted]		2
3.2.P.2.6-2　NPC-10 製剤の他剤との配合変化試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		2
3.2.P.3　製造（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.3.1　製造者（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.3.1-1 参　3.2.P.3.1 Manufacturer (ZANOSAR, Lyophilisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) （抜粋） [redacted]		2
3.2.P.3.1-2 参　医薬品外国製造業者認定証（[redacted]） 厚生労働大臣　田村憲久		2

項　目	備　考	巻
3.2.P.3.1-3 参　医薬品製造業許可証（[redacted]） [redacted]県知事　[redacted]		2
3.2.P.3.2　製造処方（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.3.2-1 参　3.2.P.3.2 Batch Formula (ZANOSAR, Lyophilisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) （抜粋） [redacted]		2
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.3.3-1 参　3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls (ZANOSAR, Lyophylisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) （抜粋） [redacted]		2
3.2.P.3.3-2　[redacted]社との電子メールによる往復書簡記録（製剤製造方法欄の記載について） ・20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付メール及び添付ファイル ・Flow Diagram for the Manufacturing process ・Narrative for Manufacturing Process of Streptozocin for Injection 1 g ・TABLE Ⅰ:NON-CRITICAL PARAMETERS (EXCEPT FOR CHARGE VOLUMES) ・20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付メール及び添付ファイル ・Flow Diagram for the Manufacturing process ・FOR NEW DRUG APPLICATION (IN JAPAN) ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.3.3-3 参　DOSSIER DE FABRICATION DE LOT, LOT N° [redacted] （製造指図記録書；和訳付き） [redacted]		2
3.2.P.3.3-4 参　MIRAGE DES FLACONS （バイアルの目視検査；和訳付き） [redacted]		2
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.3.4-1 参　3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (ZANOSAR, Lyophylisat pour préparation injectable); MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) （抜粋） [redacted]		2
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2

項　目	備　考	巻
3.2.P.3.5-1 参　Documentation 4 (Batch numbers of baches used in the validation study); ZANOSAR ®, Lyophylisat pour préparation injectable, MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) [redacted]		2
3.2.P.3.5-2 参　Documentation 8 (MODULE 3: Modified sections); ZANOSAR ®, Lyophylisat pour préparation injectable, MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) [redacted]		2
3.2.P.3.5-3 参　Documentation 7 (Batch analysis data on one production batch and one pilot-scale batch simulating the production process and comparative data on the last batches from the previous site); ZANOSAR®, Lyophylisat pour préparation injectable, MODULE 3 TYPE Ⅱ VARIATION, Change of the manufacturer of the drug product (Transfer from [redacted], USA to [redacted], France) [redacted]		2
3.2.P.3.5-4 参　RAPPORT DE PROCEDE ASEPTIQUE / ASEPTIC PROCESS VALIDATION REPORT, [redacted] （無菌操作バリデーション実施報告書；和訳付き） [redacted]		2
3.2.P.4　添加剤の管理（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.4.1　規格及び試験方法（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.4.1-1 参　CERTIFICATE OF ANALYSIS [redacted]		2
3.2.P.4.1-2 参　CERTIFICAT D'ANALYSE（試験成績証明書） [redacted] （[redacted]；和訳付き） [redacted]		2
3.2.P.4.1-3 参　CERTIFICAT DE CONFORMITE（適合証明書） [redacted]（pour préparations injectables） （[redacted]；和訳付き） [redacted]		2
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.4.6　新規添加剤（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）	[redacted]	2
3.2.P.5　製剤の管理（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.5.1　規格及び試験方法（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2

項　目	備　考	巻
3.2.P.5.1-1　ザノサー点滴静注用１ｇの規格及び試験方法の概略 ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）		2
3.2.P.5.2-1　ザノサー点滴静注用１ｇの規格及び試験方法（承認申請案） ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.5.3　試験方法(分析方法)のバリデーション(ザノサー点滴静注用１g、注射剤)		2
3.2.P.5.3-1　ストレプトゾシン、[redacted]及び[redacted]の感度補正並びに製剤類縁物質試験法の直線性及び定量限界の測定試験 試験計画書／試験計画書変更書／最終報告書 [redacted]		
3.2.P.5.3-2　NPC-10 製剤の類縁物質バリデーション（室内再現精度） 試験計画書／試験計画書変更書／最終報告書 [redacted]		
3.2.P.5.3-3 参　STREPTOZOCIN degradation products assay validation in API and finished product ZANOSAR by HPLC/[redacted]		2
3.2.P.5.3-4 参　STREPTOZOCIN assay validation in API and finished product ZANOSAR by HPLC/UV [redacted]		2
3.2.P.5.3-5 参　STREPTOZOCIN forced degradation in API and finished product ZANOSAR by HPLC/UV [redacted]		
3.2.P.5.3-6　NPC-10 製剤の定量法バリデーション（室内再現精度） 試験計画書／最終報告書 [redacted]		2
3.2.P.5.4　ロット分析（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）		2
3.2.P.5.4-1 参　CERTIFICATE OF ANALYSIS Lot No.：[redacted]		2
3.2.P.5.5　不純物の特性（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）	「3.2.S.3.2-1 参～-3 参及び -5 参」を参照	2
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）		2
3.2.P.5.6-1　NPC-10 製剤の実測値 試験計画書／試験計画書変更書 1、2、3、4／最終報告書 [redacted]		2
3.2.P.5.6-2　類縁物質試験法の規格限度値設定の根拠資料 ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.5.6-3　NPC-10 製剤のエンドトキシン試験及び無菌試験法バリデーション 試験計画書／最終報告書 [redacted]		2
3.2.P.5.6-4　ザノサー点滴静注用１ｇのエンドトキシン規格値の設定 ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.6　標準品又は標準物質（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）	「 3.2.S.5.1 参」を参照	2
3.2.P.7　容器及び施栓系（ザノサー点滴静注用１ｇ、注射剤）		2

