

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

1. 要望内容の概略について

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 要望された医薬品 | 一般名：①レノグラスチム（遺伝子組換え）<br>②フィルグラスチム（遺伝子組換え）  |   |
|          | 販売名：①ノイトロジン注 50 µg、同注 100 µg、同注 250 µg<br>②グラン注射液 75、同注射液 150、同注射液 M300<br>グランシリンジ 75、同シリンジ 150、同シリンジ M300 |   |
|          | 会社名：①中外製薬株式会社<br>②協和キリン株式会社  |   |
| 要望者名     | 日本血液学会、日本小児血液・がん学会   |   |
| 要望内容     | 効能・効果  | 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  | 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 µg/kg またはフィルグラスチム 1 回量 300 µg/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。 |
|          | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）   |   |
| 備考       |  |   |

2. 要望内容における医療上の必要性について

|   |
|---|
| <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>急性骨髄性白血病（以下、「AML」）は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p>   |
| <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、フルダラビンリン酸エステル（以下、「Flu」）、顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）等の併用投与は再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者に対して欧米等において標準的療法に位置づけられていると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p> |

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1) 米国                |   |
| 効能・効果                |   |
| 用法・用量                |   |
| 承認年月（または米国における開発の有無） |   |
| 備考                   | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |
| 2) 英国                |   |
| 効能・効果                |   |
| 用法・用量                |   |
| 承認年月（または英国における開発の有無） |   |
| 備考                   | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |
| 3) 独国                |   |
| 効能・効果                |   |
| 用法・用量                |   |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 承認年月（または独<br>国における開発の有<br>無） |   |
| 備考                           | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |
| 4) 仏国                        |   |
| 効能・効果                        |   |
| 用法・用量                        |   |
| 承認年月（または仏<br>国における開発の有<br>無） |   |
| 備考                           | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |
| 5) 加国                        |   |
| 効能・効果                        |   |
| 用法・用量                        |   |
| 承認年月（または加<br>国における開発の有<br>無） |   |
| 備考                           | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |
| 6) 豪州                        |   |
| 効能・効果                        |   |
| 用法・用量                        |   |
| 承認年月（または豪<br>州における開発の有<br>無） |   |
| 備考                           | 本要望の効能・効果については承認なし〔開発を行っていない〕<br>(2021年9月27日現在) |

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

|         |  |
|---------|--|
| 1) 米国   |  |
| ガイドライン名 | ① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021. <sup>1)</sup><br>② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment.<br>Date of last modified, September 21, 2020. <sup>2)</sup>   |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | 再発又は難治性の AML に対する Flu 及びシタラビン (以下、「Ara-C」)、G-CSF の併用投与 (以下、「FLAG」) 及び FLAG とイダルビシン (以下、「IDA」) の併用投与 (以下、「FLAG-IDA」)。   |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | FLAG 及び FLAG-IDA の用法・用量について、両ガイドラインに記載はないものの、公表論文 <sup>3) ~6)</sup> が引用されている。  |
| ガイドラインの根拠論文                   | ①<br>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: 105-9. <sup>3)</sup><br>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: 939-44. <sup>4)</sup><br>②<br>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; 27: 517-28. <sup>5)</sup><br>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: 599-607. <sup>6)</sup> |
| 備考                            |  |
| 2) 英国                         |  |
| ガイドライン名                       | 成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン (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: 424-47. <sup>7)</sup> )  |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | 再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA。IDA はミトキサントロン (以下、「MIT」) 又は amsacrine (本邦未承認) に代替可能。  |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | Flu 30 mg/m <sup>2</sup> を第 2～6 日目に静脈内投与、Ara-C 1.5～2 g/m <sup>2</sup> を第 2～6 日目に静脈内投与 (Flu 投与後 4 時間から開始)、IDA 10 mg/m <sup>2</sup> を第 2～4 日目に静脈内投与、G-CSF 5 µg/kg を第 1～5 日目に皮下投与 (7 日以降白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与)。60 歳以   |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | 上の患者では次のように減量を考慮 : Flu 20 mg/m <sup>2</sup> 、Ara-C 0.5~1 g/m <sup>2</sup> 、IDA 8 mg/m <sup>2</sup> 。  |
| ガイドラインの根拠論文                   | 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: 939-44. <sup>4)</sup> |
| 備考                            |   |
| 3) 独国                         |   |
| ガイドライン名                       | 成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン <sup>7)</sup>   |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | 英国と同じ   |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | 英国と同じ   |
| ガイドラインの根拠論文                   | 英国と同じ   |
| 備考                            | 英国と同じ   |
| 4) 仏国                         |   |
| ガイドライン名                       | 成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン <sup>7)</sup>   |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | 英国と同じ   |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | 英国と同じ   |
| ガイドラインの根拠論文                   | 英国と同じ   |
| 備考                            | 英国と同じ   |
| 5) 加国                         |   |
| ガイドライン名                       | 該当なし  |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |   |
| 用法・用量<br>(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                            |   |
| 6) 豪州                         |   |
| ガイドライン名                       | 成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン <sup>7)</sup> |
| 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | 英国と同じ                                       |
| 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | 英国と同じ                                       |
| ガイドラインの根拠論文                   | 英国と同じ                                       |
| 備考                            | 英国と同じ                                       |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

