

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>9 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Daunorubicin Citrate Liposome Injection (Liposomal daunorubicin)</p>
	<p>販売名</p>	<p>DaunoXome</p>
	<p>会社名</p>	<p>Galen</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>小児急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	DaunoXome 1回量 60-80mg/m ² を1時間かけて3日間点滴静脈内投与する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>新規診断小児急性骨髄性白血病：約180人 (年間) 再発・難治性小児急性骨髄性白血病：約70人 (年間)</p> <p><推定方法> 日本小児血液・がん学会疾患登録に2006年～2010年に登録された小児(20歳未満)の急性骨髄性白血病(以下AMLとする)の総症例数は891であり、年間平均症例数178となる¹⁾。また、本邦の全国的多施設共同臨床試験である日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のAML-05臨床試験では、寛解導入不能を9.7%に、再発を30.9%で認めており、再発・難治例は年間72例となる。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 急性骨髄性白血病(以下AMLとする)は致死的な疾患であり、小児がんの中では最も死亡率の高いがん種の1つである。 <p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児AMLの治療においてアントラサイクリン系抗がん剤の併用は必須であるが、心毒性が問題となる。晩期合併症としての心毒性のみならず、再発・難治例においてはそれまでに使用されたアントラサイクリン系抗がん剤の蓄積投与量のために十分な再投与ができずに治療効果を減じ	

	てしまうことが問題となる。欧州では再発小児 AML を対象とした第 III 相試験の結果を受けて、本剤の併用が標準治療と位置付けられており、また新規診断例においてもドイツでは標準治療と位置付けられている。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>いずれの国にても承認なし 〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>		
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 みを、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16): 3187-3205 (文献 5)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	小児の再発 AML に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	DaunoXome 1 回量 60mg/m ² を 1 時間かけて 3 日間点滴静脈内投与する。
	ガイドライン の根拠論文	1) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607
	備考	
独国	ガイドライ ン名	Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16): 3187-3205 (文献 5)

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>小児の新規診断または再発 AML に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>DaunoXome 1 回量 60-80mg/m² を 1 時間かけて 3 日間点滴静脈内投与する。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 2) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013; 122: 37-43</p>
		<p>備考</p>	
	<p>仏国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<p>Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16): 3187-3205 (文献 5)</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>小児の再発 AML に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>DaunoXome 1 回量 60mg/m² を 1 時間かけて 3 日間点滴静脈内投与する。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607</p>

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 文献検索：PubMedにて、以下の検索式を用いて検索したところ、それぞれ記載の件数であった。それらを総合して検討し、臨床試験として第II相試験より後期のもの3件選択した。

liposomal daunorubicin AND acute myeloid leukemia 56件
上記を”clinical trials”でlimit 29件

<海外における臨床試験等>

- 1) Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607
Internatinal BFMグループによる国際共同研究。小児（21歳未満）の初

回再発または寛解導入不能の急性骨髄性白血病（以下AMLとする）394例を対象に、FLAG療法とFLAG療法にliposomal daunorubicin（以下L-DNRとする）60 mg/m²を3日間併用した治療とをランダム化比較した第III相試験。寛解導入率は59%対69%（P=0.07）とL-DNR併用群の方が優る傾向にあり、プライマリーエンドポイントであるday 28の骨髄反応率は70%対80%（P=0.04）と有意にL-DNR群が優った。特にCBF AML群では、全生存率も58%対82%（P=0.04）とL-DNR群が優った。なお、Grade 3または4の有害事象については両群で差はなかった。

2) Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013; 122: 37-43

ドイツを中心としたBFMグループの臨床試験。診断時18歳未満の小児AML新規診断例611例を対象に、初回寛解導入療法としてL-DNR 80 mg/m²を3日間併用したADxE群とイダルビシン12mg/m²を3日間併用したAIE群とをランダム化比較した第III相試験。ADxE群対AIE群とで、5年全生存率（76%対75%、P=0.65）、5年無イベント生存率（EFS、59%対53%、P=0.25）、5年累積再発率（29%対31%、P=0.75）はいずれも差がなかった。しかし、治療関連死亡はADxE群で有意に少なかった（2/256対10/264、P=0.04）。また、t(8;21)陽性群では、5年EFSが76%対56%（P=0.04）と有意にADxE群が優った。

