

再審査報告書

令和7年9月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ザノサー点滴静注用 1g
有 効 成 分 名	ストレプトゾシン
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	瘰癧・消化管神経内分泌腫瘍
承 認 の 用 法 ・ 用 量	下記用法・用量のいずれかを選択する。 (1) 5日間連日投与方法： 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 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。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 26 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 *	なし
備 考	*承認時に付された承認条件（国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。）については、調査の結果が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（令和5年6月6日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザノサー点滴静注用 1g（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とする。
安全性検討事項	腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐、耐糖能異常、錯乱・嗜眠及びびうつ病
有効性における検討事項	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
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が使用された全患者
実施期間	平成 27 年 2 月～令和 5 年 7 月
目標症例数	180 例
観察期間	本剤投与後 24 週間
実施施設数	263 施設
収集症例数	654 例
安全性解析対象症例数	650 例
有効性解析対象症例数	634 例
備考	

表 4 特定使用成績調査

特定使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での、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の把握を目的とする。
安全性検討事項	該当なし

有効性における検討事項	・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 ・消化管神経内分泌腫瘍に対する単独投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与開始時より単独投与された消化管神経内分泌腫瘍患者。ただし、本剤投与開始前からオクトレオチドを投与し、本剤投与開始前の腫瘍評価がオクトレオチド投与中の評価である患者は調査対象とするが、以下に該当する患者は調査対象外とする。 ・本剤投与開始時に他の抗悪性腫瘍剤を投与している患者 ・本剤投与開始と同時に他の抗悪性腫瘍剤又はオクトレオチドを投与開始する患者
実施期間	平成 27 年 2 月～令和 5 年 8 月
目標症例数	36 例
観察期間	本剤投与後 48 週間
実施施設数	19 施設
収集症例数	37 例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	37 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要

安全性確認試験（NPC-10-2 試験）（製造販売承認後、製造販売後臨床試験に切替え）	
目的	先行する NPC-10-1 試験終了時に NPC-10*の有効性が確認され、本剤の継続投与を希望す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のうち、試験薬の継続提供が必要な患者を対象として、本剤投与時の安全性、有効性を検討する。
安全性検討事項	腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐、耐糖能異常、錯乱・嗜眠及びうつ病
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同臨床試験
対象患者	先行する NPC-10-1 試験終了時に NPC-10 の有効性が確認され、本剤の継続投与を希望す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
実施期間	本剤の製造販売承認日（平成 26 年 9 月 26 日）～平成 27 年 3 月
用法・用量	1) 連日静脈内投与（Daily 投与） 本剤を 1 日 1 回 500 mg/m ² を 30 分～2 時間かけて静脈内点滴投与する。5 日間連続（NPC-10 初回投与日を Day1 とし Day5 まで）で行い、これを 6 週間ごとに繰り返す。投与量の増減は行わない。 2) 週 1 回静脈内投与（Weekly 投与） 本剤を原則として 1 週間ごとに、1 日 1 回 750～1500 mg/m ² を 30 分～2 時間かけて静脈内点滴投与する。減量が必要になった場合、最低投与量は 750 mg/m ² とする。
観察期間	平成 26 年 9 月 26 日～平成 27 年 3 月
予定症例数	3 例
評価項目	主要評価項目 CTCAE** version 4.0 に基づく、Grade 別の有害事象発現頻度 副次評価項目 RECIST*** version 1.1 に基づく、腫瘍縮小効果（最良総合効果）
投与症例数	3 例
安全性解析対象症例数	3 例
有効性解析対象症例数	3 例
備考	*：本剤の臨床試験時の名称 **：Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語基準） ***：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定基準）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表6 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	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。
安全性検討事項	腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐、耐糖能異常
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ホームページに掲載する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成27年2月）～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

4.1.1. 使用成績調査

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表7のとおりであった。使用成績調査における副作用発現割合は56.2%（365/650例）であり、承認時までの臨床試験（国内第I/II相試験：NPC-10-1試験）の副作用発現割合100%（22/22例）と比べて高くはなかったが、腎障害と嗜眠は本調査のみに認められた。腎障害については、製造販売後では臨床試験で除外された患者（腎疾患を有する患者及びコントロール不良な糖尿病患者）及びWHO分類において重症度の高い患者が含まれていること¹⁾など患者背景の影響等が考えられた。また、嗜眠については、症例の集積は少なく新たな対応は不要と考えた。その他の安全性検討事項についても、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表7 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	650	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	
重要な特定されたリスク	—	—
腎障害 ^{※1}	3 (0.5%)	20 (3.1%)
肝障害 ^{※2}	15 (2.3%)	62 (9.5%)
骨髄抑制 ^{※3}	11 (1.7%)	39 (6.0%)
悪心・嘔吐 ^{※4}	15 (2.3%)	148 (22.8%)
耐糖能異常 ^{※5}	6 (0.9%)	42 (6.5%)
重要な潜在的リスク	—	—
錯乱 ^{※6}	0	0
嗜眠 ^{※7}	2 (0.3%)	1 (0.2%)
うつ病 ^{※8}	0	0

MedDRA/J version (26.1)

<リスクの定義>

¹⁾ 本調査で腎障害が認められた症例には、腎疾患を有する患者・コントロール不良な糖尿病患者が含まれており、また、NPC-10-1試験ではWHO分類（2010年）で重症度がNET G1及びNET G2の患者が対象であったが、使用成績調査では、NET G1及びNET G2以外のより重症度の高い患者が約20%含まれている（NET：Neuroendocrine Tumor）。

