（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

<table>
<tr><td>会社名</td><td colspan="2">サノフィ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="5">要望された医薬品</td><td>要望番号</td><td>IV－145</td></tr>
<tr><td>成　分　名
（一般名）</td><td>フルダラビンリン酸エステル</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td>フルダラ静注用 50mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">未承認薬･適応外薬の分類
（必ずいずれかをチェックする。）</td><td>☐ 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〕
☐ あり　　☐ なし</td></tr>
<tr><td>☑ 適応外薬</td></tr>
<tr><td rowspan="4">要望内容</td><td>効能・効果
（要望された効能･効果について記載する。）</td><td>同種造血幹細胞移植の前治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（要望された用法･用量について記載する。）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">備　　考</td><td>（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>■小児に関する要望
（該当する場合はチェックする。）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">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。）</td><td></td></tr>
<tr><td>現在の国内の開発状況</td><td colspan="2">□現在開発中
〔 □治験実施中　　□承認審査中 〕

■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）</td></tr>
<tr><td>企業としての開発の意思</td><td colspan="2">□あり　　■なし

（開発が困難とする場合、その特段の理由）
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。</td></tr>
</table>

「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。）	１．適応疾病の重篤性 ■ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □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 （上記に分類した根拠） 造血幹細胞移植の対象となる疾患は通常の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、さらに再生不良性貧血(含む小児不応性貧血)、小児科領域における先天免疫不全、遺伝性造血不全症候群および先天代謝異常があり、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（致死的な疾患）であるため、上記に該当する。 ２．医療上の有用性 □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 （上記に分類した根拠） 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。 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、急性リンパ性白血病、再生不良性貧血(含む小児不応性貧血)、小児科領域における先天免疫不全、遺伝性造血不全症候群および先天代謝異常など、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。

備考	

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）

<table>
<tr><td>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。）</td><td>□米国　□英国　□独国　□仏国　□加国　□豪州

〔欧米等6か国での承認内容〕
<table><tr><td></td><td>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td><td></td></tr><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></table></td></tr>
<tr><td>欧米等6か国での標準的</td><td>□米国　□英国　□独国　□仏国　□加国　□豪州</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="19">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。）</td><td colspan="3">〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</td></tr>
<tr><td></td><td 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）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">米国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="6">英国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">独国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量（または用法・用量に関</td><td></td></tr>
</table>

			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 AND child”で文献検索したところ2830 件が該当した（2024 年 7 月 2 日現在）。そのうち、”Randomized Controlled Trial”で filtering を行うと 11 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。

日本における小児領域においては，PubMed で“fludarabine AND transplantation AND conditioning AND child and Japan”を検索すると 80 件が抽出された。そこから”Clinical Trial”で filtering を行うと 6 件となった（2024 年 7 月 2 日現在）。」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は見出せなかった。

＜海外における臨床試験等＞

１）Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplantation (2024) 59:107 -116 (1)

本試験の目的は非悪性腫瘍疾患を有する小児に対する同種造血幹細胞移植の最適な前治療レジメンを検討することである。本試験は前向きランダム化第 2 相試験であり、busulfan と treosulfan 併用レジメンの移植前治療としての安全性、有効性を検討する目的で実施された。非悪性腫瘍疾患（原発性免疫不全症候群、先天性代謝異常、異常ヘモグロビン症、骨髄不全症候群）を有する小児に対して、fludarabine（30 mg/m² IV Days 6, 5, 4, 3, 2 before stem cell infusion）と intravenous (IV) busulfan (4.8 to 3.2 mg/kg/day)の併用療法、または fludarabine と IV treosulfan (10, 12, or 14 g/m^2/day)の併用療法が施行された。Thiotepa (2 × 5 mg/kg) は治験担当医師の判断によって適宜追加された。

主要評価項目は freedom from transplantation (treatment)-related mortality (freedom from TRM)とした。これは、Days -7 から+100 の間に発生した死亡として定義した。全体で 101 名（busulfan 50 名, treosulfan 51 名）が少なくとも 12 か月のフォローアップ期間をもって解析された.

Freedom from TRM は busulfan 群で 90.0% (95% CI: 78.2%, 96.7%)であり、treosulfan 群で 100.0% (95% CI: 93.0%, 100.0%)であった。副次評価項目（移植関連死）はそれぞれ 12.0% vs 3.9%であった。また全生存率は 88.0% vs 96.1%であった。

生着不全に関しては、treosulfan (11 名)の方が busulfan (2 名)より多かった。ただし、これらの患者は 1 名の busulfan 投与の患者を除き、いずれも引き続きの治療によって救援された。CTCAE Grade 3 の有害事象の発現は両群で同様であった。

＜日本における臨床試験等※＞

補足等なし

※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

補足等なし

（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＞

Principles and Practice of Pediatric Oncology には今回の要望に該当する記載はなかった。

補足等なし

＜日本における教科書等＞

補足等なし

（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＞

補足等なし

＜日本におけるガイドライン等＞

補足等なし

（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

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る。
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. Sykora KW, Beier R, Schulz A et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplantation (2024) 59:107 -116