

(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； )	
要望する医薬品	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 成分名 1) 日局レノグラスチム (遺伝子組換え) 一般名=レノグラスチム (遺伝子組換え) Lenograstim (Genetical Recombination) (JAN) 2) 日局フィルグラスチム (遺伝子組換え) 一般名=フィルグラスチム (遺伝子組換え) Filgrastim (Genetical Recombination) (JAN)
	販売名	1) ノイトロジン注 50 $\mu$ g、100 $\mu$ g、250 $\mu$ g (添付文書 G1) 2) グラン注射薬 75、150、M300、グランシリンジ 75、150、M300 (添付書類 G2)
	会社名	製造・販売：1) 中外製薬株式会社 2) 協和発酵キリン株式会社
	国内関連学会	1) 日本造血細胞腫瘍学会 (選定理由) 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。)	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 (要望する用法・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 $\mu$ g/kg またはフィルグラスチム 1 回量 300 $\mu$ g/m <sup>2</sup> 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	<p>（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：ノパントロン注）等に代替可能である。</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><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>成人約 500 人/年、小児約 70 人/年</p> <p>&lt;推定方法&gt; 最新がん統計によれば<sup>1)</sup>、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援療法が必要となる。救援療法は、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>一方、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AMLの総症例数は891であり、平均年間178例となる。また、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の臨床試験では、寛解導入不能例を10%、再発例を30%認めており<sup>2), 3), 4)</sup>、小児の再発・難治AMLは年間約70例と推定される。</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	<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造血幹細胞の末梢血中への動員：がん化学療法終了後の動員、自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独に夜動員、末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員</p> <p>②造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</p> <p>③がん化学療法による好中球減少症：急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫、小児がん、その他のがん腫</p> <p>④骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</p> <p>⑤再生不良性貧血に伴う好中球減少症</p> <p>⑥先天性・特発性好中球減少症</p> <p>⑦ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減</p>	

	<p>少症</p> <p>⑧免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症</p> <p>II.用法・用量</p> <p>① がん化学療法終了後の動員：がん化学療法剤投与終了後から、レノグラスチム<math>5\mu\text{g/kg}</math>を1日1回または2回に分けてアフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。十分な動員効果が期待できないと考えられる場合には1日量の上限を<math>10\mu\text{g/kg}</math>とする。自家末梢血幹細胞移植を目的とした本剤単独による動員：レノグラスチム<math>10\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>400\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回または2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。末梢血幹細胞移植ドナーに対する本剤単独での動員：成人にはレノグラスチム<math>10\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>400\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回または2回に分けて4～6日間、アフエレーシスが終了する時点まで皮下投与する。</p> <p>いずれにおいても、アフエレーシス終了前に白血球数が<math>50,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は減量し、減量後白血球数が<math>75,000/\text{mm}^3</math>に達した場合は投与を中止する。</p> <p>②造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後より、レノグラスチム<math>5\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>300\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回点滴静注する。好中球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。</p> <p>③急性白血病に対しては、化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髓中の芽球が十分減少し末梢血中に芽球が認められない時点からレノグラスチム<math>5\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>200\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回点滴静注する。出血傾向等の問題がない場合は、レノグラスチム<math>2\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>100\mu\text{g/m}^2</math>を皮下投与する。</p> <p>悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫、小児がんに対しては、がん化学療法投与終了後（翌日以降）から、レノグラスチム<math>2\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>50\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、レノグラスチム<math>5\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>100\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</p> <p>その他のがん腫に対しては、好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で発熱あるいは好中球数<math>500/\text{mm}^3</math>が観察された時点から、また、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降では好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>が観察された時点から、レノグラスチム<math>2\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>50\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、レノグラスチム<math>5\mu\text{g/kg}</math>またはフィルグラスチム<math>100\mu\text{g/m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>チム<math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。</p> <p>いずれの場合も、好中球数が最低値を示す時期を経過後<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に達した場合は投与を中止する。</p> <p>④好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満のとき、レノグラスチム<math>5\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはフィルグラスチム<math>400\mu\text{g}/\text{m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。好中球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>⑤好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満のとき、レノグラスチム<math>5\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはフィルグラスチム<math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。好中球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>⑥好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満のとき、レノグラスチム<math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはフィルグラスチム<math>50\mu\text{g}/\text{m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。好中球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>⑦好中球数<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満のとき、レノグラスチム<math>5\mu\text{g}/\text{kg}</math>またはフィルグラスチム<math>200\mu\text{g}/\text{m}^2</math>を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が<math>3,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は、症状を観察しながら、減量あるいは投与を中止する。</p> <p>⑧好中球数<math>1,500/\text{mm}^3</math>（白血球数<math>3,000/\text{mm}^3</math>）未満の状態を示した時点より、レノグラスチム<math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math>を1日1回皮下投与する。好中球数が<math>5,000/\text{mm}^3</math>以上に増加した場合は、症状を観察しながら、減量あるいは投与を中止する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>（該当するものにチェックし、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</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>（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>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。</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p>

