

審査報告書

平成 26 年 11 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	注射用サイメリン 50mg、同 100mg
[一 般 名]	ラニムスチン
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にラニムスチン 50mg 又は 100mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査 (平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[担当審査部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 11 月 18 日

[販 売 名] 注射用サイメリン 50mg、同 100mg

[一 般 名] ラニムスチン

[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、
本態性血小板増多症
(変更なし)

[用法・用量] 通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。
ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m² とし、次回の投与は血液所見の推移に従ってしたがって 6~8 週間後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、投与間隔は 4 週間以上とする。
なお、年齢、症状患者の状態により適宜増減する。
(取消線部削除、下線部追加)

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	注射用サイメリン 50mg、同 100mg
[一般名]	ラニムスチン
[申請者名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にラニムスチン 50mg 又は 100mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症
[申請時用法・用量]	通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。 ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m ² とし、次回の投与は血液所見の推移に従ってしたがって 6~8 週後に行う。 <u>悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、次回の投与は 4 週以降に行う。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 (取消線部削除、下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」、及び「臨床に関する資料」のうち臨床薬理試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要等

ラニムスチン（以下、「本薬」）は、東京田辺製薬株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）により創製された、グルコース骨格を有するニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤である。本薬は、腫瘍細胞の DNA 及び RNA をアルキル化し、それぞれ DNA 合成を阻害すること及び RNA プロセッシングを阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、1987 年 1 月に「膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

本邦において、本薬は、悪性リンパ腫に対して用法・用量を「ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m² とし、次回の投与は血液所見の推移に従って 6~8 週後に行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。」として承認されている。

今般、協和発酵キリン株式会社により 2010 年 8 月から化学療法未治療の CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) 患者を対象とした第 II 相試験 (0761-003 試験) が実施されたことから、当該試験成績に基づき、本薬の用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、海外において、2014 年 8 月時点で本薬が承認されている国又は地域はない。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成26年7月24日付け薬食審査発0724第2号）。

2. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	0761-003	Ⅱ	化学療法未治療のCCR4陽性のATL	54 ①29 ②25	①モガムリズマブ/mLSG15群： mLSG15レジメンに加えて、VCAPレジメン投与日及びVECPレジメン投与開始日を基準として、モガムリズマブ1.0mg/kgを2週間間隔で8回静脈内投与 ②mLSG15群	有効性 安全性 PK

CCR4：CCケモカイン受容体4、ATL：成人T細胞白血病リンパ腫、PK：薬物動態、モガムリズマブ：モガムリズマブ（遺伝子組換え）、mLSG15レジメンの用法・用量については「<評価資料>国内第Ⅱ相試験」の項参照

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

<評価資料>

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：0761-003試験<2010年8月～2012年4月>）

化学療法未治療のCCケモカイン受容体4（以下、「CCR4」）陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）患者（目標症例数：44例、各群22例）を対象に、mLSG15レジメン単独投与（以下、「mLSG15群」）に対するモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「モガムリズマブ」）とmLSG15レジメンとの併用投与（以下、「モガムリズマブ/mLSG15群」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内19施設で実施された。

mLSG15群の用法・用量は、28日間を1サイクルとして、ビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）1mg/m²、シクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）350mg/m²（シクロホスファミド（無水物）としての投与量）及びドキソルピシン塩酸塩（以下、「ドキソルピシン」）40mg/m²の静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²の経口投与（以下、「VCAPレジメン」）を1日目に、ドキソルピシン30mg/m²及びラニムスチン（以下、「本薬」）60mg/m²の静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²の経口投与（AMPレジメン）を8日目に、ビンデシン硫酸塩2.4mg/m²及びカルボプラチン250mg/m²の静脈内投与、エトポシド100mg/m²/日の3日間静脈内投与、並びにプレドニゾロン40mg/m²/日の3日間経口投与（以下、「VECPレジメン」）を15～17日目に投与することとされた。また、これら3つの化学療法を4サイクル実施し、第2、第4サイクルのVCAPレジメン開始前（2日前～当日）にシタラビン40mg/body、メトトレキサート15mg/body及びプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム10mg/body（プレドニゾロンとしての投与量）を髄腔内投与することとされた。

