

ザノサー点滴静注用1gに係る  
医薬品リスク管理計画書

ノーベルファーマ株式会社

## ザノサー点滴静注用 1g に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ザノサー点滴静注用1g	有効成分	ストレプトゾシン
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	87421
提出年月日		令和5年9月14日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">腎障害</a>	<a href="#">錯乱、嗜眠及びうつ病</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">肝障害</a>		
<a href="#">骨髄抑制</a>		
<a href="#">悪心・嘔吐</a>		
<a href="#">耐糖能異常</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下での腓・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性</a>		

### ↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">なし</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">特定使用成績調査</a>

### ↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布</a>

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ノーベルファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	87421
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01315000
国際誕生日	1982年5月7日		
販売名	ザノサー点滴静注用1g		
有効成分	ストレプトゾシン		
含量及び剤形	1バイアル中ストレプトゾシン1.0gを含む微黄白色～微黄色の塊又は粉末		
用法及び用量	<p>下記用法・用量のいずれかを選択する。</p> <p>1. 5日間連日投与方法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>2. 1週間間隔投与方法： 通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を超えないこと。</p>		
効能又は効果	膣・消化管神経内分泌腫瘍		
承認条件			
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：

令和3年3月23日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」の「内容」の一部記載を変更。
2. 適正使用ガイドの変更。
3. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」から使用成績調査（全例調査）に関する記載を削除。
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」から「使用成績調査（全例調査）」を削除。
5. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から、「使用成績調査」を削除。
6. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」において、使用成績調査の実施状況及び報告書の作成予定日を変更。
7. 使用成績調査実施計画書および使用成績調査実施要綱の変更。
8. 「4. リスク最小化計画の概要」の「通常のリスク最小化活動の概要」の一部記載を変更。
9. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「通常のリスク最小化活動」の一部記載を変更。
10. 特定使用成績調査実施計画書の変更。
11. 新様式への変更。

変更理由：

1. 添付文書を改訂したため（新記載要領に基づく記載への変更）。また、添付文書が電子化されたため。
2. 適正使用ガイドの記載内容を変更したため（新記載要領に基づく記載への変更および引用文献の追加・更新等）。
3. ～7. 使用成績調査（全例調査）が終了したため。
8. ～9. 添付文書が電子化されたため。
10. 組織体制図追加及び記載整備のため。
11. 薬生薬審発0318第2号，薬生安発0318第1号に対応したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腎障害	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>国内臨床試験（NPC-10-1試験）では、腎毒性の発現を予防するために十分な量の輸液によるハイドレーションを行ったが、尿蛋白 9.1%（2/22例）、血中クレアチニン増加 13.6%（3/22例）の副作用が発現したため。</li> <li>外国の報告で、Engstrom 1984（J Clin Oncol. 1984 Nov;2(11):1255）で死亡例が、Sun 2005（J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4897）で生命を脅かす腎不全の発現が報告されているため。</li> <li>動物試験において、本剤（15mg/kg/日以上）の5日間連続投与により腎臓尿細管上皮の肥大が認められ、また、本剤（5mg/kg以上）の3コース*投与毒性試験によっても腎障害が認められているため。</li> </ol> <p style="text-align: right;">*：1コースは5日間連続投与後37日間休薬</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）（重点調査項目に設定）</li> <li>2. 製造販売後臨床試験</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後臨床試験及び全例調査を通じてハイドレーション実施の有無や腎障害の情報を広く収集し、副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>国内臨床試験（NPC-10-1試験）と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに腎障害の予防に関する情報を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝障害	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>国内臨床試験（NPC-10-1試験）で肝障害 4.5%（1/22例）、AST（GOT）増加 18.2%（4/22例）、ALT（GPT）増加 18.2%（4/22例）及びγ-GTP増加 31.8%（7/22例）の副作用が発現したが、そのうちAST増加の1症例、ALT増加の1症例及びγ-GTP増加の3症例がGrade3であったため。</li> <li>動物試験において肝毒性を認めているため。</li> </ol>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）（重点調査項目に設定）</li> <li>2. 製造販売後臨床試験</li> </ol> </li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b> 製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて肝障害の情報を広く収集し、副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b> <b>【内容】</b> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 国内臨床試験（NPC-10-1試験）と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに肝障害の発現時の対応を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>骨髄抑制</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>国内臨床試験（NPC-10-1試験）で、好中球数減少13.6%（3/22例）、リンパ球数減少13.6%（3/22例）及び白血球数減少4.5%（1/22例）の副作用が発現し、リンパ球数減少については2症例がGrade3であったため。</li> <li>複数の外国臨床試験（単独使用、他の抗悪性腫瘍剤との併用）（Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):101、N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1189、N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):519）で、骨髄抑制に起因する死亡例がこれまでに6例報告された。また、2009年の外国臨床試験（Endocr Relat Cancer. 2009 Dec;16(4):1351）では、5-FUとの併用により31%の血液毒性の発現が認められたため。</li> </ol> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> <b>【内容】</b> ・通常の実薬品安全性監視活動 ・追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（全例調査）（重点調査項目に設定） 2. 製造販売後臨床試験</p> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて骨髄抑制の情報を広く収集し、副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b> <b>【内容】</b> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 国内臨床試験（NPC-10-1試験）と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに骨髄抑制の発現時の対応を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>悪心・嘔吐</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>国内臨床試験（NPC-10-1試験）においても2009年の外国臨床試験と同様に、制吐剤（5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬）又はコルチコステロイド剤を併用することで悪心が45.5%（10/22例）、嘔吐は18.2%（4/22例）と発現が抑制されたが、副作用発現率としては最も高く、また、悪心の1症例がGrade3であったため。</li> </ol>