<p>な1つにチェックする。)</p>	<p>米国-National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のAML診療ガイドライン ver3. 2017年版<sup>5)</sup>、および欧州-European LeukemiaNet(ELN)のAML診療ガイドライン 2017年(2017ELN)<sup>6)</sup>では、フルダラビン+シタラビン+G-CSF±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 Leukemia 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>7)</sup>、高い有効性が報告されている。</p> <p>小児においては、欧米では2012年Blood誌に掲載されたDiagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel<sup>8)</sup>や米国のNational Cancer InstituteのPDQ Childhood AML treatment, Recurrent Childhood AML and other myeloid malignancies<sup>9)</sup>において、小児の再発・難治性AMLに対する治療としてFLAG療法が記載されており、とくにBFMグループの第III相試験の結果であるフルダラビン+シタラビン+G-CSF±リポ化ダウノルビシン(DNX)の寛解率69%等の内容<sup>10)</sup>がいずれにも紹介されている。</p> <p>国内においては、小児AMLの再発・難治例に対する標準的な化学療法は確立しておらず、初回の寛解導入療法に用いたアントラサイクリン系抗がん剤、シタラビンおよびエトポシドの組み合わせによる治療レジメンが経験的に使用されることが多かったが<sup>3)</sup>、近年FLAG療法を使用した報告が増えてきており<sup>11)</sup>、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)は、小児AML初回骨髄再発例および寛解導入不能例を対象にFLAG + idarubicinの第II相臨床試験を行った<sup>12)</sup>。</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、小児血液がん学会等を通じて収集可能である。</p>

備 考	
-----	--

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を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	1)該当なし 2)Neupogen
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG での適応承認は確認できない
	英国	販売名 (企業名)	1)Granocyte, 2)Neupogen
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG での適応承認は確認できない
	独国	販売名 (企業名)	1)Granocyte, 2)Neupogen
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG での適応承認は確認できない
	仏国	販売名 (企業名)	1)Granocyte, 2)Neupogen
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	FLAG での適応承認は確認できない
	加国	販売名 (企業名)	1)該当なし 2)Neupogen
		効能・効果	
用法・用量			
備考		FLAG での適応承認は確認できない	
豪州	販売名 (企業名)	1)Granocyte, 2)Neupogen	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	FLAG での適応承認は確認できない	
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)	<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>5)</sup>
効能・効果		<u>Relapsed/Refractory AML(再発/難治性急性骨髄</u>	

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。）		(または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	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)、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(文献 14)に基づく用量であり、NCCN では用量の明記なし)。
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	Fludarabine: 30 mg/m <sup>2</sup> /d over 30 min および Cytarabine :2 g/m <sup>2</sup> /d over 4 h を 5 日間連日静注と、 <u>G-CSF :300 μg/m<sup>2</sup></u> を化学療法前日より化学療法後 1 日連日皮下注。
		ガイドライン の根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 13)</li> <li>• 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. (NCCN 参考文献番号 289/本要望書参考文献番号 14)</li> </ul>
		備考	<p>&lt;小児&gt;</p> <p>Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607<sup>10)</sup> :欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について&lt;海外における臨床試験等&gt;文献 (6) に記載。</p> <p>Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205<sup>8)</sup> :小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載 (文献 10)。</p>
	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