モガムリズマブ/mLSG15群の用法・用量は、mLSG15レジメンに加えて、モガムリズマブ1.0mg/kgを2週間間隔で、VCAPレジメンの投与日（第1サイクルはVCAPレジメンの投与翌日～4日後、第2サイクル以降はVCAPレジメンの投与3日前～前日）及びVECPレ

ジメン投与開始日（VECP レジメンの投与 3 日前～前日）を基準として、計 8 回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 54 例（モガムリズマブ/mLSG15 群：29 例、mLSG15 群：25 例）のうち、治験薬が未投与であった mLSG15 群の 1 例を除く 53 例が有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた末梢血及び末梢血以外の病変の最良効果を総合した完全寛解（完全寛解（以下、「CR」）及び不確定完全寛解（以下、「CRu」））率（総合最良効果、中央判定）は、下表のとおりであった。

総合最良効果（有効性解析対象集団、中央判定）

総合最良効果*	例数 (%)	
	モガムリズマブ/mLSG15 群 29 例	mLSG15 群 24 例
CR	9 (31.0)	5 (20.8)
CRu	6 (20.7)	3 (12.5)
PR	10 (34.5)	10 (41.7)
SD	1 (3.4)	2 (8.3)
PD	2 (6.9)	2 (8.3)
NE	1 (3.4)	2 (8.3)
完全寛解 (CR 及び CRu) 例 (完全寛解率 [95%信頼区間] (%))	15 (51.7 [32.5, 70.6])	8 (33.3 [15.6, 55.3])

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢進行、NE：評価不能

*：以下のように、治験実施計画書に定められた「抗腫瘍効果判定基準」に従い判定された。

<末梢血の効果判定>

CR：異常リンパ球の割合が 5%未満、かつリンパ球数（実数）が 4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数（実数）が治療開始前と比較して 50%以上の減少、SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない、PD：異常リンパ球数（実数）が最小値と比べて 50%以上の増加、かつリンパ球数（実数）が 4,000/mm³以上。

<末梢血の最良効果判定>

下記①～③のように各測定時点の効果判定の推移から判定する。

①PD を認める前に CR 又は PR を認めた場合：CR 又は PR、②①以外で第 2 コース投与後の Restaging までに PD を認めた場合：PD、③①及び②に該当しない場合：SD

<末梢血以外の病変の効果判定>

下記①～⑧の評価結果から、「末梢血以外の病変の効果判定表」（下表）に従い、判定を行う。

①標的病変の効果判定（CR：2 方向積和の縮小率が 75%以上、かつ 1.5cm を超える腫大リンパ節（節性病変）がなく、節外性病変がすべて消失、CRu：2 方向積和の縮小率が 75%以上、PR：2 方向積和の縮小率が 50%以上、SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない、PD：2 方向積和の増大率が 50%以上又は新病変の出現）、②節性非標的病変の効果判定、③節外性非標的病変の効果判定、④皮膚病変の効果判定（Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) (J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71) に準じて面積及び症状を総合して判定）、⑤肝腫大、脾腫の効果判定、⑥骨髄浸潤の評価、⑦消化管病変の評価、⑧新病巣の出現

末梢血以外の病変の効果判定表

総合効果	標的病変	非標的病変		皮膚病変	肝腫大 脾腫	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	CR	正常	消失	CR	消失	陰性	なし
CRu	CR	正常	消失	CR	消失	不確定	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陰性又は不確定	なし
PR	CR	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	PR	正常又は非増大	消失又は非増大	PR	消失又は非増悪	問わない（未検可）	なし
SD		CR、CRu、PR、PD 及び NE のいずれにも判定されない場合					
PD	PD	増大	増大	PD	増悪	陰性化後の陽性	あり
NE	—	評価不能	評価不能	—	評価不能	—	—

