

(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	サノフィ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-48
	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 50 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	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 (要望された 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 ² (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。)
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。)	約 <u>5,000</u> 人 (再発・難治性急性骨髄性白血病患者として)	<推定方法> 平成 26 年人口動態統計・患者調査 (厚生労働省大臣官房 統計情報部) では、日本国内における急性骨髄性白血病の 総患者数は約 7,000 人と推定されている。その約 8 割が成 人 (16 歳以上) と見込まれ、再発・難治性患者に絞れば 更に患者数は少なくなると考えられるが、多くても 5,000 人は超えないと推測される。少なくとも、希少疾病用医薬 品の該当性は満たすものとする。
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) 文献報告等に基づき、急性骨髄性白血病 (AML) を含む造血器疾患患者に対 する「同種造血幹細胞移植の前治療」としての承認を平成 20 年に取得してい るが、AML に対する救援療法としての開発は実施されていない。	
企業 として の 開発 の 意思	<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) フルダラビンを含む多剤併用化学療法は、急性骨髄性白血病 (AML) に おける救援療法の選択肢の 1 つとして国際的診療ガイドライン等に記載 があるが、今日までにこれを支持するエビデンスは探索的臨床研究の成 績のみであり、海外でこれを薬事的に承認した国は存在していない。フル ダラビンを含め、併用化学療法で使用される薬剤の組み合わせやそれ らの用法・用量にも一致した見解がないため、この救援療法の開発には 併用療法としての適切な用法・用量の探索に加え、その有効性と安全性 の検証が必要と考えられる。 しかしながら、AML の再発・難治性患者を対象とし、且つ救援化学療法 が適応でき、既存の治療法が有効でないと判断される患者に絞り込む 場合、その患者数は前述した推定患者数から更に減少する。また、開発 に対する海外でのニーズが確認できないことから、これを国内開発に頼 らざるを得ないため、臨床開発を完遂することは極めて困難と考えられ る。	

<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し、分類した根拠について記載する。)</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 (上記に分類した根拠)</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疾患である。</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>最新の NCCN ガイドライン (Ver.3、2017) や ELN ガイドライン (2017) に記載されている通り、フルダラビンを含む併用化学療法 (FLAG-IDA 又は FLAG-MIT) は再発・難治性 AML の救援療法の選択肢の 1 つとして挙げられているものの、いずれのガイドラインでも標準的な治療法ではないことで見解が一致しており、それぞれの選択肢の優劣にも触れていない。また、治療選択肢として併記されている他のレジメンのうち、シタラビン (HiDAC 又は IDAC) 及びその併用化学療法 (イダルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン等との併用) は国内で使用可能である。したがって、上記ア～ウのいずれにも該当しないと考えられたため、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

<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)</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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	

容を記載する。)		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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤を含む併用化学療法は再発・難治性 AML に対する救援療法の選択肢の 1 つになることが期待されており、開発を前提とした場合に、その目標とする効能・効果を「再発・難治性急性骨髄性白血病」と設定することや、その対象としてまず「成人」を想定することは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

国際的診療ガイドライン（NCCN、ELN）で引用されている探索的臨床試験ではいずれも 1 日量 $30\text{mg}/\text{m}^2 \cdot 5$ 日間連日投与で本剤が使用されており、この点では要望された用法・用量を設定することに一定の妥当性があると考えられる。しかしながら、併用する他剤の組み合わせやそれらの用法・用量は試験毎に一致しておらず、本剤を含む併用療法として評価する場合に、必ずしも要望された用法・用量が適切であるかは現時点では判断できない。

<臨床的位置づけについて>

本剤を含む併用化学療法は、国際的診療ガイドラインの中で再発・難治性 AML の救援療法の選択肢の 1 つとして挙げられているが、挙げられた選択肢のいずれも標準的な治療法ではないことが併記されており、また選択肢の中での使い分けも明確になっていない。本邦で承認された際には、既承認の治療法に加えて選択肢の 1 つとして使用されるかもしれないが、今日のエビデンスではその

有用性を裏付けるものがなく、これ以上の臨床的位置づけの明確化は困難と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

前述の通り、本剤を含む併用療法としての適切な用法・用量の探索に加え、その有効性と安全性を検証する臨床試験が必要と考えられる。しかしながら、対象患者数の少なさに加え、本試験を国内で進めることを考慮すると、それらの臨床開発を完遂することは極めて困難と考える。

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

1)