項　目	備　考	巻
3.2.P.7-1 参 [redacted]: ・Certificate of Conformity ・Drawing No.[redacted] ・ANNUAL CERTIFICATE 20[redacted] [redacted]		2
3.2.P.7-2 参 [redacted]: ・[redacted], [redacted], [redacted], [redacted] ・Compound Data Sheet, [redacted], [redacted] [redacted] ・TEST RESULT CERTIFICATE, Elution Test ([redacted])[redacted] [redacted] ([redacted]) ・QUALITY CERTIFICATE: SUMMARY, [redacted] ([redacted]), [redacted] ・Coated Products ([redacted]®), [redacted] [redacted]		2
3.2.P.7-3 参 [redacted]: ・QUALITY CERTIFICATE: SUMMARY ([redacted]) [redacted] ・[redacted] finger design, Size: [redacted] mm, Application type: Vial [redacted] ・CUSTOMER DRAWING ([redacted], [redacted]) [redacted]		2
3.2.P.8　安定性（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.8.1-1　ザノサー点滴静注用 1 g の安定性のまとめ及び結論 ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.8.2-1　承認後の安定性試験計画の作成及び実施について ノーベルファーマ株式会社		2
3.2.P.8.3　安定性データ（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤）		2
3.2.P.8.3-1 参　STABILITY STUDY REPORT RAD09226-046 Version 2 [redacted]		2
3.2.P.8.3-2 参　STABILITY STUDY REPORT RAD10406-013 Version 2 [redacted]		2
3.2.P.8.3-3　NPC-10 製剤の光安定性試験 試験計画書／最終報告書 [redacted]		2
3.2.A　その他		2
3.2.A.1　製造施設及び設備（ザノサー点滴静注用 1 g、[redacted]・[redacted] [redacted]）	[redacted]	2
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（ザノサー点滴静注用 1 g、注射剤、 [redacted]・[redacted]）	[redacted]	2
3.2.A.3　添加剤	[redacted]	2

項　目	備　考	巻
3.2.R　各極の要求資料	[redacted]	2
3.3　参考文献		
3.3-1　無水クエン酸、第十六改正日本薬局方、564-565（2011 年）		2
3.3-2　[redacted]、第十六改正日本薬局方、[redacted]（2011 年）		2
3.3-3　注射用水（容器入り）、第十六改正日本薬局方、737-738（2011 年）		2
3.3-4　[redacted]、第十六改正日本薬局方、[redacted]（2011 年）		2
3.3-5　7.01 注射剤用ガラス容器試験法、第十六改正日本薬局方、121-122（2011 年）		2
3.3.6　7.03 輸液用ゴム栓試験法、第十六改正日本薬局方、127-128（2011 年）		2
3.3-7　[redacted], ANHYDROUS, *European Pharmacopeia*, **7.0**, [redacted]（2011）		2
3.3-8　[redacted], *European Pharmacopeia*, **7.0**, [redacted]（2011）		2
3.3-9　WATER FOR INJECTIONS, *European Pharmacopeia*, **7.0**, 3219-3222（2011）		2
3.3-10　[redacted], *European Pharmacopeia*, **7.0**, [redacted]（2011）		2
3.3-11　3.2.1. GLASS CONTAINERS FOR PHARMACEUTICAL USE, *European Pharmacopeia*, **7.0**, 363-367（2011）		2
3.3-12　3.2.9. RUBBER CLOSURES FOR CONTAINERS FOR AQUEOUS PARENTERAL PREPARATIONS, FOR POWDERS AND FOR FREEZE=DRIED POWDERS, *European Pharmacopeia*, **7.0**, 374-376（2011）		2
3.3-13　Streptozotocin, a New Antibacterial Antibiotic, J. J. Vavra, C. DeBoer, A. Dietz, L. J. Hanka, and W. T. Sokolski, *Antibiotics Annual*, **1959-1960**, 230-235		2
3.3-14　Isolation and Characterization of Streptozotocin, R.R.Herr, T. E. Eble, M. E .Bergy and H. K. Jahnke, *Antibiotics Annual*, **1959-1960**, 236-240		2
3.3-15　The Structure of Streptozotocin, R. R. Herr, H. K. Jahnke, A. D. Argoudelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4808-4809（1967）		2
3.3-16　Improved Synthesis of Streptozotocin, Edward J. Hessler and Heinz K. Jahnke, *J. Org. Chem*, **35**, 245-246（1970）		2
3.3-17　Streptozocin: Structure and Chemistry, Paul F. Wiley, Ross R. Herr, Heinz K. Jahnke, Constance G. Chidester, Stephen A. Mizsak, L. Bayard Spaulding, and Alexander D. Argoudelis, *J. Org. Chem*, **44**, 9-16（1979）		2
3.3-18　Streptozocin: A Review of its Pharmacology, Efficacy and Toxicity, Raymond B. Weise, *Cancer Treatment Reports*, **66**, 427-438（1982）		2

第 4 部 非臨床試験報告書

4.1 第 4 部目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	添付資料
4.2.1.1-1 参	Flatt PR, Swanston-Flatt SK, Tan KS. Effect of cytotoxic drugs and inhibitors on insulin secretion on a serially transplantable rat insulinoma and cultured rat insulinoma cells. Gen Pharmacol. 1987;18(3):293-7.
4.2.1.1-2 参	Bhuyan BK. The action of streptozotocin on mammalian cells. Cancer Res. 1970 Jul;30(7):2017-23.
4.2.1.1-3 参	Bhuyan BK, Fraser TJ, Buskirk HH, Neil GL. Antileukemic activity of streptozocin (NSC 85998) and its analogs. Cancer Chemother Rep. 1972 Dec;56(6):709-20.
4.2.1.1-4 参	Fraedrich K. et al. Targeting aurora kinases with danusertib (PHA-739358) inhibits growth of liver metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an orthotopic xenograft model. Clin Cancer Res 2012;18:4621-32.
4.2.1.1-5 参	Bennett RA. et al. Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. Cancer Res 1981;41:2786-90.
4.2.1.1-6 参	Johnston APW. et al. Streptozotocin induces G_2 arrest in skeletal muscle myoblasts and impairs muscle growth in vivo. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C1033-40.
4.2.1.1-7 参	Gerson SL. et al. Potentiation of nitrosourea cytotoxicity in human leukemic cells by inactivation of O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. Cancer Res 1988;48:1521-27.

