

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名： 日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
	成分名 (一般名)	和名：フルダラビンリン酸エステル 英文名：Fludarabine Phosphate
	販売名	フルダラ 静注用 50mg
	会社名	製造・販売： サノフィ株式会社
	国内関連学会	1) 日本小児血液・がん学会 2) 日本造血細胞腫瘍学会 (選定理由) 両学会とも今回要望する適応疾患患者を治療/研究/調査対象としている
	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	成人の再発・難治性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 (要望する用法・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 <sup>2</sup> (体表面積) を 5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) 併用する抗悪性腫瘍剤は、シタラビン(販売名：キロサイド N 注)、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)、イダルビシン(販売名：イダマイシン注)、ミトキサントロン(販売名：ノバントロン注)等である。  <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>約 500 人/年          &lt;推定方法&gt;          最新がん統計によれば、日本における年間の白血病罹患数(2012 年)は、12,209 人、2016 年の罹患予測では、14,200 人と僅かな増加が見込まれる。新規白血病患者のうち、約 5 割が急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML)とされ、その約 8 割が成人(16 歳以上)であることから、年間の新規成人 AML は 4800 人~5600 人と推定される。標準的な寛解導入療法・寛解後療法の初回治療が成功し長期寛解を維持できる患者は約 4 割、残り 6 割(2880 人~3360 人)は再発・難治性 AML として、再寛解導入療法を含む救済療法が必要となる。救済療法は、5~7 種類ほど挙げられるが、フルダラビンを含む併用療法は、強力な治療法が可能な患者が適応となるため、対象患者は約 500 人/年と推定した。</p>
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>I.効能・効果</p> <p>①貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病</p> <p>②再発又は難治性の下記疾患          低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫          マントル細胞リンパ腫</p> <p>③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</p> <p>II.用法・用量</p> <p>①および②に対する用法・用量          通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 20mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 5 日間連日点滴静注 (約 30 分) し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投薬を繰り返す。          なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>③に対する用法・用法          フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30mg/m<sup>2</sup> (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。</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)</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          (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>再発・難治性 AML は、治療抵抗性の白血病細胞(芽球)が増生し、正常造血の著しい障害と白血病細胞の臓器浸潤を来し、感染症・出血傾向・臓器障害を呈して急速に致命的転帰を取る。標準的な治療法は未確立であり、より有効な治療法の開発が望まれる。</p>

<p>し、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。</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 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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出来ると考えられる。 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>米国-National Comprehensive Cancer Network(NCCN)の AML 診療ガイドライン ver3.2017 年版<sup>2)</sup>、および欧州-European LeukemiaNet(ELN)の AML 診療ガイドライン 2017 年(2017ELN)<sup>3)</sup>では、フルダラビン+シタラビン+G-CSF 土イダルビシン療法(FLAG-Ida)が、強力な治療法が適応となる再発・難治性 AML の推奨治療法の 1 つに挙げられ、FLAG 療法は、中国・韓国・インドなどアジアの地域を含めて多くの国々で用いられている。</p> <p>国内においては、フルダラビンはリンパ系腫瘍および同種造血細胞移植療法で広く用いられており、治療実績は蓄積されている。再発・難治性 AML に対しては後述する Japan Adult Study Group (JALSG-日本成人白血病共同研究グループ)により、フルダラビン+シタラビン+G-CSF+ミトキサントロン併用療法第 II 相試験が行われ<sup>4)</sup>、高い有効性が報告されている。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p> <p>国内の使用実態調査等は、日本血液学会等を通じて収集可能である。</p>
<p>備考</p>	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す</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> <table border="1" data-bbox="403 1850 1374 2038"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="403 1850 1374 1899">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1899 507 1948">米国</td> <td data-bbox="507 1899 762 1948">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1899 1374 1948">Fludara</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1948 762 1998">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1948 1374 1998">再発・難治性急性白血病の承認なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1998 762 2038">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1998 1374 2038"></td> </tr> </table>	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)	Fludara		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし		用法・用量	
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)	Fludara											
	効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし											
	用法・用量												

