

(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) | トレチノイン |
| | 販売名 | ベサノイドカプセル 10mg |
| | 会社名 | 富士製薬工業株式会社 |
| | 国内関連学会 | (選定理由) |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 急性前骨髄球性白血病 (変更なし) |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | ・急性前骨髄球性白血病の寛解導入後療法にも適応を拡大するため、【用法・用量】から「寛解導入療法として」の記載を削除する。服用回数を「3回」から「2回または3回」に変更する。 【用法・用量】 通常、成人にはトレチノイン 1日 60~80mg (45mg/m ²)を2回または3回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

| | | |
|--|---|---|
| | 備 考 | (特記事項等) |
| | | <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。) | <p>約 <u>2,000</u> 人 <u><推定方法></u> <u>厚生労働省による平成 23 年(2011 年)の患者調査において</u> <u>急性前骨髄球性白血病(C924)の患者数が 2,000 人であった。</u></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>効能・効果 急性前骨髄球性白血病</p> <p>用法・用量 通常、成人には寛解導入療法としてトレチノイン 1 日 60~80mg (45mg/m²)を 3 回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</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、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 な 1 つに チェック する。) | <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</p> <p>(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>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(トレチノイン、<i>all-trans-retinoic acid</i>、ATRA)の用法・用量として寛解後療法は欧米等 6 カ国中 3 カ国ですでに承認されている。アントラサイクリン系等の化学療法薬との併用において ATRA は寛解導入療法のみでなく地固め療法・維持療法でも投与され、その有効性が報告されている。また近年では本薬と arsenic trioxide (ATO)を併用して寛解導入療法から地固め療法まで行う治療(ATRA + ATO)の有用性が示されており、ATRA + ATO、あるいは ATRA + ATO を基本として化学療法薬も併用する治療の良好な成績が数多くの 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 <u>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは ATRA + ATO (+化学療法)、および ATRA + 化学療法による寛解導入療法・寛解後療法が未治療 APL に対する治療の第一選択または代替治療として推奨されている。</u>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、ATO 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 APL 治療における寛解後療法に対する医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。</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><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> |
| 備考 | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | | |
|---|--|------------------------------------|--------------------------|
| <p>欧米等 6 개국での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <p><input 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 type="checkbox"/> 豪州</p> | | |
| | <p>[欧米等 6 개국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¹⁾</p> | <p>販売名 (企業名)</p> | <p>承認なし (寛解導入療法のみ承認)</p> |
| | <p>効能・効果</p> | | |
| | <p>用法・用量</p> | | |

| | | |
|--|--|--|
| | 備考 | ただし、米国の Trisenox (ATO)の添付文書には、初発の低リスク APL に対して <u>トレチノインと併用して寛解導入療法および地固め療法を行う用法・用量が記載</u> されている ²⁾ 。 |
| 英国 ³⁾ | 販売名 (企業名) | Vesanoid 10 mg soft capsules (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) |
| | 効能・効果 | 初発または再発・治療抵抗性の APL |
| | 用法・用量 | <u>全ての治療段階において</u> 、1日 45mg/m ² を 2回に分けて経口投与 |
| | 備考 | arsenic trioxide または化学療法と併用 |
| 独国 ⁴⁾ | 販売名 (企業名) | Vesanoid 10 mg Weichkapseln (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) |
| | 効能・効果 | 初発または再発・治療抵抗性の APL |
| | 用法・用量 | <u>全ての治療段階において</u> 、1日 45mg/m ² を 2回に分けて経口投与 |
| | 備考 | arsenic trioxide または化学療法と併用 |
| 仏国 ⁵⁾ | 販売名 (企業名) | Vesanoid 10 mg capsules molles (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) |
| | 効能・効果 | 初発または再発・治療抵抗性の APL |
| | 用法・用量 | <u>全ての治療段階において</u> 、1日 45mg/m ² を 2回に分けて経口投与 |
| | 備考 | arsenic trioxide または化学療法と併用 |
| 加国 ⁶⁾ | 販売名 (企業名) | 承認なし (寛解導入療法のみ承認) |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 豪州 ⁷⁾ | 販売名 (企業名) | 承認なし (寛解導入療法のみ承認) |
| | 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) | <input checked="" 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 | National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2018 ⁸⁾ |
| | 効能・効果 (または効能・) | 急性前骨髄球性白血病 |