|    |
|----|
| なし |
|----|

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

|  |
|--|
| <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p>1) Montillo M, et al. Fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58: 105-9.<sup>3)</sup></p> <p>再発又は難治性の AML 患者 38 例 (11~70 歳) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。</p> <p>用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「フィルグラスチム」) 又はレノグラスチム (遺伝子組換え) (以下、「レノグラスチム」)) 5 µg/kg/day (投与経路記載なし) を化学療法の 24 時間前から末梢血中の白血球数が 500/µL 以上に回復するまで投与することとされた。</p> <p>有効性について、完全寛解 (以下、「CR」) は全体で 21/38 例 (55.3%) [再発 AML 14/22 例 (63.6%)、難治性 AML 7/16 例 (43.7%)] に認められた。このうち 6 例が自家骨髄移植、3 例が同種骨髄移植を受け、2 例は移植待機中であった。</p> <p>安全性について、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 (500/µL 以上) 及び血小板数 (20,000/µL 以上) の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。World</p> |
|--|

Health Organization (以下、「WHO」) 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

- 2) Jackson G, 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>8)</sup>

再発又は難治性の AML 及び芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「de novo MDS-RAEB-t」) 患者 83 例 (18~75 歳) (初回化学療法 6 カ月以上 CR 後に再発 (Group 1) : 21 例、6 カ月未満の再発 (Group 2) : 44 例、de novo MDS-RAEB-t (Group 3) : 18 例) を対象に、FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF 製剤 (フィルグラスチム又はレノグラスチム) 30×10<sup>6</sup> 単位 (300 µg/m<sup>2</sup>に相当) /day を Flu、Ara-C 投与の 1 日前から Flu、Ara-C 投与完了翌日までの 7 日間皮下投与することとされた。寛解導入療法で CR を達成した場合は、4 日間の FLAG 療法を 1 サイクルとし、1~2 サイクル地固め療法として施行した。

有効性について、主要評価項目である CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 81、30 及び 56%であった。生存期間 (中央値) は、それぞれ 1.4 年、3.0 カ月、及び 1.6 年であった。

安全性について、治療関連死は 15 例 (18%) に認められ、その内訳は、感染症 11 例、出血及び病勢進行各 2 例であった。治療の中止に至った有害事象は、臨床的に重要な肝機能 (1 例の肝中心静脈塞栓症を含む) の低下 3 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、脱毛 30 例、悪心/嘔吐 24 例、ALT 増加 19 例、ビリルビン増加 6 例、下痢 5 例、アルカリホスファターゼ増加、口腔障害、出血及び皮膚障害各 4 例、便秘及び血清尿素増加各 3 例、AST 増加、薬剤熱及び頭痛各 2 例、視力障害 1 例であった。また、重度の骨髄抑制が全例に認められ、試験治療に関連している可能性がある重篤な有害事象として、発熱 11 件 (2 例の死亡を含む)、白血球増加症 3 件 (2 例)、重度の骨痛及び失神各 1 件が認められた。

- 3) Parker JE, 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: 939-44.<sup>4)</sup>

高リスク骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) /AML 患者 19 例 (18~72 歳) (de novo MDS : 7 例、二次性 AML : 2 例、再発又は難治性の MDS/AML : 7 例、悪性腫瘍の治療後に発症した MDS/AML (t-MDS/AML) : 3 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 30 分以上かけて静脈内投与 (治療前クレアチニン・クリアランス 30~70 mL/min の腎障害がある場合は、15 mg/m<sup>2</sup>/day に減量)、Ara-

C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1～5 日目に 4 時間かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）300 µg/m<sup>2</sup>/day を第 0～5 日目まで及び化学療法終了後 7 日間並びに好中球数 500/µL に回復するまで 2 時間かけて静脈内（化学療法終了後は皮下）投与、IDA 10 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1～3 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、CR は 12/19 例（63%）〔de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）〕に認められた。

安全性について、有害事象は、皮疹 3 例（16%）、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例（11%）、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例（5%）であった。治療関連死亡は認められなかった。

