

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>用法・用量は変更なし <用法・用量に関連する使用上の注意>の 3.寛解後療法の繰り返しに関する記載を削除</p> <p>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> <p>1. 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。</p> <p>2. 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 週間の間に 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 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。</p> <p>2. 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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input 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） 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</p>	

	<p>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"> 1. 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。 2. 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 週間の間に 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"> 1. 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。 2. 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。 3. 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>「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>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適応疾病の重篤性 <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） <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 <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>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> 2. 医療上の有用性 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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>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>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本薬の効能・効果として未治療 APL は米国 Food & Drug Administration (FDA) をはじめ欧米等 6 カ国中 5 カ国ですでに承認されており、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインにおいて本薬が未治療 APL に対する治療の第一選択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、all-trans-retinoic acid (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

<p>欧米等 6 개국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。)</p>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<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を下線)</p>	
	<p>米国¹⁾</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>地固め療法</u> <u>トレチノインと併用し、0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間行う。8 週ごとに計 4 サイクル。</u> <p>再発または治療抵抗性 APL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> 1 日 0.15 mg/kg を静注する。骨髄寛解まで。60 日を超えない。 ・ <u>地固め療法</u> 5 週間の間に 0.15 mg/kg を 1 日 1 回、計 25 回静脈内投与する。
	備考	
英国 ²⁾	販売名（企業名）	TRISENOX 1 mg/ml concentrate for solution for infusion (Teva B.V.)
	効能・効果	<p>以下における寛解導入療法・地固め療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>未治療の低～中間リスク（白血球数 ≤ 10 x 10³ / μL）の APL。ATRA と併用する。</u> ・ <u>レチノイドおよびアントラサイクリンによる化学療法後の再発または治療抵抗性の APL。</u> <p>(t(15;17)転座または PML/RAR-alpha 遺伝子発現のあるもの)</p>
	用法・用量	<p><u>未治療低～中間リスク APL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> <u>1 日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。60 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。</u> ・ <u>地固め療法</u> <u>0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間行い 4 週間休薬する。計 4 サイクル。</u> <p>再発または治療抵抗性 APL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> 1 日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。50 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。 ・ <u>地固め療法</u> 寛解導入療法終了後 3～4 週で開始する。

			0.15 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与し、2 日間休薬する。これを 5 週間行う(計 25 回投与)。
		備考	
	独国 ³⁾	販売名(企業名)	TRISENOX 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Teva B.V.)
		効能・効果	以下における寛解導入療法・地固め療法 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>未治療の低～中間リスク(白血球数$\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$)の APL。ATRA と併用する。</u> ・ レチノイドおよびアントラサイクリンによる化学療法後の再発または治療抵抗性の APL。 (t(15;17)転座または PML/RAR-alpha 遺伝子発現のあるもの)
		用法・用量	未治療低～中間リスク APL <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> <u>1 日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。60 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。</u> ・ <u>地固め療法</u> <u>0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間行い 4 週間休薬する。計 4 サイクル。</u> 再発または治療抵抗性 APL <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> <u>1 日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。50 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。</u> ・ <u>地固め療法</u> <u>寛解導入療法終了後 3～4 週で開始する。</u> <u>0.15 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与し、2 日間休薬する。これを 5 週間行う(計 25 回投与)。</u>
		備考	
	仏国 ⁴⁾	販売名(企業名)	Un mL de TRISENOX contient 1 mg de trioxyde d'arsenic (Teva B.V.)
		効能・効果	以下における寛解導入療法・地固め療法 <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>未治療の低～中間リスク(白血球数$\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$)の APL。ATRA と併用する。</u>

