

## 審査報告書

令和4年4月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] フルダラ静注用 50 mg  
[一般名] フルダラビンリン酸エステル  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和4年3月4日  
[剤形・含量] 1バイアル中にフルダラビンリン酸エステル 50 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月4日付け薬生薬審発 0204 第11号) に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3号) に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、令和4年2月4日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル(再発又は難治性の急性骨髄性白血病)」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

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

急性骨髄性白血病

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

## 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

(下線部追加)

### [用法及び用量]

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

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 20 mg/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。

### 同種造血幹細胞移植の前治療

フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。

### 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

### 再発又は難治性の急性骨髄性白血病

他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。

(下線部追加)

## 審査報告

令和4年4月26日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	フルダラ静注用 50 mg
[一般名]	フルダラビンリン酸エステル
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和4年3月4日
[剤形・含量]	1 パリアル中にフルダラビンリン酸エステル 50 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 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 <u>急性骨髄性白血病</u> 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 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時の用法・用量]	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 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 20 mg/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。 同種造血幹細胞移植の前治療 フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。 <u>再発又は難治性の急性骨髄性白血病</u> <u>他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。</u>

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	4
4. 総合評価 .....	5

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

申請者による再発又は難治性のAMLにおけるFLAG (FLU、シタラビン及びG-CSF製剤の併用投与) 及びFLAG-IDA (FLU、シタラビン、イダルビシン及びG-CSF製剤の併用投与) の開発はこれまでに行われておらず、欧米等6カ国 (米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア) において承認されていない。しかし、海外診療ガイドライン (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (v.3.2021)、米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2021年9月21日版)、2017 European Leukemia Net (ELN) ガイドライン (Blood 2017; 129: 424-47)、Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults (Br J Haematol 2006; 135: 450-74)) 及び教科書 (Wintrobe's Clinical Hematology 14<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer. 2019, Netherlands)、Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer. 2015, Netherlands)) では、FLAG 及びFLAG-IDAは、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

FLUは、アデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍剤であり、DNAポリメラーゼ及びRNAポリメラーゼを阻害し、DNA及びRNA合成を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、LENO及びFILは、組換えDNA技術を応用して産生されるヒトG-CSFであり、*in vitro*において、休止細胞の細胞周期を再開させること等によりシタラビンに対する白血病芽球の感受性を高めることが示唆されており (Leukemia 1990; 4: 826-34)、シタラビン、FLU等の抗悪性腫瘍剤と併用することでAMLに対する有効性が期待できると考えられている。

以上の状況を踏まえて、日本血液学会及び日本小児血液・がん学会から、再発又は難治性のAMLにおけるFLAG及びFLAG-IDAに係る、LENO、FIL及びFLUの効能・効果及び用法・用量を追加する要望が提出された。令和3年12月20日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を考慮すると、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
  - ▶ 海外臨床試験成績に基づき、国際的な診療ガイドライン及び教科書では、FLAG及びFLAG-IDAが成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
  - ▶ 本邦では、臨床研究に加え、臨床使用実態においてFLAG及びFLAG-IDAの投与例が確認され、寛解例が認められていること。
- ② 下記の点等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAは忍容可能と考えること。
  - ▶ 海外臨床試験成績及び国内での臨床使用実態より、成人及び小児の再発又は難治性のAML患者に対するFLAG及びFLAG-IDAにより認められた有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であったこと。
  - ▶ 要望された用法・用量は既に本邦で承認されている用法・用量の範囲内であり、LENO、FIL及びFLUによる主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていること。

上記の公知申請の該当性報告書に基づき、令和4年2月4日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対するFLAG及びFLAG-IDAの有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、LENO、FIL及びFLUの一変申請を行うことは可能と判断された<sup>1)</sup>。

本一変申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」<sup>2)</sup>及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本一変申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

#### 2.R.1 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

#### 2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本一変申請において新たに注意すべき事象はなく、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、LENO、FIL及びFLUそれぞれの安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、LENO、FIL及びFLUの使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考えており、通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本一変申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」<sup>2)</sup>に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

<sup>1)</sup> シタラビン及びイダルビシンは、既にAMLに係る効能・効果で承認されている。

<sup>2)</sup> LENO：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第10号、FIL：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第9号、FLU：令和4年2月4日付け薬生薬審発0204第11号。

#### 4. 総合評価

令和4年2月4日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、LENO、FIL 及び FLU の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、FLU については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

##### [効能・効果] (下線部追加)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

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

急性骨髄性白血病

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

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

##### [用法・用量] (下線部追加)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

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 20 mg/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。

同種造血幹細胞移植の前治療

フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

再発又は難治性の急性骨髄性白血病

他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/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。

##### [警告] (変更なし)

1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開

始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。

2. 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。
4. 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているため、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。
5. 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるため、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
6. ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているため併用しないこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が 30 mL/分未満の患者）
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
3. ペントスタチンを投与中の患者
4. フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者〔重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 重症感染症を合併している患者〔特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となる可能性がある。〕

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病〉

本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai 分類でハイリスク群又は Binet 分類で B 又は C 期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

[用法・用量に関連する注意]（変更なし）

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

1. 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70 mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。



## 1.1 減量の目安

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )
70	18
50	14
30	12

2. 本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大 25 mg/m<sup>2</sup>/日）を考慮する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

3. 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。

4. 小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない。使用経験が限られている。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FIL	filgrastim	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
FLAG		FLU、シタラビン及び G-CSF 製剤の併用投与
FLAG-IDA		FLAG とイダルビシンとの併用投与
FLU	fludarabine phosphate	フルダラビンリン酸エステル
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
LENO	lenograstim	レノグラスチム（遺伝子組換え）
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びレノグラスチム（遺伝子組換え）（再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法）」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」