- 4) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.<sup>9)</sup>

寛解導入療法が実施された高リスク MDS/AML 患者 311 例（16～61 歳）（de novo AML : 221 例、二次性 AML : 58 例、高リスク MDS : 32 例）を対象に、強化療法としての FLAG-IDA とダウノルビシン塩酸塩（以下、「DNX」）及びクロファラビンの併用（以下、「DClo」）投与の有効性及び安全性を検討する無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG-IDA 群（104 例）では IDA 8 mg/m<sup>2</sup>/day を第 3～5 日目並びに Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与、G-CSF（レノグラスチム）263 µg/day を化学療法前日から 7 日間投与することとされ（投与経路記載なし）、DClo 群（207 例）では DNX 50 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1、3 及び 5 日目並びにクロファラビン 20 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1～5 日目にそれぞれ投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、治療後の移植率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 53 及び 58%であった。5 年生存率は、FLAG-IDA 群及び DClo 群でそれぞれ 44 及び 26%であり、FLAG-IDA 群で統計学的に有意に高かった。

安全性について、FLAG-IDA 群でより強い骨髄抑制が認められた。一方で非血液毒性は FLAG-IDA 群と DClo 群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。

- 5) Steinmetz HT, 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>10)</sup>

再発又は難治性の AML 患者 57 例（19～75 歳）（Group 1 : 初回治療抵抗性 AML 14 例、Group 2 : 第 1 再発 AML 15 例、Group 3 : 二次性 AML 28 例）を対象に、FLAG-IDA の安全性と有効性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、IDA 8 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1、3 及び 5 日目に投与、Flu 25 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与、Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目に 12 時間ごとにそれぞれ 1 時間以上かけて静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）400 µg/m<sup>2</sup>/day を化学療法前日から好中球数



1,000/ $\mu$ L に回復するまで静脈内投与することとされた。

有効性について、CR 率は、Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 7、80 及び 61%であった。20 週時点の生存率は、それぞれ 24、78 及び 55%であった。

安全性について、すべての被験者で好中球数減少 (<1,000/ $\mu$ L) 及び血小板数減少 (<30,000/ $\mu$ L) が認められ、それぞれの持続期間の中央値 (範囲) は、17 日 (10~36 日) 及び 23 日 (9~65 日) であった。治療後 42 日以内に 12 例が重度の感染症 (敗血症 11 例、肺炎 1 例) で死亡し、1 例は脳内出血で死亡した。重篤な感染症として菌血症 32 例、原因不明の発熱 31 例、肺炎 16 例、敗血症性ショック 6 例、真菌症 3 例が認められた。

- 6) Kim H, 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>11)</sup>

再発又は難治性の AML 患者 29 例 (18~57 歳) (初回治療抵抗性 8 例、早期再発 19 例、複数回再発 1 例、移植後再発 1 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day と Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目に 24 時間かけて静脈内投与、IDA 12 mg/m<sup>2</sup>/day を第 1~3 日目に 30 分以上かけて静脈内投与、G-CSF (レノグラスタム) 400  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/day を化学療法開始同日から 5 日間の皮下投与することとされた。さらに、骨髓低形成 (第 14 日目以降も骨髓芽球が 5%未満の場合と定義) の場合は、好中球数 1,000/ $\mu$ L に回復するまで、G-CSF 250  $\mu$ g/day を投与することとされた。

有効性について、8 名 (27.8%) が CR、2 名 (6.9%) が血小板回復不十分の CR であった。

安全性について、最終フォローアップ時点で 20 例が死亡し、死因は感染症 15 例、呼吸不全 3 例、間質性肺炎及び脳出血各 1 例であった。

#### 小児を対象とした試験

- 7) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.<sup>12)</sup>

再発又は難治性の AML 患者 4 例 (2.6~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m<sup>2</sup>/day を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400  $\mu$ g/m<sup>2</sup> を第 0~4 日目に皮下投与することとされた。

有効性について、2 名が CR を達成し、報告時点で寛解生存中であった。

安全性について、好中球数 500/ $\mu$ L 未満の日数の中央値は 22 日であった。致死的な合併症として、副鼻腔及び肺のアスペルギルス症並びに Ara-C 投与後のショックが認められたものの、これらの合併症により死亡した被験者は認められなかった。

- 8) Fleischhack G, 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 trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-55.<sup>13)</sup>

小児の再発又は難治性、二次性 AML 患者 23 例 (1.2~17.5 歳) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~4 日目並びに IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (フィルグラスチム) 400 µg/m<sup>2</sup> を第 0 日目から好中球数が 1000/µL 超に回復するまで皮下投与することとされた。

有効性について、17/23 例 (74%) が CR、1/23 例 (4%) が部分寛解であった。CR を達成した被験者のうち、11 例が造血幹細胞移植を受け、CR を維持した 9 例の寛解生存期間 (中央値) は 17.5 カ月であった。

安全性について、好中球数 500 /µL 未満の日数 (中央値) は 23 日であった。9 例に重篤な肺炎が認められ、このうち 3 例は死亡に至った (1 例は原疾患による死亡とされた)。Grade 3 以上の有害事象は、発熱 11 件、感染症 10 件、粘膜炎 4 件、下痢 3 件、悪心/嘔吐 2 件であった。

- 9) Yalman N, 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: 198-204.<sup>14)</sup>