		<ul style="list-style-type: none"> レチノイドおよびアントラサイクリンによる化学療法後の再発または治療抵抗性の APL。 <p>(t(15;17)転座または PML/RAR-alpha 遺伝子発現のあるもの)</p>
	用法・用量	<p><u>未治療低～中間リスク APL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>寛解導入療法</u> 1日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。60 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。 <u>地固め療法</u> 0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間行い 4 週間休薬する。計 4 サイクル。 <p>再発または治療抵抗性 APL</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解導入療法 1日 0.15 mg/kg を完全寛解が得られるまで静注する。50 日までに完全寛解が得られない場合は投与を中止する。 地固め療法 寛解導入療法終了後 3～4 週で開始する。0.15 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与し、2 日間休薬する。これを 5 週間行う(計 25 回投与)。
	備考	
加国 ⁵⁾	販売名 (企業名)	承認なし (再発・難治例のみ承認)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国 ⁶⁾	販売名 (企業名)	PHENASEN (Phebra Pty Ltd.)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <u>t(15;17)転座または PML/RAR-alpha 遺伝子発現のある未治療 APL における、ATRA および/または化学療法と併用した、寛解導入療法および地固め療法</u> t(15;17)転座または PML/RAR-alpha 遺伝子発現のある APL において、レチノイドおよびアントラサイクリンによる化

			<p>学療法に対して抵抗性または治療後再発した患者の寛解導入および地固め療法。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><u>未治療 APL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>高リスク患者 (白血球数 > 10 x 10⁹/L)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法 (Cycle 1)</u> <u>1日 0.15 mg/kg 静注を治療開始 day 9 から 28 日間(day 36 まで)行う。</u> <u>年齢に応じた投与量のイダルビシン (IDA)を day 2, 4, 6, 8 に静注する。</u> <u>ATRA を添付文書に従い併用する。</u> ・ <u>地固め療法 (Cycle 2)</u> <u>Cycle 1 完了後 3-4 週で開始する。</u> <u>1日 0.15 mg/kg 静注を 28 日間行う。</u> <u>ATRA を添付文書に従い併用する。</u> ・ <u>地固め療法 (Cycle 3)</u> <u>Cycle 2 完了後 3-4 週で開始する。</u> <u>1日 0.15 mg/kg 静注を 5 日間行い、2 日間休薬する。これを 5 回繰り返す。</u> <u>ATRA を添付文書に従い併用する。</u> ● <u>低～中間リスク患者 (白血球数 ≤ 10 x 10⁹/L)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> <u>1日 0.15 mg/kg を治療開始 1 日目から血液学的寛解まで、または最大 60 日まで静脈内投与する。</u> <u>ATRA を添付文書に従い併用する。</u> ・ <u>地固め療法</u> <u>0.15 mg/kg 週 5 日間の静注を 4 週間行い 4 週間休薬する。これを計 4 サイクル行う。ATRA を添付文書に従い併用する。</u> <p>再発または治療抵抗性 APL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>寛解導入療法</u> <u>1日 0.15 mg/kg を骨髄寛解が得られるまで静注する。60 日までに骨髄寛解が得られない場合は投与を中止する。</u> ・ <u>地固め療法</u>

Ⅲ－②－2

			寛解導入療法終了後3～4週で開始する。 0.15 mg/kg を1日1回、計25回を5週間以内に投与する。
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>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)</p>	
	米国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
		加国	ガイドライ ン名
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 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	
		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。アップデートのため2018年5月29日に同様の検索を行ったところ、174件の文献が得られ、代表的なものを追記した。

<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 ⁷⁾

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を維持している患者に対して維持療法として10日間投与を1ヵ月毎に合計6ヵ月実施した。

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ヵ月時点での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 ⁸⁾

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 カ月毎、3 年目は 3 カ月毎に実施した。

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。いずれもハイ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. ⁹⁾

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. ¹⁰⁾

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ヵ月の時点で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. ¹¹⁾

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ヵ月(範囲:8-30ヵ月)の時点での無病生存期間の中央値はATRA単剤で13ヵ月、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) 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: 3469-73¹²⁾

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. ¹³⁾

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. ¹⁴⁾

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 カ月 (範囲 21-88 カ月) 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 カ月 (範囲 21-88 カ月) 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. ¹⁵⁾

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. ¹⁶⁾

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: 1570-80¹⁷⁾

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 $>10 \times 10^9 /L$ 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. ¹⁸⁾

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 カ月の時点で、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。

9) 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. ¹⁹⁾

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 + ミトキサントロンを投与した。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。

- 10) 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。

- 11) Abaza Y et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans*-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017; 129: 1275-1283.²¹⁾

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 カ月の時点で、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) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:391-9²²⁾

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) Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:10-15.²³⁾

