

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	富士製薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-71
	成分名 (一般名)	トレチノイン (JAN)
	販売名	ベサノイドカプセル 10mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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。服薬回数を「3回」から「2回又は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 <sup>2</sup> )を2回又は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。)		約 1,000 人 <推定方法> 厚生労働省による平成 26 年 (2014 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 1,000 人であった。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
意思 企業としての開発の	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

<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、分類し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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>本薬剤の効能・効果である急性前骨髄球性白血病（Acute promyelocytic leukemia：APL）は、前骨髄球の腫瘍性増殖を特徴とする急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia：AML）の一病型でAMLの10～15%を占める。当該疾患は、ほぼ全例で線溶系亢進型の播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation：DIC）を合併し、脳出血などの致命的な出血症状を来す危険性が高いことから、迅速かつ適切な診断及び治療が求められる疾患である。以上を踏まえ、疾患の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>トレチノイン（ATRA）は、化学療法との併用においてAPLの寛解導入療法並びに寛解導入後療法（地固め療法及び/又は維持療法）について欧州（英国、独国、仏国）で承認されており、当該療法に関する良好な治療成績が数多く報告されている。本剤の登場によるAPLの治療成績の飛躍的向上は周知のとおりで、当該領域で国際的に標準とされる教科書、総説並びに欧米のガイドラインにおける記載にも反映されており、本剤を組み入れた治療がAPLの標準治療になりつつある。また、国内のガイドラインにおいても、前述の治療実績等の報告に基づき「APLはATRAを用いた標準治療がほぼ確立されている。」と記載され、寛解導入療法に加え適応外の寛解導入後療法に関しても投与意義が示されている。</p> <p>以上を踏まえ、医療上の有用性は「ウ 欧米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」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</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		
	[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 要望 -1,2)	販売名 (企業名)	該当なし (要望書から変更なし)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国 要望-3)	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国 要望-4)	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
仏国 要望-5)	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国 要望-6)	販売名 (企業名)	該当なし (要望書から変更なし)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国 要望-7)	販売名 (企業名)	該当なし (要望書から変更なし)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	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)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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		

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。）	要望 -8)-16)	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	
	英国	ガイドライ ン名	該当なし (要望書から変更なし)
		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	該当なし (要望書から変更なし)
		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	
	仏国	ガイドライ ン名	該当なし (要望書から変更なし)
		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	
加国	ガイドライン名	(要望書に記載されていなかった内容を追記) A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. <small>企業-1)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	低～中リスクに分類される初発 APL 患者に対する寛解導入療法及び地固め療法としては、ATO+ATRA 併用療法が推奨される <small>要望-9)</small> 。当該レジメンは、AIDA レジメンの ATRA+イダルビシン併用にも劣らず、血液毒性や感染症のリスクも低い。 高リスクの初発 APL 患者に対する寛解導入療法としては、ATRA+イダルビシン+ATO の併用療法が推奨され、地固め療法としては ATRA+ATO の併用が推奨される <small>要望-12)</small> 。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	低～中リスクの APL 患者 寛解導入療法：ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日・分 2 の経口投与及び ATO 0.15mg/kg 静脈内投与を完全寛解まで連日行う。 地固め療法：ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日の経口投与を 15 日間行い、これを 4 週間ごとに計 7 コース行う。これと同時に ATO 0.15mg/kg、週 5 回の静脈内投与を 4 週間行い、これを 8 週間ごとに計 4 コース行う。 高リスクの APL 患者 寛解導入療法：ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日の経口投与を day 1 から 36 日間行う。イダルビシンは年齢により適宜用量を調節し、day 2～8 に隔日で静脈内投与する。ATO は 0.15mg/kg を day 9～36 に静脈内投与する。 地固め療法：寛解導入終了 3～4 週間後に ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日の経口投与及び ATO 0.15mg/kg の静脈内投与を 4 週間行う。当該コース終了 3～4 週間後に次コースとして、ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日の経口投与(2 週間ごとに 7 日間投与を 3 回繰り返す)、併せて ATO 0.15mg/kg の静脈内投与(1 週間ごとに 5 日間投与を 5 回繰り返す)を行う。