る。)		備考	Off-label で初発および再発・難治性急性骨髄性白血病で用いられている。	
	英国	販売名（企業名）	Fludara	
		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし	
		用法・用量		
		備考	Off-label で初発および再発・難治性急性骨髄性白血病で用いられている。	
	独国	販売名（企業名）	Fludara	
		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし	
		用法・用量		
		備考	Off-label で初発および再発・難治性急性骨髄性白血病で用いられている。	
	仏国	販売名（企業名）	Fludara	
		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし	
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	Fludara	
		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし	
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	Fludara	
		効能・効果	再発・難治性急性白血病の承認なし	
		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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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	NCCN Guidelines Version 3.2017 Acute Myeloid Leukemia(AML) <sup>2)</sup>	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Relapsed/Refractory AML(再発/難治性急性骨髄性白血病)</u> に対する fludariabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG regimen) with or without idarubicin(フルダラビン、シタラビン、G-CSF-FLAG 療法±イダルビシン).	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		<u>Fludariabine: 30 mg/m<sup>2</sup>/d over 30 min</u> および Cytarabine=ara-C :2 g/m <sup>2</sup> /d over 4 h を5日間連日静注と、G-CSF :300 μg/m <sup>2</sup> を化学療法前日より化学療法後1日連日皮下注、イダルビシン 10 mg/m <sup>2</sup> を第1,2,3日静注(Parkerらの論文(後述)に		

			基づく用量であり、NCCN では用量の明記なし).
		ガイドラインの根拠論文	<p>・ 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;58:105-109. (NCCN 参考文献番号 288/本要望書参考文献番号 5)</p> <p>・ 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;99:939-944. (NCCN 参考文献番号 289/本要望書参考文献番号 6)</p>
		備考	
英国	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	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Relapsed/Refractory AML(再発/難治性急性骨髄性白血病)に対する fludariabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG regimen) with or without idarubicin(フルダラビン、シタラビン、G-CSF-FLAG 療法+イダルビシン). Idarubicin は mitoxantrone(ミトザントロン) あるいは amsacrine(本邦未承認)に代替可能.	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p><u>Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV(静注), d2-6(第 2-6 日/5 日投与); cytarabine 1500-2000 mg/m<sup>2</sup> IV (静注)over 3 h (3 時間以上かけて) , starting 4 h after fludarabine infusion(フルダラビン投与後 4 時間から開始), d2-6(第 2-6 日/5 日投与); idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> IV(静注), d2-4(第 2-4 日/3 日投与); G-CSF 5 μg/kg, SC(皮下注), d1-5 (第 1 日から 5 日) ; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count 500/uL(第 7 日以降末梢 WBC 数が 500/μL 以上に回復するまで投与).</u></p> <p>Consider dose reduction in patients &gt; 60 y (60 歳以上の患者では次のように減量を考慮) :</p> <p><u>fludarabine 20 mg/m<sup>2</sup>; cytarabine 500-1000 mg/m<sup>2</sup>; idarubicin 8 mg/m<sup>2</sup>.</u></p>	
	ガイドラインの根拠論文	Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults :2017 ELN	

		recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424-447(文献番号 <sup>3)</sup> ).
	備考	治療薬の投与方法は NCCN ガイドラインと同様に Parker らの論文に準じている。
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
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
	ガイドラインの根拠論文	英国と同様
	備考	英国と同様
仏国	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
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
	ガイドラインの根拠論文	英国と同様
	備考	英国と同様
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 (または効能・効果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	成人 AML の診療に対する 2017 ELN ガイドライン

	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
	ガイドラインの根拠論文	英国と同様
	備考	英国と同様

### 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) PubMedにて下記の検索式を用いて検索したところ、それぞれ記載の件数であった。この他に知られている報告を含めて、成人の再発・難治性AML(一部初発・高リスクAML)を対象とした臨床試験等6件を選択した。

“fludarabine” , “AML” , “therapy” で “clinical trial” に絞る: 139件

上記を “FLAG” or “FLAG-Ida” で絞る: 35件

<海外における臨床試験等>

1) 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; 58:105-109(文献番号5).

