

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全 3件 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>三酸化ヒ素</p>
	<p>販売名</p>	<p>トリセノックス注 10mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本新薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>初回治療の急性前骨髄球性白血病にも適応拡大する</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>変更なし</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>2,000</u> 人 <推定方法> 厚生労働省による平成 23 年 (2011 年) の患者調査において急性前骨髄球性白血病 (C924) の患者数が 2,000 人であった。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果 再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 染色体検査 [t (15 ; 17) 転座] 又は遺伝子検査 (PML-RARα 遺伝子) により急性前骨髄球性白血病と診断された患者に使用すること。本剤により完全寛解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。</p> <p>用法・用量 通常、三酸化ヒ素として、0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 100~250mL とし、1~2 時間かけて投与する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 寛解導入療法: 骨髄寛解が得られるまで 1 日 1 回静脈内投与する。合計の投与回数は 60 回を超えないこと。 寛解後療法: 寛解が得られた場合には、寛解導入終了後 3~6 週間後に開始する。5 週間間に 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。 <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 投与にあたっては 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して使用し、他の薬剤又は輸液と混合しないこと。 本剤投与時に、急性の血管収縮・拡張に伴う症状 (低血圧、めまい、頭部ふらふら感、潮紅、頭痛等) が認められた場合には 4 時間まで投与時間を延長することができる。 寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し (本剤の 25 回を超 	

	<p>える投与) 実施した場合の有効性・安全性は確立していない(投与経験が極めて少ない)。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考え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 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>急性前骨髄球性白血病 (Acute promyelocytic leukemia ; APL) は急性骨髄球性白血病のサブタイプであり、染色体転座 t (15 ; 17) (q22 ; q12) を伴う造血器腫瘍である。APL では発病初期に線溶亢進型の播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) による凝固障害が発症し、消化管出血や脳出血などの致命的な臓器出血により早期死亡することがある。</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できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本薬の効能・効果として未治療 APL は欧米等 6 カ国では承認されていないものの、世界各国で未治療 APL を対象とした本薬の臨床試験が実施され、既存の化学療法と同等もしくはそれ以上の有用性が示され、数多くの Peer reviewed journal にて報告されている。当該臨床試験成績に基づいて欧米の診療ガイドラインにおいて本薬が未治療 APL に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。国内のガイドラインにおいても、国内では現時点で適応外であるものの、ATRA と化学療法に加えて本薬を用いる治療が無病生存割合を改善する可能性がある」と記載されている。以上より、本薬の未治療 APL に対する医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。</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 ¹⁾	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国 ²⁾	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国 ³⁾	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国 ⁴⁾	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国 ⁵⁾	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国 ⁶⁾	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)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

<p>に関する承認がない適応外薬についての、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。）</p>	<p>ン名</p>	<p>Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2014 ⁷⁾</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>未治療の急性前骨髄球性白血病 高リスク (白血球数 > 10,000/mm³) かつ、アントラサイクリンが適応できる患者に対する以下の療法 寛解導入療法 ・ トレチノイン (以下、ATRA)、イダルビシン及び三酸化ヒ素 (以下、ATO) の併用療法 地固め療法 ・ ATO 投与後、ATRA 及びダウノルビシンの併用療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 高リスク (白血球数 > 10,000/mm³) かつ、アントラサイクリンが適応できない患者への寛解導入療法及び地固め療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 低リスク又は中間リスク (白血球数 ≤ 10,000/mm³) 患者に対する以下の療法 寛解導入療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 地固め療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 ・ ATO 投与後、ATRA 及びダウノルビシンの併用療法</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>高リスク (白血球数 > 10,000/mm³) かつアントラサイクリンが適応できる患者への以下の療法 寛解導入療法 ・ ATRA 45 mg/m² を 2 回に分けて経口投与。 (day1-36) 及びイダルビシン 6-12 mg/m² (day 2, 4, 6, 8) を年齢で調整した用量で投与。加えて ATO 0.15mg/kg (day 9-26) の静脈内投与 地固め療法 ・ ATO 0.15mg/kg/day の週 5 日間静脈内投与を</p>

			<p>5週間行い(1サイクル)、これを2サイクル行う。その後、ATRA 45mg/m²の7日間経口投与(day1-7)及びダウノルビシン 50mg/m²の静脈内投与(day1-3)(1サイクル)を2サイクル行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATRA 45 mg/m²及び ATO 0.15mg/kg/day を5週間に28日間投与、その後 ATRA 45 mg/m²を2週間毎の7日間投与を3サイクル及び ATO 0.15mg/kg/day を週5日間投与を5週間行う。 <p>高リスク(白血球数>10,000/mm³)かつアントラサイクリンが適応できない患者への寛解導入療法及び地固め療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 寛解導入療法: ATRA 45 mg/m²を2回に分けて経口投与及び ATO 0.15mg/kg を連日静脈内投与を骨髄寛解が得られるまで実施する。 • 地固め療法: ATO 0.15mg/kg の週5日間静脈内投与を4週間行い、これを8週間毎に合計4サイクル行う。同時に ATRA 45mg/m²の経口投与を2週間行い、これを4週間毎に合計7サイクル行う。 <p>低リスク又は中間リスク(白血球数≤10,000/mm³)患者に対する以下の療法</p> <p>寛解導入療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATRA 45mg/m²を2回に分けて経口連日投与し、加えて ATO 0.15mg/kg を連日静脈内投与を骨髄寛解が得られるまで実施する。 <p>地固め療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATO 0.15mg/kg の週5日間静脈内投与を4週間行い、これを8週間毎に合計4サイクル行う。同時に ATRA 45mg/m²の経口投与を2週間行い、これを4週間毎に合計7サイクル行う。 • ATO 0.15mg/kg/day の週5日間静脈内投与を5週間行い(1サイクル)、これを2サイクル行う。その後、ATRA 45mg/m²の7日間経口投与(day1-7)及びダウノルビシン 50mg/m²
--	--	--	---