	<p>2. 本剤の開発初期の外国臨床試験 (Cancer Chemother Rep. 1971 Jun;55(3):303、Cancer. 1972 Jul;30(1):61、Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):101) における悪心、嘔吐の発現率はおおむね80～90%であった。その後、制吐剤 (5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤) 又はコルチコステロイド剤を併用した2009年の外国臨床試験 (Endocr Relat Cancer. 2009 Dec;16(4):1351) では悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ50%、28%まで減少したが、依然として発現率が高いため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目に設定)</li> <li>2. 製造販売後臨床試験</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて制吐剤投与や悪心・嘔吐の情報を広く収集し、早期に副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内臨床試験 (NPC-10-1試験) と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに悪心・嘔吐の予防に関する情報を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>耐糖能異常</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国内臨床試験 (NPC-10-1試験) では、高血糖13.6% (3/22例)、血中インスリン増加4.5% (1/22例)、インスリンCペプチド増加4.5% (1/22例)、及び尿中ブドウ糖陽性22.7% (5/22例) の副作用が発現し、そのうち高血糖の1症例がGrade3であったため。</li> <li>2. 1973年の外国臨床試験 (Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):101) で、低血糖が22%で発現し、さらに低血糖に伴う不整脈が2例に認められ、うち1例で死亡が認められたため。</li> <li>3. 膵ランゲルハンス島のβ細胞の脱顆粒により、糖尿病誘発作用を示すため。</li> </ol>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目に設定)</li> <li>2. 製造販売後臨床試験</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて耐糖能異常の情報を広く収集し、副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の</li> </ul>

<p>背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>国内臨床試験（NPC-10-1試験）と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに耐糖能異常の発現時の対応を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
---