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	添付資料
4.2.1.3-1	[redacted]. NPC-10 (streptozotocin) の安全性薬理試験 静脈内投与によるラットの一般症状及び行動に対する作用. ノーベルファーマ社 社内資料 20[redacted].
4.2.1.3-2 参	Mayer G. et al. Effects of changes in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, learning and memory in adult male rats. Brain Res 1990; 532: 95-100.
4.2.1.3-3	NPC-10 のカニクイザルにおける 3 クール静脈内投与毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料 (4.2.3.2-4 と同一資料)
4.2.1.3-4 参	Jackson CV. et al. A functional and ultrastructural analysis of experimental diabetic rat myocardium. Manifestation of a cardiomyopathy. Diabetes 1985; 34: 876-83.
4.2.1.3-5 参	Jackson CV. et al. Influence of short-term experimental diabetes on blood pressure and heart rate in response to norepinephrine and angiotensin II in the conscious rat. J Cardiovascular Pharmacol 1983; 5: 260-5.
4.2.1.3-6 参	Andreassen TT. et al. Changes in collagen and elastin of the rat aorta induced by experimental diabetes and food restriction. Acta Endocrinologica 1987; 115: 338-44.
4.2.1.3-7 参	Rerup C and Tarding F. Streptozotocin- and alloxan-diabetes in mice. Eur J Pharmacol 1969; 7: 89-96.

資料番号	添付資料
4.2.1.3-8 参	Junod A. et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. J Clin Invest 1969; 48: 2129-39.
4.2.1.3-9 参	Schein PS. et al. Effects of strepotozotocin on carbohydrate and lipid metabolism in the rat. Endocrinology 1971; 89: 827-34.
4.2.1.3-10 参	Wilander E and Boquist L. Streptozotocin-diabetes in the Chinese hamster Blood glucose and structural changes during the first 24 hours. Horm Metab Res 1972; 4: 426-33.
4.2.1.3-11 参	Koulmanda M. et al. The effects of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkeys (Macaca Fascilularis). Am J Transplantation 2003; 3: 267-72.
4.2.1.3-12 参	Eizirik DL. et al. Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic β-cell injury. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 9253-6.
4.2.1.3-13 参	Yamamoto H. et al. Strepotozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly (ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. Nature 1981; 294: 284-6.
4.2.1.3-14 参	Chesta J. et al. Delayed stomach to caecum transit time in the diabetic rat. Possible role of hyperglucagonaemia. Gut 1990; 31: 660-2.
4.2.1.3-15 参	Karakida T. et al. Compliance changes of the gastrointestinal tract in streptozotocin-induced diabetic rats. Jpn J Physiol 1989; 39: 559-70.
4.2.1.3-16 参	Cohen MP. et al. Treatment with acarbose, an α-glucosidase inhibitor, reduces increased albumin excretion in streptozotocin-diabetic rats. Gen Pharmacol 1995; 26: 1355-61.
4.2.1.3-17 参	Longhurst PA. et al. The ability of insulin treatment to reverse or prevent the changes in urinary bladder function caused by streptozotocin-induce diabetes mellitus. Gen Pharmacol 1991; 22: 305-11.
4.2.1.3-18 参	Diamantopoulos EJ. et al. Impaired erythrocyte deformability precedes vascular changes in experimental diabetes mellitus. Horm Metab Res 2004; 36: 142-7.

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	添付資料
4.2.2.1-1	NPC-10 のサル血漿中濃度測定法確立試験 [redacted]、 20[redacted]、ノーベルファーマ社 社内資料（試験番号：[redacted]）

4.2.2.2 吸収

資料番号	添付資料
4.2.2.2-1 参	Schein PS, Loftus S. Streptozotocin: depression of mouse liver pyridine nucleotides. Cancer Res. 1968 Aug;28(8):1501-1506.
4.2.2.2-2 参	Bhuyan BK, Kuentzel SL, Gray LG, Fraser TJ, Wallach D, Neil GL. Tissue Distribution of Streptozotocin(NSC-85998). Cancer Chemother Rep. 1974 Mar-Apr;58(2):157-165.
4.2.2.2-3	NPC-10のカニクイザルにおける1クール静脈内投与毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料（4.2.3.2-2参と同一資料）

4.2.2.3 分布

資料番号	添付資料
4.2.2.3-1 参	Tjälve H, Wilander E, Johansson EB. Distribution of labelled streptozotocin in mice: Uptake and retention in pancreatic islets, J Endocrinol. 1976 Jun;69(3):455-456.
4.2.2.3-2 参	Karunanayake EH, Hearse DJ, Mellows G. The synthesis of [^{14}C]streptozotocin and its distribution and excretion in the rat. Biochem J. 1974 Sep;142(3):673-683.
4.2.2.3-3 参	Bhuyan BK, Kuentzel SL, Gray LG, Fraser TJ, Wallach D, Neil GL. Tissue Distribution of Streptozotocin(NSC-85998). Cancer Chemother Rep. 1974 Mar-Apr;58(2):157-165. （4.2.2.2-2参と同一資料）
4.2.2.3-4 参	Ryo UY, Beierwaltes WH, Feehan P, Ice RD. Distribution of ^{14}C and ^{3}H-streptozotocin in dogs and toadfish. J Nucl Med. 1974 Jul;15(7):572-576.
4.2.2.3-5 参	Masiello P, Karunanayake EH, Bergamini E, Hearse DJ, Mellow G. [^{14}C]streptozotocin: Its distribution and interaction with nucleic acids and proteins. Biochem Pharmacol. 1981 Jul 15;30(14):1907-1913.
4.2.2.3-6 参	Schnedl WJ, et al. STZ Transport and Cytotoxicity. Specific Enhancement in GLUT2-Expressing Cells. Diabetes 1994;43:1326-1336.
4.2.2.3-7 参	Zhao F-Q, et al. Functional Properties and Genomics of Glucose Transporters. Current Genomics 2007;8:113-128.

