

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>7 位 (全10 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>和名：フルダラビンリン酸エステル(JAN) 洋名：Fludarabine Phosphate (JAN)</p>
	<p>販売名</p>	<p>フルダラ静注用 50mg (添付文書 F1)</p>
	<p>会社名</p>	<p>製造・発売：サノフィ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>1)日本血液学会 2)日本造血細胞移植学会 (選定理由) 1)適応取得済みの慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 2)適応取得済みの同種造血幹細胞移植の前治療 いずれの学会ともに、今回要望する適応の該当患者を研究／調査対象としている</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"/> 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 checked="" 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・効果について記載する。)</p>	<p>再発・難治性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>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>Fludarabine 1回量30mg/m²を30分以上かけて5日間点滴静脈内投与する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>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>	<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) ＜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>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】 ●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 ●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 【用法・用量】 ●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。 ●同種造血幹細胞移植の前治療 フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²(体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p>	

<p>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>	<p><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</p> <p><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)</p> <p>急性骨髄性白血病(以下 AML とする)は致死的疾患であり、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。更に、長期生存例においても、アントラサイクリン系抗がん剤による心毒性や、造血幹細胞移植による晩期合併症が日常生活に著しく影響し得る。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>小児 AML の再発・難治例に対する標準的な化学療法は、我が国では確立しておらず、初回の寛解導入療法に用いたアントラサイクリン系抗がん剤、シタラビンおよびエトポシドの組み合わせによる治療レジメンが経験的に使用されることが多いのが現状である¹⁾。しかし、初回寛解後1年以内に再発した早期再発例では、初回寛解導入療法と同じ化学療法の効果は低い。一方、欧米や成人領域では、再発 AML に対して、本剤とシタラビン、G-CSF 製剤を併用する FLAG 療法と、さらにアントラサイクリン系抗がん剤を組み合わせた治療の有効性が報告されている²⁾⁻⁵⁾。とくに、欧州では再発小児 AML を対象にアントラサイクリンとしてダウノキソーム(一般名:Liposomal daunorubicin)を用いた第 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いる^{6), 7)}。</p>
<p>備考</p>	

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>	<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>		
<p>[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>			
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		

		備考	承認なし
	英国*	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考		承認なし	
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、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。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）	
	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	記載なし
	英国	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	Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 ⁶⁾ :欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について〈海外における臨床試験等〉文献 (6) に記載。Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205 ⁸⁾ :小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載 (文献 (8))。
	独国	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	Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 ⁶⁾ :欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象と

			した第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について＜海外における臨床試験等＞文献（6）に記載。Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205 ⁸⁾ :小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載（文献（8））。
仏国	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		Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 ⁶⁾ :欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について＜海外における臨床試験等＞文献（6）に記載。Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205 ⁸⁾ :小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載（文献（8））。

	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	記載なし
	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	記載なし

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。他に知られている報告を含めて、小児の再発難治性 AML を対象としている第 II 相臨床試験等 6 件を選択した。

FLAG AND acute myeloid leukemia 123 件

上記を” clinical trials” で limit 38 件

<海外における臨床試験等>

1) IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II study. Br J Hematol. 1998 102:647-655 ²⁾,

18歳未満の小児AML治療抵抗性患者23例に対して、fludarabine 30mg/m²/日、

シタラビン2,000mg/m²/日およびG-CSFを4日間投与するFLAG療法にアントラサイクリンとしてidarubicin (IDA) 12mg/m² x3日間を併用した第II相試験。17例(74%)が寛解し、1例がPRを得た。CRを得た患者のうち、11名がHSCTを受けて、9名が中央値17.5か月寛解生存中という報告である。好中球500/ μ l未満の日数は中央値23日であり、非血液毒性の主なものは呼吸器感染症であった。

2) 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): 599-607⁶⁾

International 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。この試験における治療レジメンの具体的な用法・用量は、フルダラビン 30mg/m² 5日間（第1～5日）（G-CSF投与後）であった。なお、フルダラビン以外の薬剤は、以下のように投与スケジュールが規定されていた。シタラビン 2,000mg/m² 5日間（第1～5日）（フルダラビン投与終了後4時間後から点滴開始）、G-CSF (filgrastim) 200 μ g/m² 6日間（第0～5日）、L-DNR 60mg/m² 3日（第1, 3, 5日）はフルダラビン投与後に投与。第0日はG-CSF投与と髄注のみ行う。

3) Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report. Med Sci Monit. 2001 Jan-Feb;7(1):125-9. ³⁾

再発AML小児4例に対して、fludarabine 30mg/m²/日、シタラビン2,000mg/m²/日およびG-CSFを5日間のFLAG療法にIDA 12mg/m² x3日間を併用した結果の報告。2コース繰り返した2例はCRを得て、報告時点で寛解生存中。1コースのみFLAG-IDAを施行した2例は、反応がなかった。好中球500/ μ l未満の日数は中央値22日であった。致死的な合併症として、副鼻腔と肺のアスペルギルス症とcytarabine投与後のショックを報告している。

4) Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol. 2010

27(7)⁴⁾,

再発難治性白血病 25 例 (AML16 例、ALL9 例) に対して FLAG-IDA を施行した単一施設からの報告。Flu 30mg/sqm 5 日間、CA2g/sqm5 日間、および G-CSF を投与する方法に IDA を追加した。年齢は 2-17 歳 (中央値 12 歳)、AML16 例 ALL9 例。AML の内訳は再発 8 例、治療反応不良 3 例、二次性 AML5 例で、転帰は寛解生存が 5 例、再発 8 例、治療関連毒性 3 例であった。非血液学的毒性は 9 例で心機能障害、5 例で肝機能障害を認めた。

5) Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. Turk J Pediatr. 2000;42(3):198-204.⁵⁾

再発・難治性白血病の小児患者17例に対して、計25コースのFLAG-IDA療法を行った単一施設の報告。fludarabine 30mg/m²/日、シタラビン2,000mg/m²/日およびG-CSFを5日間投与するFLAG療法にIDA 10mg/m² x3日間を併用した。9例のAML再発例のうち、1コース後にCRを得たのが4例、2コース後にCRを得たのが2例であった。17例の好中球500/ μ l未満の日数は中央値32日であり、9例は重症の口内炎を合併した。25コースの治療後のうち、致死的な重症感染症が7回認められた。

6) FLAG-liposomal Doxorubicin(Myocet) Regimen for Refarctory or Relapses Acute Myeloid Leuekmia Pediatric Patients J Pediatr Hematol Oncol 2014;34:208-216⁷⁾.

1st line の化学療法で再発した ALL/AML の小児例に FLAG + liposomal doxorubicin をくみあわせた化学療法を施行したイタリアからの単一施設の報告。Flu 30mg/sqm 5 日間、CA2g/sqm5 日間、および G-CSF を投与する方法に liposomal DOX を投与した。35 例 (ALL17 例 AML18 例) 年齢は 1-18 歳 (中央値 9 歳 7 ヶ月)。ALL の 94%、AML の 61% で再寛解が得られた。3 年 OS は ALL33%AML38%、3 年 EFS は ALL33%AML40% であり、同種造血幹細胞移植施行後の 3 年 DFS は ALL19%AML58% と報告されている。非血液学的毒性はマイルドで grade3/4 の gastrointestinal toxicity を認めたのみであった。

<日本における臨床試験等※>

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が行った FLAG + idarubicin の第 II 相試験 (AML-R11) : 小児 AML 初回骨髄再発例および寛解導入不能例を対象に多施設共同で行った第 II 相臨床試験。2012 年 3 月から開始したが、Fludarabine の無償薬剤供給が困難となり、2013 年 11 月に途中中止した。結果の解析や公表は行われていない。

※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 ⁸⁾. 代謝拮抗剤（シタラビン、フルダラビン）とアントラサイクリンをベースにした治療が主に再発AMLの治療として用いられている。

2) Kaspers GJL. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukemia. Br J Haematol. 2014; 166: 636-645. 小児の再発AMLに対する治療として多数例に規定されたレジメンが使用された報告は限られており、シタラビン+ミトキサントロン（CR率77%）、シタラビン+liposomal daunorubicin（CR率59%）、FLAG +/- liposomal daunorubicin（CR率64%）だけである。小児の再発AMLは症例数としては少ない疾患群であり、しかも細胞遺伝学的にheteroな集団であるため、新規治療薬の導入や新たな治療レジメンを開発して確立するためには、欧米の主要研究グループが行う臨床試験への国際的な参加協力が望まれる。

(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 ³⁾.