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>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.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV, d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m<sup>2</sup> IV over 3 h, starting 4 h after fludarabine infusion(フルダラビン投与後4時間から開始), d2-6; idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> IV(静注), d2-4; <u>G-CSF 5 μg/kg, SC(皮下注), d1-5 (第1日から5日)</u> ; 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). 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) : fludarabine 20 mg/m<sup>2</sup>; cytarabine 500-1000 mg/m<sup>2</sup>; idarubicin 8 mg/m<sup>2</sup>.</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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<sup>(文献番号 6)</sup>.</p>
		<p>備考</p>	<p>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。 &lt;小児&gt; Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607<sup>10)</sup> : 欧州 BFM グループによる国際共同研究。21歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について&lt;海外における臨床試験等&gt;文献(6)に記載。 Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205<sup>8)</sup> :小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施</p>

		行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載されている（文献 10）。
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 <小児> Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 <sup>10)</sup> : 欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について<海外における臨床試験等>に記載。 Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205 <sup>8)</sup> : 小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載されている（文献 10）。
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 <小児> Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. J Clin Oncol 2013; 31(5): 599-607 <sup>10)</sup> : 欧州 BFM グループによる国際共同研究。21 歳未満の小児、初回寛解導入不能または再発 AML を対象とした第Ⅲ相試験の報告。「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について<海外における臨床試験等>文献 (6) に記載。 Creuzig U, Kaspers GJL, Reinhardt D, et al. K Blood 2012; 120(16): 3187-3205 <sup>8)</sup> : 小児 AML に対する recommendation のレビュー。再発、治療不応 AML に対して再寛解導入療法を施行し、同種 SCT を施行することを推奨している。再寛解導入療法としては FLAG 療法、FLAG+DNX 療法が主として行われていることが記載されている (文献 10) 。
	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	英国と同様

	の根拠論文	
	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<sup>13)~18)</sup>。

“fludarabine”, “AML”, “therapy” で” clinical trial” に絞る: 139件  
上記を” FLAG” or “FLAG-Ida” で絞る: 35件

さらに、小児の再発難治性AMLを対象としている臨床試験等6件を選択した<sup>10), 19)~23)</sup>。

<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<sup>13)</sup>.

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) 5μg/kg/日(投与経路記載なし)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(>500μL)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<sup>14)</sup>. 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 $\mu$ g/m<sup>2</sup>/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/ $\mu$ Lまで皮下注、イダルビシン(IDA)は10mg/m<sup>2</sup>/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.<sup>15)</sup> 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 novoMDS-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30x10<sup>6</sup>単位(300 $\mu$ g/m<sup>2</sup>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ヵ月以上CR後に再発群(Group 1)が21人(年齢中央値48歳/18-69歳)、6ヵ月未満の再発群(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. <sup>16)</sup>

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。治療は、イダルビシン  $8\text{mg}/\text{m}^2$  (1, 3, 5 日目)、フルダラビン  $25\text{mg}/\text{m}^2$  1 時間点滴 5 日間、シタラビン  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  を 12 時間毎各 1 時間以上の点滴 5 日間の併用化学療法に、フィルグラストム 1 日  $400\ \mu\text{g}/\text{m}^2$  を化学療法前日から好中球数  $1,000/\mu\text{L}$  まで持続点滴した。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 ( $<1000/\mu\text{L}$ ) および血小板減少 ( $<3\ \text{万}/\mu\text{L}$ ) 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. <sup>17)</sup>