4.2.2.4 代謝

資料番号	添付資料
4.2.2.4-1 参	Karunanayake EH, Hearse DJ, Mellows G. Streptozotocin: Its excretion and metabolism in the rat. Diabëtogia. 1976 Oct;12(5):483-488.
4.2.2.4-2 参	Johansson EB, Tjälve H. Studies on the tissue-distribution and fate of [^{14}C]streptozotocin with special reference to the pancreatic islets. Acta Endocrinol (Copenh). 1978 Oct;89(2):339-351.
4.2.2.4-3 参	Bhuyan BK, Kuentzel SL, Gray LG, Fraser TJ, Wallach D, Neil GL. Tissue Distribution of Streptozotocin(NSC-85998). Cancer Chemother Rep. 1974 Mar-Apr;58(2):157-165. （4.2.2.2-2と同一資料）

4.2.2.5 排泄

資料番号	添付資料
4.2.2.5-1 参	Karunanayake EH, Hearse DJ, Mellows G. The synthesis of [^{14}C]streptozotocin and its distribution and excretion in the rat. Biochem J. 1974 Sep;142(3):673-683. (4.2.2.3-2 参と同一資料)
4.2.2.5-2 参	Bhuyan BK, Kuentzel SL, Gray LG, Fraser TJ, Wallach D, Neil GL. Tissue Distribution of Streptozotocin(NSC-85998). Cancer Chemother Rep. 1974 Mar-Apr;58(2):157-165. (4.2.2.2-2参と同一資料)
4.2.2.5-3 参	Johansson EB, Tjälve H. Studies on the tissue-distribution and fate of [^{14}C]streptozotocin with special reference to the pancreatic islets. Acta Endocrinol (Copenh). 1978 Oct;89(2):339-351. (4.2.2.4-2参と同一資料)
4.2.2.5-4 参	Karunanayake EH, Hearse DJ, Mellows G. Streptozotocin: Its excretion and metabolism in the rat. Diabëtogia. 1976 Oct;12(5):483-488. (4.2.2.4-1参と同一資料)
4.2.2.5-5 参	臨床薬物動態学ー臨床薬理学･薬物療法の基礎としてー 改訂第4版、2009; 48、287-289、加藤隆一
4.2.2.5-6 参	ストレプトゾシンに関する化合物安全性データシート（material safety data sheet）（[redacted]）

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	添付資料
4.2.2.6-1 参	Shimojo N, et al. Changes in Amounts of Cytochrome P450 Isozymes and Levels of Catalytic Activities in Hepatic and Renal Microsomes of Rats with Streptozocin-Induced Diabetes. Biochem Pharmacol 1993;46:621-627
4.2.2.6-2 参	Sindhu RK, et al. Differential regulation of Hepatic Cytochrome P450 Monooxygenases in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Free Radical Reseach 2006;40:921-928
4.2.2.6-3 参	Vega P, et al. Comparison of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes in Rats: Differential Effects on Microsomal Drug Metabolism. Gen Pharmacol 1993;24:489-495

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.1-1 参	Acute toxicity studies on NSC 37917, Streptozotocin. [redacted], 19[redacted], [redacted] 社 社内資料
4.2.3.1-2 参	Toxicologic observations with NSC-85998, Streptozotocin. [redacted], 19[redacted], [redacted] 社 社内資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.2-1 参	NPC-10 のラットを用いた 2 週間反復静脈内投与予備毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.2-2 参	NPC-10のカニクイザルにおける1クール静脈内投与毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.2-3 参	NPC-10のカニクイザルにおける1クール静脈内投与毒性試験の肝臓、腎臓および膵臓の病理組織学的検査. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.2-4	NPC-10のカニクイザルにおける3クール静脈内投与毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.2-5 参	Repeated dose studies. [redacted], 19[redacted], [redacted]社 社内資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.4 がん原性試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	添付資料
4.2.3.5.2-1 参	Reproduction and teratology studies on streptozotocin ([redacted]) in the rat and rabbit. [redacted], 19[redacted], [redacted] 社 社内資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当する試験は実施していない。

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.7-1	NPC-10 及び NPC-10 類縁物質配合体のラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-2	NPC-10 及び NPC-10 類縁物質配合体の細菌を用いる復帰突然変異試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料
4.2.3.7-3	NPC-10 及び NPC-10 類縁物質配合体のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. [redacted], 20[redacted], ノーベルファーマ社 社内資料

4.3 参考文献

4.3.1 緒言（2.6.1）で引用した文献

資料番号	添付資料
4.3.1-1	木村理、他. 非機能性膵内分泌腫瘍の診断と治療. 肝と膵　2007;28(3):209-16.
4.3.1-2	伊藤鉄英、他. Neuroendocrine Tumor Workshop Japan. 日本の神経内分泌腫瘍の現状－全国アンケート調査から－. 日外会誌　2008; 109(5): 128-32. (5.4.1-4 と同一資料)
4.3.1-3	Lewis C, Barbiers AR. Streptozotocin, a new antibiotic. In vitro and in vivo evaluation. Antibiot Annu. 1959-1960; 7: 247-54.

