

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-53
	成分名 (一般名)	遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (フィルグラスチム (遺伝子組換え))
	販売名	グラン <sup>®</sup> 注射液 75 グラン <sup>®</sup> 注射液 150 グラン <sup>®</sup> 注射液 M300 グラン <sup>®</sup> シリンジ 75 グラン <sup>®</sup> シリンジ 150 グラン <sup>®</sup> シリンジ M300
	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 checked="" type="checkbox"/> なし
要望内容		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	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 製剤としてフィルグラスチム 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。 ただし、患者の状態により適宜増減する。

	備 考	(特記事項等)
		<p>■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>成人約 <u>1,500 人/年</u>、小児約 <u>70 人/年</u>  &lt;推定方法&gt;  —成人—  がんの統計 2016<sup>1)</sup>によると日本における白血病の 2016 年の年間罹患予測は 14200 人と見込まれている。日本における白血病の病型ごと、年齢ごとの患者数については疫学データが乏しいため、小島らの白血病の疫学に関するレビュー<sup>2)</sup>に基づき下記のとおり割合を想定し、患者数を推定した。新規白血病患者のうち、約 40%が急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) と想定されるため、AML 罹患数は 5680 人。うち治療体系が異なる急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) が 5~10%、小児 AML が 150~200 人と想定され、これらを除くと 4900~5200 人となる。また、本治療のような強力な化学療法は高齢者に適応困難と想定され<sup>34)</sup>、成人 AML の診断時年齢中央値が 65 歳であることから約半数が高齢者と想定すると、若年成人 AML は 2400~2600 人となる。現在の標準とされる一次治療での無再発生存率が約 40%<sup>3)</sup>であり、残り約 60%の 1400~1600 人、約 1500 人が再発・難治 AML として、再寛解導入療法を含む救援療法が必要となると推定した。しかし、若年であっても全身状態不良等の理由で本治療のような強力な化学療法の適応とならない患者も多く存在するため、実際の対象患者数は更に少ないと想定される。</p> <p>—小児—  日本小児血液・がん学会疾患登録<sup>4)</sup>に 2013 年~2015 年に登録された小児 AML の総患者数は 504 人であり、平均年間 168 人となる。また、国内臨床試験の結果では、寛解導入不能が 5.4%、再発が 32.2%であったことから<sup>5)</sup>、これらを合わせ約 40%が小児の再発・難治 AML に該当すると考えられるため、対象患者数は約 70 人と推定した。</p>

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <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) </p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)  要望用法・用量は海外においても未承認であり、本邦で開発する場合、日本人成人・小児に対する本剤及び併用する薬剤の至適用量設定、有効性、安全性を検証する臨床試験が必要と考えられる。しかし、投与対象患者が少数であり、これらの検証試験を実施することは症例集積の観点から困難と考える。 </p>
<p>(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>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</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（致命的な疾患）  <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  <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  AML は致命的疾患であり、生命に重大な影響があると考えられるため、アに分類した。 </p> <p> 2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/>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  <input type="checkbox"/>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  <input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  国内外の臨床試験、症例報告、総説において有効性・安全性について言及されており、使用されている実態もあると考えられるが、国内外の診療ガイドライン・教科書等においては治療選択肢の一つとしての記載にとどまっており、現時点で臨床的位置付けは明確ではないと考えられるため、エに分類した。 </p>

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

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)	Neupogen® (Amgen Inc.) <sup>6)</sup>
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。
	英国	販売名 (企業名)	Neupogen® (Amgen Ltd.) <sup>7)</sup>
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。
	独国	販売名 (企業名)	Neupogen® (Amgen GmbH) <sup>8)</sup>
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。
	仏国	販売名 (企業名)	Neupogen® (Amgen Europe BV) <sup>9)</sup>
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。
	加国	販売名 (企業名)	Neupogen® (Amgen Canada Inc.) <sup>10)</sup>
効能・効果			
用法・用量			
備考		FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。	
豪国	販売名 (企業名)	Neupogen® (Amgen Australia Pty Ltd) <sup>11)</sup>	
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	FLAG 療法での効能・効果、用法・用量に関する承認事項は確認できない。
<p>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。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
		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	NCCN Guidelines version 3. 2017 Acute Myeloid Leukemia (AML)については、要望書の記載のとおり。 <NCCN2017 骨髄増殖因子ガイドライン> NCCN Guidelines version 2. 2017 Myeloid Growth Factors <sup>12)</sup>
		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	<NCCN2017 骨髄増殖因子ガイドライン> 再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤との併用に関する記載はない。
	英国	ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドラインについては、要望書の記載のとおり。また、British Committee for Standards in Haematology が作成したガイドラインに FLAG 療法の記載がある。 Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults <sup>13)</sup>
		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	再発 AML の項に、抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤の併用は抗悪性腫瘍剤の感受性を増強する <sup>14)</sup> 、また、FLAG 療法は生存率を改善した <sup>15), 16)</sup> との記載がある。
独国	ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017 ELN ガイドラインについては、要望書の記載のとおり。
	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	G-CSF プライミングの有用性は確立していないことが記載されている。
	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	<カナダ高齢 AML 診療ガイドライン> Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus

		guidelines. <sup>17)</sup> <カナダ支持療法に関するガイドライン> Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer <sup>18)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	記載なし
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<カナダ高齢 AML 診療ガイドライン> アントラサイクリン系抗腫瘍薬の禁忌患者に対して、FLAG 療法（フルダラビン、シタラビンおよびフィルグラスチム）が選択肢として記載されている。 <カナダ支持療法に関するガイドライン>急性白血病の項目に、G-CSF と抗悪性腫瘍剤との併用に関する有用性を示唆する論文 <sup>19)</sup> が引用されている。
豪州	ガイドライン名	成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドラインについては、要望書の記載のとおり。
	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) 海外文献