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 ( $2\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ) の Ara-C が 4 時間点滴静注で投与されるが、Ara-C 通常用量 ( $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ) 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  $15\text{mg}/\text{m}^2$  を 12 時間毎-静注に Ara-C  $1\text{g}/\text{m}^2$ -1 時間点滴静注の前 4 時間で 5 日間(第 1~5 日目まで)、MIT  $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ -静注を第 1, 3, 5 日目、G-CSF  $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ -静注あるいは皮下注で FLA の投与の前日から好中球  $>500/\mu\text{L}$  (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-C  $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ -持続点滴-第 1-5 日、FLD  $15\text{mg}/\text{m}^2$  を 12 時間毎-静注を第 1-5 日 (計 11 回)、MIT  $7\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ -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、grade 3/4 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 カ月と 7.1 カ月、OS 中央値は 7.1 カ月と 6.6 カ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.<sup>18)</sup>

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 IDA 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。G-CSF 製剤は、1 日 400 μg/m<sup>2</sup> を前日から 5 日間の治療の間併用した。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。

7) Fleischhack G, Hassan 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 study. *Br J Hematol.* 1998 102:647-655<sup>19)</sup>

18歳未満の小児AML治療抵抗性患者23例に対して、fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/日、シタラビン2,000mg/m<sup>2</sup>/日およびG-CSFを4日間投与するFLAG療法にアントラサイクリンとしてidarubicin (IDA) 12mg/m<sup>2</sup> x3日間を併用した第II相試験。G-CSF 製剤は、Neupogen® (Amgen GmbH, Munich, Germany) 400 μg/m<sup>2</sup>が皮下注でday0 から好中球数1,000/μLに回復する日まで投与された。17例(74%)が寛解し、1例がPRを得た。CRを得た患者のうち、11名がHSCTを受けて、9名が中央値17.5 か月寛解生存中という報告である。好中球500/μL未満の日数は中央値23日で

あり、非血液毒性の主なものは呼吸器感染症であった。

8) 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(3):198-204.<sup>20)</sup>

再発・難治性白血病の小児患者17例に対して、計25コースのFLAG-IDA療法を行った単一施設の報告。fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/日、シタラビン2,000mg/m<sup>2</sup>/日およびG-CSFを5日間投与するFLAG療法にIDA 10mg/m<sup>2</sup> x3日間を併用した。G-CSFは、400 μg/m<sup>2</sup>を30分以上かけた点滴静注にてday0から好中球数1,000/μLまで続けた。9例のAML再発例のうち、1コース後にCRを得たのが4例、2コース後にCRを得たのが2例であった。17例の好中球500/μL未満の日数は中央値32日であり、9例は重症の口内炎を合併した。25コースの治療後のうち、致死的な重症感染症が7回認められた。

9) Luczyński W, Muszńska-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 Jan-Feb;7(1):125-9.<sup>21)</sup>

再発AML小児4例に対して、fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/日、シタラビン2,000mg/m<sup>2</sup>/日およびG-CSFを5日間のFLAG療法にIDA 12mg/m<sup>2</sup> x3日間を併用した。G-CSFは400 μg/m<sup>2</sup>を皮下注にてday0からday4まで5日間投与した。2コース繰り返した2例はCRを得て、報告時点で寛解生存中。1コースのみFLAG-IDAを施行した2例は、反応がなかった。好中球500/μL未満の日数は中央値22日であった。致死的な合併症として、副鼻腔と肺のアスペルギルス症とcytarabine投与後のショックを報告している。

10) 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 Oct;27(7):517-28.<sup>22)</sup>

小児の再発難治性白血病25例(AML16例、ALL9例)に対してFLAG-IDAを施行した単一施設からの報告。Flu 30mg/m<sup>2</sup>/day 5日間、Ara-C 2g/m<sup>2</sup>/day 5日間、およびG-CSF400 μg/m<sup>2</sup>/dayをday0から好中球数1,000/μLに回復するまで投与する方法にIDA 12mg/m<sup>2</sup>/dayをday2~4の3日間追加した。年齢は2-17歳(中央値12歳)、AML16例ALL9例。AMLの内訳は再発8例、治療反応不良3例、二次性AML5例で、転帰は寛解生存が5例、再発8例、治療関連毒性3例であった。非血液学的毒性は9例で心機能障害、5例で肝機能障害を認めた。