| | | | |
|---------------------|--|----------------------|---|
| <p>的使用内容を記載する。)</p> | | <p>効果に関連のある記載箇所)</p> | <p>低リスク (白血球数$\leq 10,000/\text{mm}^3$)</p> <p>1. 第一選択</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法⁹⁾ <p>ATRA 45 mg/m² を2回に分けて経口投与 ATO 0.15 mg/kg を静注</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>地固め療法</u> <p><u>ATRA 45 mg/m² を2回に分けて2週間経口投与。4週間ごとに計7サイクル。</u></p> <p>ATO 0.15 mg/kg 週5日間の静注を4週間投与。8週ごとに計4サイクル。</p> <p>2. 他に推奨される治療</p> <p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹⁰⁾ <p>ATRA 45 mg/m² を2回に分けて経口投与 イダルビシン (IDA) 12 mg/m² (day 2, 4, 6, 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>地固め療法</u> <p>1 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15日間</u> IDA 5 mg/m² 4日間</p> <p>2 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15日間</u> ミトキサントロン (MIT) 10 mg/m² 3日間</p> <p>3 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15日間</u> IDA 12 mg/m² 4日間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>維持療法</u> <p><u>ATRA 45 mg/m²</u> mercaptopurine (6MP) 50 mg/m² methotrexate (MTX) 15 mg/m² 週1回 これらを3ヶ月ごとに15日間ずつ、2年間</p> <p>または</p> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹¹⁾ <p>ATRA 45 mg/m² を分割して経口投与 ATO 0.3mg/kg の静脈内投与 (day 1-5)および ATO 0.25mg/kg の静脈内投与 (2週目から8</p> |
|---------------------|--|----------------------|---|