イタリア(伊国)からの探索的臨床試験の報告。38人の再発・難治性AML[年齢中央値41歳(11~70歳)、初回治療抵抗性(難治性)が16人、再発が22人]に対してFLAG療法が施行された。FLAGレジメンはフルダラビン(FLD) 30mg/m<sup>2</sup>/日・5日間連日・30分以上で静注、FLD投与後3.5時間後からシタラビン(Ara-C) 2g/m<sup>2</sup>/日・5日間・4時間で点滴静注、G-CSF(フィルグラスチムあるいはレノグラスチム) 5 µg/kg/日・皮下注を化学療法の24時間前から末梢血WBCが500/µL以上に回復するまで投与された。全体で38人中21人(55.3%)に完全寛解(complete remission: CR)[難治性AML16人中7人(43.7%)、再発AML22人中14人(63.6%)]が得られた。4人(10%)が寛解導入中に死亡(2人は真菌感染症、2人は出血)した。全例で深い骨髄抑制を認めたが、好中球回復(>500 µL)は21日(中央値)、血小板減少の回復(>2万/µL)は23日(中央値)で得られた。非血液毒性は比較的軽度であるが、17人に起炎菌が判明した感染症が、17人に発熱性好中球減少症(FN)を認めた。CR患者のうち6人が自家骨髄移植療法(auto-BMT)、3人が同種骨髄移植療法(allo-BMT)を受け、2人は移植待ちである。

った。FLAG 療法は、再発・難治性 AML に対して、副作用の臨床的管理が可能で、有効性の高い治療法との結論であった。

2) 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;99:939-944 (文献番号 6)

イギリス(英国)からの探索的臨床試験の報告。19 人の高リスク骨髄異形成症候群(MDS)/AML[年齢中央値 44 歳(18-72 歳)、17 人は de novo MDS、2 人は MDS からの AML、7 人は再発・難治性 MDS あるいは AML]を対象に、FLAG-Id 療法が施行された。治療レジメンは、FLAG の FLA は(前の文献と同じ投与方法、ただし、治療前クレアチニン・クリアランス 30~70ml/min と腎障害がある場合は、FLD は半分用量に減量)、G-CSF は  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ -2 時間かけて静注/化学療法の前日より化学療法の第 5 日までと化学療法終了後 7 日間および末梢好中球数  $>500/\mu\text{L}$  まで皮下注、イダルビシン(IDR)は  $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ -初めの 3 日間-静注で投与された。全体で 19 人中 12 人(63%)に CR[De novo MDS/MDS-AML9 人中 7 人(78%)、t-MDS/AML3 人中 1 人(33%)、再発・難治性 AML7 人中 4 人(57%)]が得られた。骨髄抑制、軽度の嘔気・嘔吐、下痢、粘膜障害、肝機能障害、皮疹を認めたが、臨床的に管理可能で治療関連死亡は認められなかった。FLAG-Ida 療法は、副作用は管理可能であり、予後不良な MDS/AML、再発・難治性 AML に高い有効性を示した。

3) 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. (文献番号 7)

イギリス(英国)からの 19 の施設からなる多施設共同臨床第 II 相試験報告。再発 AML と de novo MDS-RAEB-t を対象に FLAG 療法を施行し、CR 率を primary objective、全生存(overall survival: OS)率および無イベント生存(event-free survival: EFS)率を secondary objectives として有効性と安全性を検討した。治療レジメンは、FLA は既に報告した論文と同様の投与方法で、G-CSF は  $30 \times 10^6$  単位( $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  に相当)/日-FLA 投与の 1 日前から FLA 投与完了後 1 日の 7 日間皮下注で投与された。寛解導入療法で CR に到達されれば、4 日間の FLAG 療法を 1~2 サイクル地固め療法として施行した。89 人が登録され 83 人[初回化学療法 6 ヶ月以上 CR 後に再発群(Group 1)が 21 人(年齢中央値 48 歳/18-69 歳)、6 ヶ月未満の再発群(Group 2)が 44 人(年齢中央値 47 歳/21-74 歳)、de novo RAEB-t 群(Group 3)18 人(年齢中央値 60 歳/27-75 歳)が評価可能となった。CR は、Group 1 で 17 人(81%)、Group 2 で 13 人(30%)、Group



3で10人(56%)に得られた。生存期間中央値は、Group 1,2,3でそれぞれ1.4年、3ヵ月、1.6年となった。骨髄抑制以外の副作用は比較的軽度で、高齢者でも十分に施行可能であった。高齢者を含めた再発・治療抵抗性AMLに対してFLAG療法は有効性が認められた。

4) 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. (文献番号 8)