MEDLINE より、学会要望書に記載された検索方法（「fludarabine」、「AML」、「therapy」、「clinical trial」、「FLAG」又は「FLAG-Ida」）にて2018年2月6日時点で抽出した32件について調査した。要望書記載のすべての文献は抽出されなかったため、MEDLINE より「G-CSF・G-CSF・granulocyte colony-stimulating factor・Filgrastim・Lenograstim」、「acute myelogenous leukemia・AML・acute myeloid leukemia・acute leukemia」、「Fludarabine・Cytarabine・FLAG」にて2018年1月22日時点で抽出した175件についても調査した。

##### 2) 国内文献

医中誌及び JMEDPlus データベースより、「G-CSF・G-CSF・顆粒球コロニー形成刺激因子・フィルグラスチム・レノグラスチム」、「急性骨髄性白血病・AML・急性白血病」、「フルダラビン・シタラビン・FLAG」にて2018年1月22日時点で抽出した211件について調査した。

上記1)及び2)の報告の中から、要望書記載の文献13件（以下の<海外における臨床試験等>の1)~12)、<日本における臨床試験等>の2))、及び初発AML対象ではあるがG-CSFの有無でFLAG及びFLAG-Ida療法を評価した前向き試験として文献2件（以下の<海外における臨床試験等>の13)、14))を得た。上記に要望書記載の学会報告1件（以下の<日本における臨床試験等>の1))を含め、計16件を選択した。

<海外における臨床試験等>

##### 1) Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia.<sup>20)</sup>

要望書の記載のとおり

##### 2) Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia.<sup>21)</sup>

要望書の記載のとおり

##### 3) A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation.<sup>22)</sup>

要望書の記載のとおり

- 4) Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML.<sup>23)</sup>

要望書の記載のとおり

- 5) TMito-FLAG with Ara-C as bolus versus continuous infusion in recurrent or refractory AML--long-term results of a prospective randomized intergroup study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) and the Study Alliance Leukemia (SAL).<sup>24)</sup>

要望書の記載のとおり

- 6) Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study.<sup>25)</sup>

要望書には、「G-CSF 製剤は、1 日 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を前日から 5 日間の治療の間併用した。」と記載されているが、使用されている G-CSF 製剤は lenograstim であり、より正確には「プライミングの目的では G-CSF 製剤 (lenograstim) は、1 日 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  を化学療法開始同日から 5 日間の治療の間併用した。さらに、骨髄低形成 (Day14 以降も骨髄芽球が 5%未満の場合と定義) の場合は、好中球数が 1000/ $\mu\text{L}$  を超えるまで、G-CSF 250  $\mu\text{g}/\text{day}$  を投与した。」である。その他、要望書の記載のとおり。

- 7) 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.<sup>26)</sup>

要望書の記載のとおり

- 8) Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia.<sup>27)</sup>

要望書の記載のとおり

- 9) Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report.<sup>28)</sup>

要望書の記載のとおり

- 10) Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia:

the hacettepe experience.<sup>29)</sup>

要望書の記載のとおり

11) FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapses acute myeloid leukemia pediatric patients.<sup>30)</sup>

要望書の記載のとおり

12) Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group.<sup>31)</sup>

要望書の記載のとおり

13) Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.<sup>32)</sup>

・試験目的：

化学療法（フルダラビン、シタラビン、イダルビシン（FAI療法））に全トランス型レチノイン酸（ATRA）及びG-CSFの両方、又はいずれか一方を加えることによってAML及びMDSでのCR又は生存率の改善を評価する。

・試験デザイン：

無作為化比較試験

・試験対象：

初発AML及び高リスクMDS

・症例数：

215名（初発AML 153名、高リスクMDS 62名）

・用法・用量：

フルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup>/日（day 1～4）、Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/日（day 1～4）、イダルビシン 12 g/m<sup>2</sup>/日（day 2～4）、G-CSF 200 µg/m<sup>2</sup>、ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/日（白血球数が10000/µL未満の場合はATRAを化学療法開始前々日から、G-CSFを化学療法開始前日から開始し、白血球数が10000/µL以上50000/µL以下の場合はATRA及びG-CSFをday 1から開始し、白血球数が50000/µLを超える場合はATRAをday 1から、G-CSFをday 2から開始する。ATRAは化学療法終了から3日間投与を継続し、G-CSFは好中球数が1000/µLを上回るまで投与する。）

・主要評価項目：

治療開始から6箇月時点でのCR及び生存割合

・試験フェーズ：

第2相

・有効性の結果：

CR率はFAIで40%（53名中21名）、FAI+G-CSFで55%（53名中29名）、FAI+ATRAで51%（55名中28名）、FAI+ATRA+G-CSFで59%（54名中32名）であり、各治療法のG-CSFの有無によるCR率の差を2×2表で比較したところ、P値は0.087であった。予後を考慮すると、G-CSFを追加することによってCR率は改善したが、その他の結果に対しては効果を示さなかった。

・安全性の結果：

治療開始から2週間で、FAI+ATRA又はFAI+ATRA+G-CSFでは109名中9名が、FAI又はFAI+G-CSFでは106名中3名が死亡した（ $p=0.084$ ）。

全例で重大な感染症（肺炎及び真菌感染症）は38%発生しており、すべての群で発現率は同様であった。他の毒性の発現率は低く、すべての群で同様であった。

14) Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor.<sup>33)</sup>

・試験目的：

初発AML、MDSに対するFLAG療法の安全性と有効性を評価する。

・試験デザイン：

非盲検、非対照試験

・試験対象：

初発AML、MDS

・症例数：

112名（初発AML 69名、MDS 43名）

・用法・用量：

フルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup>/日 静注（5日間）、Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/日 静注（5日間）、G-CSF 400 µg/m<sup>2</sup> 静脈内投与（化学療法剤投与前日からCR達成まで投与する。ただし、治療開始時の骨髄芽球が50000/µL以上の場合は化学療法剤投与前日より投与する。）