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>週目まで週 2 回)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>地固め療法</u> <u>ATRA 45 mg/m² を 2 週間投与。4 週間ごと。</u> ATO 0.3mg/kg の静脈内投与 (day 1- 5)および ATO 0.25mg/kg の静脈内投与 (2 週目から 4 週目まで週 2 回) <u>以上を計 4 コース行う</u> <p>高リスク (白血球数 > 10,000/mm³)</p> <p>1. 第一選択</p> <p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹²⁾ ATRA 45 mg/m² を 2 回に分けて経口投与 (day1-36) イダルビシン (IDA) 6-12 mg/m² (年齢で調 整) (day 2, 4, 6, 8) ATO 0.15mg/kg (day 9-36) の静脈内投与 ・ <u>地固め療法</u> 1 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 28 日間</u> ATO 0.15mg/kg/day 28 日間 2 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 7 日間を 2 週間毎に 3 回</u> ATO 0.15mg/kg/day 5 日間を 5 週間 ・ <u>維持療法</u> <u>ATRA 45 mg/m² day 1 - 14</u> 6MP 50 - 90 mg/m² day 15 - 90 MTX 5 - 15 mg/m² 週 1 回 day 15 - 90 <u>これらを 8 サイクル</u> <p>または</p> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹³⁾ ATRA 45 mg/m² を分割して経口投与 ATO 0.15mg/kg の静脈内投与 gemtuzumab ozogamicin (GO) 9 mg/m² day 1 ・ <u>地固め療法</u> <u>ATRA 45 mg/m² を 2 週間投与。4 週間ごとに</u> <u>計 7 サイクル。</u> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>ATO 0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間投与。8 週ごとに計 4 サイクル。</p> <p>ATRA または ATO が毒性のため中止となった場合は、GO 9 mg/m² を 4-5 週ごとに 1 回投与、完全寛解到達から 28 週まで継続。</p> <p>または</p> <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法 ¹¹⁾ ATRA 45 mg/m² を分割して経口投与 ATO 0.3mg/kg の静脈内投与 (day 1- 5)および ATO 0.25mg/kg の静脈内投与 (2 週目から 8 週目まで週 2 回) GO 6 mg/m² day 1 ・ <u>地固め療法</u> <u>ATRA 45 mg/m² を 2 週間投与。4 週間ごと。</u> ATO 0.3mg/kg の静脈内投与 (day 1- 5)および ATO 0.25mg/kg の静脈内投与 (2 週目から 4 週目まで週 2 回) <u>以上を計 4 コース行う</u> ATRA または ATO が毒性のため中止となった場合は、GO 9 mg/m² を 4-5 週ごとに 1 回投与、完全寛解到達から 28 週まで継続。 <p>2. 他に推奨される治療</p> <p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法 ¹⁴⁾ ATRA 45 mg/m² を 2 回に分けて経口投与 (day1-完全寛解まで) ダウノルビシン (DNR) 50 mg/m² 4 日間 シタラビン (AraC) 200 mg/m² 7 日間 ・ <u>地固め療法</u> 1-2 サイクル目： ATO 0.15mg/kg/day 5 日間を 5 週間 3-4 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 7 日間</u> DNR 50 mg/m² 3 日間 ・ <u>維持療法</u> <u>ATRA 45 mg/m² 7 日間、2 週間ごと</u> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>6MP 60 mg/m²/day MTX 20 mg/m² 週 1 回 <u>これらを 1 年間</u></p> <p>または</p> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹⁵⁾ ATRA 45 mg/m² を 2 回に分けて経口投与 (day1-完全寛解まで) DNR 60 mg/m² 3 日間 AraC 200 mg/m² 7 日間 ・ 地固め療法 1 サイクル目： DNR 60 mg/m² 3 日間 AraC 200 mg/m² 7 日間 2 サイクル目： AraC 1.5-2 g/m² 12 時間ごと 5 日間 DNR 45 mg/m² 3 日間 ・ <u>維持療法</u> <u>ATRA 45 mg/m²</u> 6MP 50 mg/m² MTX 15 mg/m² 週 1 回 これらを 3 ヶ月ごとに 15 日間ずつ、2 年間 <p>または</p> <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法¹⁶⁾ ATRA 45 mg/m² を 2 回に分けて経口投与 IDA 12 mg/m² (day 2, 4, 6, 8) ・ <u>地固め療法</u> 1 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15 日間</u> IDA 5 mg/m² 4 日間 AraC 1 g/m² 4 日間 2 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15 日間</u> MIT 10 mg/m² 5 日間 3 サイクル目： <u>ATRA 45 mg/m² 15 日間</u> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|--|--------------------------|--|---|
| | | | <p>IDA 12 mg/m² 1 日間 AraC 150mg/m² 8 時間ごと 4 日間 <u>維持療法</u> <u>ATRA 45 mg/m²</u> 6MP 50 mg/m² MTX 15 mg/m² 週 1 回 これらを 3 ヶ月ごとに 15 日間ずつ、2 年間</p> |
| | <p>ガイドライン の根拠論文</p> | | <p>Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369: 111-121.⁹⁾</p> <p>Lo-Coco F et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 2010; 116: 3171-3179.¹⁰⁾</p> <p>Burnett AK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 1295-1305.¹¹⁾</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: 1570-1580.¹²⁾</p> <p>Abaza Y et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood. 2017; 129: 1275-1283.¹³⁾</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: 3751-3757.¹⁴⁾</p> <p>Ades LA et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008; 111: 1078-1086.¹⁵⁾</p> <p>Sanz MA et al. Risk-adapted treatment of acute</p> |

| | | |
|----|---------------------------------------|--|
| | | promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010; 115: 5137-5146. ¹⁶⁾ |
| | | 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 | 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>

2018年5月19日にPubMedにおいて「tretinoin」、「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、327件の文献が得られた。その中から、寛解後治療においてトレチノインを投与されている臨床試験で、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。

<ATRA と化学療法薬の併用>

- 1) Lo-Coco F et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 2010; 116: 3171-3179.¹⁰⁾

