

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-144
	成分名 (一般名)	フルダラビンリン酸エステル
	販売名	フルダラ静注用 50mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	同種造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m ² (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。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<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>現 在 の 国 内 の 開 発 状 況</p>	<p>□現在開発中 〔 □治験実施中 □承認審査中 〕</p> <p>■現在開発していない 〔 □承認済み □国内開発中止 ■国内開発なし 〕 (特記事項等)</p>
<p>意 思 企 業 と し て の 開 発 の</p>	<p>□あり ■なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p> <p>4 項に記載したとおり、本治療は医学的公知に位置づけられ、追加臨床試験の必要性は低いと考えた。</p>

<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>造血幹細胞移植の対象となる疾患は通常薬物療法で治癒が期待できない、白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍、および一部の固形癌、更に再生不良性貧血があり、原疾患がコントロール出来なければ、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であるため、上記に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> □ア 既存の療法が国内にない □イ 欧米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 ■ウ 欧米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 □エ 上記の基準に該当しない <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>同種造血幹細胞移植の前治療において、移植片拒絶を防ぐために強力な免疫抑制効果を持つ処置を行う必要がある。フルダラビン（本剤）はその優れた免疫抑制効果と非血液毒性の少なさから、強度減弱前処置/骨髄非破壊的前処置（RIC/NMA）の全て、および一部の骨髄破壊的前治療（MAC）で使用される。また、米国における UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation 及び欧州の The EBMT Handbook 2019: Conditioning に記載され、並びに本邦においては移植前処置 第2版. 第2版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020. に記載されされていることから、海外では標準治療として位置づけられ、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>なお、本邦では本剤の現在の保険適用は、「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」であり、移植の種類ではなく、疾患により規定されていることから、上記以外の重要な移植対象疾患については現状において適応外使用されていることが要望学会から示されている。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況（補足等なし）

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。)	<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 [欧米等 6 か国での承認内容]																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		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
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）																																																									
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)	<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 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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																																																			
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																																																								

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。）		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	
		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	
	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	
	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	
	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	
	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>

フルダラビンの移植前治療における報告状況を調べるために、Pubmed において、“fludarabine AND transplantation AND conditioning”で文献検索したところ 2,520 件が該当した（2024 年 7 月 2 日現在）。そのうち、“randomized controlled trial”で filtering をおこなった結果は 56 件であった。

日本における臨床試験については、“fludarabine AND transplantation AND conditioning AND Japanese”として検索し、“clinical trial”で filtering を行ったところ 6 件であった。これらの結果に基づき、要望書に未記載の試験で、今回の要望に有用と考えた文献について以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

- 1) A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. Ann Hematol (2012) 91:1459-1469 (1)

本試験は 2 種類の異なる前治療レジメン（Cy+ATG および Cy+Flu+ATG）におけるレジメン関連毒性（RRT）を比較したランダム化第 3 相臨床試験である。

Cy-ATG 群では 200mg/kg の cytarabine が投与され、Cy-Flu-ATG 群では Fludarabine 30 mg/m² が 5 日間連日投与(days -6 to -2)及び cytarabine 100mg/kg が投与された。合計 83 名の患者（Cy-ATG 群 40 名、Cy-Flu-ATG 群 43 名）が登録された。79 名が再生不良性貧血であり、4 名が骨髄異形成症候群であった。事前に規定された RRT は Cy-Flu-ATG 群で優位に低かった（23.3 vs. 55.0 %; p00.003）。

治療と関連のある感染、類洞閉塞症候群、血尿、発熱、及び死因を問わない死亡は Cy-ATG 群で頻度が高い傾向にあったが、有意な差ではなかった。好中球の生着不全、急性 GvHD、及び慢性 GvHD は両群で差がなかった（それぞれ 2.5 vs. 2.33 %; p=00.959、15.0 vs. 23.3 %; p00.388、及び 16.7 vs. 16.2 %; p00.961）

4 年生存率は両群で差がなかった。

Cy:Cytarabine, ATG:Anti-thymocyte globlin, Flu:Fludarabine

2) Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 932-940 (2)

骨髄繊維症に対する造血幹細胞移植のための前治療として fludarabine と busulfan の併用 (FB) および fludarabine と thiotepa (FT) のランダム化比較試験である。主要評価項目は progression-free survival (PFS)であった。