・主要評価項目：

記載なし

・試験フェーズ：

第2相

・有効性の結果

本試験の結果を過去の試験結果（フルダラビン+Ara-C（FA）、85名）と比較した。

年齢中央値はFLAGが64歳、FAが62歳であった。

CR率はFLAGで63%（112名中71名）、FAで53%（85名中45名）であ

り、両群に有意差はなかった ( $p = 0.14$ )。

生存に関して、FLAG では 112 名中 43 名が死亡した (観察期間中央値 21 週間)。一方、FA では 85 名中 59 名が死亡した (観察期間中央値 40 週間)。なお、両群の生存に有意差はなかった ( $p = 0.24$ )。

CR となった患者において、好中球数が  $1000/\mu\text{L}$  以上に回復するのに要した日数 (中央値) は、FLAG で 21 日に対して FA で 34 日であり、G-CSF は好中球数  $1000/\mu\text{L}$  以上への回復を有意に促進した ( $p < 0.0001$ )。

・安全性の結果

G-CSF による骨痛が 10% 発症したが、G-CSF は良好な忍容性を示した。感染症、発熱、死亡に関して FLAG と FA を比較したところ、感染症発症リスク、発熱リスク、死亡リスクいずれも両群で同程度であった。

<日本における臨床試験等\* >

- 1) Phase 2 study of FLAGM for relapsed and refractory acute myeloid leukemia : a report from the Japan adult leukemia study group.<sup>34)</sup>

要望書の記載のとおり

- 2) Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for children with relapsed AML.<sup>35)</sup>

要望書の記載のとおり

※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) Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia.<sup>36)</sup>

要望書には、「セカンドライン(初回治療後の救援療法すなわち二次治療)で用いると 34~70% の CR 率、生存期間中央値 7~16 ヶ月 が得られると報告されている。」と記載されているが、正しくは「セカンドライン(初回治療後の救援療法すなわち二次治療)で用いると 36~59% の CR 率が得られると報告されている。」である。その他、要望書の記載のとおり。

- 2) Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial.<sup>37)</sup>

要望書の記載内容に加え、有害事象の比較において 2 コース以降に差が認められ、FLAG-IDA の方が好中球と血小板の回復が有意に遅れたとの記載がある。

(When comparing FLAG-Ida with ADE, the most important differences were seen after course 2, when recovery of neutrophils and platelets were significantly delayed for FLAG-Ida patients (32 v 19 days for neutrophils to  $1.0 \times 10^9/\text{L}$ :  $P < .001$ , and 48 v 21 days for platelets to  $100 \times 10^9/\text{L}$ :  $P < .001$ ).).

### (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) Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> edition

成人に関して、PART VII Hematologic Malignancies、SECTION 2: THE ACUTE LEUKEMIA、75. ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ADULTS、THERAPY<sup>38)</sup>に本治療に関連する記載がある。

Remission Induction Therapy、Other Nucleoside Analogs の項 (p.1602) には以下のように記載されている。

#### 【概要】

フルダラビンは、シタラビンの白血病細胞への感受性増強作用から、G-CSFの併用の有無にかかわらず、多剤併用レジメンとして広く検討されている。

#### 【原文】

Fludarabine has been extensively studied in AML because of pre-clinical<sup>39)</sup> and clinical data demonstrating that its administration prior to ara-C sensitizes leukemic blasts to ara-C by enhancing ara-CTP formation.<sup>40)</sup> The observation that administration of G-CSF with fludarabine further enhanced this effect<sup>41)</sup> led to the design of a regimen consisting of fludarabine with high-dose cytarabine and G-CSF (FLAG).<sup>42)-44)</sup> Derivative regimens incorporating idarubicin with (FLAG-IDA)<sup>45),46)</sup> or without G-CSF (FLAI)<sup>47)</sup> are also active in AML.

しかし、Remission Induction Therapy、Hematopoietic Growth Factors の項 (p.1603) において、プライミング療法に関して以下のように記載されている。

#### 【概要】

増殖因子 priming は臨床的ベネフィットが一部の例外を除いて示されておらず、臨床試験以外では推奨されない。

#### 【原文】

There were also attempts to exploit the proliferative effect of myeloid growth factors on leukemia cells to recruit AML cells into S-phase in order to increase chemosensitivity to ara-C, an S-phase-specific agent. In these clinical trials, G-CSF or GM-CSF was administered prior to and/or during chemotherapy, so-called “growth factor priming.” These clinical trials have generally not demonstrated clinical benefit,<sup>48)-52)</sup> with some exceptions.<sup>53),54)</sup> One possible reason is that, although G-CSF administered to untreated AML patients prior to chemotherapy did increase the percentage of blasts in S-phase, this percentage remained low.<sup>55)</sup> Hematopoietic growth factor priming is not recommended, outside of clinical trials.<sup>56)</sup>

また、Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia 項 (p.1609) には以下のように、シタラビンに併用する薬剤の一つとしてフルダラビンが記載されて

いる。

**【概要】**

第二寛解導入療法に標準的レジメンは存在せず、シタラビン単独もしくはフルダラビンを含む他の薬剤との併用が行われてきた。高用量シタラビン単剤に比べ、アントラサイクリンとの併用は完全寛解率が高いが、2つの大規模無作為比較試験では、シタラビンに他剤を加えるベネフィットは示されなかった。

**【原文】**

To date, there is no standard regimen for induction of a second CR. Dose escalation and use of noncross-resistant regimens have been helpful in inducing second remissions. Cytarabine has been used in doses ranging from 500 mg/m<sup>2</sup> to 3 g/m<sup>2</sup> every 12 to 24 h for 3 to 6 days, alone or in combination with other agents, including anthracyclines, etoposide, clofarabine, fludarabine, gemtuzumab ozogamicin, irinotecan, L-asparaginase, mitoxantrone, and topotecan.<sup>57)-67)</sup> HiDAC alone resulted in a CR rate of 40%, compared to 56% in patients receiving HiDAC with an anthracycline,<sup>57)</sup> but two large randomized trials have not shown a benefit to adding a second agent to cytarabine.<sup>68),69)</sup>