未治療 APL 患者を対象とした AIDA0493 試験では、ATRA + IDA による

寛解導入療法のものち、多剤併用化学療法による地固め療法を 3 コース行った。その後実施された AIDA2000 試験では、AIDA0493 試験と同様の寛解導入療法のものち、低・中間リスク群では地固め療法各コースの化学療法を軽減し ATRA を追加した。高リスク群では AIDA0493 試験と同様の地固め療法の各コースに ATRA を追加した。AIDA0493 試験と AIDA2000 試験の成績を比較することで、地固め療法での ATRA の追加、およびリスクによる層別化治療の有効性を検討した。AIDA0493 試験は 642 例、AIDA2000 試験は 453 例が登録された。寛解導入療法後の完全寛解率は AIDA0493 が 94.3%、AIDA2000 が 94.4%と同等であった。6 年全生存率は 78.1% vs 87.4% (P=0.001)、6 年累積再発率は 27.7% vs 10.7% (P<0.0001)であり、いずれも AIDA2000 が有意に優れていた。特に高リスク群の累積再発率は 49.7% vs 9.3% (P<0.0001)であり、AIDA2000 の優位性が際立っていた。地固め療法に ATRA を追加することで、低・中間リスク群では治療成績を維持したまま化学療法を減量することができ、高リスク群では治療成績を改善させたことから、地固め療法における ATRA 追加の有効性が示された。

- 2) Sanz MA et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010; 115: 5137-5146.¹⁶⁾

未治療 APL 患者を対象とした LPA99 試験では、ATRA + IDA による寛解導入療法のものち、地固め療法としてアントラサイクリン系薬剤単剤、またはこれと ATRA の併用を、リスクごとに層別化して行った。続く LPA2005 試験ではこの層別化治療に改良を加え、LPA99 試験の成績と比較した。LPA2005 試験では、寛解導入療法によって 402 例中 372 例 (92.5%)が完全寛解を得られ、うち 368 例が地固め療法に進んだ。低リスク群の場合、LPA99 試験はアントラサイクリン系薬剤単剤の地固めを 3 コース行ったが、LPA2005 試験では各コースに ATRA を加え、また 2 コース目のアントラサイクリン系薬剤を減量した。中間リスク群の地固めでは、LPA99 試験、LPA2005 試験ともにアントラサイクリン系薬剤と ATRA の併用を 3 コース行ったが、LPA2005 試験では 2 コース目のアントラサイクリン系薬剤を減量した。高リスク群の地固めでは、LPA99 試験はアントラサイクリン系薬剤と ATRA の併用を 3 コース行ったが、LPA2005 試験では 1 コース目と 3 コース目のアントラサイクリン系薬剤を減量し、AraC を追加した。この結果、低リスク群・中間リスク群では APL に対する治療効果を落とすことなく血球減少および入院の期間を短縮することができた。高リスク群では 3 年再発率は LPA99 試験の 26%に対して

LPA2005 試験は 11%であり、有意に再発率を低下させることができた (P=0.03)。化学療法と ATRA を用いたリスクごとの層別化治療の有用性が示された。

<ATRA と ATO の併用>

- 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. ¹⁷⁾

未治療 APL 患者 61 例を対象に、寛解導入療法として①ATRA 単独、②ATO 単独及び③ATRA と ATO の併用の無作為化比較試験が実施された。地固め療法は共通して多剤併用化学療法 3 コースが行われ、維持療法では 6-mercaptopurine (6-MP) + methotrexate (MTX)に加え ①ATRA、②ATO、③ATRA + ATO が各群で併用された。

有効性について、完全寛解は ATRA 単独で 20 例中 19 例、ATO 単独で 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 単独で 40.5 日 (範囲: 25-65 日)、ATO 単独で 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 単独 vs. ATO 単独, P=0.0233; ATRA 単独 vs. ATRA と ATO の併用, P=0.0003; ATO 単独 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 単独で 13 ヶ月、ATO 単独で 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 単独で 5 例、ATO 単独で 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) 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. ¹⁸⁾

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(DNR)による寛解導入療法後に地固め療法としてシタラビン(Ara-C)、DNR 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 ATRA を含んだ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。

- 3) 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. ¹⁴⁾

未治療 APL 患者 481 例を対象に、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。ATRA、Ara-C、DNR による寛解導入療法後に、ATO 群では 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。両群とも ATRA + DNR による地固め療法を 2 コース投与した。

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、無イベント生存率及び無病生存率に有意な改善がみられた。

- 4) Iland HJ et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Hematol* 2015; 2: e357-366.¹⁹⁾

未治療 APL 患者 124 例を対象に、ATRA と IDA 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、IDA 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 MTX 及び 6-MP 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%、中央値 4.2 年の追跡期間において、5 年無イベント生存率は 90%、無再発生存率は 95%、全生存率は 94%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%）。死因は心筋虚血及び心停止（day 1）、脳内出血（days 3 及び 7）、脳浮腫（day 30）であった。早期死亡は年齢 > 70 歳（P=0.016）と相関していたが、診断時の白血球数 > $10 \times 10^9 / L$ とは相関しなかった。