ドイツ(独国)からの臨床第II相試験報告。57人の再発・難治性AMLに対してIda-FLAG療法を施行し、安全性と有効性が検討された。患者は①初回治療抵抗性AML、②第1再発AML、③2次性(MDSなど前白血病状態からの発症)AMLの3グループに分けられた。CRは、①が14人中1人(7%)、②が15人中12人(80%)、③が28人中17人(61%)に得られた。好中球減少(<1000/ $\mu$ L)および血小板減少(<3万/ $\mu$ L)の持続期間中央値(範囲)は、17(10-36)日と23(9-65)日であった。13人(22.8%)は、治療後42日以内に感染症あるいは出血で死亡した。20週時点の生存率は、①は24%、②は78%、③は55%であった。1コース目のIda-FLAG療法の副作用は中等度であり、この治療法の施行は可能であり、再発AMLと2次性AMLには有効性が高いと判断された。しかし、CR期間は短く、寛解後療法の工夫が必要である。

5) 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. (文献番号 9)

ドイツ(独国)の白血病研究グループによる無作為化比較試験報告。再発・難治性AMLに対するFLAGにミトザントロン(mitoxantrone: MIT)を加えたMito-FLAG療法における至適なAra-Cの投与方法を検討する比較試験である。FLAG療法は、FLDの前投与によりAra-Cの活性体であるAra-CTPの白血病細胞内濃度を高まり、抗白血病効果が増強することが作用機序とされている。ドイツにおいて再発・難治性AMLに対する標準的なMito-FLAG療法では中等量(2g/m<sup>2</sup>/日)のAra-Cが4時間点滴静注で投与されるが、Ara-C通常用量(150mg/m<sup>2</sup>/日)を持続点滴投与として治療成績の向上がはかれるかどうかを検討された。標準的なMito-FLAG療法[Mito-FLAG(B)]は、FLD 15mg/m<sup>2</sup>を12時間毎・静注にAra-C 1g/m<sup>2</sup>-1時間点滴静注の前4時間で5日間(第1~5日目まで)、MIT 7mg/m<sup>2</sup>/日・静注を第1,3,5日目、G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日・静注あるいは皮下注でFLAの投与の前日から好中球>500/ $\mu$ L(3回連続した検査で)に回復するまで投与する。研究的なMito-FLAG療法[Mito-FLAG(CI)]は、

Ara-C150mg/m<sup>2</sup>/日-持続点滴-第1-5日、FLD 15mg/m<sup>2</sup>を12時間毎-静注を第1-5日(計11回)、MIT 7mg/m<sup>2</sup>/日-静注を第2,4,6日目、G-CSFはMito-FLAG(B)と同様に投与する。256人登録され252人がどちらかのMito-FLAG療法に割り付けられた。Mito-FLAG(B)では128人(年齢中央値/範囲：58歳/26-70歳)、Mito-FLAG(CI)では124人(年齢中央値/範囲：60歳/19-70歳)が治療を受け、有効性と安全性が評価された。CR率は、Mito-FLAG(B)54%、Mito-FLAG(CI)43%と同等、grade3/4の好中球減少、血小板減少、粘膜炎、肝障害、腎障害の副作用は同等で、治療後42日未満の死亡は、どちらも13%あった。しかし、感染症の発症リスクは、Mito-FLAG(B)80%とMito-FLAG(CI)69%で、前者が有意に高かった。無再発生存期間中央値は7.8ヵ月と7.1ヵ月、OS中央値は7.1ヵ月と6.6ヵ月と両者に有意差はなかった。Mito-FLAG療法におけるAra-Cは中等量静注と標準量持続点滴で治療効果(有効性と安全性)の差は認められなかった。

6) 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. (文献番号 10)

韓国からの多施設共同第II相試験報告。60歳以下の再発・難治性AMLを対象に、FLD 30mg/m<sup>2</sup>/日とAra-C 1g/m<sup>2</sup>を第1-5日間-24時間持続点滴とするFLAGの変法にIDR 12mg/m<sup>2</sup>/日-30分以上かけて静注-第1-3日を加えた持続点滴(CI-)FLAG-Ida療法の有効性と安全性を検討した。29人[年齢中央値/範囲：40歳/18-57歳、初回治療抵抗性8人、早期再発19人、複数回再発1人、移植後再発1人]が登録され、CI-FLAG-Ida療法を受けた。8人(27.8%)がCR、2人(6.9%)が血小板回復不十分のCRpに留まった。19人が死亡し、このうち14人は地固め療法中の感染症、3人は移植後に再発、2人は白血病の進行が原因となった。CI-FLAG-Ida療法は骨髄中の白血病細胞を根絶する効果は高いが、投与量の減量が必要と結論された。