			の静脈内投与 (day1-3) (1 サイクル) を 2 サイクル行う。
		ガイドラインの根拠論文	<p>Shen ZX et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 5328-35. ⁸⁾</p> <p>Estey E et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2006; 107: 3469-73 ⁹⁾</p> <p>Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009; 27: 504-10. ¹⁰⁾</p> <p>Powell BL et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010; 116: 3751-7. ¹¹⁾</p> <p>Iland HJ et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012; 120: 1570-80 ¹²⁾</p> <p>Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111-121. ¹³⁾</p>
		備考	
	英国	ガイドライン名	該当なし
		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	Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ¹⁴⁾
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	未治療 APL に対する ATO の投与は有望な治療法 であるが、長期間の結果が得られていない。し かしながら、化学療法を使用しない ATRA-ATO 療法は、特に予後良好な APL において有望であ る。(エビデンスレベル II, 推奨グレード C) 長期間の ATO の連日静脈内投与の必要性、電解 質異常や心臓障害 (致死的となる可能性あるト ルサードポアンのような心室性不整脈をむ) 及び ATO 後の二次癌に関する症例報告すべてを 考慮しなければならない。ATRA-ATO 寛解導入 療法 (化学療法を含まない) の結果が長期にわ たり当てはまるのであれば、この治療法が少な くとも低リスク/中間リスクの APL において将 来の標準療法となるかもしれない。(エビデンス レベル II, 推奨グレード C)
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	(根拠論文から引用) ・ 寛解導入療法 : ATRA 45mg/m ² を 2 回に分け て経口連日投与し、加えて ATO 0.15mg/kg を 連日静脈内投与を完全寛解が得られるまで 実施する。 ・ 地固め療法 : ATO 0.15mg/kg の週 5 日間静脈 内投与を 4 週間行い、これを 8 週間毎に合計 4 サイクル行う。同時に ATRA45mg/m ² の経 口投与を 15 日間行い、これを 4 週間毎に合 計 7 サイクル行う。
		ガイドライン の根拠論文	Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111-121. ¹³⁾
		備考	

	仏国	ガイドライ ン名	独国と同じ
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	独国と同じ
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	独国と同じ
		ガイドライン の根拠論文	独国と同じ
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	該当なし
		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	該当なし
		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>

2014年2月27日にPubMedにおいて「arsenic trioxide」、「acute promyelocytic

leukemia」及び「clinical trial」の3つのキーワードを用いて検索を行った。その結果、126件の文献が得られた。その中から、未治療例を対象にした臨床試験でかつ上記のガイドライン及び代表的な総説等で引用されている文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

本薬単独投与

- 1) Mathews V et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3866-71 ¹⁵⁾

未治療 APL 患者 72 例を対象に ATO 単独投与による単一施設でのオープン試験が実施された。患者には、寛解導入療法として ATO 10mg を完全寛解が得られるまで静脈内投与した（最大 75 回、その後 60 回に変更）。寛解導入療法 4 週間後に地固め療法として 4 週間投与を行った。4 週間休薬後、CR を持続している患者に対して維持療法として 10 日間投与を 1 ヶ月毎に合計 6 ヶ月実施した。

有効性について、62 例（86.1%）に完全寛解が得られた。追跡期間中央値 60 ヶ月時点での 5 年無イベント生存率、5 年無病生存率、5 年生存率はそれぞれ 69%±5.5%、80%±5.2%、74.2%±5.2%であった。

安全性について、7 例が脳内出血により早期死亡した（平均値 4.3 日；範囲 2-7 日）。また、寛解導入療法中に APL 分化症候群により 1 例、コントロール不能な敗血症により 2 例が死亡した。非血液毒性は大部分が軽度であり、ほとんどが ATO 投与継続中、又は 1-2 週間の休薬により回復した。5 例（6.9%）に APL 分化症候群が発現し、4 例は回復したが、1 例は死亡した。Grade3/4 の肝毒性は 5 例（6.9%）に認められた。

未治療 APL に対する ATO 単独投与は通常の化学療法と同等の奏効を示し、毒性も軽度であり、寛解導入療法後は外来での投与が可能であった。

- 2) Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010; 115: 1697-1701 ¹⁶⁾

未治療の 4-15 歳の小児 APL 患者 19 例を対象に、ATO 単独投与による寛解導入療法及び寛解後療法の有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施された。患者には寛解導入療法として、4-6 歳の患者には 0.20mg/kg、6 歳以上の患者には 0.16mg/kg の用量（最大 10mg）で完全寛解到達又は最大 60 日まで静脈内投与した。寛解後療法は 3 年間実施し、ATO は通常 1 コースを 14 日間投与とし、1 年目は 4 週間毎、2 年目は 2 ヶ月毎、3 年目は 3 ヶ月毎に実施した。

有効性について、19 例中 17 例（89.5%）に完全寛解が得られた。CR に

到達し寛解後療法を受けた 16 例中 13 例が 21-75 ヶ月間 CR を維持し、3 例が再発した。 Kaplan-Meier による推定 5 年生存率は 83.9% (95%CI : 67.2%-100%)、無イベント生存率は 72.7% (95%CI : 52.3%-93.2%) であった。