再発又は難治性の急性白血病患者 17 例 (3~18 歳) (うち AML 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目並びに IDA 12 mg/m<sup>2</sup> を第 2~4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF (成分名記載なし) 400 µg/m<sup>2</sup> を第 0 日目から好中球数 1,000/µL 以上に回復するまで 30 分以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、AML 患者において 4/9 例が 1 コース後に、2/9 例が 2 コース後に CR となった。

安全性について、好中球数 500/µL 未満の日数 (中央値) は 32 日であった。非血液毒性として、9 例 (52.9%) に重症の口内炎が認められた。また、7/25 コースで致死的な感染症が認められた。

- 10) Tavit B, 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; 27: 517-28.<sup>5)</sup>

再発又は難治性の白血病患者 25 例 (2~17 歳) (AML : 16 例、急性リンパ性白血病 (以下、「ALL」) : 9 例) を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/day 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/day を第 1~5 日目、並びに IDA 12 mg/m<sup>2</sup>/day

を第2～4日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（成分名記載なし）400 µg/m<sup>2</sup>/day を第0日目から好中球数 1,000/µL 以上に回復するまで投与することとされた（投与経路記載なし）。

有効性について、AML 患者における CR 率は 75%（12/16 例）であった。また、全患者集団における全生存期間（中央値）は 36 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は粘膜炎 8 例（32%）であった。

11) Kaspers GJL, 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: 599-607.<sup>6)</sup>

再発又は難治性 AML 患者 394 例（0～19 歳）を対象に、FLAG とリポソーム化ダウノルビシン併用投与（以下、「FLAG-DNX」）と FLAG の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、FLAG 群（197 例）では Flu 30 mg/m<sup>2</sup> 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（フィルグラスチム）200 µg/m<sup>2</sup> を第 0～5 日目に投与することとされた。FLAG-DNX 群（197 例）では上記の FLAG 群に加えて、リポソーム化 DNX 60 mg/m<sup>2</sup> を第 1、3 及び 5 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である第 28 日目時点の骨髄反応率（芽球 20%未満）は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（p=0.04（両側）；log-rank 検定）。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった（p=0.07）。

安全性について、Grade 3/4 の有害事象の発現率は両群で同程度であった。有害事象は皮膚毒性（FLAG 群 1%、FLAG-DNX 群 4%）を除き、両群で同程度であった（具体的な事象名及び発現例数の記載なし）。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2017; 59: 1046-52.<sup>15)</sup>

再発又は難治性の AML 患者 7 例（3～11 歳）を対象に、FLAG-IDA の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、Flu 30 mg/m<sup>2</sup> 及び Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> を第 1～5 日目並びに IDA 10 mg/m<sup>2</sup> を第 2～4 日目にそれぞれ静脈内投与、G-CSF（レノグラスチム）5 µg/kg を Flu、Ara-C の投与前日から連日 6 日間、1 日 1 回 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、1/7 例が CR であった。

安全性について、35 日以内の死亡は認められなかった。非血液毒性として Grade 4 の細菌性髄膜炎 1 例（14%）に認められた。その他の Grade 3 以上の毒性は主に血液毒性であり、Grade 4 の白血球減少症及び好中球減少症が 7 例全例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は、白

血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 7 例（100%）、貧血 6 例（86%）、発熱性好中球減少症 4 例（57%）、発熱、肺感染症、髄膜炎、敗血症、AST 上昇及び ALT 上昇各 1 例（13%）であった。

(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: S62-7.<sup>16)</sup>

再発又は難治性の AML を対象とした種々の治療法の中で、Flu 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旨、及び最も多い併用療法は、FLAG、MIT を併用した FLAG、FLAG-IDA であり、当該併用療法を二次治療で実施した場合の CR 率は 36～59%と報告されている旨が記載されている。

(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) Wintrobe's Clinical Hematology 14<sup>th</sup> edition<sup>17)</sup>

成人に関して、第二寛解導入療法に標準的レジメンは存在せず、Ara-C 単独又は Flu を含む他の薬剤との併用が行われてきたとして、a few conventional salvage chemotherapy regimens の一つとして FLAG 及び FLAG-IDA が記載されている。

また、小児に関して、FLAG-IDA は高い寛解率が示されているが、毒性も課題である旨が記載されている。

- 2) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition<sup>18)</sup>

小児の再発 AML に対し、FLAG に DNX 追加の有無を検討した一つの無作為比較試験の結果、寛解率 64%、4 年生存率 38%と他の試験と同様の成績であった旨が記載されている。

<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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.<sup>1)</sup>、成人 AML の診療に対する 2017ELN ガイドライン<sup>7)</sup>

再発又は難治性の AML に対して、FLAG 及び FLAG-IDA 又は MIT 療法は、広く用いられる併用療法の一つである旨が記載されている。

- 2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, September 21, 2020.<sup>2)</sup>

小児の再発又は難治性 AML に対する治療選択肢の一つとして化学療法が記載されており、寛解導入のために一般的に用いられてきたレジメンとして、5. (1) 10) 及び 11) の公表論文が引用されている。