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能

<末梢血以外の病変の最良効果判定>

Restaging ごとに判定された末梢血以外の病変の効果判定のうち、最良の効果を末梢血以外の病変の最良効果判

定とする。また、同様に、標的病変及び皮膚病変に対しては部位別最良効果を判定する。

<総合最良効果判定>

「総合最良効果判定表」(下表)に従い、判定を行う。

		総合最良効果判定表					
		末梢血以外の病変の最良効果					
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE
末梢血の最良効果	CR	CR	CRu	PR	SD	PD	NE
	PR	PR	PR	PR	SD	PD	NE
	SD	SD	SD	SD	SD	PD	NE
	PD	PD	PD	PD	PD	PD	NE

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢の進行、NE：評価不能

安全性について、投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡は、モガムリズマブ/mLSG15群で2例に認められた。死因は、敗血症性ショック及び病勢進行各1例であり、このうち敗血症性ショックはmLSG15レジメンとの因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

提出された評価資料は、モガムリズマブ/mLSG15群の有効性及び安全性を探索的に検討した国内第II相試験(0761-003試験)のみであり、機構は、当該試験を中心に評価するとともに、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における本薬の記載を確認し、本薬の有用性を裏付ける方針とした。

(2) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、国内の代表的な診療ガイドライン及び国内外の教科書におけるATLに対する本薬の記載内容については、以下の旨であることを確認した。なお、米国National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (v.4.2014)、米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2014年4月11日版)において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会編(金原出版株式会社、2013年)
(以下、「国内ガイドライン」)：本邦で実施されたJCOG9801試験(J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64)の結果から、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子*を有する慢性型の化学療法未治療のATLに対して、mLSG15レジメンが最も推奨される。

*：血清乳酸脱水素酵素、血清アルブミン及び血清尿素窒素のいずれか1つ以上が異常値を示す

<教科書>

- Williams Hematology, 8th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA)：国内第II相試験(JCOG9303試験)の結果、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の化学療法未治療のATL患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬60mg/m²を4週間間隔で投与するLSG15レジメンの奏効率は81%であり、全生存期間(以下、「OS」)の中央値が13カ月であった(Br J Hematol. 2001; 113: 375-82)。
- 新臨床腫瘍学 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編(南江堂、2012)：JCOG9801試験の結果、急性型及びリンパ腫型のATLに対して、mLSG15レジメンが第一選択である。

機構は、以下のように考える。

国内ガイドライン及び国内外の教科書の記載を踏まえ、LSG15レジメン及びmLSG15レジメンは、化学療法未治療のATLに対する治療選択肢の一つとして位置付けられていることを確認した。また、0761-003試験において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与において一定の奏

効が得られた（「<提出された資料の概略>」の項参照）。

以上より、化学療法未治療のATL患者又はCCR4陽性のATL患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の一定の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、ATL患者に対して本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する際に注意を要する有害事象はあるものの、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能であると判断した。

本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、提出された0761-003試験の結果を基に、化学療法未治療のATL患者におけるモガムリズマブ/mLSG15レジメンの安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

0761-003 試験において、モガムリズマブ/mLSG15 群又は mLSG15 群のいずれかで 50% 以上に発現した有害事象は、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、貧血、リンパ球数減少、発熱性好中球減少症、発熱、食欲減退、脱毛症、体重減少、悪心、便秘、口内炎、下痢及び倦怠感であった。

機構は、0761-003試験、JCOG9303試験及びJCOG9801試験において認められた有害事象のうち、既承認の添付文書に記載がない事象に対する注意喚起の必要性について、説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003試験、JCOG9303試験及びJCOG9801試験において、本薬の添付文書に記載されていないものの高率に発現した有害事象は、脱毛症、体重減少、便秘及び口内炎であった。当該事象について、本薬の初回承認申請時までに実施した臨床試験において発現は認められず、さらに、再審査期間においては、口内炎2件及び脱毛症1件が報告されているのみであった。