安全性について、寛解導入療法中では顕著な白血球増加症は 13 例 (68.4%) に認められ、うち 2 例では ATO の用量を減量した。2 例の患者では APL 分化症候群様の呼吸窮迫が認められた。いずれもヒドロキシウレアの投与、ATO の休薬及びデキサメタゾンの 3-5 日間の投与により白血球増加症をコントロールすることで治療可能であった。他の副作用としては QTc 延長 (1 例)、頭痛 (3 例)、皮疹 (2 例)、顔面浮腫 (1 例)、末梢神経障害 (1 例)、筋骨格痛 (3 例)、肝毒性 (3 例)、口内乾燥 (2 例) が認められた。頭痛及び肝毒性は NCI-CTC 規準で grade1 又は 2 であった。すべての非血液毒性は軽度であり、ATO の投与中止により速やかに回復した。寛解後療法でよくみられた副作用は好中球減少症であり、追跡可能であった 16 例全例に grade1 の好中球減少症が認められたが、発熱性好中球減少症は認められなかった。その他の副作用としては grade1 の頭痛 (4 例)、皮疹 (3 例)、末梢神経障害 (2 例) が認められたが、いずれも可逆的であり、管理不要であった。ヒ素の長期曝露による慢性毒性 (神経毒性を含む) は認められず、2 次癌も認められなかった。

未治療の小児 APL 患者に対する ATO の単独投与は高い有効性と安全性を示した。

3) Ghavamzadeh A et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2753-7. ¹⁷⁾

未治療 APL 患者 197 例を対象に ATO 単独投与による有効性及び安全性を確認するための第 II 相試験が実施された。患者には、寛解導入療法として ATO 0.15mg/kg を完全寛解が得られるまで静脈内投与した (最大 60 回)。地固め療法は 0.15mg/kg の週 6 日間静脈内投与を 28 日間行い、これを合計 4 コース行った。

有効性について、169 例 (85.8%) に完全寛解が得られた。追跡期間中央値 38 カ月 (範囲 1-122 カ月) おける 5 年無病生存率は 66.7% ± 4% (SE)、5 年生存率は 64.4% ± 4% であった。

安全性について、寛解中に 29 例 (14.7%) が死亡した。主要な死因は出血関連事象によるものであり、26 例で肺出血もしくは脳出血により死亡し、うち 5 例は CNS 出血により死亡した。その他の死因としては肺真菌感染が 1 例、心不整脈及び心停止が 2 例であった。AST もしくは ALT の正常値上限を超える増加は 35% の患者に認められた。ビリルビン値の増加 (≥ 3mg/dL) は 3 例に認められたが治療は継続可能であった。治療の中断を要

する腎不全は 7 例 (4%) に認められた。

ATO 単剤投与を受けた未治療 APL 患者の長期間の追跡の結果、高い DFS と OS が示された。

- 4) Zhang Y et al. Long-term efficacy and safety of arsenic trioxide for first-line treatment of elderly patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2013; 119: 115-25. ¹⁸⁾

60 歳以上の高齢の未治療 APL 患者 33 例を対象に ATO 単剤投与による有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施された。

有効性について、29 例 (87.9%) に血液学的な完全寛解が得られた。追跡期間中央値 99 ヶ月の時点で 10 年累積再発率、全生存率、無病生存率、死因調整生存率 (cause-specific survival) はそれぞれ 10.3%、69.3%、64.8% 及び 84.8% であった。

安全性について、寛解導入療法中に白血球増加症が 21 例 (63.6%) に認められた。APL 分化症候群は 5 例 (15.2%) に認められ、うち 1 例 (3.0%) は Grade3/4 であった。Grade3/4 の好中球減少症は 19 例 (57.6%) に認められたが、帯状疱疹の既往歴のない患者 1 例に発現した帯状疱疹を除き、重度又は生命を脅かす感染症はなかった。非血液毒性はいずれも管理可能で可逆的であった。ATO 関連毒性による死亡例はなかった。

ATO 単剤レジメンは安全かつ有効で長期間の寛解の維持が可能であった。本レジメンは高齢者の未治療 APL 患者に対する第一選択となり得る。

本薬と他の抗がん剤との併用投与

- 1) Shen ZX et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 5328-35. ⁸⁾

未治療 APL 患者 61 例を対象に、ATRA 単剤、ATO 単剤及び ATRA と ATO の併用の無作為化比較試験が実施された。

有効性について、完全寛解は ATRA 単剤で 20 例中 19 例、ATO 単剤で 20 例中 18 例、ATRA と ATO 併用で 21 例中 20 例で得られた。完全寛解到達までの期間の中央値は ATRA 単剤で 40.5 日 (範囲: 25-65 日)、ATO 単剤で 31 日 (範囲: 28-38 日)、ATRA と ATO の併用で 25.5 日 (範囲: 18-35 日) と各群で有意差を認めた (カイ 2 乗検定、ATRA 単剤 vs. ATO 単剤, $P=0.0233$; ATRA 単剤 vs. ATRA と ATO の併用, $P=0.0003$; ATO 単剤 vs. ATRA と ATO の併用, $P=0.0020$)。追跡期間中央値 18 ヶ月 (範囲: 8-30 ヶ月) の時点での無病生存期間の中央値は ATRA 単剤で 13 ヶ月、ATO 単剤で 16 ヶ月、ATRA と ATO の併用で 20 ヶ月であった。

安全性について、ATRA と ATO の併用により白血球増加症の頻度は増加しなかった。肝機能異常は ATRA 単剤で 5 例、ATO 単剤で 11 例、ATRA

と ATO の単独で 13 例に認められた。Grade3/4 の肝機能異常は ATRA 単独で 1 例、ATO 単独で 2 例、ATRA と ATO の単独で 2 例に認められた。肝機能異常による ATO の投与を中止した例はなかった。