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。

2) 米国のNational Cancer Institute (NCI)のホームページのCancer TopicsにChildhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)にRecurrent Childhood AML and Other myeloid Malignanciesの項がある。

WEBサイトURL:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/HealthProfessional/page12>

ここでも、小児の再発AMLに対する再寛解導入療法としてBFMグループのFLAG + L-DNRが紹介されている。

<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

1) 臨床試験：日本成人白血病研究グループ(JALSG)が行った FLAG + mitoxantrone (MIT)の臨床第 I/II 相試験(FLAGM)と小児を対象とした日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が行った FALG + idarubicin (FLAG + IDA)の第 II 相試験(AML-R11)がある。前者において、FLAG + MIT のレジメンにおける cytosine arabinoside (Ara-C)の投与量は、 $2\text{g}/\text{m}^2$ の 12 時間毎計 $16\text{g}/\text{m}^2$ が推奨された。9 例中 7 例(78%)に、CR または PR の治療反応が認められた。後者は試験中で未だ結果が公表されていない。

臨床使用実態

2) 臨床使用実態：JPLSG-AML 委員会の全国調査（2008 年 11 月、小児血液学会発表）によると、2003 年 1 月～2006 年 12 月の 4 年間に、FLAG または FLAG+アントラサイクリン製剤の治療を受けた小児の再発・難治 AML は 27 例であった。このうち CR2 が 9 例、血小板数未回復の CR が 4 例であった。また、2006 年 11 月に開始された小児 AML の臨床試験 AML-05 登録例における寛解導入不能および再発例の調査研究 AML-05R/IF によると（解析中）、再発 112 例中 37 例(33%)、寛解導入不能 42 例中 22 例(52%)に Fludarabine とシタラビン等の併用化学療法が再寛解導入療法として用いられていた。

(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) Fludarabine は、Ara-C の投与前に投与されると、Ara-C の代謝活性物質である Ara-CTP の細胞内濃度を上昇させて Ara-C の抗白血病作用が増すことが知られており、さらに顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を組み合わせることで、AML 細胞が細胞周期に導入されて、化学療法の感受性を高めると言われている。

ヨーロッパにおける小児の再発・難治性 AML を対象とした第 III 相試験の結果、本剤併用の FLAG 療法の有用性が臨床的に確認されたことから、本剤の効能として「急性骨髄性白血病再発・難治例に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」を要望する。

2) 本剤は、すでに適応を取得している同種造血幹細胞移植の前処置の薬剤として、我が国でもこれまで多くの小児患者に投与されている。

<要望用法・用量について>

1) シタラビン $2\text{g}/\text{m}^2$ /日およびイダルビシン、またはミトキサントロン等のアントラサイクリン製剤との併用化学療法として投与する。

- 2) 欧州の第 III 相試験等において安全性が確認されていることから、「1 回量 30mg/m²を 30 分以上かけて 5 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) 欧米では再発・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 Fludarabine を含む標準レジメンに新規薬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 に対する新規薬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。
- 2) 再発、難治性 AML に対する本レジメンの有用性は複数の報告がある。小児 AML に対しては international BFM group から再発、寛解導入不能 AML に対して FLAG±L-DNR の報告 (394 例を対象とした第 III 相試験)²⁾があり、その有用性ならびに安全性が少なくとも欧州では確認されている。本邦においても難治性である本疾患群に安全で有効な初期治療を提供することは実臨床においてきわめて重要であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 国内の小児 AML の再発例のみで欧州と同規模の第 III 相試験実施は不可能であることから、国内の小児再発 AML を対象とした小規模な有効性・安全性のデータを検証する治験を実施する。
- 2) 1) により承認が得られれば、研究者主導第 II 相臨床試験 (探索的有効性試験) の実施を追加する。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>
<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, et al. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. Int J Hematol 2014; 100: 171-179.
- 2) Fleischhack G, Hassan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. Br J Haematol. 1998;102(3):647-655.
- 3) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report. Med Sci Monit. 2001 Jan-Feb;7(1):125-129.

- 4) Tavit B, Aytac S, Cetin M, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Oct;27(7):517-528.
- 5) Yalman N, Sarper N, Devecioğlu O, Anak S, Eryilmaz E, Can M, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr.* 2000;42(3):198-204.
- 6) 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
- 7) Quarello P, Berger M, Rivetti, et al. FLAG-liposomal Doxorubicin (Myocet) Regimen for Refractory or Relapses Acute Myeloid Leukemia Pediatric Patients *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;34:208-216
- 8) 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
- 9) Kaspers GJL. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukemia. *Br J Haematol.* 2014; 166: 636-645.