<日本における臨床試験等\* >

1) Miyawaki S, Hatsumi N, Yamauchi T, et al. Phase 2 study of FLAGM for relapsed and refractory acute myeloid leukemia: A Report from the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood* 2009; 114 437-8, abs1058. (文献番号 4). JALSGは2004年から2008年に、成人の再発・難治性AMLを対象にFLAGにMITを加えたFLAGM療法の多施設共同第II相試験を施行した。FLAGMレジメンは、FLD 15 mg/m<sup>2</sup> 12時間毎-2回/日-30分-静注を第1-4日(8回投与-総投与量 120 mg/m<sup>2</sup>)、FLD投与4時間後よりAra-C 2 g/m<sup>2</sup> 12時間毎-2回/日-3時間で点滴静注を第1-4日(8回投与-総投与量 32 g/m<sup>2</sup>)、G-CSF 300 μg/m<sup>2</sup> /日-皮下注をFLD投与20時間前より第1-4日、MIT 10mg/m<sup>2</sup>/日-30分

静注を第 2-5 日投与であった。FLD による大量 Ara-C 療法の抗白血病作用を最大にすることを目的とした投与方法で、欧米の FLAG 療法に比べて Ara-C 用量が 3 倍となっている。本治療は 1 回限りとし、CR 到達患者は可能な限り同種造血細胞移植療法(allo-SCT)を行うこととした。41 人[(年齢中央値/範囲 52 歳/15-64 歳)、21 人は初回 CR から 12 ヶ月以上(late)の、11 人は 12 ヶ月未満(early)の再発 AML 症例、6 人は初回治療抵抗性・難治性 AML、第 2 再発は 1 人、第 1 再発後治療抵抗性 AML が 2 人]が FLAGM 治療を受けて評価された。28 人(68%)が CR に到達し、1 人(2%)は血小板回復が不十分な CRp となり、全奏効(CR+CRp)率は 70%となった。患者の背景別 CR 率は、治療抵抗性 AML では 50%、初回再発 AML では 77%(late 再発は 83%、early 再発は 77%)と再発 AML に対する効果が高い傾向が認められた(有意差無し)。早期死亡は 1 人(2%)に認められたが、27 人(66%)が CR 到達後に allo-SCT を受けた。副作用は、全員で好中球減少と血小板減少の骨髄抑制が認められた。非血液毒性は感染症(73%)、嘔気・嘔吐(33%)、粘膜炎(20%)、下痢(20%)、発熱(15%)などを認め、副作用は臨床的に管理可能であった。FLAGM 療法は、再発・難治性 AML の治療として高い有用性が期待できることが示唆された。

※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) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. Hematol J. 2004;5 Suppl 1:S62-7. (文献番号 11)

再発・難治性 AML を含む予後不良 AML に対する FLAG 療法の多施設共同第 II 相試験(英国)の主任研究者の review 論文。再発・難治性 AML を含む予後不良 AML に対する FLAG 療法の多施設共同第 II 相試験の主任研究者の review 論文。AML は適切な治療が施行されなければ致命的転帰をとる造血器腫瘍である。患者の多くは初回寛解導入療法で CR を得ることができるが、再発率は高く、再発後の予後は極めて不良である。こうした患者を対象として開発される種々の治療法の中で、FLD を含む併用療法は高い有効性を示し、期待が持てる治療法である。最も多い併用療法は、FLD+ara-C+G-CSF の FLAG 療法と、FLAG に MIT(Novantrone)を加えた Mito-FLAG (あるいは FLANG)療法や IDR を加えた FLAG-Ida 療法で、これらをセカンドライン(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。これらは小規模臨床試験結果の集約であるが、高い有用性に期待が寄せられ、英国の白血病研究グループである Medical Research Council(MRC)は、FLD 併用療法を初発・未治療の高リスク(予後不良)AML 患者に対して、大規模比較試験を施行している。将来的には、MIT や IDR の他に新規の薬剤(例えば gemtuzumab・ozogamicin や gemcitabine)と FLAG の併用療法の検討も、再発・難治性 AML 治療成績および AML 治療成績の向上に必要である。

2) 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. (文献番号 12)