- 3) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults<sup>19)</sup>

抗悪性腫瘍剤と G-CSF 製剤の併用は抗悪性腫瘍剤の感受性を増強する旨<sup>20)</sup>、また、FLAG は生存率を改善した<sup>8)、21)</sup> 旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版<sup>22)</sup>

小児の再発 AML の標準的治療として、再寛解導入療法により第二寛解に導入できた場合に、同種造血幹細胞移植を行うことを強く推奨する (推奨グレード: 1B)、とした上で、5. (1) 11) の公表論文等を引用して再導入療法として確立した治療はないものの、諸外国では FLAG 及び FLAG にアントラサイクリンを加えた治療法が標準的治療となっている旨が記載されている。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

- (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

なし

- (2) 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について

使用実態調査

(成人)

日本血液学会により実施された成人の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。<sup>23)</sup>

A) 症例の内訳 : 146 例 (男性 91 例、女性 53 例、不明 2 例)

1. 投与時年齢 : 中央値 48 歳 (17 歳~74 歳)、平均 48.2 歳

2. 疾患 : AML

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| WHO 分類 : 1. 反復性染色体異常を伴う AML : | 24 例 |
| 2. 多血球系異形成を伴う AML :           | 25 例 |
| 3. 治療関連 AML および MDS :         | 10 例 |
| 4. 上記カテゴリー以外 :                | 82 例 |

5. Myeloid sarcoma : 3 例  
 6. その他・不明 : 2 例

FAB 分類 : M0 12 例、M1 20 例、M2 61 例、M3 0 例、M4 16 例、M5a 6 例、M5b 6 例、M6 9 例、M7 4 例、UK 12 例

3. FLAG 療法総コース数 : 下表のとおり、146 例に施行された総計 179 コースの FLAG 療法が報告された。

| コース数    | 例数  |
|---------|-----|
| 1 コース   | 118 |
| 2 コース   | 23  |
| 3 コース   | 5   |
| 4 コース以上 | 0   |

B) FLAG が施行された時期 :

1. 病期 :

- 寛解期 : 12 例 (第 1 寛解 : 11 例、第 2 寛解 : 1 例、第 3 寛解 ~ : 0 例)  
 寛解導入不能 : 52 例  
 再発期 : 77 例 (第 1 再発 : 68 例、第 2 再発 : 9 例、第 3 再発 ~ : 0 例)  
 不明・その他 : 5 例

2. FLAG 療法実施前の造血細胞移植回数は、未実施 117 例、1 回 26 例、不明 3 例であった。

C) G-CSF 製剤の用法・用量

計 170 コースに使用され、使用した製剤は、フィルグラスチム 82 コース、フィルグラスチム (バイオ後続品) 55 コース、レノグラスチム 33 コース、投与せず 9 コースであった。

\*1~3

\*1 : 複数コース施行例はその代表的レジメンを登録することとした。そのため複数コース施行例は代表的レジメン x コース数として使用薬剤を集計した (コース間の薬剤変更を考慮していない)。

\*2 : G-CSF 投与せずの症例は、白血病細胞の急速な増加などが投与回避の主な理由であった。

\*3 : 投与中止基準に関して、基準を設けていない施設が多数であった。G-CSF 投与中に白血球が増加した場合 (2-3 万/ $\mu$ L 以上など) に中止とする基準を設けている施設もあった。

投与量について、フィルグラスチム : 50~300  $\mu$ g/ $m^2$ 、フィルグラスチム (バイオ後続品) : 50~300  $\mu$ g/ $m^2$ 、レノグラスチム : 2~10  $\mu$ g/kg であり、フィルグラスチム 300  $\mu$ g/ $m^2$ 、フィルグラスチム (バイオ後続品) 300  $\mu$ g/ $m^2$ 、レノグラスチム 5  $\mu$ g/kg が最も多く使用された投与量であった。投与経路について、皮下投与 69%、点滴投与 (1 時間投与及び 2 時間投与を含む) 24%、その他又は不明 7%であった。投与期間について、3 日以下 9%、4 日 45%、5 日 30%、6 日 5%、7 日以上 11%であった。

要望された用法・用量における有効性及び安全性 :

179 コース中、FLAG は 22 コース、FLAG-IDA は 55 コース投与された。  
 また、FLAG 又は FLAG-IDA が投与され、下記の用法・用量が投与された患者は 20 例であり、有効性及び安全性は以下のとおりであった。

【用法・用量】

Flu : 30 mg/m<sup>2</sup> を 4 日間以上静脈内投与 (30 分間)

G-CSF : 4 日間以上皮下投与又は 1 時間の静脈内投与 (投与量は問わない)

有効性 :

効果判定について、CR 8例、不十分な血液回復を伴う寛解 (以下、「CRi」) 3例、非寛解 (NR) 7例、未評価・評価不能・不明2例であった。

安全性 :