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。

- 5) Burnett AK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1295-1305.¹¹⁾

未治療 APL 患者 235 例を対象に、ATRA + ATO と ATRA + 化学療法の有効性を比較する第 III 相無作為化試験が実施された。ATRA + ATO 群では ATRA+ATO による寛解導入の後、ATRA+ATO による地固め療法を 4 コース投与した。 ATRA + 化学療法群では、ATRA + IDA による寛解導入の後、地固め 1 コース目と 3 コース目では ATRA + IDA を、2 コース目では ATRA + MIT を投与した。 ATRA + ATO 群は 116 例が、ATRA + 化学療法群は 119 例が割り付けられた。

有効性について、寛解導入療法後の CR 率は ATRA + ATO 群で 94%、ATRA + 化学療法群で 89%であった（P=0.18）。4 年無イベント生存率は ATRA + ATO 群で 91%、ATRA + 化学療法群で 70%（P=0.002）であり ATRA + ATO 群が優れていた。4 年全生存率は ATRA + ATO 群で 93%、ATRA + 化学療法群で 89%であった（P=0.25）。

安全性について、治療開始後 60 日での死亡率は ATRA + ATO 群で 5%、ATRA + 化学療法群で 9%であった（P=0.22）。寛解導入療法における grade

3/4 の ALT 上昇は ATRA + ATO 群で 25%、ATRA + 化学療法群で 10% であった。地固め以降では ATRA + 化学療法群で脱毛がみられた以外には、両群とも 10% を超える重篤な副作用はみられなかった。

未治療 APL に対する ATRA + ATO による寛解導入および地固め療法は、ATRA + 化学療法による治療よりも良好な転帰が得られた。

- 6) Platzbecker U et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35; 605-612.²⁰⁾

未治療の低リスク又は中間リスクの APL 患者を対象に、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。

解析対象は 266 例となった。有効性について、完全寛解は ATRA+ATO 群で 127 例中全例(100%)に、ATRA+化学療法群で 136 例中 132 例(97%)に認められた (P=0.12)。追跡期間中央値 40.6 ヶ月で、50 ヶ月無イベント生存率は ATRA+ATO 群で 97.3%、ATRA+化学療法群で 80.0%であった (P < 0.001)。50 ヶ月全生存率は ATRA+ATO 群 99.2%、ATRA+化学療法群 92.6%であった (P = 0.0073)。非劣性の検証は 2 年以上生存した 229 例で行われ、2 年無イベント生存率は ATRA+ATO 群で 98.15%、ATRA+化学療法群で 85.95%、差は 12.2% (95%信頼区間 4.3-20.1%) であり、非劣性が証明された (P < 0.001)。

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。寛解導入療法における発熱について、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 30 例(23%)、ATRA+化学療法群が 75 例(55%)で有意差を認めた (P < 0.001)。Grade3/4 の肝毒性は ATRA-ATO 群で 51 例(40%)、ATRA-化学療法群で 4 例 (3%) 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 11 例 (8.5%)、ATRA+化学療法群で 1 例(0.7%)に認められた (P < 0.022)。致死的不整脈の発生はなかったが、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。

Abaza Y et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated

with all-*trans*-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood 2017; 129: 1275-1283.¹³⁾

MD Anderson Cancer Center を中心としたグループによって実施された、未治療 APL 患者を対象とした ATRA+ATO またはこれに GO を加えた治療に関する 3 つの前向き試験の長期予後を解析した。低リスク 133 例、高リスク 54 例の計 187 例が試験に参加した。全例が寛解導入として ATRA+ATO の投与を受けた。低リスクで白血球増多をきたした例、および高リスク例は GO の追加投与を受けた。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、ATRA と ATO の併用療法を実施した。

有効性について、CR 率は全体で 96% (低リスク 127/133 例、高リスク 52/54 例) であった。追跡期間中央値 47.6 ヶ月の時点で、5 年無イベント生存率、無病生存率、全生存率はそれぞれ 85%、96%、88% であった。

安全性について、寛解導入療法中の死亡は 4% であった。Grade 3/4 の有害事象は感染症が 44 例(23.5%)、肝障害が 27 例(14%)、QT 延長が 14 例(7.5%)、出血が 10 例(5%) であった。APL 分化症候群は 21 例(11%) でみられたが、全例が ATRA の中止とステロイド投与によって改善した。

