

(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	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-50
	成分名 (一般名)	レノスチグラム (遺伝子組換え)
	販売名	ノイトロジン注 50 μ g, 同注 100 μ g, 同注 250 μ g
	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。)	再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法 (FLAG+IDR療法)
	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、シタラビン等の抗悪性腫瘍剤併用化学療法の開始前日より、G-CSF製剤としてレノグラスチム1回量5 μ g/kg またはフィルグラスチム1回量300 μ g/m ² を、皮下注または1時間の点滴静注にて併用化学療法終了日まで (通常5~6日間) 連日投与する。ただし、患者の状態により適宜増減する。
	備考	(特記事項等) 併用する抗悪性腫瘍剤は、フルダラビン (販売名:フルダラ)、シタラビン (販売名:キロサイドN注)、イダルビシン (販売名:イダマイシン注)。ただし、イダルビシンはミトキサントロン (販売名:ノバントロン注)等に代替可能である。

		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)		成人：約 500 人/年 小児：約 70 人/年 <推定方法> 要望書において日本血液学会および日本小児血液・がん学会が提示されているように、最新がん統計からの罹患者数から対象患者は成人で約 500 人/年、小児で 70 例/年との推定で異論はない。現状の FLAG 療法の使用実態を Medical Data Vision (MDV) analyzer にて下記条件で検索した結果を示す。 期間：2016 年 12 月-2017 年 11 月 (12 か月) 疾患：急性骨髄性白血病 (AML) 治療：[レノグラスチム or フィルグラスチム] and フルダラビン and シタラビン 結果：0-19 歳 AML 226 名中で上記治療と推定されるのが 4 例 20 歳以上 AML 5,427 例中で上記治療と推定されるのが 24 例 MDV は DPC 施設の 45%をカバーしている診療データベースであり、上記の結果から現状 FLAG 様治療が実施されているのは小児 約 9 例/年、成人 約 53 例/年程度と推定する。 以上より両学会が推定されている対象患者数は最大患者数と考える。
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)

企業としての開発の意思

あり

なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

今回ご要望いただいた投与方法については、欧米のガイドラインにおいて、急性骨髄性白血病（以下 AML）の寛解導入療法完了後、有意な残存芽球が認められる場合、又は寛解導入が不成功と診断された患者への救援療法として記載されており、治療選択肢の一つとされているが、国内のガイドラインへ同様の記載はなされていない。

この背景として、AML 患者に本剤を投与する際には、本剤が骨髄中及び末梢血液中の芽球を増加させる可能性があるため、国内の添付文書において、禁忌としている。また、同理由により、欧米等 6ヶ国においても未承認であり、本邦と同様に添付文書において、投与は推奨されていない。このため、限られた症例に対して救援療法として記載されていると考えられる。

これらの状況を踏まえ、国内においても、投与対象例数が非常に限られること、及び安全性の観点から、臨床試験の実施は困難であり、弊社としては本投与方法に関する開発の意思はない。

「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

（上記に分類した根拠）

要望書の「希少疾病用医薬品の該当性」に記載いただいたとおり、対象患者である再発・難治性急性骨髄性白血病は、初回治療により長期寛解が維持できない患者であり、最新がん統計*によると白血病の5年対生存率は男性37.8%、女性41.5%とされ、生命に重大な影響がある疾患と考えられる。

*：要望書6.参考文献1) がん情報サービス. がん登録・統計. (2017年12月8日更新)

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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

国内においてAMLを効能・効果として承認された医薬品（抗悪性腫瘍剤）を用いた化学療法及び分化誘導療法等に加え、造血幹細胞移植等の外科的な治療が実施されている。

骨髄性白血病患者に本剤を投与する際には、本剤が白血病細胞（芽球）を増加させる可能性があるため、現行の添付文書において、「骨髄中の芽球が十分減少していない及び末梢血液中に芽球の認められる患者」への投与は禁忌としている。また、同理由により、欧米等6ヶ国においても未承認であり、本邦と同様に添付文書において投与は推奨していない。

これらの背景により、欧米のガイドラインにおいて、今回ご要望いただいたフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法（FLAG+IDR療法）は、AMLの寛解導入療法完了後、有意な残存芽球が認められる場合、又は寛解導入が不成功と診断された患者への救援療法として記載されていると考えられる。一方、国内のガイドラインには、記載されていない。

以上の理由により、医療上の有用性に係る判断基準ア～ウのいずれにも該当しないと判断している。

備考	該当なし
----	------

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：

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]	
	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)	該当なし (未上市)
	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	化学療法剤との同時併用は未承認
	備考	保険償還は認められていない。
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	要望内容は未承認
	備考	保険償還や特別な保険は必要とされていない。
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	未承認かつ投与を推奨されていない。
	備考	保険償還されていない。
加国	販売名 (企業名)	該当なし (未上市)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	未承認
	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)	<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]	
	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)	

<p>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。）</p>	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	
		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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

今般ご要望いただいた「再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法」における対象疾患については、既に承認された効能・効果「がん化学療法による好中球減少症」に対する用法・用量の一つである「急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病」に含まれていると考える。一方、投与方法については、添付文書の【禁忌】に記載している「骨髄中の芽球が十分に減少していない骨髄性白血病患者及び末梢血液中に芽球の認められる骨髄性白血病患者 [芽球が増加することがある]」に該当しており、

安全性の観点から、限られた症例に対して救援療法として用いることについても、企業としては推奨できない。

<要望用法・用量について>

今回ご要望いただいた「レノグラスチム 1 回量 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ または 1 回量 $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下注 または 1 時間の点滴静注にて併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日投与する。」について、当該対象疾患における現行の承認用量・用法は「静脈内投与（点滴静注を含む） $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1 日 1 回、出欠傾向等の問題がない場合：皮下投与 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1 日 1 回」であるため、皮下注 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1 日 1 回投与が承認の範囲外と考える。また、化学療法との同時併用については、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意「(3) 3) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること」に抵触すると考える。このため、前項と同様に、安全性の観点から、がん化学療法の開始前及び同時併用については、企業としては推奨できない。

<臨床的位置づけについて>

今回ご要望いただいた「再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビン等を含む抗悪性腫瘍剤との併用療法（FLAG+IDR 療法）」は、欧米のガイドラインにおいて、AML の寛解導入療法完了後、有意な残存芽球が認められる、又は寛解導入が不成功と診断された患者への救援療法として記載されている。一方、国内のガイドラインには記載されていない。

その背景として、本剤の AML 症例への投与は、その作用機序から芽球を増加させる可能性があり、国内外の添付文書では、禁忌/Special warning and precautions に記載し、投与を推奨していない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

3 (6) 項に記載しましたとおり、ご要望いただいた内容については、寛解導入療法完了後の無効例に対する救援療法として欧米のガイドラインに記載されており、限られた患者への投与がなされていること、また、国内ではガイドラインに記載されておらず、対象患者が非常に限られることが想定される。また、企業としても推奨できない投与方法であり、国内で用法・用量の一部変更承認申請、及び添付文書の禁忌・使用上の注意を削除又は変更するエビデンスを得るための臨床試験の実施は困難であると考えます。

5. 備考

<その他>
特記なし

6. 参考文献一覧

1)