ATRA と ATO の併用療法はそれぞれの単剤療法と比較して CR 及び DFS で良好な結果が得られた。

2) Estey E et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 3469-73 ⁹⁾

未治療 APL 患者 44 例を対象に ATRA と化学療法の代替療法として、ATRA と ATO の併用療法の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を実施した。患者には寛解導入療法として、低リスク（白血球数 < 10,000 / μ L）患者には ATRA と ATO（day10 から開始）の併用投与を行い、高リスク（白血球数 \geq 10,000 / μ L）患者には ATRA と ATO に加え Gemtuzumab ozogamicin（以下、GO）を day1 に投与した。寛解導入療法で CR が得られた患者には寛解後療法として、ATO と ATO の併用療法を実施した。PCR 検査で分子学的再発と診断された患者には ATO と ATRA に加え GO の月一回投与を 3 ヶ月間実施した。分子学的再発とともに臨床的再発（血液学的再発又は髄外再発）が認められた場合も同様な GO 投与を行った。

有効性について、CR 率は全例で 89%（39/44 例）、低リスク患者で 96%（24/25 例）、高リスク患者で 79%（15/19 例）であった。CR を維持していた患者 36 例での CR 到達からの追跡期間中央値は 16 ヶ月（低リスク患者 15 ヶ月、高リスク患者 20 ヶ月）で、9 例の患者では最低 24 ヶ月追跡可能であった。36 例全例が最終追跡時点で PCR 検査が陰性であった。

安全性について、APL 分化症候群と確定診断されたのは 6 例（低リスク 3 例、高リスク 3 例）、さらに可能性ありと診断されたのは 3 例（すべて低リスクでは）で発現率は 20%（治療開始 3 日以内の死亡例を除くと 22%）であった。APL 分化症候群による死亡例はなかった。AST 又は ALT の増加は 17 例に認められたが、いずれも無症候性でビリルビン値の増加を伴わなかった。肝機能障害による ATRA 又は ATO の投与中止例はなかった。

低リスク未治療 APL 患者（特に高齢患者）において ATRA と ATO の併用療法は化学療法の代替療法となる可能性が示唆された。また、高リスク患者においては GO との併用により転帰が改善する可能性が示唆された。

3) Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 504-10. ¹⁰⁾

未治療 APL 患者 82 例を対象に、ATRA と ATO を併用療法の有効性と安全性を確認するための臨床試験が実施された。65 例の患者に ATRA と ATO

(day10 から投与開始) の併用療法を実施し、高リスク患者 (白血球数 $\geq 10 \times 10^9/L$) には day1 に GO を追加投与した。その後 17 例の患者に ATRA と ATO (day1 から投与開始) の併用療法を実施し、高リスク患者 (白血球数 $\geq 10 \times 10^9/L$) には day1 に GO を追加投与した。

有効性について、82 例中 74 例に完全寛解が得られた。血小板の回復の基準を除き完全寛解の基準を満たした 1 例を含めると全奏効率は 92%であった。追跡期間中央値 99 週 (範囲: 2-282 週) の時点で 3 例 (39、52、53 週後) が再発した。推定の 3 年生存率は 85%であった。

安全性について、治療開始後に 7 例の患者が早期死亡した (中央値 4 日、範囲: 1-24 日)。死因は出血、DIC、多臓器不全を含む疾患に関連した合併症によるであった。5 例の患者では ATO による地固め療法中に心臓に関連する有害事象が発現したため GO の投与に変更した。13 例に分化症候群が認められたが、ATRA の投与中止やコルチコステロイドの投与により管理可能であり、ATO の投与中止は不要であった。

ATRA と ATO の併用療法は APL に対する初回治療として有効かつ安全であり、通常の化学療法の代替レジメンとなり得ると考えられた。

- 4) Hu J et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106: 3342-7.¹⁹⁾ 未治療 APL 患者 85 例を対象に、ATRA と ATO の併用療法を行い長期の有効性を安全性を確認した。患者には寛解導入療法として ATRA と ATO の併用療法を完全寛解到達まで実施した。完全寛解が得られた患者には地固め療法としてダウノルビシンとシタラビンの併用レジメン、シタラビンパルスレジメン及びホモハリントニンとシタラビンの併用レジメンを 3 コース実施した。その後 ATRA、ATO 及び少量化学療法による維持療法を 5 コース実施した。

有効性について、85 例中 80 例 (94.1%) に完全寛解 (CR) が得られた。追跡期間中央値 70 ヶ月 (範囲 21-88 ヶ月) の時点で 76 例が良好な寛解を維持しており、再発は 4 例のみでいずれも中枢再発であった。 Kaplan-Meier による追跡期間中央値 70 ヶ月 (範囲 21-88 ヶ月) 時点での推定 5 年全生存率はすべての患者で $91.7\% \pm 3.0\%$ 、CR 患者 (n=80) で $97.4 \pm 1.8\%$ であった。すべての患者での 5 年無イベント生存率 (EFS) は $89.2\% \pm 3.4\%$ 、CR 患者での 5 年無再発生存率は $94.8\% \pm 2.5\%$ であった。

安全性について、毒性プロファイルは軽度で可逆的であった。二次癌も認められなかった。評価可能な 73 例中 55 例に Grade1/2 の肝障害が認められたが、Grade3/4 の肝障害は認められなかった。また、すべての肝機能障害は寛解導入療法終了後に正常値に回復した。

ATRA と ATO の併用レジメンを実施した未治療 APL 患者の長期間の追

跡により、本レジメンが未治療 APL に対する初回治療となり得ることが示唆された。

- 5) Gore SD et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1047-53. ²⁰⁾

未治療 APL 患者 45 例を対象に、細胞障害性化学療法の曝露を減らした治療レジメンでの ATO ベースの地固め療法の有効性を確認するための臨床試験を実施した。患者には ATRA とダウノルビシンによる寛解導入療法後に地固め療法としてシタラビン、ダウノルビシン及び ATO (day8 開始、投与回数 30 回) を実施した。地固め療法後の RT-PCR 検査で陽性であった患者には ATO の追加投与を実施した。維持療法にはリスク別のレジメンを設定した。