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。

※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) Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:10-15.²¹⁾

APL の治療ストラテジーとして以下の内容が記載されている。

- ATRA + 化学療法によって 80% を超える患者で治癒が望める。近年では化学療法を用いない、あるいは最小限にした、ATRA + ATO の良好な成績が報告されている。
- 早期死亡を防ぐために、APL を疑った段階で速やかに ATRA 投与と支持療法を開始する。ATRA に加え、ATO を投与することで早期に凝固異常を改善し、死亡率を減少させられる可能性がある。
- 標準リスク患者では、ATRA + ATO による寛解導入・地固め療法が計画される。
- 高リスク患者では ATRA、ATO に最小限の化学療法を加えた治療が考慮される。

2) Kayser S et al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018; 32; 1277-1294.²²⁾

患者の状況に応じた以下の内容が記載されている。

- ・ 低リスクの APL では、ATRA + ATO 療法が第一選択である。
- ・ 高リスク APL では、ATRA + IDA による治療を速やかに行うべきである。地固め療法では 1 コース目・3 コース目に ATRA + IDA + AraC を、2 コース目に ATRA + MIT を投与することが推奨される。地固め療法として ATO を投与することの有効性が報告されてきており、これも考慮される。
- ・ 維持療法については、低リスクの APL で ATRA + ATO による寛解導入療法・地固め療法を受けた場合は不要である。ATRA + 化学療法によって治療された高リスク APL では推奨される。
- ・ 高齢者では、低リスク APL であれば ATRA + ATO 療法が推奨される。高リスク APL の場合、performance status や合併症を考慮しながら、ATRA を含んだ治療を症例ごとに検討する。

(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) Williams Hematology 9th Edition (2016) ²³⁾

Chapter 88: Acute Myelogenous Leukemia, SPECIAL THERAPEUTIC CONSIDERATION, Acute Promyelocytic Leukemia (p.1404 - 1407) より抜粋・要約

典型的な寛解導入療法は ATRA と IDA の併用である。低・中間リスクでは ATRA + ATO は ATRA + アントラサイクリンと同等、あるいはおそらくさらに優れている。ATRA とアントラサイクリンの併用は、一般に高齢者でも耐容可能である。ATRA と ATO 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。低リスクでは、ATRA + ATO、ATRA + IDA、ATRA + DNR + AraC が選択されうる。高リスクでは、ATRA + DNR + AraC、ATRA + IDA、ATRA + ATO + IDA が選択されうる。

典型的な地固め療法は ATRA とアントラサイクリンの併用であるが、寛解導入療法ごとに付随する地固め療法がプロトコルで規定されており、これを遵守する。APL93 試験に基づく、ATRA + 6MP + MTX の維持療法が有用である。

2) HARRISON's Principles of Internal Medicine 19th Edition (2015) ²⁴⁾

TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (p.686 - 687) より抜粋

初発非高リスク APL 患者において、ゴールドスタンダードであるトレチノイン + 化学療法と、トレチノイン + ATO の比較試験が行われた。同等のアウトカムが得られており、おそらくトレチノイン + ATO が新しい標準治

療になるだろう。高リスク患者ではトレチノイン、ATO、および/または化学療法、および/または gemtuzumab ozogamicin の併用療法が良好な効果を示している。

<日本における教科書等>

日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第4版(2015)²⁵⁾

43. 造血・リンパ組織の腫瘍 2 急性骨髄性白血病(AML) 急性前骨髄球性白血病(APL)の治療法 (p.531) より抜粋

ATRA + 化学療法の寛解導入療法は高率に寛解をもたらすものの、ATRA 単剤投与を続けると耐性化し再発することが多い。地固め療法としては、他のAMLと同様に非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を交互に投与する地固め療法が実施される。ATRA 以外にも、亜ヒ酸、前述のGOもAPLに対しては有効であり(現時点の承認は再発・難治例のみ)、新たな治療プロトコルが探索されている。一般にこうした治療によってAMLのなかではAPLの治療成績が最も良好である。APLにおいては、維持療法では ATRA、その誘導体である tamibaroten が有効である。