3) Liposomal daunorubicin versus standard daunorubicin: long term follow-up of the GIMEMA GSI 103 AMLE randomized trial in patients older than 60 years with acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol 2008; 143: 681-9

GIMEMAの臨床試験。診断時60歳以上のAML新規診断例153例を対象に、Ara-CにL-DNR 80 mg/m²を3日間併用した群とダウノルビシン45mg/m²を3日間併用した群とをランダム化比較した第III相試験。早期死亡はL-DNR群が多かったが（12.5%対2.6%、P=0.053）、再発率はL-DNR群の方が低かった（59%対78%、P=0.064）。

<日本における臨床試験等*>

本邦ではL-DNRを使用した臨床試験は行われていない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16): 3187-3205

小児の新規診断AMLに対する寛解導入療法において、L-DNRを使用した場合

に、心毒性の増強なく高用量（80 mg/m²を3日間）での使用が可能であることが記載されている。また、小児の再発 AML に対して L-DNR を併用した FLAG 療法により 69%の寛解導入率と 38%の生存率が得られたことが記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16): 3187-3205 (文献5)

小児の新規診断 AML に対する寛解導入療法において、L-DNR を使用した場合に、心毒性の増強なく高用量（80 mg/m²を3日間）での使用が可能であることが記載されている。また、小児の再発 AML に対して L-DNR を併用した FLAG 療法により 69%の寛解導入率と 38%の生存率が得られたことが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

本邦では未承認薬であり、当該薬剤を用いた臨床試験や臨床使用実態はない

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 小児の再発・難治性 AML を対象とした第 III 相試験の結果本剤併用の有用性が確認されたこと、また小児の新規診断 AML を対象とした第 III 相試験においては毒性が少なく、また t(8;21)など一部のサブグループでは有効性についても顕著であったことから、「急性骨髄性白血病に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」を要望する。

<要望用法・用量について>

1) 欧州の第 III 相試験において安全性が確認されていることから、「1 回量 60-80mg/m² を 1 時間かけて 3 日間点滴静脈内投与する」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) DaunoXome は AML の標準治療薬 daunorubicin をリポ化した製剤であり、心毒性が少なく、更に高用量の使用が可能であることが特徴である。すなわち、小児 AML に対する化学療法の治療効果を担保しつつ、その問題点を解決し得る製剤であり、すでに欧州では再発例に対しても新規診断例に対しても標準治療薬として daunorubicin にとって代わりつつある。

2) 特に再発・難治性 AML の標準治療レジメンに本剤が含まれていることから、今後の小児 AML の治療開発は DaunoXome を含む標準レジメンに新規製剤を併用した形で行われることが予測される。したがって、本邦に本剤がないことにより、今後 global な枠組みでの小児 AML に対する新規製剤開発に参加できなくなると考えられ、著しく支障をきたす。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内小児 AML を対象とした安全性・有効性確認試験。

対象症例数は極めて少なく、国内小児 AML のみで欧州で行われた規模の第 III 相試験実施は不可能である。国内の小児 AML を対象とし、欧州既報告レジメンによる第 I/II 相試験を治験として実施、安全性・有効性確認を行う。

2) 1) により承認が得られれば、研究者主導後期第 II 相臨床試験を実施し、さらなる有効性情報の収集を行う。

5. 備考

<その他>

1) アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性は、小児の方が低用量 (doxorubicin 換算で 300mg/m² 以上) で発現し得ることから小児での需要が高く、実際に海外においても成人 AML を対象とした開発はほとんど行われておりません。従って、本薬の要望は小児のみでの要望といたします。

6. 参考文献一覧

1) Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 2013; 98: 74-88

2) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013; 31(5): 599-607

- 3) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122: 37-43
- 4) Latagliata R, Breccia M, Fazi P, et al. Liposomal daunorubicin versus standard daunorubicin: long term follow-up of the GIMEMA GSI 103 AMLE randomized trial in patients older than 60 years with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 143: 681-9
- 5) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120(16): 3187-3205