有効性について、寛解導入療法中に 45 例中 41 例に完全寛解が得られ、4 例が死亡した (うち 1 例は治療開始前に死亡)。寛解導入療法により 40 例中 34 例が分子的寛解となった。37 例が地固め療法及び維持療法を受け、1 例が中枢再発し、1 例は寛解を維持していたが維持療法中に肝臓の鎌状赤血球クリーゼにより死亡した。地固め療法を受けた 37 例中 36 例が分子的寛解となった。追跡期間中央値 2.7 年 (範囲 1.5-5.5 年) の時点で推定 3 年無病生存率は 88.7%±6%、無イベント生存率は 76%±7%、全生存率は 88%±5%であった。治療前及び寛解導入療法後の心エコーの結果が得られた 29 例において、駆出率はベースラインから平均で 11.1%±3.6%減少し (P<0.005)、6 例 (21%) では 20%以上減少した (範囲 23-67%)。患者 2 例では心内膜心筋生検によりアントラサイクリンに関連した心筋症と診断された。

APL の初期治療としての ATO の有用性が示唆された。

- 6) Powell BL et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010; 116: 3751-7. ¹¹⁾

未治療 APL 患者 481 例を対象に、APL の標準的な化学療法の地固め療法として ATO の 25 日間投与 2 コースを追加した群 (ATO 群) と追加しない群 (No-ATO 群) の無作為化比較試験が実施された。ATO 群では ATRA、シタラビン、ダウノルビシンによる寛解導入療法後に ATO 0.15 mg/kg の週 5 日間静脈内投与を 5 週間行い、2 週間休薬後に再度 5 週間投与した。

有効性について、主要評価項目の 3 年無イベント生存率は ATO 群 80%、No-ATO 群 60%と ATO 群が有意に高かった (層別ログランク検定、P<.0001)。副次評価項目では、3 年生存率が ATO 群 86%、No-ATO 群 81%

で ATO 群で高い傾向を認め (P=.059)、3 年無病生存率は ATO 群 90%、No-ATO 群 70%と ATO 群が有意に高かった (P<.0001)。

安全性については、地固め療法で、血液毒性は No-ATO 群では grade3 が 16%、grade4 が 67%であり、ATO 群では grade3 が 21%、grade4 が 54%であった。非血液毒性は No-ATO 群では grade3 が 30%、grade4 が 5%であり、ATO 群では grade3 が 41%、grade4 が 5%であった。ATO 群で QTc 延長による grade3/4 の心毒性は認められなかった。地固め療法中に APL 分化症候群は認められなかった。

未治療 APL 患者に対する地固め療法に ATO を追加することで、EFS 及び DFS に有意な改善がみられた。

7) Iland HJ et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012; 120: 1570-80¹²⁾

未治療 APL 患者 124 例を対象に、ATRA とイダルビシンによる寛解導入療法に ATO を追加したときの有効性及び安全性を確認するための第 II 相試験が実施された。患者には、寛解導入療法として ATRA、イダルビシン及び ATO を投与した。寛解導入療法により CR が得られた患者には地固め療法として、ATRA と ATO の投与を 2 サイクル行った。維持療法は ATRA、経口メトトレキサート及びメルカプトプリンによる 3 ヶ月の治療を 8 回(合計 2 年間) 行った。

有効性について、寛解導入療法後の CR 率は 95%、主要評価項目である 2 年無再発生存率は 97.5% (95%CI : 90.4%-99.4%)、副次評価項目である 2 年 failure-free survival は 88.1% (95%CI : 80.7%-92.8%)、2 年生存率は 93.2% (95%CI : 85.8%-96.8%) であった。

安全性について、寛解導入療法中に 124 例中 4 例が死亡した (早期死亡率 3.2%)。死因は心筋虚血及び心停止 (day1)、脳内出血 (days3 及び 7)、脳浮腫 (day30) であった。早期死亡は年齢 > 70 歳 (P=0.02) と相関していたが、診断時の白血球数 > 10 × 10⁹ /L とは相関しなかった。寛解導入療法中に 17 例 (14%) に Grade3/4 の APL 分化症候群が認められたが、本事象による死亡例はなかった。QTc 間隔延長 (> 500ms) も 17 例 (14%) に認められたが、トルサードドポアンや重篤な不整脈を引き起こした例はなかった。地固め療法では寛解導入療法と比較して毒性が少ない傾向が認められ、特に肝障害、胃腸障害、感染症、代謝障害に関する有害事象で顕著であった。QTc 間隔の延長も寛解導入療法中よりも地固め療法中で低い傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

未治療 APL の寛解導入療法及び地固め療法に ATO を追加することにより、アントラサイクリンの曝露量が減少したにもかかわらず、良好な転帰が得られた。

8) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111–121. ¹³⁾

未治療の低リスク又は中間リスクの APL 患者 156 例を対象に、ATRA と化学療法の併用療法に対する ATRA と ATO の併用療法の非劣性を検証するための第Ⅲ相無作為化比較試験が実施された。

有効性について、完全寛解は ATRA+ATO 群で 77 例中全例 (100%) に、ATRA+化学療法群で 79 例中 75 例 (95%) に認められた (P=0.12)。追跡期間中央値 34.4 ヶ月の時点で、2 年無イベント生存率は ATRA+ATO 群で 97%、ATRA+ATO 群で 86%であった (差の 95%信頼区間 2-22% ; 非劣性 P<0.001、ATRA+ATO 群の優越性 P=0.02)。2 年生存率は ATRA-ATO 群で 99% (95%CI, 96-100)、ATRA-化学療法群で 91%であった (P=0.02)。2 年無病生存率は ATRA-ATO 群で 97% (95%CI, 94-100)、ATRA-化学療法群で 90% (95%CI, 84-97%) であった (P=0.11)。2 年累積再発率は ATRA-ATO 群で 1% (95%CI, 0-4)、ATRA-化学療法群で 6% (95%CI, 0-11%) であった (P=0.11)。