前処置レジメンは、標準レジメンとして、i.v. fludarabine 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. busulfan 0.8 mg/kg を day -5 および-4 に 4 回ずつと day -3 に 2 回 (合計 8 mg/kg)とした。試験レジメンとして、i.v. fludarabine 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. thiotepa 6 mg/kg を days -4 および-3 に 2 回ずつとした。

60 名の患者が登録され、年齢中央値は 56 歳、Dynamic International Prognostic Staging System (DIPSS)による分類では intermediate-2 または high-risk score が 65% を占めていた。

ドナーの内訳は HLA-identical sibling (n = 25), matched unrelated (n = 25) or single allele mismatched unrelated (n = 10)であった。フォローアップ期間中央値は 22 か月 (range : 1-68 か月) で、HSCT から 2 年後の結果は、FB 群 vs FT 群で以下であった。PFS : 43% vs 55% (P = .28)、全生存率 : 54% vs 70% (P = .17)、再発・増悪 : 36% vs 24% (P = .24)、non relapse mortality (NRM) : 両群とも 21% (P = .99)、生着不全 : 14% vs 10% (P = .96)。DIPSS score の intermediate-1 の患者においては FT 群の PFS が良かった(P = .03)。好中球生着、及び血小板生着は前治療の脾臓摘出による影響が大きく(hazard ratio [HR], 2.28; 95% CI, 1.16 to 4.51; P = .02)、移植時の脾腫も影響していた(HR, 0.51; 95% CI, 0.27 to 0.94; P = .03)。

<日本における臨床試験等* >

1) A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplantation and Cellular Therapy 27 (2021) 928.e1-928.e7 (3)

本試験の目的は human leukocyte antigen (HLA)-haploidentical ドナー からの reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT)を GvHD 予防として PTCy レジメンを用いて実施した際の安全性と有効性を検討することである。

本試験は前向き他施設共同 1/2 相試験であり、日本の 16 施設が参加した。主要評価項目は PBSCT60 日後の生着し、grade 3/4 の急性 GvHD が発現していない状態での生存確率である。

主要評価項目の期待確率は 60%と見積もり、閾値確率は過去の試験に基づき 30% と設定した。

前治療レジメンは fludarabine (30 mg/m²/d from day -7 to-2)、 melphalan (40 mg/m²/d on days -3 and -2)、全身放射線照射 (2 Gy on day -1)とした。GVHD 予防は tacrolimus 0.02 mg/kg/d を day -1 に開始し、PTCy 50 mg/kg/d を day +3 および +5)、

mycophenolate mofetil 2000 mg/d を day +6 に開始した。

18名のATL患者がPBSCTを実施された。主要評価項目に合致した患者は89%(95% confidence interval, 65% to 99%)であった。Grade 2-4の急性GVHD、grade3/4の急性GVHD、及び moderate-to-severe の慢性GVHDの累積発現率はそれぞれ39%、11%、及び17%であった。

1年生存率は83%であり、2年年生存率は73%であった。1年後の無再発死亡率および病勢の進行は11%と28%であった。

PTCy: post-transplantation cyclophosphamide

※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) に”Meta analysis”と”Systematic review”で filtering を行ったところ9件が該当した(2024年7月2日現在)。しかしながら要望書に未記載の試験で、今回の要望に有用と考えた文献はなかった。

(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>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer、Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology について今回の要望に関連があると考えられる記載の有無を検討し、以下に記載した。

1) Williams Hematology 9th Edition (4)

PART V: Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Transplant Preparative Regimens: Allogeneic の項に Bu/Cy の肝毒性を軽減するための代替療法として Bu/Flu が記載されている。

Reduced-intensity transplantation の項に TBI+MMF+Cyclosporin に Flu 90 mg/m² を追加するレジメンが各種の悪性腫瘍に使用されている記述がある。また、Flu 90~150 mg/m² 及び Cy 900~2000 mg/m² に rituximab または 90Y ibritumomab tiuxetan を加えたレジメンが低悪性度リンパ腫に有効であったことが記載されている。

Bu:Buslufan, Flu:Fludarabine, TBI:Total body irradiation, MMF: Mycophenolate mofetil

2) Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition (5)

Part 8: Hematopoietic Cell Transplantation

Chapter 103: Hematopoietic Cell Transplantation

Indication for Transplantation: Common Indications for Transplantation が示されており、Allogeneic として、Nonmalignant Disease では Severe immune deficiency syndromes、Severe aplastic anemia、Hemoglobinopathies、Enzymatic disorders、Malignant disease では Acute myeloid leukemia、Acute lymphocytic leukemia、Myelodysplastic syndrome、Chronic myeloid leukemia、myeloproliferative disease、