(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. 2018⁸⁾

未治療 APL を診断時の白血球数 1 万/ μ L 以下を低リスク、1 万/ μ L 超を高リスクに分類する。

低リスクの治療は、寛解導入療法および地固め療法として ATRA + ATO 療法を推奨する(カテゴリー1)。他の推奨される治療として、ATRA + IDA による寛解導入療法、および ATRA + アントラサイクリンによる地固め療法がある(カテゴリー1)。高リスクの治療は、寛解導入療法として ATRA + IDA + ATO を投与し 地固め療法として ATRA + ATO を投与するレジメン(カテゴリー2A)、または、寛解導入療法として ATRA + ATO + GO を投与し、地固め療法として ATRA + ATO を投与するレジメン(カテゴリー2A)が推奨されている(後者はさらに投与方法によって2種が記載されている)。他の推奨される治療として、ATRA + DNR + AraC による寛解導入療法のうち、地固め療法として ATO 2 サイクル、および ATRA + DNR 2 サイクルを行うレジメン(カテゴリー2A)、同様の寛解導入療法のうち、地固め療法として DNR + AraC による治療を計3サイクル行うレジメン(カテゴリー2A)、および ATRA + IDA による寛解導入療法のうち、ATRA + アントラサイクリンによる地固め療法を行うレジメン(カテゴリー2A)が挙げられている。

2) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ²⁶⁾

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 Leukemia Net ²⁷⁾

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、臨床試験又は通常の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 GO 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>

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 ²⁸⁾

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: カテゴリー1)

初発 APL の初回寛解導入療法として、ATRA とアントラサイクリン系を主体とした化学療法の併用が勧められる。

(推奨グレード: カテゴリー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) :

初発 APL 例に対する初回寛解導入療法において、化学療法のみ群と化学療法に ATRA を加えた群の大規模ランダム化比較試験がヨーロッパと米国で行われ、無病生存割合は ATRA 併用群が有意に良好であった。わが国でも Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL92 研究において ATRA と化学療法の併用を行い、化学療法のみ以前の AML87, AML89 研究と比較して優れた無イベント生存割合が得られた。

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。

CQ5 未治療 APL の ATRA と化学療法による寛解後の至適な地固め療法は何か (推奨グレード：カテゴリー1)

寛解導入療法後、血液学的完全寛解が達成された場合、引き続きアントラサイクリン系薬剤またはシタラビン併用による地固め療法を 2 ないし 3 コース行うことが推奨される。

(解説) :

アントラサイクリン系薬剤[イダルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン]が基本であるが、これに併用されるシタラビン(AraC)と ATRA の意義が検討されてきた。イタリアの AIDA2000 研究では過去の AIDA0493 研究を改訂し、全例で ATRA の併用と高リスク群での AraC の併用を行ったところ、高リスク群で再発率が有意に減少した。

CQ6 未治療 APL の寛解例における至適な維持療法は何か

(推奨グレード：カテゴリー2A)

地固め療法終了時に RT-PCR 法による PML-RARA が陰性化していることが確認された場合、高リスク群では ATRA 内服を中心とした維持療法が考慮される。

(解説)

フランスの APL93 研究では 10 年累積再発率は ATRA/MTX/6MP 群が最も低く、特に初診時白血球高値群(WBC>5,000/ μ L)において有効であった。また維持療法なしに比べて、ATRA 単独、MTX/6MP も有効であった。わが国の APL97 研究では、6 コースの主に点滴静注による多剤併用化学療法と無治療観察群の前方向的比較研究が実施されたが、両群に有意差はなく、むしろ化学療法群で不良な傾向にあった。したがって、多剤併用化学療法は維持療法として有効でなく、勧められない。以上より、低リスク群、および中リスク群での最適な維持療法は今後の課題であるが、高リスク群では ATRA 内服を中心とした維持療