Jackson が指摘した MRC 大規模臨床試験-AML15 trial では、初発・未治療若年 AML を対象に、標準的寛解導入療法であるダウノルビシン (daunorubicin:DNR)+シタラビン(Ara-C)±エトポシド(etoposide: ETP)の併用療法(AD 療法あるいは ADE 療法)と FLAG-Ida 療法の有用性を検討する無作為化第 III 相試験を施行し、その結果を公表している。本要望書の対象疾患は再発・難治性 AML であり、MRC AML15 の対象とは異なるが、非常に多くの AML 患者が参加した比較試験であり、成人 AML に対する FLAG-Ida 療法についての見解が述べられている。

MRC-AML15 における FLAG-Ida レジメンは、” Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV days 2-6 inclusive, cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> over 4 hours starting 4 hours after fludarabine on days 2-6, G-CSF(lenograstim 263 μg/1 vial) SC daily days 1-7; idarubicin 8 mg/m<sup>2</sup> IV daily on days 4-6” [(FLD) 30mg/m<sup>2</sup>/日-5 日間(第 2-6 日)連日・30 分以上で静注、FLD 投与後 4 時間後からシタラビン(Ara-C) 2g/m<sup>2</sup>/日-5 日間(第 2-6 日)-4 時間で点滴静注、G-CSF(レノグラスチム) 1 バイアル-263 μg/日-7 日間(第 1-7 日)皮下注、IDR 8 mg/m<sup>2</sup>/日-3 日間(第 4-6 日)静注]であった。2002 年 5 月から 2009 年 1 月までに 3484 人(年齢中央値/範囲: 49 歳/0-73 歳)が登録され、急性前骨髄球性白血病(APL)378 人を除く非 APL-AML 3106 人のうち、小児 AML87 人を除く 2673 人の成人 AML が比較試験に臨んだ。ADE と FLAG-Ida の比較試験には 1268 人(ADE 群 633 人、FLAG-Ida 群 635 人)が登録された。ADE と FLAG-Ida 群は寛解導入療法時に gemtuzumab・ozogamicin が加えられた患者が含まれるが、ADE 群と FLAG 群として安全性と有効性が評価された。全奏効率は ADE 群 86%、FLAG-Ida 群 85%と両者同等であったが、第 1 コースでの寛解率は FLAG-Ida 群は 77%と高く、再発率も 38%と ADE 群の 55%と比べて有意差(P<0.001)をもって低かった。OS はその後寛解後療法の影響も受けるが、8 年時の生存率/CR 維持率/累積再発率は、FLAG-Ida 群が 44%/45%/38%と ADE 群の 37%/34%/55%を上回る傾向を認めた。特に寛解導入療法で FLAG-Ida 2 コースと寛解後療法で Ara-C 療法 2 コースを受けた患者の 8 年 OS 率は 63%(予後中間リスク患者)と 95%(予後良好リスク患者)であった。この結果 MRC グループは、FLAG-Ida 療法は、昨今の標準的寛解導入療法とされる大量 DNR+標準量 Ara-C 療法を上回る優れた治療法であり、AML 治療成績の向上には極めて有用な治療法としている。

### (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) 欧米の専門医が利用する UpToDate® の再発・難治性 AML 診療の章 [Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. www.uptodate.com ©2017 UpToDate®. Access Aug.16,2017]<sup>(文献番号 13)</sup> では、The most commonly used regimens として 6 レジメンの中に、FLAG 療法の記載がある。

原文：Fludarabine, cytarabine, plus G-CSF (FLAG) has reported CR rates of 45 to 55 percent in patients with primary refractory or relapsing AML [19,20]. Studies including older adults have reported mild nonhematologic toxicity, most commonly mucositis. Median survival was >16 months for those with late relapse (ie, >6 months after stopping chemotherapy), but was only three months for those with early relapse or refractory disease [20]. The FLAG-Ida regimen also incorporates idarubicin.

和訳：FLD、Ara-C、G-CSF の併用療法-FLAG 療法は、初回治療に抵抗性あるいは再発の AML 患者に対して 45-55% の CR 率を有すると報告されている。これら臨床試験には高齢患者も含まれており、頻度の高い非血液毒性は粘膜炎であるが、比較的軽度と報告されている。初回治療で CR となり 6 ヶ月以上の遅い再発患者では、生存期間中央値 16 ヶ月以上となるが、早い再発(6 ヶ月未満)や初回治療抵抗性の難治性患者では生存期間中央値は 3 ヶ月と短期間であった。FLAG 療法は IDR を併用することもある。