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。

3) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29: 495-503. ²⁴⁾

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。

4) Kayser S et al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018; doi: 10.1038/s41375-018-0139-4.²⁵⁾

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) ²⁶⁾

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) ²⁷⁾

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>

1) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第4版 (2015) ²⁸⁾

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 of 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ー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. 2018 ²⁹⁾

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)。

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、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。

低リスク (白血球数 $\leq 10,000/\text{mm}^3$)

1. 第一選択

- 寛解導入療法

ATRA 45 mg/m² を2回に分けて経口投与

ATO 0.15 mg/kg を静注

- 地固め療法

Ⅲ－②－2

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。

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。

2. 他に推奨される治療

(ATO を含まないため割愛)

高リスク (白血球数 > 10,000/mm³)

1. 第一選択

①

・ 寛解導入療法

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

・ 地固め療法

1 サイクル目 :

ATRA 45 mg/m² 28 日間

ATO 0.15mg/kg/day 28 日間

2 サイクル目 :

ATRA 45 mg/m² 7 日間で 2 週間毎に 3 回

ATO 0.15mg/kg/day 5 日間で 5 週間

・ 維持療法

ATRA 45 mg/m² day 1 - 14

6MP 50 - 90 mg/m² day 15 - 90

MTX 5 - 15 mg/m² 週 1 回 day 15 - 90

これらを 8 サイクル

または

②

・ 寛解導入療法

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

・ 地固め療法

ATRA 45 mg/m² を 2 週間投与。4 週間ごとに計 7 サイクル。

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。

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。

または

③

III - ② - 2

- ・ 寛解導入療法
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
- ・ 地固め療法
ATRA 45 mg/m² を 2 週間投与。4 週間ごと。
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)
以上を計 4 コース行う
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。

2. 他に推奨される治療

①

- ・ 寛解導入療法
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
- ・ 地固め療法
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 :
ATRA 45 mg/m² 7 日間
DNR 50 mg/m² 3 日間
- ・ 維持療法
ATRA 45 mg/m² 7 日間、2 週間ごと
6MP 60 mg/m²/day
MTX 20 mg/m² 週 1 回
これらを 1 年間

(他に 2 種あるが ATO を含まないため割愛)

2) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ³⁰⁾

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 ³¹⁾

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 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 ³²⁾

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 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^{33)・41)}。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)³³⁾、生体肝移植³⁴⁾、肺出血³⁵⁾、イレウス³⁶⁾、うつ病³⁷⁾ 肝細胞癌^{38)・39)}、患者の宗教上の理由⁴⁰⁾、急性心筋梗塞の既往⁴⁰⁾、ダウン症⁴¹⁾、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 3 報^{37)・39)・41)}で、他では 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 4 報 (学会抄録を含む)^{37)・38)・39)・41)}のうち、ATRA と ATO の併用投与は 3 報^{37)・39)・41)}、ATO の単独投与は 1 報³⁸⁾であった。ATRA と ATO の併用投与が行われた報告のうち、1 報³⁷⁾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³⁹⁾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。さらに、10 歳の小児例であるが、ダウン症児に発症した APL に対して ATRA+ATO による寛解導入ののち、ATRA+ATO による地固め療法を 8 週ごとに 4 サイクル実施された例も報告された。寛解導入療法後に血液学的寛解が、地固め療法 1 サイクル実施後に分子学的寛解が得られ、またダウン症児であるが白血球減少以外の重篤な有害事象はみられなかった。ATO 単独投与³⁸⁾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。

また、再発 APL に対して、ATRA の代わりに合成レチノイドであるタミバロテン (Am80) を用いた Am80+ATO 併用による寛解導入および地固め療法が

実施された報告もある⁴²⁾。本症例では再発後の Am80+ATO による再寛解導入療法後に分子生物学的寛解が得られ、また治療関連毒性は最小限であった⁴²⁾。

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⁴³⁾。また、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) による AML-P13 研究では、小児 APL を対象に、ATRA, シタラビン, アントラサイクリンによる 2 コースの寛解導入療法で血液学的寛解が得られた症例に対し ATRA+ATO 併用による地固め療法を 3 コース実施している⁴⁴⁾。