- i. 有害事象のうち Grade 4 以上の血液毒性について、血小板減少及び白血球減少各 19 例、好中球減少 17 例であった。
- ii. 有害事象のうち Grade 3 以上の非血液毒性について、敗血症 (Grade 5) 及び敗血症 (Grade 3) 各 1 例であった。

(小児)

日本小児血液・がん学会により実施された小児の再発又は難治性の AML に対する FLAG 及び FLAG-IDA に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。<sup>24)</sup>

症例の内訳 164 例 (男性 87 例、女性 77 例)

1. 投与時年齢 : 中央値 6 歳 (0 歳 9 カ月~19 歳)、平均 6.8 歳
2. 投与時身長 : 中央値 128 cm (69.5~174 cm)、平均 123.8 cm
3. 投与時体重 : 中央値 25 kg (7~75 kg)、平均 28.3 kg

4. 疾患 : AML

|          |                       |      |
|----------|-----------------------|------|
| WHO 分類 : | 1. 反復性染色体異常を伴う AML :  | 56 例 |
|          | 2. 多血球系異形成を伴う AML :   | 3 例  |
|          | 3. 治療関連 AML および MDS : | 5 例  |
|          | 4. 上記カテゴリー以外 :        | 93 例 |
|          | 5. Myeloid sarcoma :  | 4 例  |

FAB 分類 : M0 6 例、M1 17 例、M2 59 例、M3 1 例、M4 17 例、M5a 17 例、M5b 4 例、M6 4 例、M7 32 例、UK 4 例

5. FLAG 療法総コース数 : : 下表のとおり、164 例に施行された総計 269 コースの FLAG 療法が報告された。

| コース数  | 例数 |
|-------|----|
| 1 コース | 79 |
| 2 コース | 71 |
| 3 コース | 10 |
| 4 コース | 3  |
| 6 コース | 1  |

FLAG 療法が施行された時期 :

1. 病期 :

寛解期 : 35 例 (第 1 寛解 : 6 例、第 2 寛解 : 27 例、CR3~ : 2 例)

寛解導入不能 : 41 例

再発期 : 185 例 (1<sup>st</sup> relapse : 165 例、2<sup>nd</sup> relapse : 20 例、3<sup>rd</sup> relapse : 3 例)

不明 : 3 例

2. FLAG 療法各コース実施前の造血細胞移植回数は、未実施 155 コース、1 回 68 コース、2 回 36 コース、3 回以上 8 コースであった。

G-CSF 製剤の用法・用量 :

計 248 コースに使用された。最も多く使用されたのは、レノグラスチムであり、163 コースに使用され、フィルグラスチムは、72 コースに使用された。投与量は、186 コースにおいて 5 µg/kg 又は 200~300 µg/m<sup>2</sup> であった。投与経路は、皮下投与及び静脈内投与 (点滴静注を含む) のいずれも認められた。投与日数について、181 コースにおいて 4~6 日間投与された。

要望された用法・用量における有効性及び安全性 :

269 コース中、FLAG は 57 コース、FLAG-IDA は 170 コース投与された。また、要望された用法・用量が投与された患者は 36 例であり、内訳は以下のとおりであった。

性別 : 男性 21 例、女性 15 例

年齢 : 1~18 歳、中央値 6.5 歳、平均 7.8 歳

身長 : 81~170 cm、中央値 113.5 cm、平均 121.9 cm

体重 : 11~60.8 kg、中央値 21.7 kg、平均 28.2 kg

WHO 分類 : 1.反復性染色体異常を伴う AML 19 例、2.多血球系異形成を伴う AML 0 例、3. 治療関連 AML 及び MDS 0 例、4. 上記 1~3 以外の AML 16 例、5.myeloid sarcoma 1 例

FAB 分類 : M1 5 例、M2 15 例、M4 1 例、M5a 3 例、M5b 1 例、M7 10 例、不明 1 例

当該 36 例における有効性及び安全性の結果は下表のとおりであった。



有効性 :

|          | コース数 (割合 (%)) |           |           |
|----------|---------------|-----------|-----------|
|          | FLAG          | FLAG-IDA  | 合計        |
| CR       | 8 (44.4)      | 26 (76.5) | 34 (54.0) |
| CRi      | 2 (25)        | 4 (11.8)  | 6 (9.5)   |
| CR + CRi | 10 (55.6)     | 30 (88.2) | 40 (63.5) |
| 計        | 18            | 45        | 63        |