Chronic lymphocytic leukemia, Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, Multiple myeloma が示されている。

Malignant Diseases: Reduced Intensity Conditioning Regimens として、fludarabine 150mg/m²+ melphalan、fludarabine 90 mg/m² + TBI が、Nonmyeloablative Regimens として fludarabine 90 mg/m² + TBI が記載されている。

Chapter 104: Hematopoietic Cell Transplantation for Nonmalignant Disorders

Primary Immunodeficiency Disorders: Bu/Flu ± ATG、Flu/ATG レジメンが使用されているレジメンとして記載されている。

Fanconi Anemia: Bu/cyclophosphamide/Flu/ATG の治療成績が記載されている。

Thalassemia: treosulfan/fludara/thiotepa/ATG の治療成績が記載されている。

Sickle Cell Disease: Bu/Flu(150mg/m²)/ATG の治療成績が記載されている。

Bu:Busulfan, Flu:Fludarabine, TBI:Total body irradiation, ATG:Anti-thymocyte globulin

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学には今回の要望に該当する記載はなかった。

(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>

NCCN ガイドライン、ASCO ガイドライン、ESMO ガイドライン、NCI-PDQ には今回の要望に該当する記載はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版に以下の記載がある。

3. 急性リンパ芽球性白血病／リンパ芽球性リンパ腫 (ALL/LBL) CQ6

45 歳以上の ALL に使用される RIC(Reduce intensity conditioning, 強度減弱前処置) レジメンはフルダラビン (FLU) をベースに、ブスルファン (BU), メルファラン (MEL), 全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) のいずれかを追加するレジメンが広く使用されている。これら 3 つの RIC レジメンにおける優劣は存在せず、いずれも同等の治療成績であった 4)。

4. 慢性骨髄性白血病／骨髄増殖性腫瘍 (CML/MPN) CQ18

移植前治療について、骨髄破壊的前治療と、骨髄非破壊的前治療の後方視的解析による比較では、両群で OS に差はないため、いずれも選択可能であるが、若年者では、無 GVHD/再発生存率を考慮すると、骨髄破壊的前治療が推奨される 10,11,15,16)。MF に対する同種移植の前方視的試験は限られているため、至適な移植前処置は明らかではない。骨髄非破壊的前処置では、FLU+ブスルファン (BU) もしくは、FLU+MEL が主に用いられているが、その至適投与量や、これらに追加する ATG や全身放射線照射の要否・投与量 (線量) など、まだまだ検討すべき課題が多い。

ATG:Anti-thymocyte globulin

(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

補足等なし

(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>

学会からの要望書において記載されているとおり、要望効能・効果である「同種造血幹細胞移植の前治療」の有用性が本邦においても期待できることから要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

既承認用法・用量であり、国内外の治療ガイドラインでも推奨されており、長年蓄積された報告から有用性は明らかにされていると考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦では本剤の現在の保険適用は、「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」であり、移植の種類ではなく、疾患により規定されていることから、適応外使用されていることを踏まえ、本剤は同種造血幹細胞移植の前治療において必須の薬剤として位置付けられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載されているとおり、本剤の要望効能・効果及び用法・用量における有効性及び安全性は複数の臨床試験において評価され、本剤の使用は国内外の臨床ガイドラインにおいても支持されており、本剤の有用性は公知であると考えます。

また、国内において本剤の有無による無作為化比較試験は行われていないが、本剤を用いずに、プラセボを使用する臨床試験を行うことは、倫理的に実行不可能と考える。また、要望書での治療対象となる疾患は希少であるものが多く、その面からも、これらの疾患を対象とした臨床試験の実施は困難である。

なお、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において本剤が適応外使用されている報告もある。

したがって、本剤の有用性が示唆されていることから、本邦での効能・効果の変更にあたり、新たな臨床試験の実施の必要性は低いと考える。

5. 備考

<その他>

特記事項なし

6. 参考文献一覧

1. Kim H, Lee JH, Joo YD et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* (2012) 91:1459–1469
2. Patriarca F, Masciulli A, Bacigalupo A et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2019) 932-940
3. Tanaka T, Nakamae H, Ito A et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 928.e1 928.e7
4. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT et al. *Williams Hematology*, 9th Edition Mc Graw Hill
5. Greer JP, Arber DA, Appelbaum FR. *Wintrobe's Clinical Hematology* 14th Edition