

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	Ⅲ-③-19
	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 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	Fludarabine 1回量 30mg/m ² を30分以上かけて5日間点滴静脈内投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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	<u>新規診断小児急性骨髄性白血病：約180人 (年間)</u> <u>再発・難治性小児急性骨髄性白血病：約70人 (年間)</u> <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>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>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)</p> <p><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)</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) AML 委員会の全国調査 (2008 年 11 月、小児血液学会発表) で 2003 年 1 月～2006 年 12 月の 4 年間に FLAG 又は FLAG+/-アントラサイクリン製剤の治療を受けた小児の再発・難治性 AML は 27 例 (27 例/4 年、年間 6～7 例) であった。要望効能・効果及び用法・用量は海外においても未承認であるため、本邦で世界初の薬事承認を得ようとする場合には、日本人小児に対する至適用量設定 (フルダラビンリン酸エステルのみならず併用する他剤の至適用量設定も含む)、有効性、安全性を検討する臨床試験が必要であると考え、投与対象患者数がごく少数であるため、用法・用量設定、有効性・安全性の検証を目的とした治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。</p> <p>また、欧米で承認されていないため、本邦での承認申請の根拠となり得る海外データが乏しいことも開発困難と考える理由である。</p>
<p>「医療上の必要</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>AML は致命的疾患であり、小児がんの中では最も死亡率の高いがん種の 1 つであ</p>

<p>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>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 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</p> <p><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)</p> <p>欧州 BFM グループによる国際共同研究 (要望書の文献 6 : PDQ® 証拠レベル 1iiA) をはじめとする研究報告から、国内でも有用性が期待できると考える。</p> <p>しかしながら、要望効能・効果は海外でも未承認である。文献等では小児再発・難治性 AML に対する複数の治療レジメンが報告されている。例えば、Kaspers の総説 (要望書の文献 9) で小児再発 AML 患者多数例に使用された規定されたレジメンとして FLAG+/-liposomal daunorubicin のほかに、フルダラビンリン酸を含まない 2 つのレジメンが示されている。また、Patient Data Query の小児急性骨髄性白血病とその他の骨髄性悪性疾患の治療の項には次の記載がある。「再発 AML の小児を寛解に誘導するために用いて成功を取めているレジメンには、ミトキサントロン [3]、フルダラビン + イダルビシン [8] [9] [10]、L-アスパラギナーゼ [11]、エトポシド、およびクロファラビン + エトポシドといった他の薬剤と併用投与される高用量シタラビンが含まれている場合が多い。クロファラビンで構成されたレジメンも使用されている [12] [13] [14] [証拠レベル : 2Div] ; 2-クロロアデノシンのレジメンも同様である。」</p> <p>以上より、フルダラビンリン酸エステルをシタラビンとアントラサイクリン系薬剤と併用する化学療法が、欧米で小児再発・難治性 AML の標準的療法に位置づけられているとは言い難いため、エに分類した。</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

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチ</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>
----------------------------------	---

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	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 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	
	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>

<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>

欧州 BFM グループによる国際共同研究（要望書の文献 6：PDQ® 証拠レベル 1iiA）をはじめとする研究報告から、国内でも有用性が期待できると考える。しかしながら、要望効能・効果は海外でも未承認であり、小児に対する有効性及び安全性について十分に検証されてはいないため、本邦において適切かどうかは判断できない。

<要望用法・用量について>

本邦のフルダラビンリン酸エステルについては、同種造血幹細胞移植の前治療として、1日量 30mg/m²を6日間連日点滴静注（約30分）の用法・用量が承認されているが、小児に対する使用経験は限られている。

再発・難治性小児 AML 患者の治療において、他の抗癌剤と併用する際のフルダラビンリン酸エステルの用法・用量設定を検討したデータがないため、妥当であるかについては言及できない。

<臨床的位置づけについて>

文献報告より、フルダラビンリン酸エステルが国際的な標準療法のひとつに含まれる可能性はあると推察するが、現時点においては臨床的位置付けが明確でないと考える。要望書にコメントのあった global な枠組みでの小児 AML に対する新規薬剤開発への参加については、医師主導治験の制度等を利用可能と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) AML 委員会の全国調査 (2008 年 11 月、小児血液学会発表) で 2003 年 1 月～2006 年 12 月の 4 年間に FLAG 又は FLAG+/-アントラサイクリン製剤の治療を受けた小児の再発・難治性 AML は 27 例 (27 例/4 年、年間 6～7 例) であった。

要望効能・効果及び用法・用量は海外においても未承認であるため、本邦で世界初の薬事承認を得ようとする場合には、日本人小児に対する至適用量設定 (フルダラビンリン酸エステルのみならず併用する他剤の至適用量設定も含む)、有効性・安全性の検討をする必要があると考えるが、投与対象患者数が極めて少数であることから、用法・用量設定、有効性・安全性の検証を目的とした治験を実施することは症例集積の観点から困難であるとする。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