安全性 :

|         |           | 計  | FLAG | FLAG-IDA |
|---------|-----------|----|------|----------|
| 全コース    | 評価コース数    | 63 | 18   | 45       |
| Grade 4 | 血小板減少     | 44 | 13   | 31       |
|         | 好中球減少     | 44 | 15   | 29       |
|         | 白血球減少     | 42 | 15   | 27       |
|         | 発熱性好中球減少症 | 10 | 0    | 10       |
|         | 敗血症       | 4  | 1    | 3        |
|         | 貧血        | 1  | 0    | 1        |
|         | 発熱        | 2  | 0    | 2        |
|         | AST 上昇    | 1  | 0    | 1        |
| Grade 3 | 血小板減少     | 4  | 2    | 2        |
|         | 貧血        | 4  | 2    | 2        |
|         | 好中球減少     | 1  | 0    | 1        |
|         | 発熱性好中球減少症 | 3  | 1    | 2        |
|         | 敗血症       | 1  | 1    | 0        |
|         | 口腔粘膜炎     | 1  | 0    | 1        |

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

成人及び小児の再発又は難治性の AML 患者に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

1998 年の Montillo M らの報告（上記 5. (1) 1）では、11～70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、CR は全体で 21/38 例（55.3%）[再発 AML 14/22 例（63.6%）、難治性 AML 7/16 例（43.7%）] に認められた。

1997 年の Parker JE らの報告（上記 5. (1) 3）では、18～72 歳の患者が組み入れられ、FLAG-Ida が施行された結果、CR は 12/19 例（63%）[de novo MDS と二次性 AML の計 7/9 例（78%）、t-MDS/AML 1/3 例（33%）、再発又は難治性の MDS/AML 4/7 例（57%）] に認められた。

2010 年の Tavid B らの報告（上記 5. (1) 10）では、2～17 歳の患者が組み入れられ、

FLAG-IDA が施行された結果、AML 患者における CR 率は 75% (12/16 例) であった。また、全患者集団における全生存期間 (中央値) は 36 カ月であった。

2013 年の Kaspers GJL らの報告 (上記 5. (1) 11)) では、0~19 歳の患者が組み入れられ、主要評価項目である第 28 日目時点の骨髄反応率 (芽球 20%未満) は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 70 及び 80%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった ( $p=0.04$  (両側) ; log-rank 検定)。また、CR 率は、FLAG 群及び FLAG-DNX 群でそれぞれ 59 及び 69%であり、FLAG 群と比較して FLAG-DNX 群で統計学的に有意に高かった ( $p=0.07$ )。

上記の海外臨床試験成績に基づき、国内外の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。また、上記以外の臨床試験として FLAG 及び FLAG-IDA に関する臨床試験が 7 報<sup>8) ~14)</sup> 報告されており、寛解率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

本邦では、臨床研究<sup>15)</sup> 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。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、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。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

成人及び小児の再発又は難治性の AML に対して、国内外の臨床試験における FLAG 及び FLAG-IDA の安全性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」の項参照)。

1998 年の Montillo M らの報告 (上記 5. (1) 1)) では、11~70 歳の患者が組み入れられ、FLAG が施行された結果、全例で重度の骨髄抑制が認められた。好中球数 (500 / $\mu$ L 以上) 及び血小板数 (20,000 / $\mu$ L 以上) の回復に要した日数 (中央値) はそれぞれ 21 及び 23 日であった。WHO 基準 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 17 例 (44%)、粘膜炎 4 例 (10%)、下痢 3 例 (8%)、倦怠感 1 例 (2%) であった。また、4 例 (10%) が寛解導入療法中に死亡 (慢性肺アスペルギルス症及び出血各 2 例) した。

1997 年の Parker JE らの報告 (上記 5. (1) 3)) では、FLAG-IDA が施行された結果、有害事象は、皮疹 3 例 (16%)、肝酵素上昇及び神経学的症状各 2 例 (11%)、自己制限性耳下腺炎、末梢性感覚運動神経障害及び多巣性運動神経障害各 1 例 (5%) であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

2010年のTavil Bらの報告(上記5.(1)10))では、2～17歳の患者が組み入れられ、FLAG-Idaが施行された結果、Grade 3以上の有害事象は粘膜炎8例(32%)であった。

2013年のKaspers GJLらの報告(上記5.(1)11))では、0～19歳の患者が組み入れられ、Grade 3/4の有害事象の発現率はFLAG及びFLAG-DNX群で同程度であった。有害事象は、皮膚毒性(FLAG群1%、FLAG-DNX群4%)を除き、両群で同程度であった(具体的な事象名及び発現例数の記載なし)。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

その他の海外臨床試験において、FLAG又はFLAG-IDAにより認められた主なGrade 3以上の有害事象は、本邦の添付文書で副作用として注意喚起されている事象又はその他の要因(移植、併用薬等)に関連して認められる事象と考えられた。

国内の臨床使用実態調査の結果、要望された用法・用量でのFLAG及びFLAG-IDAの投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

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。また、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、G-CSF製剤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も考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、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は忍容可能と判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、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の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える(「7.(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。

また、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について、①海外臨床試験で認められたGrade 3以上の有害事象は、本邦での添付文書で注意喚起されている事象であること、②既承認の用法・用量での日本人における一定の安全性情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、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、日本人の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(「7.(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照)。