安全性について、15 日以上持続した Grade3/4 の好中球減少症と血小板減少症は寛解導入療法、地固め療法ともに ATRA-化学療法群が ATRA-ATO 群と比較して有意に高かった。発熱について感染源が不明なもの及び感染源が特定されたものを合わせると ATRA-ATO 群が 26 件、ATRA-化学療法群が 59 件で有意差を認めた (P<0.001)。Grade3/4 の肝毒性は ATRA-ATO 群で 68 例中 43 例 (63%)、ATRA-化学療法群で 69 例中 4 例 (6%) に認められた (P<0.001)。いずれの場合も、ATO、ATRA 又は化学療法の投与の中断により回復した。QTc 間隔の延長は ATRA-ATO 群で 12 例 (16%) に認められたが、ATRA-化学療法群では認められなかった (P<0.001)。1 例の患者は QTc 延長により ATO の投与を中止し本試験を中止した。

未治療の低リスク又は中間リスクの APL 患者に対する ATRA と ATO の併用療法は、ATRA と化学療法と比較して少なくとも非劣性であり、かつ優れている可能性がある。

※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) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:391-9 ²¹⁾

APL の治療ストラテジー (2008) として以下の内容が記載されている。

- ・ アントラサイクリンが投与できない患者への寛解導入療法として ATRA と ATO の併用投与を推奨
- ・ 高リスク患者への地固め療法として中間用量のシタラビン又は ATO を

推奨

- 2) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29: 495-503. ²²⁾

代替的アプローチとして ATO として以下の内容が記載されている。

- ・ 現在、ATRA と化学療法と ATO による治療を比較するためにデザインされたいくつかの臨床試験が実施されており、これらの試験の結果が出るまでは、ATO の使用は臨床試験又は化学療法が禁忌の患者に限るべきである。
- ・ しかしながら、ヒ素化合物が ATRA+化学療法よりも手頃な価格の治療として提供されている国では、ヒ素ベースの治療が標準的治療として行われている。この場合、より安価な ATO が良好な品質管理の下で生産されているのであれば、ATO による治療は有効かつ治療可能な治療選択肢となるであろう。

(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) Williams Hematology 8th Edition (2010) ²³⁾

Chapter 89: Acute Myelogenous Leukemia の APL の Induction Treatment (p.1303) より抜粋

ATRA と As₂O₃ の併用により、それぞれの単独投与と比較して、より急速な寛解と PML-RAR α の転写レベルの低下につながる。⁸⁾

- 2) HARRISON's Principles of Internal Medicine 18th Edition (2011) ²⁴⁾

前骨髄球性白血病の治療 (日本語版 p.797) より抜粋

三酸化ヒ素 (亜ヒ酸) は高い抗白血病の活性をもち、APL の臨床実験における初期治療の一部として研究されてきた。無作為抽出実験では、CR 後の治療や anthracyclin ベースの地固め療法の前に用いられる場合、よりよい結果がもたらされた。加えて、化学療法なしに三酸化ヒ素と tretinoin とを併用する試験が進行中であり、予備的には化学療法を受けることに「適合」しない患者に有望であることが示されている。さらに、三酸化ヒ素と tretinoin や、gemtuzumab ozogamicin (細胞障害性薬物の calicheamicin と結合した単クローン性 CD33 抗体) との併用は、診断時に高リスクの APL 患者 (すなわち、白血球数 10,000/ μ L 以上を示す患者) に対して良好な治療効果を示している。三酸化ヒ素の投与を受けている患者は、特に再発後の導入あるいはサルベージ療法を受けている間に投与された場合には、APL 分化症候群のリスクが増加する。加えて、三酸化ヒ素は QT 間隔を延長し、心不整脈の危険を増大させる可能性がある。

<日本における教科書等>

1) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第3版²⁵⁾

急性骨髄性白血病の予後 (p.547) より抜粋

2005年、再発 APL に有効な亜ヒ酸や tamibarotene が、また抗 CD33 モノクローナル抗体に calicheamicin 誘導体を結合させた gemtuzumab ozogamicin も使用可能となった。これらの薬剤を初発の症例に使用し、APL の治療成績をさらに向上させようとの臨床研究も開始され、今後ますます治療成績の向上が期待される。

(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 Acute Myeloid leukemia Version 1. 2014⁷⁾

未治療 APL に対する寛解導入療法：

推奨する寛解導入療法を、1) 診断時の白血球数によるリスク分類 (カットオフ値 $10,000 /\text{mm}^3$)、2) 患者のアントラサイクリンへの忍容性 に基づいて設定している。低リスク又は中間リスク群の患者 (白血球数 $\leq 10,000 /\text{mm}^3$) に対する寛解導入療法として、ATRA+ATO、ATRA+イダルビシン単独 (カテゴリー1)、ATRA+ダウノルビシン+シタラビン (カテゴリー1) 又は臨床試験のいずれかを推奨する。高リスク群の患者 (白血球数 $> 10,000 /\text{mm}^3$) に対しては、高い CR 率と 3 年生存率から ATRA+イダルビシンよりも ATRA+ダウノルビシンにシタラビンを含むレジメンが好ましいとしている。高リスク APL 患者のうちアントラサイクリン不耐容の患者への治療選択肢として ATRA と ATO の併用療法 を記載している。