4.3.2 薬理試験の概要文（2.6.2）で引用した文献

資料番号	添付資料
4.3.2-1	Lewis C, Barbiers AR. Streptozotocin, a new antibiotic. In vitro and in vivo evaluation. Antibiot Annu. 1959-1960; 7: 247-54. (4.3.1-3 と同一資料)
4.3.2-2	Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy and toxicity. Cancer Treat Rep. 1982; 66(3): 427-38. (5.4.1-17 と同一資料)
4.3.2-3	Panasci LC, Fox PA, Schein PS. Structure-activity studies of methylnitrosourea antitumor agents with reduced murine bone marrow toxicity. Cancer Res. 1977 ; 37(9): 3321-8.
4.3.2-4	伊藤鉄英、他. Neuroendocrine Tumor Workshop Japan. 日本の神経内分泌腫瘍の現状－全国アンケート調査から－. 日外会誌　2008; 109(5): 128-32. (5.4.1-4 と同一資料)
4.3.2-5	木村理、他. 非機能性膵内分泌腫瘍の診断と治療. 肝と膵　2007;28(3):209-16. (4.3.1-1 と同一資料)

4.3.3 薬物動態試験の概要文（2.6.4）で引用した文献

引用した文献はない。

4.3.4 毒性試験の概要文（2.6.6）で引用した文献

資料番号	添付資料
4.3.4-1	Bolzan AD, Bianchi MS. Genotoxicity of streptozotocin. Mutat Res. 2002;512:121-34.
4.3.4-2	Liegibel U, Tinwell H, Callander RD, Schmezer P, Ashby J. Clastogenicity to the mouse bone marrow of the mouse germ cell genotoxin streptozotocin. Mutagenesis. 1992;7:471-4.
4.3.4-3	Kolbye SM, Legator MS. Mutagenic activity of streptozotocin. Mutat Res. 1968;6:387-9.
4.3.4-4	Zimmer DM, Bhuyan BK. Mutagenicity of streptozotocin and several other nitrosourea compounds in Salmonella typhimurium. Mutat Res. 1976;40:281-8.
4.3.4-5	Ficsor G, Bordas S, Stewart SJ. Mutagenicity testing of benomyl, methyl-2-benzimidazole carbamate, streptozotocin and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Salmonella typhimurium in vitro and in rodent host-mediated assays. Mutat Res. 1978;51:151-64.
4.3.4-6	Franza BR Jr, Oeschger NS, Oeschger MP, Schein PS. Mutagenic activity of nitrosourea antitumor agents. J Natl Cancer Inst. 1980;65:149-54.
4.3.4-7	Ficsor G, Zuberi RI, Suami T, Machinami T. Differential mutagenicity of streptozotocin analogs of the carbohydrate moiety. Chem Biol Interact. 1974;8:395-402.

資料番号	添付資料
4.3.4-8	Houk VS, Claxton LD. Screening complex hazardous wastes for mutagenic activity using a modified version of the TLC/Salmonella assay. Mutat Res. 1986;169:81-92.
4.3.4-9	Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, et al., A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). Toxicol Lett. 1987;38:123-33.
4.3.4-10	Fram RJ, Sullivan J, Marinus MG. Mutagenesis and repair of DNA damage caused by nitrogen mustard, N,N'-bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea (BCNU), streptozotocin, and mitomycin C in E. coli. Mutat Res. 1986;166:229-42.
4.3.4-11	Marczewska J, Koziorowska J. Comparison of the induction of SOS repair in Escherichia coli PQ37 and PQ243 by antineoplastic agents. Acta Pol Pharm. 1997;54:35-41.
4.3.4-12	Bhuyan BK, Peterson AR, Heidelberger C. Cytotoxicity, mutations and DNA damage produced in Chinese hamster cells treated with streptozotocin, its analogs, and N-methyl-N'-nitro-N- nitrosoguanidine. Chem Biol Interact. 1976;13:173-9.
4.3.4-13	Schmezer P, Eckert C, Liegibel UM. Tissue-specific induction of mutations by streptozotocin in vivo. Mutat Res. 1994;307:495-9.
4.3.4-14	Erickson LC, Bradley MO, Kohn KW. Measurements of DNA damage in Chinese hamster cells treated with equitoxic and equimutagenic doses of nitrosoureas. Cancer Res. 1978;38:3379-84.
4.3.4-15	Saini KS, Thompson C, Winterford CM, Walker NI, Cameron DP. Streptozotocin at low doses induces apoptosis and at high doses causes necrosis in a murine pancreatic β cell line INS-1. Biochem Mol Biol Int. 1996;39:1229-36.
4.3.4-16	Nukatsuka M, Sakurai H, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Enhancement by streptozotocin of O_2^- radical generation by the xanthine oxidase system of pancreatic β-cells. FEBS Lett. 1988:239;295-8.
4.3.4-17	Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Streptozocin- and alloxan-induced H_2O_2 generation and DNA fragmentation in pancreatic islets. H_2O_2 as mediator for DNA fragmentation. Diabetes. 1991;40:1141-5.
4.3.4-18	Capucci MS, Hoffmann ME, Natarajan AT. Streptozotocin-induced genotoxic effects in Chinese hamster cells: the resistant phenotype of V79 cells. Mutat Res. 1995;347:79-85.
4.3.4-19	Capucci MS, Hoffmann ME, Zdzienicka MZ, Natarajan AT. Streptozotocin-induced chromosomal aberrations, SCEs and mutations in CHO-9 parental cells and in EM-C11 mutant cell line. Mutat Res. 1995;326:227-34.
4.3.4-20	Bolzán AD, Bianchi MS. Chromosomal response of human lymphocytes to streptozotocin. Mutat Res. 2002;503:63-8.
4.3.4-21	Tokuda K, Bodell WJ. Cytotoxicity and induction of sister chromatid exchanges in human and rodent brain tumor cells treated with alkylating chemotherapeutic agents. Cancer Res. 1988;48:3100-5.
4.3.4-22	Chinnasamy N, Fairbairn LJ, Laher J, Willington MA, Rafferty JA. Modulation of O^6-alkylating agent induced clastogenicity by enhanced DNA repair capacity of bone marrow cells. Mutat Res. 1998;416:1-10.
4.3.4-23	Bennett RA, Pegg AE. Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. Cancer Res. 1981;41:2786-90.
4.3.4-24	Petzold GL, Swenberg JA. Detection of DNA damage induced in vivo following exposure of rats to carcinogens. Cancer Res. 1978;38:1589-94.