(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>

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、米国 FDA をはじめ欧米等 6 カ国中 5 カ国において未治療 APL が ATO の効能・効果として承認されており、ATO の未治療 APL に対する有用性は確立されている。米国の NCCN ガイドラインでは ATRA + ATO 併用の寛解導入・地固め療法は低/中間リスク (白血球数 $\leq 10,000 /\text{mm}^3$) の未治療 APL の第一選択とされている²⁹⁾。高リスク (白血球数 $> 10,000 /\text{mm}^3$) の未治療 APL でもやはり ATRA + ATO ベースの治療に IDA や GO を併用することが推奨されており²⁹⁾、豪国では本効能・効果および用法・用量での承認がなされている。また、海外でも、本邦でも、多数の症例が登録された臨床試験上で有用性を示しており、既に、実臨床において、多くの症例で実施されている治療法であると考えられる。以上より、本邦において未治療 APL を本薬の効能・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>

Lo-Coco らが実施した無作為化比較試験 (APL0406 試験)^{18), 20)}の結果、未治療低リスク APL に対する ATRA と ATO の併用療法が、現在の標準的治療法である ATRA と化学療法との併用療法に対して非劣性であることが検証され、NCCN ガイドラインでは本試験の ATRA と ATO の用法・用量が第一選択として記載されている²⁹⁾。すでに承認済みの欧米 5 カ国においても同用法・用量が記載されており、本邦においてもエビデンスレベルの高い本試験の ATRA と ATO の用法・用量に基づいて未治療 APL に対する ATO の用法・用量を設定することが妥当と考えられる。

未治療高リスク APL については、NCCN ガイドライン²⁹⁾において Iland らの実施した試験 (APML4 試験)¹⁷⁾に基づく用法・用量が第一選択の最初に記載されており、豪国で承認されている用法・用量もこれに従っている⁶⁾。

いずれの場合でも、ATO の 1 日あたりの投与量は 0.15 mg/kg であり、ATO を寛解導入療法および地固め療法で繰り返し投与する点については共通している。本投与量は、本邦におけるトリセノックスの用法・用量に記載されている量と同様であるが、現行では繰り返し投与について注意書きがなされている。したがって、トリセノックス注の現行の「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載「3. 寛解後療法の用法・用量を複数回繰り返し（本剤の 25 回を超える投与）を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）」を削除し、寛解後療法の複数サイクル投与を可能とすることが妥当と考えられる。

<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(カテゴリー1)²⁹⁾、未治療の低リスク APL において、ATRA+ATO は第一選択としての位置づけが確立されており、FDA をはじめ欧米 6 カ国中 5 カ国ですでに承認されている。未治療の高リスク APL では、IDA や GO などの化学療法薬の併用が必要とされるものの、やはり ATRA+ATO を基本とした治療の高い有効性が報告されている。本治療は NCCN ガイドラインでも推奨され²⁹⁾、豪国ではすでに承認されている。また、ATRA+ATO は ATRA+化学療法と比し安全性も高く、高齢者でも投与が行われている。本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン（2013 年版）³²⁾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) 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
- 8) Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010; 115: 1697-1701
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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
- 18) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute

- promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111–121.
- 19) 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.
 - 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) 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.
 - 22) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:391-9
 - 23) Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:10-15.
 - 24) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29: 495-503.
 - 25) Kayser S et al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018; doi: 10.1038/s41375-018-0139-4.
 - 26) Williams Hematology 9th Edition (2016)
 - 27) HARRISON' s Principles of Internal Medicine 19th Edition (2015)
 - 28) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第4版、南江堂 (2015)
 - 29) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2018
 - 30) 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
 - 31) 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.
 - 32) 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
 - 33) 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)
 - 34) 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
- 35) 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)
- 36) 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硫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)
- 37) 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
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) Yusuke Tsumura et al. Successful treatment with ATRA/ATO for a child with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia. 臨床血液 2018; 59: 1771 演題番号 PS-3-9-4 (第 80 回日本血液学会学術集会)
- 42) 山崎嘉孝 他. 治療抵抗性の急性前骨髄球性白血病. 臨床血液 2018; 59: 1773 演題番号 PS-3-10-3 (第 80 回日本血液学会学術集会)
- 43) 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/>
- 44) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)ホームページ
<http://jplsg.jp/index.htm>