小児に関して、PART VII Hematologic Malignancies、SECTION 2: THE ACUTE LEUKEMIA、77. ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN<sup>70)</sup>、THERAPY FOR PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DISEASE の項 (p.1645) に本治療に関連する記載がある。

**【概要】**

再発難治患者では通常は高用量シタラビンを含む治療が再寛解導入療法として実施され、フルダラビンを含む他の薬剤との併用療法で50~70%の寛解が得られる。FLAG-Ida 療法は高い寛解率とその持続期間が示されているが、毒性も課題である。

**【原文】**

Despite AML treatment intensification, recurrent and/or refractory disease remain the major causes of treatment failure. Re-induction regimens typically use high-dose cytarabine, even if prior therapy has included substantial cytarabine exposure. With the addition of agents such as mitoxantrone, etoposide, fludarabine, cladribine, or clofarabine to cytarabine, approximately 50% to 70% of patients with relapsed or refractory patients achieve CR, depending on the time of their relapse relative to their therapy.<sup>71)-76)</sup> There is evidence that the combination of fludarabine, idarubicin, and cytarabine (FLAG-Ida) has a high remission-induction rate, which may be of longer duration. However, the toxicity associated with this regimen is also substantial.<sup>74),76),77)</sup>

## 2) Williams Hematology 9<sup>th</sup> edition

PART X: Malignant Myeloid Diseases、Chapter 88: Acute Myelogenous Leukemia<sup>78)</sup>に本治療に関連する記載がある。

REMISSION-INDUCTION THERAPY、Cytotoxic Regimens、High-Dose versus Standard-Dose Cytarabine の項 (p.1396) には以下のように記載されている。

### 【概要】

若年者を対象とした一つの臨床試験で、FLAG-IDR レジメンは標準レジメンに比べ、高い寛解率を示し、再発率も低かった。

### 【原文】

A trial in younger patients with multiple arms; fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF (FLAG regimen) with idarubicin resulted in higher remission rate than did standard daunorubicin plus cytarabine with or without etoposide. Relapse rates were also less with the high-dose cytarabine induction (38 versus 55 percent).<sup>79)</sup>

REMISSION-INDUCTION THERAPY、Cytotoxic Regimens、Hematopoietic Cytokines to Enhance Chemotherapy の項 (p.1396) には以下のように記載されている。

### 【概要】

G-CSF 又は GM-CSF によって化学療法の感受性を上げることの臨床的ベネフィットは示されていない。シタラビンに追加する薬剤及び G-CSF 追加の有無を検討した結果、寛解率と全生存期間に差はなかったが、G-CSF 同時投与を受けた患者で再発率が低下した。GM-CSF では若年者で寛解率を上げたが全生存率には影響はなかった。このように一般的には増殖因子は化学療法の感受性増強に有用とは考えられない。しかし、高用量シタラビンとの寛解導入時の併用を支持する報告、低形成白血病対し G-CSF 単独での完全寛解が得られた報告がそれぞれ一つある。

### 【原文】

G-CSF and granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), when used in untreated leukemia, can increase the percentage of leukemic cells in the DNA synthetic phase, resulting in blast population expansion during short-term administration. This process could render the cells more sensitive to simultaneous chemotherapy, but clinical benefit from growth-factor priming has not been observed<sup>48),80)</sup> despite an increased ratio of intracellular cytosine arabinoside triphosphate to deoxycytidine-5'-triphosphate and enhanced cytarabine incorporation into the DNA of AML blasts.<sup>80)</sup> Remission rate or overall survival did not differ among adult patients who received cytarabine plus idarubicin or cytarabine plus amsacrine with or without G-CSF given concurrently, but relapse rate decreased in patients who received G-CSF.<sup>54)</sup> GM-CSF priming in younger patient group treated with timed-sequential therapy increased complete remission rates but did not impact

overall survival.<sup>52)</sup> Thus these growth factors are not generally considered useful as enhancers of chemotherapy. A study did, however, suggest that an treated with high-dose cytarabine during remission induction,<sup>81)</sup> and complete remissions have occurred in hypoplastic AML after G-CSF treatment without chemotherapy.<sup>82)</sup>

TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY PATIENTS、Chemotherapy の項 (p.1401) には以下のように記載されている。

【概要】

再発 AML で持続的な寛解が得られる標準的な化学療法はなく、これらの患者は可能な場合は臨床試験を考慮すべきである。

【原文】

No standard chemotherapy regimen provides a durable remission of AML patients who relapse (Table 88-7),<sup>83)-93)</sup> and all such patients should be considered for clinical trials if available.

Table 88-7. Examples of Chemotherapy Regimens Used for Relapsed or Refractory Patients

Regimen	No. of patients	Percent of Patients Entering a Complete Remission (Median Duration)	Year
Clofarabine 40 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5	163	35.2 (6.6 months)	2012
Cytarabine 1g/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5	163	17.8 (6.3 months)	2012
Clofarabine 25 mg/m <sup>2</sup> , IV, daily for 5 days Cytarabine 2g/m <sup>2</sup> , IV, daily for 5 days G-CSF 5 mcg/kg per day subcutaneously daily until ANC ≥2,000/μL	50	46 (9 omnths)	2011
Gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1 and 13 Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 2-4 Cytarabine 1.5 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 2-5	15	21 (27 weeks)	2003
Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 Cytarabine 500 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 Followed (at blood count recovery) by: Etoposide 200 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 Cytarabine 500 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3	66	36 (5 months)	2003
Cladribine 5 mg.m <sup>2</sup> , IV, days 1-5 Cytarabine 2 g/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5, 2 h after cladribine G-CSF 10 mcg/kg subcutaneously, each day, days 1-5	58	50 (29% disease-free at 1 year)	2003
Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5 Cytarabine 2 g/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5 Idarubicin 10 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 G-CSF 5 mcg/kg subcutaneously each day, up to 6 doses until neutrophil recovery	46	52 (13 months)	2003
Gemtuzumab ozogamicin 9 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1 and 15	43	9	2002
Mitoxantrone 4 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 Etoposide 40 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 Cytarabine 1 g/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3, ± valspodar (PSC-833)	37	32	1999
Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5 Cytarabine 2 g/m <sup>2</sup> , IV, days 1-5 ± Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> , IV, days 1-3 G-CSF 400 mcg/m <sup>2</sup> subcutaneously, daily until complete remission	85	66	1995

ANC, absolute neutrophil count; G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor

NOTE: The reader is advised to consult the original reference for details of chemotherapy regimen administration.

3) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition

SECTION 4: MANAGEMENT OF COMMON CANCERS OF CHILDHOOD、  
Chapter 20: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes<sup>94)</sup>、THE  
TREATMENT OF RELAPSED AND/OR REFRACTORY AML、Treatment of  
Relapsed AML の項 (p.533) に本治療に関連する記載がある。

【概要】

FLAG 療法に liposomal daunorubicin 追加の有無を検討した一つの無作為比較試験の結果、寛解率 64%、4 年全生存率 38% と他の試験と同様の成績であった。

【原文】

One of the few randomized studies of pediatric patients with relapse AML was reported comparing the FLAG (fludarabine, cytarabine, and G-CSF) regimen to FLAG plus liposomal daunorubicin (DNX).<sup>95)</sup> This intention-to-treat trial included 394 patients younger than 21 years of age with relapsed AML. The overall remission rate was 64%, and the 4-year OS was 38%, both in the range of other studies. The morphological CR rates were 69% for the FLAG/DNX and 59% for FLAG (p = 0.07), and no difference was observed in OS between the two groups. A post hoc analysis showed that patients with CBF AML had an 82% OS compared with a 58% OS for those who received FLAG (p = 0.04). Unfortunately, little information is provided comparing the postinduction therapy for the two groups and how that was controlled. Nevertheless, this study can be interpreted from a glass half-full or half-empty perspective. On the negative side, the overall results are not very different from previous reported data, and the addition of DNX to FLAG did not provide strong statistically different outcomes overall. On the positive side, the randomization of this large number of pediatric patients is a real achievement and provides the possibility for future studies to examine new agents with definitive statistical measures. The possible improved survival for patients with relapsed CBF AML treated with the FLAG/DNX is also a potentially important observation.

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (改訂第 4 版)<sup>96)</sup>

FLAG(-IDR)療法に関する記載はない。G-CSF を併用したプライミング療法については、III 臨床腫瘍学の実践、2.急性骨髄性白血病 (AML)、6.治療法、b. AML (APL 以外) の治療法の項 (p.530) で、その効果は確立していないと記載されている。

【原文】

更に、G-CSF を併用して白血病細胞を細胞周期に入れる、いわゆるプライミング療法についてもその効果は確立していない。

#### (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) NCCN ガイドライン

NCCN2017 及び ELN2017 の AML 診療ガイドラインについては、要望書の記載のとおりである。

NCCN2017 骨髄増殖因子ガイドライン<sup>12)</sup>では、再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤との併用に関する記載は無い。

##### 2) ASCO の診療ガイドライン

ASCO 白血球増殖因子の使用に関する診療ガイドライン 2015<sup>97)</sup>では、再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤との併用に関する記載はない。

##### 3) ESMO の診療ガイドライン

ESMO の成人 AML 診療ガイドライン<sup>98)</sup>では、抗悪性腫瘍剤の細胞傷害活性を増加させる目的で使用する G-CSF プライミングの有用性は確立していないと記載されている。

###### 【原文】

Haematopoietic growth factors are an optional adjunct to intensive induction chemotherapy; however, evidence on their role in reducing the incidence and/or the severity of infectious complications during bone marrow aplasia, and evidence on their putative benefit conferred through priming of leukaemic cells to increase sensitivity to cytostatic agents, is not convincing [II, C]

ESMO の造血因子ガイドライン<sup>99)</sup>では、再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤との併用に関する記載はない。

##### 4) NCI-PDQ<sup>®</sup>

NCI-PDQ<sup>®</sup> の AML 治療 (Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ<sup>®</sup>) -Health Professional Version)<sup>100)</sup>では、これまで抗悪性腫瘍剤と GM-CSF 製剤等の骨髄増殖因子との併用に関する臨床試験が実施されてきたが、有効性が認められなかったとする報告<sup>101),102)</sup>と、有効性が認められたとする報告<sup>103)</sup>があり、一貫したエビデンスは得られていないと記載されている。

###### 【原文】

The administration of GM-CSF or other myeloid growth factors before and during induction therapy, to augment the effects of cytotoxic therapy through the recruitment of leukemic blasts into cell cycle (growth factor priming), has been an area of active clinical research. Evidence from randomized studies of GM-CSF priming have come to opposite conclusions. A randomized study of GM-CSF priming during conventional induction and postremission therapy showed no difference in outcomes between

patients who received GM-CSF and those who did not receive growth factor priming.<sup>101),102)</sup> [Level of evidence: IiiA] In contrast, a similar randomized placebo-controlled study of GM-CSF priming in patients with AML aged 55 to 75 years showed improved disease-free survival (DFS) in the group receiving GM-CSF (median DFS for patients who achieved complete remission was 23 months vs. 11 months; 2-year DFS was 48% vs. 21%), with a trend towards improvement in overall survival (2-year survival was 39% vs. 27%, P = .082) for patients aged 55 to 64 years.<sup>103)</sup> [Level of evidence: IiiDii]

#### 5) EORTC ガイドライン

EORTC の G-CSF 使用に関するガイドライン<sup>104)</sup>では、再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤との併用に関する記載はない。