資料番号	添付資料
4.3.4-25	Kraynak AR, Storer RD, Jensen RD, Kloss MW, Soper KA, et al. Extent and persistence of streptozotocin-induced DNA damage and cell proliferation in rat kidney as determined by in vivo alkaline elution and BrdUrd labeling assays. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;135:279-86.
4.3.4-26	Phase Ⅰ study on the carcinogenic activity of anticancer drugs in mice and rats. SRI, 1976, Keocyt 社 社内資料
4.3.4-27	Arison RN, Feudale EL. Induction of renal tumour by streptozotocin in rats. Nature. 1967;214:1254-5.
4.3.4-28	Mauer SM, Lee CS, Najarian JS, Brown DM. Induction of malignant kidney tumors in rats with streptozotocin. Cancer Res. 1974;34:158-60.
4.3.4-29	Rakieten N, Gordon BS, Cooney DA, Davis RD, Schein PS. Renal tumorigenic action of streptozotocin (NSC-85998) in rats. Cancer Chemo Rep. 1968;52:563-7.
4.3.4-30	Hard GC. Identification of a high-frequency model for renal carcinoma by the induction of renal tumors in the mouse with a single dose of streptozotocin. Cancer Res. 1985;45:703-8.
4.3.4-31	Horton L, Fox C, Corrin B, Sönksen PH. Streptozotocin-induced renal tumours in rats. Br.J.cancer 1977;36:692-9.
4.3.4-32	Chieco P, Venturini AP, Barbanti M, Romagnoli E. A quantitative cytochemical study on the pathogenesis of streptozotocin-induced epithelial tumors in rat kidney. Toxicol Pathol 1993;21:402-8.
4.3.4-33	Levine BS, Henry MC, Port CD, Rosen E. Toxicologic evaluation of streptozotocin (NSC 85998) in mice, dogs and monkeys. Drug Chem Toxicol. 1980;3:201-12.
4.3.4-34	Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). Cancer Chemother Rep. 1963 May;29:91-8.
4.3.4-35	Greaves P. Liver and pancreas. Endocrine pancreas. Inflammation, insulitis, degeneration, necrosis, atrophy of islets of Langerhans. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p.529-32.
4.3.4-36	Koulmanda M, Qipo A, Chebrolu S, O'Neil J, Auchincloss H Jr et al. The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkeys (Macaca Fascilularis). Am J Transplant 2003;3:267-72.
4.3.4-37	Howard CF, Jr. Nonhuman primates as models for the study of human diabetes mellitus. Diabetes. 1982;31:37-42.
4.3.4-38	Jones CW, Reynolds WA, Hoganson GE. Sterptozotocin diabetes in the monkey. Plasma levels of glucose, insulin, glucagon, and somatostatin, with corresponding morphometric analysis of islet endocrine cells. Diabetes. 1980;29:536-46.
4.3.4-39	高橋清之. 胃腸膵内分泌系. 膵 Langerhans 島の非腫瘍性病変. インシュリン依存性糖尿病. In：飯島宗一、ほか. 現代病理学体系 17B 副甲状腺 副腎 胃腸膵内分泌系. 東京：中山書店：1991. 346-53.
4.3.4-40	Jin X, Zeng L, He S, Chen Y, Tian B. et al. Comparison of single high-dose streptozotocin with partial pancreatectomy combined with low-dose streptozotocin for diabetes induction in rhesus monkeys. Exp Biol Med. 2010;235:877-85.
4.3.4-41	森村智美、斎藤義明、笠間菊子、丸茂秀樹、小野宏. ストレプトゾトシン誘発性糖尿病ラットを用いた長期毒性試験法の検討. 秦野研年報. 2002;25:54-61.
4.3.4-42	Rasch R. Tubular lesions in streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia. 1984;27:32-7.

資料番号	添付資料
4.3.4-43	Dees JH, Kramer RA. Sequential morphologic analysis of the nephrotoxicity produced in rats by single doses of chlorozotocin. Toxicol Pathol. 1986;14:213-31.
4.3.4-44	Chieco P, Venturini AP, Barbanti M, Romagnoli E. A quantitative cytochemical study on the pathogenesis of streptozotocin-induced epithelial tumors in rat kidney. Toxicol Pathol. 1993;21:402-8.
4.3.4-45	Richardson JA, Woodard JC. The kidney. Renal tubular karyocytomegaly, rat. In: T. C. Jones, U. Mohr, R. D. Hunt eds. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Urinary System. Germany. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1986. 189-92.
4.3.4-46	Zanosar® streptozocin sterile powder. 添付文書. 2003, USA (5.4.1-18 と同一資料)
4.3.4-47	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans No.17: some N-Nitroso Compounds, Streptozotocin. 1978, pp.337-349(Last updated: 1998)
4.3.4-48	Sybulski S, Maughan GB. Use of streptozotocin as diabetic agent in pregnant rats. Endocrinology. 1971;89:1537-40.
4.3.4-49	Giavini E, Broccia ML, Prati M, Roversi GD, Vismara C. Effects of streptozotocin-induced diabetes on fetal development of the rat. Teratology. 1986;34:81-8.
4.3.4-50	Eriksson U, Dahlström E, Larsson KS, Hellerström C. Increased incidence of congenital malformations in the offspring of diabetic rats and their prevention by maternal insulin therapy. Diabetes. 1982;31:1-6.
4.3.4-51	Lazar M, Golden P, Furman M, Lieberman TW. Resistance of the rabbit to streptozotocin. Lancet. 1968;2:919.
4.3.4-52	Lazarus SS, Shapiro SH. Serial morphologic changes in rabbit pancreatic islet cells after streptozotocin. Lab Invest. 1972;27:174-83.