以上より、検討会議は、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 の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

**【効能・効果】** (フィルグラスチム及びレノグラスチム)

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

**【効能・効果の設定の妥当性について】**

G-CSF製剤はAMLに対する腫瘍増殖抑制作用は有していないものの、以下の点から、成人及び小児の再発又は難治性のAMLに対して、FLAG及びFLAG-IDAとして抗悪性腫瘍剤にG-CSF製剤を併用することの臨床的有用性が期待できることから、上記の効能・効果を設定することが適切と判断した。

- 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 の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。
- *in vitro* において、G-CSF 製剤は休止細胞の細胞周期を再開させること等により Ara-C 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<sup>25)</sup>、Ara-C、Flu 等の抗悪性腫瘍剤と併用することで AML に対する G-CSF 製剤の有効性が期待できること。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

**【用法・用量】**

(フィルグラスチム)

<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>

通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）1日1回 300 µg/m<sup>2</sup>を、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を開始前日から併用化学療法終了日まで（通常 5～6 日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。なお、状態に応じて適宜減量する。

(レノグラスチム)

＜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＞  
通常、レノグラスチム（遺伝子組換え）1日1回5 µg/kgを、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から併用化学療法終了日まで（通常5～6日間）連日皮下又は静脈内投与（点滴静注を含む）する。なお、状態に応じて適宜減量する。

**【用法・用量の設定の妥当性について】**

①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の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、並びに②G-CSF製剤はAra-C、Flu等の抗悪性腫瘍剤と併用することによりAMLに対する有効性が期待できること（「8. (1) 効能・効果について」の項参照）から、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においてG-CSF製剤を使用することが明確となるように用法・用量を設定することが適切と判断した。

また、海外臨床試験及び国内使用実態におけるフィルグラスチム及びレノグラスチムの用法・用量は、成人及び小児のいずれも概ね要望内容の用法・用量（フィルグラスチムは1日1回300 µg/m<sup>2</sup>、レノグラスチムは1日1回5 µg/kgを、5～6日間連日皮下又は静脈内投与）であり、当該用法・用量において臨床的有用性が認められたことから、上記のとおり用法・用量を設定することが適切と判断した。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

効能・効果及び用法・用量以外の添付文書の記載内容について、以下のとおり対応することが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

**【禁忌】**（関連箇所のみ記載、下線部追加）

(2) 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者 （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として投与する場合を除く） [芽球が増加することがある]

**【使用上の注意】**（関連箇所のみ記載、下線部追加）

8. 重要な基本的注意

＜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＞  
芽球の増加を促進させることがあるので、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

**【禁忌及び使用上の注意の設定の妥当性について】**

禁忌について、現行の禁忌の内容に、本要望の対象患者が含まれないことが明確となるよう、上記のように記載整備することが適切と判断した。

使用上の注意について、G-CSF製剤の作用機序を考慮すると、再発又は難治性のAML患

者において、抗悪性腫瘍剤との併用下であっても、芽球の増加を促進させる可能性があると考えられることから、当該注意喚起を設定することが適切と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等から、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 の一定の有効性が示唆されている。安全性について、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 の使用実態が報告されており、日本人において新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (AML). Version 3. 2021.
- 2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Date of last modified, September 21, 2020.
- 3) 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: 105-9.
- 4) 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: 939-44.
- 5) 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; 27: 517-28.
- 6) 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: 599-607.
  - 7) 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: 424-47.
  - 8) Jackson G, 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.
  - 9) Burnett AK, et al. A Comparison of FLAG-Ida and daunorubicin combined with clofarabine in high-risk acute myeloid leukaemia: data from the UK NCRI AML17 Trial. *Leukemia* 2018; 32: 2693-7.
  - 10) Steinmetz HT, 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.
  - 11) Kim H, 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.
  - 12) Luczyński W, et al. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia-preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-9.
  - 13) Fleischhack G, 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 trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-55.
  - 14) Yalman N, 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: 198-204.
  - 15) Nakayama H, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2017; 59: 1046-52.
  - 16) Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5: S62-7.
  - 17) Wintrobe's Clinical Hematology 14<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer, 2019)
  - 18) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer, 2015)
  - 19) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006; 135: 450-74.
  - 20) Gandhi V, Kemena A, et al. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 49-56.

- 21) Estey E, Thall P, 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.
- 22) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版 (金原出版株式会社, 2016)
- 23) 成人再発・難治性急性骨髄性白血病 (AML) に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書 (日本血液学会・保険診療委員会, 2020)
- 24) 小児再発・難治性急性骨髄性白血病 (AML) に対する FLAG 療法の使用実態調査報告書 (日本小児血液がん学会・保険診療委員会, 2020)
- 25) A Tafuri, M Andreeff. Kinetic rationale for cytokine-induced recruitment of myeloblastic leukemia followed by cycle-specific chemotherapy in vitro. *Leukemia* 1990; 4:826-34.