- ※1 腎障害：MedDRA SMQ 「急性腎不全」（狭域）、「腎血管障害」（狭域）及び「慢性腎臓病」（狭域）、MedDRA HLT 「腎症」及び「腎障害（腎症を除く）」に包含される PT
- ※2 肝障害：MedDRA SMQ 「肝障害」（狭域）、MedDRA HLT 「肝および肝胆道系障害」及び「肝胆道系新生物」に包含される PT
- ※3 骨髄抑制：MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症」（狭域）に包含される PT
- ※4 悪心・嘔吐：MedDRA HLT 「悪心および嘔吐症状」に包含される PT
- ※5 耐糖能異常：MedDRA SMQ 「高血糖／糖尿病の発症」（狭域）、MedDRA HLT 「糖代謝障害（糖尿病を含む）」に包含される PT
- ※6 錯乱：MedDRA HLT 「錯乱および失見当識」に包含される PT
- ※7 嗜眠：MedDRA HLT 「意識障害 NEC」に包含される PT
- ※8 うつ病：MedDRA SMQ 「うつ病および自殺／自傷」（狭域）に包含される PT

SMQ：標準検索式、HLT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語

4.1.2. 製造販売後臨床試験

本試験に移行した3例いずれにも副作用が認められた。副作用の内訳は白血球数増加（3例）、味覚異常及び血管痛（各1例）であったが、いずれの副作用も非重篤であり、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は81例133件、予測できない重篤な副作用は68例82件、予測できない非重篤な副作用は68例81件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上収集された主な副作用は、「悪性新生物進行」（40例40件）、「しゃっくり」（6例6件）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

5.1.1. 抗腫瘍効果

調査担当医師によって、本剤投与後24週間又は投与中止時に、抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果又はホルモン分泌減少効果）が認められたものを「有」、認められなかったものを「無」及び「判定不能」の3区分で判定され、「有」の症例を有効例として有効率を算出した。

膵神経内分泌腫瘍において、有効性解析対象症例411例から抗腫瘍効果「判定不能」、「観察期間外評価」を除いた332例における有効率は35.2%（117/332例）であった。消化管神経内分泌腫瘍では、有効性解析対象症例223例から抗腫瘍効果「判定不能」、「観察期間外評価」及び「不明・未記載」を除いた179例における有効率は18.4%（33/179例）であった。

5.1.2. 最良総合効果

RECISTに準じた評価により、CR（完全奏効）、PR（部分奏効）、SD（安定）、PD（進行）、NE（評価不能）の5区分で評価した。その結果を表8に示す。

表 8 最良総合効果

評価 (%)	CR 症例数 割合 (%)	PR 症例数 割合 (%)	SD 症例数 割合 (%)	PD 症例数 割合 (%)	NE 症例数 割合 (%)	観察期間 外評価 (%)	不明・未 記載 (%)
膵神経内分泌腫瘍 (411 例)	1 (0.2)	52 (12.7)	135 (32.8)	120 (29.2)	24 (5.8)	30 (7.3)	49 (11.9)
消化管神経内分泌腫瘍 (223 例)	1 (0.4)	7 (3.1)	59 (26.5)	98 (43.9)	17 (7.6)	10 (4.5)	31 (13.9)

5.1.3. 奏効率及び病態コントロール率

最良総合評価が「NE」、「観察期間外評価」及び「不明・未記載」の症例を除いた症例について、膵神経内分泌腫瘍における奏効率（CR+PR の割合、以下同様）は 17.2%（53/308 例）、病態コントロール率（CR+PR+SD の割合、以下同様）は 61.0%（188/308 例）であった。また、消化管神経内分泌腫瘍における奏効率は 4.8%（8/165 例）、病態コントロール率は 40.6%（67/165 例）であった。

承認時までの臨床試験（NPC-10-1 試験）とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、NPC-10-1 試験において、膵神経内分泌腫瘍の奏効率及び病態コントロール率は、それぞれ 13.3%（2/15 例）及び 100%（15/15 例）、消化管神経内分泌腫瘍の奏効率及び病態コントロール率は、それぞれ 0%（0/4 例）及び 100%（4/4 例）であり、NPC-10-1 試験と比較して本調査では、いずれの癌種においても奏効率は低くはなかったが、病態コントロール率は低かった。本調査において NPC-10-1 試験と比較して病態コントロール率が低かった要因として、症例数が大きく異なること、最良総合評価の評価方法が異なる²⁾ こと、また、本調査では NPC-10-1 試験より重症度の高い症例が含まれている³⁾ ことが考えられ、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 37 例における最良総合効果は、PR が 1 例（2.7%）、SD が 15 例（40.5%）、PD が 11 例（29.7%）、NE が 10 例（27.0%）であった。

NE を除く 27 例の奏効率は 3.7%（1/27 例）、病態コントロール率は 59.3%（16/27 例）であった。

5.3. 製造販売後臨床試験

有効性解析対象症例 3 例（いずれも膵神経内分泌腫瘍患者）における最良総合効果は、PR が 2 例、SD が 1 例であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置

²⁾ NPC-10-1 試験では PD で中止した症例は中止前の評価を採用している。

³⁾ NPC-10-1 試験では WHO 分類（2010 年）で重症度が NET G1 及び NET G2 の患者が対象であったが、使用成績調査では、NET G1 及び NET G2 以外のより重症度の高い患者が約 20%含まれている。

は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は1件あった。それらの概要を表9に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	海外提携企業より PSUR（定期的安全性最新報告）を入手し、現時点では非承認の PRRT（ペプチド受容体放射線核種療法）治療を受けている患者における骨髄異形成症候群／急性白血病リスクに関する内容が追記されたとの情報（2件）
研究報告	本剤投与患者における推定糸球体濾過率低下に関する研究報告（令和6年3月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上