以上より、当該事象と本薬との関連は明確ではなく、現時点で追加の注意喚起を行う必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

0761-003 試験において、注意すべき有害事象が認められたものの、当該事象は既承認効能・効果で認められた有害事象と大きく異なるものではないことから、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、申請用法・用量での本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と考える。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。

- 通常、下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100~250mLに溶解し、30~90分で点滴静注するか、又は10~20mLに溶解し、ゆっくり（30~60秒）静脈内に投与する。ラニムスチンとして1回投与量は50~90mg/m²とし、次回の投与は血液所見の推移に従って6~8週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人T細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用する場合は、次回の投与は4週以降に行う。なお、年令、症状により適宜増減する。（取消線部削除、下線部追加）

機構は以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、下記のように設定すること

がより適切であると判断した。

- 通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m² とし、次回の投与は血液所見の推移に従ってしたがって 6~8 週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用する場合は、投与間隔は 4 週間以上とする。なお、年齢、症状患者の状態により適宜増減する。(取消線部削除、下線部追加)

本薬の用法・用量及び減量・休薬について

申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

国内ガイドライン及び代表的な国内外の教科書において、化学療法未治療の ATL に対する標準的な治療法として確立している LSG15 レジメン及び mLSG15 レジメン、並びに化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対するモガムリズマブと mLSG15 レジメンとの併用投与 (以下、「モガムリズマブ/mLSG15 レジメン」) において (「(2) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照)、本薬の投与開始量は既承認の用法・用量の範囲内である 60mg/m² であること、及び本薬の投与間隔はいずれも 4 週間間隔であったことから、本薬の申請用法・用量として、悪性リンパ腫のうち ATL に対して他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用する場合は、次回の投与は第 4 週より後に行う旨を設定した。

機構は、0761-003 試験、JCOG9303 試験及び JCOG9801 試験における本薬の減量、休薬及び中止基準について、以下の旨であることを確認した。

0761-003 試験において、重篤な感染症が発現した場合には本薬を 45mg/m² に減量する旨、及び減量投与にも係らず再度当該事象が発現した場合には本薬の投与を中止する旨が規定されていた。また、Grade 4 の好中球数減少、Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合等には、その毒性が軽快するまで休薬する旨が規定されていた。

JCOG9303 試験において、好中球減少に伴う重篤な感染症が発現した場合には、本薬を 40mg/m² に減量する旨が規定されていた。

JCOG9801 試験において、好中球減少に伴う重篤な感染症が発現した場合には、本薬を 40mg/m² に減量する旨、及び減量投与にも係らず再度当該事象が発現した場合には本薬の投与を中止する旨が規定されていた。

次に、機構は、化学療法未治療の ATL に対して、LSG15 レジメン、mLSG15 レジメン及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメン以外のレジメンで本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦において、2000 年から 2009 年までに、化学療法未治療の ATL に対して頻用された多剤併用化学療法は、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロンの併用投与である CHOP レジメン又は CHOP 類似の併用レジメン、LSG15 レジメン並びに mLSG15 レジメンである旨が報告されている (J Clin Oncol 2012; 30: 1635-40)。その後、JCOG9801 試験の結果を基に、CHOP 類似の併用レジメンである biweekly-CHOP レジメンではなく、mLSG15 レジメンが当該患者に対する第一選択であることが国内ガイドラインに記載された。

以上より、化学療法未治療の ATL 患者に対して、LSG15 レジメン、mLSG15 レジメン及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメン以外で本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性は極めて低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

LSG15 レジメン又は mLSG15 レジメンは、国内ガイドライン及び代表的な国内外の教科書において化学療法未治療の ATL に対する標準的な治療法として確立していること、並び