ここで引用された論文 19 と 20 は、本要望書の文献 5) と 7) である。

<日本における教科書等>

1) 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>

1) 米国の NCCN ガイドラインおよび ELN2017 の AML 診療ガイドラインには、FLAG 療法および FLAG+IDR あるいは MIT 療法について、広く用いられる併用療法の 1 つと記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本の医療保険制度の中で FLD を AML 治療に用いることは不可能であり、日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン(2013 年版)には、再発・難治性 AML の救援療法としての有用性は言及していない。

#### (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) FLD は急性白血病を含む造血器腫瘍に対する同種あるいは自家造血細胞移植療法の前治療に保険適応があるため、再発・難治性 AML の救援化学療法後の移植療法に広く用いられている。FLAG 療法は移植の前治療として施行され

るはずはないが、社会保険診療報酬支払基金に提出されるレセプトの中には、**FLAG±IDR** あるいは **MIT** 療法を施行したと思われる診療内容を見かけることがある。本邦において再発・難治性 AML に対して、**FLAG** 療法など **FLD** を含む併用療法は実臨床で既に用いられている可能性がある。

#### (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>

1) **FLD** が白血病細胞内の **Ara-C** の活性代謝物である **Ara-CTP** 濃度を上昇させることが報告され<sup>14)</sup>、これに **G-CSF** を前投与することにより更に **Ara-CTP** 濃度が上昇することが示されたのが約 30 年前である。この *in vitro* 実験の結果を基に、**Estay** らは、**FLD+Ara-C** の **FLA** 療法を再発・難治性 AML 患者を対象に<sup>15)</sup>、**G-CSF** を加えた **FLAG** 療法を初発の予後不良 AML 患者を対象に<sup>16)</sup>臨床試験を実施し、その成績が公表されて 20 年以上が経過している。更にアントラサイクリン/アントラキノンの **IDR** や **MIT** を加えた **FLAG-Ida** 療法や **Mito-FLAG** 療法は、再発・難治性 AML のみならず初発 AML での有効性が示されている。欧米のみならず韓国、中国などアジア諸国からの報告も認められることから、**FLD** の効能・効果に「成人の再発・難治性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」を加える事は極めて妥当と判断される。

##### <要望用法・用量について>

1) **FLD** 1 日量  $30\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を 5 日間連日点滴静注 (約 30 分) は、**FLAG** レジメンで多く用いられている。1 回で投与することが多いが、ドイツや日本の臨床試験の様に 2 分割で投与する場合もあり、1 日用量を  $30\text{mg}/\text{m}^2$  とすることは妥当である。また、投与期間は、**FLD** 投与後に投与される **Ara-C** のスケジュールに依存し、多くの報告では 4~5 日間とされている。1 コースの最大投与期間を 5 日とすることは妥当と判断される。

##### <臨床的位置づけについて>

1) **FLAG±IDR** あるいは **MIT** 療法は、再発・難治性 AML の救援療法として有用であり、成人 AML 治療全体の治療成績向上に寄与する。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 成人再発・難治性 AML に対する **FLAG±IDR** あるいは **MIT** 療法の有効性と安全性の検証試験 (多施設共同試験-第 IV 相試験) .
- 2) **FLD** と併用する **Ara-C** 至適用量の検討試験(臨床第 II 相試験).
- 3) **FLAG** に併用する新規治療薬の開発試験(企業との共同開発臨床試験).

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) がん情報サービス . がん登録・統計 . [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html). Access March 10, 2017.
- 2)NCCN guidelines version 3.2017. acute myeloid leukemia. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) access Jul. 1,2017.
- 3)Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447
- 4)Miyawaki S, Hatsumi N, Yamauchi T, et al. Phase 2 study of FLAGM for relapsed and refractory acute myeloid leukemia : A Report from the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood* 2009; 114 437-8,abs1058.
- 5)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; 58:105-109.
- 6)Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, GCSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:939-944.
- 7)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.
- 8)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.
- 9)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.
- 10)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 Mar;84:161-6.
- 11)Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid

leukemia. *Hematol J.* 2004;5 Suppl 1:S62-7.

12) 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.

13) Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2017 UpToDate®. Access Aug.16,2017.

14) Gandhi V, Plunkett W. Modulation of arabinosyl nucleoside metabolism by arabinosyl nucleotides in human leukemia cells. *Cancer Res.* 1988 ;48:329-34.

15) Estey E, Plunkett W, Gandhi V, et al. Fludarabine and arabinosyl cytosine therapy of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1993 ;9:343-50.

16) 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.