#### <日本におけるガイドライン等>

1) 日本血液学会、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版  
要望書の記載のとおり。

2) 日本癌治療学会、G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 ver.4  
(2017 年 4 月 3 日公開)

急性骨髄性白血病における寛解導入療法の直前および化学療法中の G-CSF 投与について、G-CSF による白血病細胞の細胞周期への誘導効果 (priming effect) は、有効性と安全性が確立していない。(推奨グレード C2)

3) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版

再発及び難治性 AML の予後改善を目的として、様々な薬剤やレジメンを用いた試験が行われているが、再寛解導入療法として確立した治療はまだない。現状として、再発小児 AML に対して、Ara-C とアントラサイクリン等を組み合わせた化学療法が行われている。諸外国においては、フルダラビン、Ara-C、G-CSF の 3 者併用療法 (FLAG) 及び、これにアントラサイクリンを加えた治療法の再寛解導入率は 58~78%と報告<sup>105),106)</sup>されており標準的治療となっている。

#### (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

本邦における FLAG 療法の臨床使用実態は不明である。フィルグラスチムの添付文書においては、「禁忌」として「骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者 [芽球が増加することがある]」、また「使用上の注意」には「(3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注

意 1) 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前 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。」と記載されていることから、再発・難治性 AML 患者に対する本剤のがん化学療法剤との併用投与は認められていない。一方で、学会発表等で、本邦における FLAG 療法の症例報告が複数報告されており、国内でも使用されている可能性がある<sup>107)-112)</sup>。

#### (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 >

本剤の効能・効果として、がん化学療法による好中球減少症（急性白血病（成人・小児））が適応となっている。

##### < 要望用法・用量について >

FLAG/FLAG-IDR 療法を適応とする場合には、要望書に記載のとおり、国内外論文より、本剤の用法・用量は既承認の範囲を超えることが想定される。日本人における症例報告もあるが、現段階では有用性を示す根拠に乏しく、当該用法・用量が妥当であるとは判断できない。

##### < 臨床的位置づけについて >

国内外の臨床試験報告、症例報告、総説において有効性・安全性について言及されており、使用されている実態もあると考えられるが、国内外の診療ガイドライン・教科書等においては治療選択肢の一つとしての記載にとどまっており、現時点では臨床的位置付けは明確ではないと判断する。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

成人・小児に対する本剤及び併用する薬剤の至適用量設定、有効性、安全性を検証する臨床試験が必要と考えられる。しかし、投与対象患者が少数であり、これらの検証試験を実施することは症例集積の観点から困難であると考えられる。

#### 5. 備考

< その他 >

#### 6. 参考文献一覧

- 1) がん情報サービス. がん登録・統計. がんの統計 '16. [Internet]. [cited 2018 Feb 7]. Available from: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/backnumber/2016\\_jp.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2016_jp.html).
- 2) 小島勇貴, 直江知樹. 白血病・悪性リンパ腫の疫学. 臨床と研究. 2013;90:1425-9.
- 3) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult

- patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117:2358-65.
- 4) 日本小児血液・がん学会. 疾患登録集計結果. 2015年登録症例. 疾患登録状況 (全体). [Internet]. [cited 2018 Feb 7]. Available from: [https://www.jspho.jp/disease\\_record.html](https://www.jspho.jp/disease_record.html).
  - 5) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4007-13.
  - 6) Neupogen<sup>®</sup> - filgrastim injection, solution. [package insert]. US: Amgen Inc.:2016
  - 7) Neupogen<sup>®</sup> - filgrastim injection, solution. [package insert]. UK: Amgen Ltd.:2018
  - 8) Neupogen<sup>®</sup> Injektionslösung Filgrastim. [package insert]. Deutschland: Amgen GmbH.:2014
  - 9) Neupogen<sup>®</sup>, solution injectable. [package insert]. PAYS-BAS: Amgen Europe BV.:2016
  - 10) Neupogen<sup>®</sup> - filgrastim Sterile Solution for Injection. [package insert]. Canada: Amgen Canada Inc.:2017
  - 11) Neupogen<sup>®</sup> (filgrastim). [package insert]. Australia: Amgen Australia Pty Ltd.:2017
  - 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloid\\_growth.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf).
  - 13) British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2006;135:450-74.
  - 14) Gandhi V, Kemena A, Keating MJ, et al. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma*. 1993;10:49-56.
  - 15) Estey E, Thall P, Andreeff M, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 1994;12:671-8.
  - 16) Jackson G, Taylor P, Smith GM, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in

- transformation. *Br J Haematol.* 2001;112:127-37.
- 17) Brandwein JM, Zhu N, Kumar R et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. *Am J Blood Res.* 2017;7(4):30-40.
  - 18) Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol.* 2008;15:9-23.
  - 19) Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:743-52.
  - 20) Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 1998;58:105-9.
  - 21) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;99:939-44.
  - 22) Jackson G, Taylor P, Smith GM, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol.* 2001;112:127-37.
  - 23) Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol.* 1999;78:418-25.
  - 24) Thiel A, Schetelig J, Pönisch W, et al. Mito-FLAG with Ara-C as bolus versus continuous infusion in recurrent or refractory AML--long-term results of a prospective randomized intergroup study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) and the Study Alliance Leukemia (SAL). *Ann Oncol.* 2015;26:1434-40.
  - 25) Kim H, Park JH, Lee JH, et al. Continuous infusion of intermediate-dose cytarabine and fludarabine with idarubicin for patients younger than 60 years with resistant acute myeloid leukemia: a prospective, multicenter phase II study. *Am J Hematol.* 2009;84:161-6.
  - 26) Fleischhack G, Hasan C, Graf N, et al. 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;102:647-55.
  - 27) Yalman N, Sarper N, Devecioglu O, 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;42:198-204.
- 28) Luczyński W, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit.* 2001;7:125-9.
- 29) 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;27:517-28.
- 30) Quarello P, Berger M, Rivetti E, et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:208-16.
- 31) 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;31:599-607.
- 32) Estey E, Thall P, Pierce S, et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 1999;93:2478-84.
- 33) Estey E, Thall P, Andreeff M, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 1994;12:671-8.
- 34) Miyawaki S, Hatsumi N, Yamauchi T, et al. Phase 2 study of FLAGM for relapsed or refractory acute myeloid leukemia : a report from the Japan adult leukemia study group. *Blood* 2009;114:437-8,abs1058.
- 35) Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int.* 2017;59:1046-52.
- 36) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J.* 2004;5(Suppl 1):S62-7.
- 37) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3360-8.
- 38) Emadi A, Baer MR. Chapter 75. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. editors. *Wintrobe's Clinical Hematology* 13<sup>th</sup> edition. LWW; 2013p. 1577-1615.
- 39) Gandhi V, Estey E, Keating MJ, et al. Biochemical modulation of