法が考慮されるであろう。ただし、本適応での投与は国内適応外である。

(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

< ATRA と化学療法の併用 >

日本成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group, JALSG）が実施した APL204 試験では、維持療法における ATRA とタミバロテンの有効性が比較された²⁹⁾。寛解導入療法では診断時白血球数に応じて ATRA 単独または ATRA と化学療法の併用療法が行われた。地固め療法では化学療法が 3 コース投与された。地固め療法後に PML-RARA が陰性であった患者は、維持療法として、3 か月ごとに 14 日間の ATRA またはタミバロテン投与に無作為に割り付けられた。全体で 344 例のうち、CR は 93% で得られた。全体では、39 例の再発と、37 例の死亡がみられた。4.3 年の追跡期間中央値で、4 年全生存率は 89% であった。地固め療法終了後の維持療法では、135 例が ATRA に、134 例がタミバロテンに割り付けられた。4 年無再発生存率は ATRA 群で 84%、タミバロテン群で 91% であった (P=0.095)。初発時白血球数 1 万以上の例に限定すると、4 年無再発生存率は ATRA 群で 58%、タミバロテン群で 87% であり有意にタミバロテン群が優れていたが (P=0.028)、白血球数 1 万未満の例では 4 年無再発生存率はそれぞれ 90% および 92% であり、ほぼ同等であった (P=0.669)。

< ATRA と ATO の併用 >

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³⁰⁾⁻³⁷⁾。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）³⁰⁾、生体肝移植³¹⁾、肺出血³²⁾、イレウス³³⁾、うつ病³⁴⁾ 肝細胞癌^{35),36)}、患者の宗教上の理由³⁷⁾、急性心筋梗塞の既往³⁷⁾ 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^{34),36)}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）^{35),36),37)}のうち、ATRA と ATO の併用投与は 2 報^{34),36)}、ATO の単独投与は 1 報³⁵⁾であった。ATRA と ATO の併用投与が行われた報告のうち、1 報³⁴⁾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³⁶⁾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³⁵⁾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。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望用法・用量について>

欧米6カ国のうち英・独・仏国では、ATRAの寛解導入後療法が用法・用量としてすでに承認されている。米国でも Trisenox (ATO)の添付文書にて、初発の低リスク APL に対してトレチノインと併用して寛解導入療法および地固め療法を行う用法・用量が記載されている。また NCCN ガイドラインでは ATRA + ATO (+化学療法)、および ATRA + 化学療法による寛解導入療法・寛解後療法が未治療 APL に対する治療の第一選択または代替治療として推奨されている⁸⁾。本邦においては ATRA+化学療法による寛解導入の後療法として ATRA を含む治療が、臨床試験を含めすでに行われている。以上より、本邦における ATRA の用法・用量について、寛解導入療法のみでなく、寛解後療法での投与を設定することは妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

NCCN ガイドラインで推奨されているように、ATRA + ATO (+化学療法)、および ATRA + 化学療法による寛解導入療法・寛解後療法が未治療 APL に対する治療の第一選択または代替治療として広く用いられている⁸⁾。特に ATRA + ATO を中心としたレジメンが海外では主流となっている。ただし ATO では QTc 延長や肝障害が出現する場合もあり、合併症等に応じて今後も ATRA + 化学療法が選択されるケースも多いと考えられる。ATRA + ATO、ATRA + 化学療法のいずれの場合でも、寛解後療法で ATRA は併用されており、その有効性が明らかとなっている。以上より、本邦においても、寛解後療法でも ATRA を投与することは、すべての APL 患者について治療成績向上のための重要な治療選択肢であると考えられる。

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)

6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 米国 Trisenox 添付文書
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書

- 5) 仏国添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪国添付文書
- 8) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2018
- 9) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–121.
- 10) Lo-Coco F et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116: 3171-3179.
- 11) Burnett AK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1295-1305.
- 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: 1570-1580.
- 13) Abaza Y et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood.* 2017; 129: 1275-1283.
- 14) 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: 3751-3757.
- 15) Ades LA et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008; 111: 1078-1086.
- 16) Sanz MA et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115: 5137-5146.
- 17) 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.
- 18) 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.

- 19) Iland HJ et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Hematol* 2015; 2: e357-366.
- 20) Platzbecker U et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 605-612.
- 21) Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016:10-15.
- 22) Kayser S et al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2018; 32: 1277-1294.
- 23) Williams Hematology 9th Edition (2016)
- 24) HARRISON's Principles of Internal Medicine 19th Edition (2015)
- 25) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第4版、南江堂 (2015)
- 26) 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
- 27) 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.
- 28) 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
- 29) Shinagawa K et al. Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3729-3735.
- 30) 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)
- 31) 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
- 32) 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)
- 33) 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)

- 34) 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
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)