未治療 APL に対する地固め療法：

高リスク患者への地固め療法として、シタラビンとダウノルビシンの併用投与 (フランス APL2000 試験)、ATRA、イダルビシン及びシタラビンの併用投与 (PETHEMA LPA2005 試験及び GIMEMA AIDA-2000 試験) 又は 2 サイクルの ATO 投与及び 2 サイクルの標準的な化学療法 (US Intergroup による試験) のいずれかを提案している。アントラサイクリンを含む治療を受けられない患者に対しては、ATO (0.15 mg/kg 連日静脈内投与を週 5 日で 2 週間、これを 8 週間毎に合計 4 サイクル) 及び ATRA (45mg/m² 連日経口投与を 2 週間、これを 4 週間毎に合計 7 サイクル) による地固め用法を推奨している。

低リスク又は中間リスク群の患者に対する地固め療法としては、Lo-Coco ら

による AIDA レジメンと比較した第Ⅲ相無作為化比較試験である APL0406 試験の結果から ATRA と ATO の併用投与を最初に位置づけている。

2) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ¹⁴⁾

未治療 APL に対する ATO 投与は有望な治療法であるが、長期の予後データが得られていない。しかしながら、化学療法を使用しない ATRA-ATO 療法は、特に予後良好な APL に有望である。(エビデンスレベルⅡ, 推奨グレード C)

長期間にわたる ATO の連日静脈内投与の必要性、電解質異常や心臓障害 (トルサードポアンを含む) 及び ATO に関する二次癌の報告を考慮する必要がある。ATRA-ATO 寛解導入療法 (化学療法を含まない) の結果が長期でも変わらないのであれば、この治療法は低リスク/中間リスクの APL において将来の標準療法となる可能性がある。(エビデンスレベルⅡ, 推奨グレード C)

3) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet ²⁶⁾

寛解導入療法 :

- ATO は医薬品の品質で供給でき、ATRA と化学療法より手頃な価格で ATO の治療を提供できる国々では、標準療法として使用されるべきである。(エビデンスレベルⅢ、推奨グレード B)

地固め療法 :

- 現時点で地固め療法での ATO の使用は、臨床試験又は通常化学療法が適応とならない患者群に限定されるべきである。(エビデンスレベルⅣ、推奨グレード C)
- 分子的寛解を持続しているが、同種造血幹細胞移植が施行できない患者に対しては ATO 又は Gemtuzumab ozogamicin の使用を検討することができる。(エビデンスレベルⅡ a、推奨グレード B)

重篤な合併症を有する患者 :

- 重篤な合併症により化学療法 (特にアントラサイクリン) が投与できない高齢及び若年の患者は ATO による治療が候補となる。(エビデンスレベルⅢ、推奨グレード B)

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 一般社団法人日本血液学会編 ²⁷⁾

CQ2 初発 APL の寛解導入療法として何が勧められるか

(推奨グレード：カテゴリ-2B)：

未治療 APL の初回寛解導入療法において、ATRA と化学療法に加えて亜ヒ酸を用いる治療は無病生存割合を改善する可能性がある (国内適応外)。

(解説)：

再発例に有効な亜ヒ酸 (ATO) を初回寛解導入に用いた上海グループの研究では ATRA 単独、ATO 単独群と比較して両者の併用群の DFS が有意に良好であった。また、ATO 単独群で寛解導入と寛解後治療を行うインドグループの成績では寛解率 86%、DFS80%、OS74%と良好な成績が得られ、初回寛解導入における ATO の導入は有効と考えられる。

CQ9 高齢者 APL の至適な治療方法は何か

(推奨グレード：カテゴリ-2B)：

重篤な併存症を持ち、アントラサイクリン系抗がん剤の投与が困難な高齢者に対しては、亜ヒ酸をベースにした治療を行ってもよい。

(解説)：

亜ヒ酸 (ATO) は年齢依存の副作用が少なく、高齢者 APL に対しても期待される。米国 Intergroup C9710 研究では、地固め療法で ATO を単独で追加した群は 61~79 歳の高齢者群でも有意な予後改善を認めた。MD アンダーソンがんセンターは、寛解導入・地固め療法に ATO と ATRA を併用投与した試験を行い、60 歳以上での寛解率は 83%、10 例中 9 例が寛解維持 (観察中央期間 17 ヶ月) との良好な結果を報告している。

以上より、高齢者には、通常の抗がん剤より致命的な有害事象をきたすことの少ない ATO ベースの治療を行うのも妥当と考えられる。

(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

国内では、重篤な合併症等により、通常の化学療法が施行できない未治療 APL 患者に対して ATO 単独投与又は ATRA と ATO の併用投与が行われた報告 (学会抄録を含む) が複数確認された²⁸⁾⁻³⁵⁾。通常の化学療法でなく ATO を選択した理由は慢性腎不全 (維持透析中)²⁸⁾、生体肝移植²⁹⁾、肺出血³⁰⁾、イレウス³¹⁾、うつ病³²⁾ 肝細胞癌^{33),34)}、患者の宗教上の理由³⁵⁾、急性心筋梗塞の既往³⁵⁾ 等であり、いずれの報告でも ATO の有用性が示されていた。また、ATO が寛解導入療法から投与されたのは 2 報^{32),34)}のみで、多くの報告で ATO は地固め療法から使用されていた。

ATO の用法・用量の詳細が明確であった 3 報 (学会抄録を含む)^{32),33),34)}のうち、ATRA と ATO の併用投与は 2 報^{32),34)}、ATO の単独投与は 1 報³³⁾であっ

た。ATRA と ATO の併用投与が行われた報告のうち、1 報³²⁾では地固め療法で ATO 0.15 mg/kg の週 5 日 4 週間投与を 8 週間毎に 4 サイクルと ATRA 45mg/m² の 2 週間投与を 4 週間毎に行い、さらに ATO 投与を週 2 日投与に変更して 8 サイクル実施した。もう一報³⁴⁾では寛解導入療法で ATRA 45mg/m² + ATO 0.15 mg/kg (30 日間投与)、地固め療法で ATO 0.15 mg/kg (30 日間投与) の投与が行われた。ATO 単独投与³³⁾では、地固め療法として ATO を 0.15 mg/kg を週 5 日 5 週間投与を 8 週間毎に 2 サイクル実施した。