- arabinosylcytosine for therapy of leukemias. *Leuk Lymphoma*. 1993;10:109-14.
- 40) Gandhi V, Estey E, Keating MJ, et al. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol*. 1993;11:116-24.
- 41) Gandhi V, Estey E, Du M, et al. Modulation of the cellular metabolism of cytarabine and fludarabine by granulocyte-colony-stimulating factor during therapy of acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 1995;1:169-78.
- 42) Estey E, Thall P, Andreeff M, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 1994;12:671-8.
- 43) Nokes TJ, Johnson S, Harvey D, et al. FLAG is a useful regimen for poor prognosis adult myeloid leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1997;27:93-101.
- 44) Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, et al. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood*. 2004;103:2908-13.
- 45) de la Rubia J, Regadera A, Martin G, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res*. 2002;26:725-30.
- 46) Virchis A, Koh M, Rankin P, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2004;124:26-32.
- 47) Russo D, Malagola M, de Vivo A, et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol*. 2005;131:172-9.
- 48) Rowe JM, Neuberg D, FriedenberG W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004;103:479-85.
- 49) Lowenberg B, SuciU S, Archimbaud E, et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the leukemia cooperative group of european organisation for the research and treatment of cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology

- cooperative group. *Blood*. 1997;90:2952-61.
- 50) Thomas X, Fenaux P, Dombret H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA91 Trial). *Leukemia*. 1999;13:1214-20.
- 51) Amadori S, Suci S, Jehn U, et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood*. 2005;106:27-34.
- 52) Thomas X, Raffoux E, Botton S, et al. Effect of priming with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in younger adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a trial by the Acute Leukemia French Association (ALFA) group. *Leukemia*. 2007;21:453-61.
- 53) Witz F, Sadoun A, Perrin MC, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood*. 1998;91:2722-30.
- 54) Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349:743-52.
- 55) Baer MR, Bernstein SH, Brunetto VL, et al. Biological effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87:1484-94.
- 56) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-205.
- 57) Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, et al. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3:992-7.
- 58) Evans C, Winkelstein A, Rosenfeld CS, et al. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase therapy for poor-risk adult acute nonlymphocytic leukemia. A retrospective study. *Cancer*. 1990;65:2624-30.
- 59) Capizzi RL, Davis R, Powell B, et al. Synergy between high-dose cytarabine and asparaginase in the treatment of adults with refractory and relapsed acute myelogenous leukemia—a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1988;6:499-508.
- 60) Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, et al. Treatment of “poor risk” acute

- myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF (flag regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma*. 2001;40:295-303.
- 61) Tedeschi A, Montillo M, Strocchi E, et al. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59:771-9.
  - 62) Schimmer AD, Estey EH, Borthakur G, et al. Phase I/II trial of AEG35156 X-linked inhibitor of apoptosis protein antisense oligonucleotide combined with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or primary refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4741-6.
  - 63) Stone RM, Moser B, Sanford B, et al. High dose cytarabine plus gemtuzumab ozogamicin for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19902. *Leuk Res*. 2011;35:329-33.
  - 64) Prebet T, Etienne A, Devillier R, et al. Improved outcome of patients with low- and intermediate-risk cytogenetics acute myeloid leukemia (AML) in first relapse with gemtuzumab and cytarabine versus cytarabine: results of a retrospective comparative study. *Cancer*. 2011;117:974-81.
  - 65) Tse E, Leung AY, Sim J, et al. Clofarabine and high-dose cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2011;90:1277-81.
  - 66) Larson SM, Campbell NP, Huo D, et al. High dose cytarabine and mitoxantrone: an effective induction regimen for high-risk acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma*. 2012;53:445-50.
  - 67) Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Retrospective comparison of clofarabine versus fludarabine in combination with high dose cytarabine with or without granulocyte colony-stimulating factor as salvage therapies for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98:114-8.
  - 68) Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999;23:787-94.
  - 69) Vogler WR, McCarley DL, Stagg M, et al. A phase III trial of high-dose cytosine arabinoside with or without etoposide in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. A Southeastern Cancer Study Group trial. *Leukemia*. 1994;8:1847-53.
  - 70) Arceci RJ. Chapter 77. Acute Myelogenous Leukemia in Children. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. editors. *Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> edition*. LWW; 2013. p. 1637-1655.
  - 71) Leahey A, Kelly K, Rorke LB, et al. A phase I/II study of idarubicin (Ida) with