11) Quarello P, Berger M, Rivetti, et al. FLAG-liposomal Doxorubicin (Myocet) Regimen for Refarctory or Relapses Acute Myeloid Leukemia

Pediatric Patients J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:208-216.<sup>23)</sup>

1<sup>st</sup> line の化学療法で再発した ALL/AML の小児例に FLAG+liposomal doxorubicin をくみあわせた化学療法を施行した伊国からの単一施設の報告。Flu 30mg/m<sup>2</sup> 5 日間、CA2g/m<sup>2</sup> 5 日間および G-CSF を投与する方法に liposomal DOX を投与した。G-CSF は、200 μg/m<sup>2</sup>/day を静注にて、day-1 から day5 までの間と day15 から好中球数 500/μL まで連日投与された。35 例 (ALL17 例 AML18 例) 年齢は 1-18 歳 (中央値 9 歳 7 ヶ月)。ALL の 94%、AML の 61% で再寛解が得られた。3 年 OS は ALL33%AML38%、3 年 EFS は ALL33%AML40% であり、同種造血幹細胞移植施行後の 3 年 DFS は ALL19%AML58% と報告されている。非血液学的毒性はマイルドで grade3/4 の gastrointestinal toxicity を認めたのみであった。

12) 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(5): 599-607<sup>10)</sup>

独国を中心とした International BFM グループによる国際共同研究。小児 (21 歳未満) の初回再発または寛解導入不能の急性骨髄性白血病 (以下 AML とする) 394 例を対象に、FLAG 療法と FLAG 療法に liposomal daunorubicin (以下 L-DNR とする) 60 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間併用した治療とをランダム化比較した第 III 相試験。寛解導入率は 59% 対 69% (P=0.07) と L-DNR 併用群の方が優る傾向にあり、プライマリーエンドポイントである day 28 の骨髄反応率は 70% 対 80% (P=0.04) と有意に L-DNR 群が優った。特に CBF AML 群では、全生存率 58% 対 82% (P=0.04) で L-DNR 群が優り、この群における FLAG/DNR による OS の改善が認められた。なお、Grade 3 または 4 の有害事象については両群で差はなかった。この試験における治療レジメンは、フルダラビン 30mg/m<sup>2</sup> 5 日間 (第 1-5 日)、シタラビン 2,000mg/m<sup>2</sup> 5 日間 (第 1-5 日) (フルダラビン投与終了後 4 時間後から点滴開始)、G-CSF (filgrasim) 200 μg/m<sup>2</sup> 6 日間 (第 0-5 日)、L-DNR 60mg/m<sup>2</sup> 3 日 (第 1, 3, 5 日) であった。第 0 日は G-CSF 投与と髄注のみ行った。

<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.<sup>7)</sup> 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  /日-皮下注を FLD 投与 20 時間前より第 1-4 日、MIT 10mg/ $\text{m}^2$ /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。

- 2) Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for children with relapsed AML. *Pediatr Inter.* 2017 Aug 3. Doi: 10.1111/ped.13378. [Epub ahead of print]<sup>12)</sup>

JPLSG が行った FLAG + idarubicin の第 II 相試験 (AML-R11) : 小児 AML 初回骨髄再発例および寛解導入不能例を対象に多施設共同で行った。2012 年 3 月から開始したが、フルダラビンの無償薬剤供給が困難となり、2013 年 11 月に途中中止した。フルダラビン 30mg/ $\text{m}^2$  とシタラビン 2g/ $\text{m}^2$  の 5 日間およびイダルビシン 10mg/ $\text{m}^2$  の 3 日間の化学療法に併用する G-CSF 製剤として、レノグラスチム 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回 1 時間以上かけての点滴静注にて、フルダラビン等の投与前日から連日計 6 日間投与した。8 例が登録されたが (1 例が事後不適格)、適格 7 症例のうち 6 例は治療抵抗性の強い早期再発例で寛解に達しなかったが、後期再発の 1 例は血液学的寛解が認められた。試験治療完遂率は 100% で、35 日以内の早期死亡率は 0%、Grade 4 の非血液毒性として 1 例に細菌性髄膜炎を認めた。