に 0761-003 試験において、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL に対するモガムリズマブ/mLSG15 レジメンでの投与により、注意すべき有害事象の発現が認められたものの、当該事象は既承認効能・効果で認められた有害事象のプロファイルと大きく異なるものではないこと（「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、LSG15 レジメン、mLSG15 レジメン及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメンは管理可能と考える。以上より、本薬の用法・用量については、基本的に申請どおり設定することは可能と判断した。

また、上記レジメンにおいて、本薬の減量基準は一定ではないこと、及び年齢、症状により本薬を適宜増減する旨が既に注意喚起されていることから、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に減量・休薬等が行われるのであれば、新たに本薬の減量・休薬の目安を設定する必要はないと考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

下記の理由を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、LSG15 レジメン、mLSG15 レジメン及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメンは管理可能と考えることから、現時点では、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常の安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

- 化学療法未治療のATLに対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与であるLSG15レジメン及びmLSG15レジメンは、標準的な治療法の一つとして医療現場で実施されていること（「(2) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。
- 化学療法未治療のCCR4陽性のATLに対するモガムリズマブ/mLSG15レジメンにおいて認められた有害事象は、既承認効能・効果で認められた有害事象と大きく異なるものではないこと（「(3) 安全性について」の項参照）。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本承認申請においては適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料から、成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ATL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は用法・用量等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	注射用サイメリン 50mg、同 100mg
[一般名]	ラニムスチン
[申請者名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告書 (1) の「II. 2. <審査の概略> (2) 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、①化学療法未治療の CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）患者を対象とした国内第 II 相試験（以下、「0761-003 試験」）において、モガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「モガムリズマブ」）とラニムスチン（以下、「本薬」）を含む多剤併用化学療法である mLSG15 レジメン*の併用投与（以下、「モガムリズマブ/mLSG15 レジメン」）により一定の奏効が得られていること、並びに②国内の診療ガイドライン及び国内外の教科書において、本薬を含む多剤併用化学療法である LSG15 レジメン (Br J Hematol. 2001; 113: 375-82) 及び mLSG15 レジメンは化学療法未治療の ATL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていることから、本薬を含む多剤併用化学療法である LSG15、mLSG15 及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメンはいずれも ATL 患者に対して一定の有効性が示されていると判断した。

*: mLSG15 レジメンの用法・用量については、審査報告 (1) の「II. 2. <提出された資料の概略>」の項参照

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、0761-003 試験において、注意すべき有害事象が認められたものの、当該事象は既承認効能・効果で認められた有害事象と明らかに異なるものではないことから、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬を投与後の遅発性の有害事象である二次性悪性腫瘍については、本薬を含む多剤併用化学療法である LSG15、mLSG15 及びモガムリズマブ/mLSG15 レジメンにおいても注意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

二次性悪性腫瘍については、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚

起されており、当該事象については引き続き注意する必要があると判断した。

(3) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

- 通常、下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90分で点滴静注するか、又は10~20mL に溶解し、ゆっくり(30~60秒)静脈内に投与する。ラニムスチンとして1回投与量は50~90mg/m²とし、次回の投与は血液所見の推移にしたがって6~8週間後に行う。悪性リンパ腫のうち成人T細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用する場合は、投与間隔は4週間以上とする。なお、患者の状態により適宜増減する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、用法・用量について、上記のとおり設定することを指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を引き続き実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	下18	40mg/m ²	45mg/m ²

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

通常、下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90分で点滴静注するか、又は10~20mL に溶解し、ゆっくり(30~60秒)静脈内に投与する。
ラニムスチンとして1回投与量は50~90mg/m²とし、次回の投与は血液所見の推移に従~~っ~~て6~8週間後に行う。悪性リンパ腫のうち成人T細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、投与間隔は4週間以上とする。
なお、年齢、症状患者の状態により適宜増減する。

[警 告] (下線部追加)

本剤は、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、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。