- continuous infusion fludarabine (F-ara-A) and cytarabine (ara-C) for refractory or recurrent pediatric acute myeloid leukemia (AML). *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19:304-8.
- 72) Martinelli G, Testoni N, Zuffa E, et al. FLANG (fludarabine + cytosine arabinoside + novantrone + G-CSF) induces partial remission in lymphoid blast transformation of Ph<sup>+</sup> chronic myelogenous leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 1996;22:173-6.
- 73) Thomas MB, Koller C, Yang Y, et al. Comparison of fludarabine-containing salvage chemotherapy regimens for relapsed/refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia.* 2003;17:990-3.
- 74) Fleischhack G, Graf N, Hasan C, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, high dosage cytarabine and G-CSF)—an effective therapy regimen in treatment of recurrent acute myelocytic leukemia in children and adolescents. Initial results of a pilot study. *Klin Padiatr.* 1996;208:229-35.
- 75) Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:1693-8.
- 76) Quarello P, Berger M, Rivetti E, et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:208-16.
- 77) Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;99:939-44.
- 78) Liesveld JL, Lichtman MA. Chapter 88: Acute Myelogenous Leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal J, et al. editors. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Education; 2015:p.1373-436.
- 79) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: Results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3360-8.
- 80) Ganser A, Heil G. Use of hematopoietic growth factors in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol.* 1997;4:191-5.
- 81) Pabst T, Vellenga E, van Putten W, et al. Favorable effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor in remission induction of acute myeloid leukemia restricted to dose escalation of cytarabine. *Blood.* 2012;119:5367-73.
- 82) Nimubona S, Grulois I, Bernard M, et al. Complete remission in hypoplastic acute myeloid leukemia induced by G-CSF without chemotherapy: report on three cases. *Leukemia.* 2002;16:1871-3.
- 83) Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma.*

- 2002;43:1715-27.
- 84) Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, et al. Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51:87-90.
  - 85) Revesz D, Chelghoum Y, Le QH, et al. Salvage by timed sequential chemotherapy in primary resistant acute myeloid leukemia: analysis of prognostic factors. *Ann Hematol.* 2003;82:684-90.
  - 86) Wrzesień-Kuś A, Robak T, Lech-Marańda E, et al. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia - a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur J Haematol.* 2003;71:155-62.
  - 87) Roboz GJ, Knovich MA, Bayer RL, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with poor-prognosis acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1951-5.
  - 88) Advani R, Saba HI, Tallman MS, et al. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia with combination chemotherapy plus the multidrug resistance modulator PSC 833 (Valspodar). *Blood.* 1999;93:787-95.
  - 89) Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;155:182-9.
  - 90) Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer.* 2008;113:2090-6.
  - 91) Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2492-9.
  - 92) Pastore D, Specchia G, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol.* 2003;82:231-5.
  - 93) Estey EH, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. High remission rate, short remission duration in patients with refractory anemia with excess blasts (RAEB) in transformation (RAEB-t) given acute myelogenous leukemia (AML)-type chemotherapy in combination with granulocyte-CSF (G-CSF). *Cytokines Mol Ther.* 1995;1:21-8.
  - 94) Arceci R, Meshinchi S. Chapter 20: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 7th edition. Wolters Kluwer: 2015:p.498-544.

- 95) Creutzig U, Berthold F, Boos J, et al. Improved treatment results in children with AML: results of study AML-BFM 93 [in German]. *Klin Padiatr.* 2001;213:175-85.
- 96) III 臨床腫瘍学の実践、2.急性骨髄性白血病（AML）. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学（改訂第4版）. 東京: 南江堂; 2015. p. 526-33.
- 97) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3199-212.
- 98) Fey MF, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 (Suppl 6):vi138-43.10) Crawford J, Caserta C, Roila F et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v248-51.
- 99) Crawford J, Caserta C, Roila F et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v248-51.
- 100) Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version-National Cancer Institute. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq#section/all>.
- 101) Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. GM-CSF multiple course priming and long-term administration in newly diagnosed AML: hematologic and therapeutic effects. [Abstract] *Blood* 84 (10 Suppl 1): A-95, 27a, 1994.
- 102) Löwenberg B, Boogaerts MA, Daenen SMGJ, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 1997;15:3496-506.
- 103) Witz F, Sadoun A, Perrin MC, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM).* *Blood.* 1998;91:2722-30.
- 104) Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
- 105) Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia.* 2010;24:1422-8.
- 106) 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;31:599-607.

- 107) 深野玲司, 野口磨依子, 児玉祐一, et al. 造血幹細胞移植後再発に対して FLAG±Ida 療法を施行した急性骨髄性白血病の 4 例. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 (合同開催: 第 11 回日本小児がん看護学会学術集会 / 共同開催: 第 18 回公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウム) プログラム・総会号. 2013;50:205.
- 108) 安藤久美子, 日野もえ子, 落合秀匡. et al. 造血幹細胞移植後に早期再発をきたした急性骨髄性白血病に対して FLAG 療法を行った 2 例. 第 52 回日本小児血液学会 (合同開催: 第 26 回日本小児がん学会 / 共同開催: 第 8 回日本小児がん看護学会・第 15 回財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウム) プログラム・総会号. 2010;47:434.
- 109) 渡辺温子, 田中竜平, 正田絵里子, et al. 再発・難治性白血病 4 例に対する IDA-FLAG 療法の効果および有効性. 第 51 回日本小児血液学会 (合同開催: 第 25 回日本小児がん学会 / 共同開催: 第 7 回日本小児がん看護学会・第 14 回財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウム) プログラム・総会号. 2009;46:429.
- 110) 山本創, 堀壽成, 岩田敦子, et al. 寛解導入不能に対し Gemtuzumab Ozogamicin + FLAG - IDA 療法が有効であった急性骨髄性白血病の 1 例. 第 50 回日本小児血液学会 (合同開催: 第 24 回日本小児がん学会 / 共同開催: 第 6 回日本小児がん看護学会・第 5 回血友病看護研究会・第 13 回財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウム) プログラム・総会号. 2008;45:301.
- 111) 佐々木伸也, 鳴海洋子, 工藤耕, et al. 自家骨髄移植後の髓外再発に対し、FLAG 療法が奏効した急性骨髄性白血病 (M2) のダウン症の 1 例. 臨床血液. 2004;45:1073.
- 112) 兵理絵, 河野知子, 田中正嗣, et al. Refractory/relapsed 急性白血病に対する FLAG 療法. 臨床血液. 2004;45:966.