4.3.5 非臨床試験の概括評価（2.4）で引用した文献

資料番号	添付資料
4.3.5-1	Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy and toxicity. Cancer Treat Rep. 1982; 66(3): 427-38. (5.4.1-17 と同一資料)
4.3.5-2	Panasci LC, Fox PA, Schein PS. Structure-activity studies of methylnitrosourea antitumor agents with reduced murine bone marrow toxicity. Cancer Res. 1977 ; 37(9): 3321-8. (4.3.2-3 と同一資料)
4.3.5-3	Levine BS, Henry MC, Port CD, Rosen E. Toxicologic evaluation of streptozotocin (NSC 85998) in mice, dogs and monkeys. Drug Chem Toxicol. 1980;3:201-12. (4.3.4-33 と同一資料)
4.3.5-4	Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). Cancer Chemother Rep. 1963 May;29:91-8.(4.3.4-34 と同一資料)
4.3.5-5	Greaves P. Liver and pancreas. Endocrine pancreas. Inflammation, insulitis, degeneration, necrosis, atrophy of islets of Langerhans. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p.529-32. (4.3.4-35 と同一資料)
4.3.5-6	Koulmanda M, Qipo A, Chebrolu S, O'Neil J, Auchincloss H Jr et al. The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkeys (Macaca Fascilularis). Am J Transplant 2003; 3: 267-72. (4.3.4-36 と同一資料)
4.3.5-7	Howard CF, Jr. Nonhuman primates as models for the study of human diabetes mellitus. Diabetes. 1982;31: 37-42. (4.3.4-37 と同一資料)

資料番号	添付資料
4.3.5-8	Jones CW, Reynolds WA, Hoganson GE. Sterptozotocin diabetes in the monkey. Plasma levels of glucose, insulin, glucagon, and somatostatin, with corresponding morphometric analysis of islet endocrine cells. Diabetes. 1980;29: 536-46. (4.3.4-38 と同一資料)
4.3.5-9	Zanosar® streptozocin sterile powder. 添付文書. 2003, USA (5.4.1-18 と同一資料)
4.3.5-10	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans No.17: some N-Nitroso Compounds, Streptozotocin. 1978, pp.337-349(Last updated: 1998) (4.3.4-47 と同一資料)

第 5 部 臨床試験報告書

5.1 第 5 部目次

資料番号	添付資料
5.1	第 5 部目次

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	添付資料
5.2	臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.3.2-1	進行性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）患者を対象とした NPC-10 投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号：NPC-10-1）（5.3.5.2-1 と同一資料）
5.3.3.2-2 参	Adolphe AB, Glasofer ED, Troetel WM, Ziegenfuss J, Stambaugh JE, Weiss AJ et al. Fate of streptozotocin (NSC-85998)in patients with advanced cancer. Cancer Chemother. Rep. 1975 May-Jun;59(3):547-56.

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当する試験は実施していない

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.1-1 参	Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1189-94.
5.3.5.1-2 参	Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):519-23.
5.3.5.1-3 参	Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. Cancer Clin Trials. 1979 Winter;2(4):327-34.
5.3.5.1-4 参	Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO, Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. J Clin Oncol. 1984 Nov;2(11):1255-9.
5.3.5.1-5 参	Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase Ⅱ/Ⅲ study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4897-904.
5.3.5.1-6 参	Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, et al. Phase Ⅲ trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. Endocr Relat Cancer. 2009 Dec;16(4):1351-61.

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.2-1	進行性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）患者を対象とした NPC-10 投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号：NPC-10-1）
5.3.5.2-2 参	Sadoff L. Nephrotoxicity of streptozotocin (NSC-85998). Cancer Chemother Rep. 1970 Dec;54(6):457-9.
5.3.5.2-3 参	Stolinsky DC, Sadoff L, Braunwald J, Bateman JR. Streptozotocin in the treatment of cancer: phase Ⅱ study. Cancer. 1972 Jul;30(1):61-7.
5.3.5.2-4 参	Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Ⅰ. Clinical features of 52 patients. Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):101-7.
5.3.5.2-5 参	Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Ⅱ. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):108-18.
5.3.5.2-6 参	青木琢, 他. 転移性膵・消化管 NET に対するストレプトゾシン療法. 第 49 回日本癌治療学会（2011 年）.
5.3.5.2-7 参	Bukowski RM, Johnson KG, Peterson RF, Stephens RL, Rivkin SE, Neilan B, et al. A phase Ⅱ trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A Southwest Oncology Group Study. Cancer. 1987 Dec 15;60(12):2891-5.

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当する報告はない

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.4-1 参	Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, Hahn RG. Phase Ⅱ study of strepozotocin (NSC-85998) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. Cancer Chemother Rep. 1971 Jun;55(3):303-7.

5.3.5.5 教科書及びガイドライン

資料番号	添付資料
5.3.5.5-1 参	Yao JC, Rindi G, Evans DB. Chapter 111 Pancreatic neuroendocrine tumors. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s cancer principle and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer; 2011.p.1489-502.
5.3.5.5-2 参	Doherty GM. Chapter 112 Neuroendocrine (carcinoid) tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s cancer principle and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer; 2011.p.1503-15.
5.3.5.5-3 参	NCI PDQ. Islet Cell Tumors (Endocrine Pancreas) Treatment. (National Cancer Institute Physician Data Query). Avairable from: URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/isletcell Gastrointestinal Carcinoid Tumors Treatment. Available from: URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastrointestinalcarcinoid/
5.3.5.5-4 参	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors V.I.2013.
5.3.5.5-5 参	Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2009;90:214-9.
5.3.5.5-6 参	Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2012;95:157-176.
5.3.5.5-7 参	Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS Treatment Guidelines. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. Pancreas. 2010;39:735-752.
5.3.5.5-8 参	Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas. 2010;39:753-766.
5.3.5.5-9 参	Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O’Dorisio TM, Warner RRP, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs). Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum. Pancreas. 2010;39-:767-774.
5.3.5.5-10 参	膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 第1版2013年11月. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン作成委員会 http://jnets.umin.jp/greetings.html

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	添付資料
5.3.6-1 参	PSUR（2001 年 6 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
5.3.6-2 参	PSUR（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
5.3.6-3 参	PSUR（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2012 年 5 月 [redacted] 日）