※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. <sup>24)</sup>

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 IDA 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. <sup>25)</sup>

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、IDA 8mg/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>26)</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ヵ月以上の遅い再発患者では、生存期間中央値16ヵ月以上となるが、早い再発(6ヵ月未満)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ヵ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13)と15)である。

2) 小児血液腫瘍専門医のバイブル的教科書 Pediatric Oncology 最新版 (Seventh Edition, 2016, Wolters Kluwer)<sup>27)</sup>の Treatment of relapsed and

refractory AML の項(p534)に、一段落 23 行を割いて文献 10 の FLAG と FLAG+liposomal daunorubicin (DNX)のランダムイズ試験の結果が紹介されている。その一部を下記に記載する。

原文：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.

和訳：この臨床試験は再発 AML の 21 歳未満の患者 394 名が対象となり、意図した治療を解析する方法で行われた。寛解率 64%、4 年全生存率 38%は、いずれも他の報告と同程度であった。形態学的寛解率は FLAG/DNX 群が 69%であったのに対して FLAG 群は 59%であり (p=0.07)、この二群間には生存率の差は認められなかった。

<日本における教科書等>

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>

- 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フルダラビンと G-CSF 製剤の併用を 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。
- 2) G-CSF 適正使用ガイドライン (日本癌治療学会編 2013 年版 Ver.2) <sup>28)</sup> において、骨髄系腫瘍に対する使い方として、二つの表を付けて以下の記載がなされている。

(p61-62) G-CSF は、当初は臨床において、白血病発症のリスクを高めるとの懸念があった。白血病細胞は、その細胞表面に G-CSF/GM-CSF の受容体を有していること、AML や MDS の患者から抽出された芽球が、G-CSF/GM-CSF で増殖することが *in vitro* および *in vivo* の実験で認められているからである <sup>29)</sup>。そのため、G-CSF 開発当初は、骨髄腫瘍に対する G-CSF の使用は禁忌とされていた (\*)。しかし、AML の寛解導入療法における G-CSF は、寛解導入中の早期死亡率を高めることなく安全に投与できること、AML 治療に伴う重篤な好中球減少症に対して G-CSF が有用であることが示された <sup>30), 31)</sup>。最近

の国内外の代表的なグループによる AML の寛解導入療法の多くが、支持療法の一つとして G-CSF を好中球減少時に適宜用いている<sup>31)~34)</sup>。(中略)再発・治療抵抗性 AML における G-CSF も、好中球減少期間の短縮効果と感染症発症リスクの軽減は得られる<sup>36)</sup>。

再発・難治性 AML に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法としての使用については言及されていない。

\*現在も G-CSF 製剤の添付書類には、冒頭の禁忌の 2 項目として「骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病及び末梢血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]」と記載されている。

(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

1) フルダラビン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。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、救援療法として 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 G-CSF 製剤を併用してフルダラビンを含む多剤化学療法は実臨床で既にかかなり用いられている状況がある。

(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) フルダラビンが白血病細胞内の 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>37)</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約 30 年前に示された。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>38)</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>39)</sup>臨床試験を実施し、その成績が公表されて 20 年以上が経過した。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-IDR 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、G-CSF 製剤の効能・効果に「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」を加える必要があると判断される。

<要望用法・用量について>

1) レノグラスチム 5  $\mu$ g/kg 皮下注または点滴静注

2) フィルグラスチム 300  $\mu$ g/m<sup>2</sup> 皮下注または点滴静注

フルダラビン、シタラビン等の化学療法に併用して、化学療法の前日から化学療法終了日まで連日投与する。ただし、患者の状態により適宜増減する。

1 日用量：レノグラスチムは  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  での報告だけである。フィルグラスチムは  $200\sim 400 \mu\text{g}/\text{m}^2$  と幅があるが、我が国の成人の臨床試験では  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  で実施されており、患者の状態で適宜増減することを付記することとして  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  で設定した。