重要な潜在的リスク	
錯乱、嗜眠及びうつ病	
<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>本剤を1日1回、5日間連続投与した患者の一部に錯乱、嗜眠及びうつ病が発現したとの外国の報告が1報（Cancer Treat Rep.1979 Nov/Dec； 63（11-12）：2035）あり、使用実態下において錯乱、嗜眠及びうつ病の発現の可能性が否定できないため。</p>	
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>2. 製造販売後臨床試験</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて錯乱、嗜眠及びうつ病の情報を広く収集し、使用実態下における副作用発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。</p>	
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>国内臨床試験（NPC-10-1試験）と製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況、並びに錯乱、嗜眠及びうつ病の発現時の対応を医療従事者に対して早期かつ確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>	

重要な不足情報
なし

## 1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性	
<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b></p> <p>使用実態下での有効性を確認するため。</p>	
<p><b>有効性に関する調査・試験の名称：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査（消化管神経内分泌腫瘍に対する単独投与）</li> </ul>	
<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化管神経内分泌腫瘍患者に対する単独投与時の有効性に関する情報を、投与開始後48週間について特定使用成績調査により情報収集し、有効性を評価する。</li> </ul>	



## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常</b> の医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
<b>追加</b> の医薬品安全性監視活動
なし

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	<p><b>【目的】</b> 消化管神経内分泌腫瘍に対する単独投与患者における使用実態下での有効性の把握</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：2015年2月23日～2023年8月22日 目標症例数：36症例（使用成績調査（全例調査）の消化管神経内分泌腫瘍患者のうち、本特定使用成績調査対象となる症例について、可能な限り全例を調査対象とする。） 実施方法：プロスペクティブな中央登録方式（2019年1月31日以前）。契約施設における登録期間中に本剤が投与開始された調査対象患者全例を対象としたレトロスペクティブな中央登録方式も可（2019年2月1日以降）。ただし、既にプロスペクティブな中央登録方式で契約済みの施設で、当該施設において、調査対象患者全例を対象としたレトロスペクティブな中央登録方式に変更できない場合は、プロスペクティブな中央登録方式にて行う。 観察期間：本剤投与開始後48週間 重点調査項目：有効性（RECIST基準による奏効率）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 外国のガイドライン NCI PDQ に記載されている「本薬単独使用において奏効率が 15%を超えることはない。」に沿って期待奏効率を 15%、閾値奏効率は既承認のサンドスタチンにおける成績 2.4%（1/42 例）（J Clin Oncol 2009;27:4656）を考慮して 2.5%と設定した場合、検出力 80%で必要と計算される（Exact 法）症例数が 36 症例であることから、36 症例と設定する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 目標症例数が収集された時 有効性に関する情報を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告するとともに、調査の継続の要否等について協議する。</li><li>2. 安全性定期報告時 有効性についての包括的な検討を定期的に行うため。</li><li>3. 最終報告書作成時 再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。</li></ol> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 症例集積状況を確認し、節目となる時期に、本調査における登録期間及び調査期間の延長要否についての検討を含む、医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b> 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐、耐糖能異常</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、腎障害、悪心・嘔吐、骨髄抑制、耐糖能異常、肝障害の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。 PMDAホームページに掲載する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 節目となる予定の時期：市販直後調査実施報告書作成時、使用成績調査の中間報告時及び安全性定期報告時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供手段を変更する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等からの有害事象報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
製造販売後臨床試験	3症例	試験終了時及び安全性定期報告時	終了	作成済み (2017年8月提出)
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2015年10月提出)
使用成績調査	180症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・中間報告書作成時</li> <li>・最終報告書作成時</li> </ul>	終了	作成済み (2023年4月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	180症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・中間報告書作成時</li> <li>・最終報告書作成時</li> </ul>	終了	作成済み (2023年4月提出)
特定使用成績調査	36症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・目標症例数が収集された時</li> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・最終報告書作成時</li> </ul>	実施中	開始後10年 (最終報告書作成時)
製造販売後臨床試験	3症例	試験終了時及び安全性定期報告時	終了	作成済み (2017年8月提出)

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク 最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査実施報告書作成時</li> <li>・使用成績調査の中間報告時</li> <li>・安全性定期報告時</li> </ul>	実施中