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

資料番号	添付資料
5.3.7.1	進行性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）患者を対象とした NPC-10 投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号：NPC-10-1）

5.4 参考文献

5.4.1 臨床に関する概括評価（2.5）で引用した文献

資料番号	添付資料
5.4.1-1	今村正之，田中雅夫，平田弘一．膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療・実践マニュアル．総合医学社 2011 年 7 月
5.4.1-2	大塚隆生，宮﨑耕治．膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療．膵臓 2008;23:691-6.
5.4.1-3	Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 2010 Feb;45(2):234-43.
5.4.1-4	伊藤鉄英、田中雅夫、今村正之，Neuroendocrine Tumor Workshop Japan. 日本の神経内分泌腫瘍の現状－全国アンケート調査から－．日外会誌 2008; 109(3): 128-32.
5.4.1-5	Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2010.
5.4.1-6	岡部誠，美馬淳，園山浩紀，菊池志乃，森沢利之他．ストレプトゾシン投与後に外科的切除した膵神経内分泌腫瘍の 1 例．　第 43 回日本膵臓病学会
5.4.1-7	Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, Fukumoto H, Seino S. Molecular Biology of Mammalian Glucose Transporters. Diabetes Care 1990 Mar;13(3):198-208.
5.4.1-8	Wilander E, Bengtsson A, lindgren PG, Lundqvist M, Norheim I, Oberg K. Nuclear DNA in Intestinal Carcinoid Tumors. A Study Before and After Cytotoxin (Streptozotocin and 5-Fluorouracil) Treatment. Cancer. 1985;56(4):793-6.
5.4.1-9	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 －．JCOG 版．2010 年 6 月
5.4.1-10	Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4762-71.
5.4.1-11	Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-523.
5.4.1-12	Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.
5.4.1-13	Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63.
5.4.1-14	がん診療ガイドライン・制吐剤療法．日本癌治療学会．　URL: http://www.jsco-cpg.jp/item/29/
5.4.1-15	Myerowitz RL, Sartiano GP, Cavallo T. Nephrotoxic and cytoproliferative effects of streptozotocin: report of a patient with multiple hormone-secreting islet cell carcinoma. Cancer. 1976 Oct;38(4):1550-5.
5.4.1-16	Fennell JS, Falls WF Jr. Streptozotocin nephrotoxicity: Studies on the defect in renal tubular acidification. Clin Nephrol. 1981 Feb;15(2):97-101.
5.4.1-17	Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. Cancer Treat Rep. 1982 Mar;66(3):427-38.

資料番号	添付資料
5.4.1-18	Package Insert: ZANOSAR® Streptozocin Sterile Powder. Teva Parenteral Medicines, Inc. Irvine, CA; 2007 May.
5.4.1-19	Seibert K, Golub G, Smiledge P, Nystrom JS. Continuous Streptozotocin Infusion: A Phase I Study. Cancer Treat Rep. 1979;63(11-12):2035-7.
5.4.1-20	Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, Hubbard S, Magrath IT, Bergevin P, et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). Cancer. 1974 Oct;34(4):993-1000.
5.4.1-21	添付文書：アフィニトール®錠 2.5 mg、5 mg
5.4.1-22	添付文書：スーテント®カプセル 12.5 mg

5.4.2 臨床的有効性の概要（2.7.3）で引用した文献

資料番号	添付資料
5.4.2-1	下山正徳、田島絹子、恒松隆一郎 他. 臨床試験計画（プロトコール）の作成と実施、並びに結果の統計解析とその評価に関するガイドライン. 癌の臨床 1996;42(2):197-229.
5.4.2-2	Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2010. (5.4.1-5 と同一資料)
5.4.2-3	伊藤鉄英、田中雅夫、今村正之. Neuroendocrine Tumor Workshop Japan. 日本の神経内分泌腫瘍の現状－全国アンケート調査から－. 日外会誌 2008; 109(3): 128-32. (5.4.1-4 と同一資料)
5.4.2-4	Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burrant CF, Takeda J, Lin D, et al. Molecular Biology of Mammalian Glucose Transporters. Diabetes Care 1990; 13(3): 198-208. (5.4.1-7 と同一資料)
5.4.2-5	Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Custern EV, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-523. (5.4.1-11 と同一資料)
5.4.2-6	Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13. (5.4.1-12 と同一資料)
5.4.2-7	Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. (5.4.1-13 と同一資料)

5.4.3 臨床的安全性の概要（2.7.4）で引用した文献

資料番号	添付資料
5.4.3-1	Chang PR, Riggs CE, Scheerer MT, Wiernik PH, Bachur NR. Combination chemotherapy with adriamycin and streptozocin. Clin Pharmacol Thera 1976; 20: 611-616.
5.4.3-2	Atkinson AB. Influence of diphenylhydantoin on the effects of streptozocin. Br Med J 1979; 13 Jan: 127.
5.4.3-3	Core Data Sheet: Streptozocin. Pfizer Inc. 2009 Jan 09.
5.4.3-4	Thompson DJ. Reproduction and teratology studies on streptozocin (NSC-85998) in the rat and rabbit. The Dow chemical Company. NDA 17-961, December, 1978. （社内資料）

資料番号	添付資料
5.4.3-5	Package Insert: ZANOSAR® Streptozocin Sterile Powder. Teva Parenteral Medicines, Inc. Irvine, CA; 2007 May. (5.4.1-18 と同一資料)
5.4.3-6	Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, Hubbard S, Magrath IT, Bergevin P, et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). Cancer. 1974 Oct; 34(4): 993-1000. (5.4.1-20 と同一資料)
5.4.3-7	Seibert K, Golub G, Smiledge P, Nystrom JS. Continuous Streptozotocin Infusion: A Phase I Study. Cancer Treatment Rep. 1979; 63: 2035-7. (5.4.1-19 と同一資料)
5.4.3-8	Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy and toxicity. Cancer Treat Rep. 1982 Mar; 66(3): 427-38. (5.4.1-17 と同一資料)