投与方法：皮下注と点滴静注のいずれも報告があり、併記して選択可能とした。

投与期間：併用化学療法終了後も継続して末梢血好中球数が一定の基準に達すれば終了とする試験が多く報告されているが、化学療法終了後の好中球減少期間の G-CSF 製剤の投与については、すでに用法・用量等に関して適正使用ガイドライン<sup>28)</sup>が設けられているため、今回要望すべき投与期間としては、「併用化学療法開始前日より併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）」とするのが適切と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) FLAG+IDR 療法は、再発・難治性 AML の救援療法として有用であり、成人及び小児 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・小児の再発・難治性 AML に対する FLAG+IDR 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) フルダラビンと併用する 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

<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.

[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html). Accessed March 10, 2017.

2) 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; 4007-4013.

3) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, et al. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol* 2014; 100: 171-179.

4) Moritake H, Tanaka S, Nakayama H, et al. Outcome of relapsed core binding factor acute myeloid leukemia in children: A result from the Japanese Pediatric

- Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26491.
- 5) 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) Accessed July 1, 2017.
  - 6) 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
  - 7) 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.
  - 8) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120(16): 3187-3205.
  - 9) Recurrent Childhood AML and Other Myeloid Malignancies. In: Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)-Health Professional Version-National Cancer Institute Homepage. [https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#section/\\_94](https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#section/_94) Accessed Sep. 28 2017.
  - 10) 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(5): 599-607.
  - 11) 中山秀樹、富澤大輔、多賀崇、足立壯一、多和昭雄. 小児急性骨髄性白血病再発例に対する FLAG/FLAG+ $\alpha$  療法の調査の報告. 第 50 回日本小児血液学会 2008 年 11 月 14 日 千葉
  - 12) Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for children with relapsed AML. *Pediatr Inter*. 2017 Aug 3. Doi: 10.1111/ped.13378. [Epub ahead of print]
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Fleischhack G, Hassan C, Graf N, Mann G, Bode U. 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(3):647-655.
- 20) Yalman N, Sarper N, Devecioğlu O, Anak S, Eryilmaz E, Can M, 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(3):198-204.
- 21) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):125-129.
- 22) 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 Oct;27(7):517-528.
- 23) Quarello P, Berger M, Rivetti, et al. FLAG-liposomal Doxorubicin (Myocet) Regimen for Refarctory or Relapses Acute Myeloid Leuekmia Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;34:208-216
- 24) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J.* 2004;5 Suppl 1:S62-7.
- 25) 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.
- 26) Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2017 UpToDate®. Access Aug. 16, 2017.
- 27) Arceci RJ, Meshnichi S. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. In: Philip A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric

- Oncology. Seventh Edition, Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016: 533-534.
- 28) G-CSF 適正使用ガイドライン 2013年版 Ver.4 (日本癌治療学会編) 金原出版;2013: .<http://www.jsco-cpg.jp/item/30/index.html> Access Oct.26,2017.
- 29) 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.
- 30) Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood*.1997; 90:4710-8.
- 31) Usuki K, Urabe A, Masaoka T, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicenter randomized study. *Br J Haematol*. 2002; 116: 103-12.
- 32) 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 AML 201 Study. *Blood*. 2011; 117:2358-65.
- 33) Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1249-59.
- 34) Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1235-48.
- 35) Braess J, Spiekermann K, Staib P, et al. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. *Blood*. 2009; 113: 3903-10.
- 36) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Eng J Med*. 1990; 323: 871-7.
- 37) Gandhi V, Plunkett W. Modulation of arabinosyl nucleoside metabolism by arabinosyl nucleotides in human leukemia cells. *Cancer Res*. 1988 ;48:329-34.
- 38) 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.
- 39) 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.