なお、国内 173 施設の医療機関が参加している日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group) が現在実施している未治療 APL 患者を対象にした多施設臨床研究 APL212 研究 (目標症例数 222 例) 及び APL212G 研究 (目標症例数 63 例) では寛解後療法として ATO 0.15 mg/kg の週 5 日 5 週間投与 (投与回数 25 回) が 2 サイクル組み込まれている。³⁶⁾

(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 >

欧米 6 カ国において、未治療 APL は効能・効果として承認されていないものの、海外では無作為化比較試験を含む数多くの臨床試験が実施され ATO の未治療 APL に対する有用性は確立されている。既に米国の NCCN ガイドラインでは ATO は低/中間リスク (白血球数 ≤ 10,000 /mm³) 及び高リスク (白血球数 > 10,000 /mm³) の未治療 APL に対する治療選択肢の一つとなっている。特に、Lo-Coco らの N Engl J Med での報告 (文献 13) 以降は、ATRA+ATO 療法が未治療 APL の標準的治療法として選択されるようになっている。以上より、本邦において未治療 APL を効能・効果として設定することは妥当と考えられる。

< 要望用法・用量について >

トリセノックス注の現行の用法・用量から変更の必要なし。

< 臨床的位置づけについて >

海外のガイドラインや総説において ATO は未治療 APL に対して、重篤な合併症等により通常の化学療法 (特にアントラサイクリン系薬剤) が投与できない患者に対する治療選択肢として推奨されてきたが、海外で実施された無作為化比較試験を含む数多くの臨床試験の結果を受けて、NCCN ガイドラインでは、高リスク又は低/中間リスクいずれの初発 APL 患者に対しても ATO は治療選択肢の一つとして推奨 (カテゴリー 2A) されている。本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン (2013 年版)²⁷⁾においても、「未治療 APL の初回寛解導入療法において、ATRA と化学療法に加えて ATO を用いる治療が無病生存割合を改善する可能性がある (国内適応外)。」と記載され、さらに「重篤な併存症を持ち、

アントラサイクリン系抗がん剤の投与が困難な高齢者に対しては ATO をベースにした治療を行ってもよい。」と記載されている。以上より、本邦においても、通常の化学療法が困難な未治療 APL 患者のみならず、すべての未治療 APL 患者に対して ATO が治療選択肢の一つになり得ると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望内容に対するエビデンスは十分であり、公知申請での対応が望ましいと考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2014
- 8) Shen ZX et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 5328-35.
- 9) Estey E et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2006; 107: 3469-73
- 10) Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009; 27: 504-10.
- 11) Powell BL et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010; 116: 3751-7.
- 12) Iland HJ et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012; 120: 1570-80
- 13) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute

- promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–121.
- 14) Fey MF et al. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; Suppl 6: vi138-43
 - 15) Mathews V et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3866-71
 - 16) Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010; 115: 1697-1701
 - 17) Ghavamzadeh A et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2753-7.
 - 18) Zhang Y et al. Long-term efficacy and safety of arsenic trioxide for first-line treatment of elderly patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Cancer.* 2013; 119: 115-25.
 - 19) Hu J et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 3342-7.
 - 20) Gore SD et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1047-53.
 - 21) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:391-9
 - 22) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 495-503.
 - 23) Williams Hematology 8th Edition (2010)
 - 24) HARRISON' s Principles of Internal Medicine 18th Edition (2011)
 - 25) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第3版、南江堂
 - 26) Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875-91.
 - 27) 一般社団法人日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版、金原出版
 - 28) 駒田敬則 他. 透析患者に発症した急性前骨髄球性白血病の治療経験 日本透析医学会雑誌 2007; 40(Supplement 1): 703 演題番号 P-4-026 (第52回日本透析医学会学術集会総会)
 - 29) 林晴子 他. 生体肝移植後に APL を発症し、ATRA、亜ヒ酸にて治療した

- 1 例 第 50 回日本血液学会中国四国地方会 2007
- 30) 平安山英穂 他. 肺出血を合併した急性前骨髄性白血病に対して ATRA/ATO 併用寛解導入療法を施行した一例 臨床血液 2009; 50: 1142. 演題番号 PS-2-73 (第 71 回日本血液学会学術集会)
- 31) 八木光昭 他. ATRA による寛解導入後、反復する術後イレウスのため亜砒酸による地固め療法を行った APL の一例 臨床血液 2009; 50: 1143. 演題番号 PS-2-75 (第 71 回日本血液学会学術集会)
- 32) Yujin Kobayashi et al. Successful post-remission therapy with a combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in an elderly Japanese patient newly diagnosed with acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol 2010; 91:152-153
- 33) Mariko Yamaguchi et al. Successful treatment of APL with ATRA and AS2O3 in a patient with advanced hepatocellular carcinoma. 臨床血液 2012; 53: 1321 演題番号 PS-2-53 (第 74 回日本血液学会学術集会)
- 34) Maki Hirao et al. Successful treatment of APL in a patient with hepatocellular carcinoma using arsenic trioxide 臨床血液 2012; 53: 1322 演題番号 PS-2-56 (第 74 回日本血液学会学術集会)
- 35) Satomi Sahashi et al. Successful treatment of Arsenic trioxide for the newly diagnosed APL patients with comorbidity 臨床血液 2012; 53: 1435 演題番号 SH-21 (第 74 回日本血液学会学術集会)
- 36) 日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) ホームページ
<http://www.jalsg.jp/>