			維持療法：地固め療法終了3～4週間後に ATRA 45mg/m <sup>2</sup> /日 (day 1～14)、メトトレキサート 5～15mg/m <sup>2</sup> /週及び 6-メルカプトプリン (6-MP) 50～90mg/m <sup>2</sup> /日 (day 15～90) の経口投与を 1 コースとして、8 コース繰り返す。
		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. <sup>要望-9)</sup> 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. <sup>要望-12)</sup>
		備考	
	豪州	ガイドライン名	該当なし (要望書から変更なし)
		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>

PubMed (検索日：2018年11月27日)

Cochrane Library CENTRAL (検索日：2018年12月3日)

検索式：(tretinoin OR ATRA OR (all-trans retinoic acid)) AND (acute promyelocytic leukemia) AND ((consolidation OR post-remission OR maintenance) AND therapy)

上記検索式で検索した結果、PubMedにて113件、Cochrane Libraryにて88件の報告が抽出された。最近の報告を精査し、要望書に記載された文献に3報を追加した。

< 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. <sup>要望-10)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

- 2) Sanz MA et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-transretinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidationtherapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010; 115: 5137-5146. <sup>要望-16)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

< ATRA と ATO の併用 >

- 1) Shen ZX et al. All-trans retinoic acid/As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>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. <sup>要望-17)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

- 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. <sup>要望-18)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

- 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. <sup>要望-14)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

- 4) Iland HJ et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidationtherapy 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. <sup>要望-19)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

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.<sup>要望-11)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

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.<sup>要望-20)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

7) 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.<sup>要望-13)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

要望書に記載されていなかった以下の内容について追記する。

< ATRA と化学療法薬の併用 >

3) Langfelder E et al. Frontline therapy of acute promyelocytic leukemia: Randomized comparison of ATRA and intensified chemotherapy versus ATRA and anthracyclines. Eur J Haematol. 2018; 100: 154-162.<sup>企業-2)</sup>

APLの最前線治療における2つの治療戦略の無作為比較として ATRA 及び高用量シトシンアラビノシド (HD ara-C) による併用 (ドイツ AMLCG) と ATRA 及びアントラサイクリン併用 (スペイン PETHEMA、LPA99) を比較した。

APLと診断された87例を AMLCG 群及び PETHEMA 群にランダムに分け、最終的に評価可能だった症例は80例 (AMLCG 群: 38例、PETHEMA 群: 42例) であった。いずれの群も地固め療法及び維持療法を実施した。

両群 (AMLCG 群、PETHEMA 群) の、血液学的完全寛解率は87%及び83% (p=0.76)、早期死亡率は13%及び17%であった。全生存率は75%及び78% (p=0.92)、無再発生存率は75%及び68% (p=0.29)、白血病フリーの生存率は86%及び81% (p=0.28)、累積再発率は0%及び12% (p=0.04) であった (すべて6年間)。分子的寛解 (PML-RARA の RT-PCR 法による未検出) を達成するための時間の中央値は、両群で60日 (p=0.12) であった。

AMLCG 群では、好中球減少期間 (p=0.02) が長かった。導入期の WHO グレード $\geq$ 3 感染率は AMLCG 群で55%、PETHEMA 群で36%であった。分化症候群や他の副作用は同程度であった。地固め療法時の WHO グレード $\geq$ 3 感染率は AMLCG 群で31%、PETHEMA 群で19%であった。維持療法時の重篤な感染は両群それぞれで1件であった。

< ATRA と ATO の併用 >

- 8) Efficace F et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. J Clin Oncol. 2014; 32: 3406-3412.<sup>企業-3)</sup>

18～70 歳の 162 例の APL 患者を ATRA+ATO 群と ATRA+化学療法群に無作為に分類し、寛解導入療法及び地固め療法を実施した。本報告の評価は、健康関連 QOL の確認であり、両群間の健康関連 QOL スコアの差を解析した。

寛解導入療法後及び地固め療法後に健康関連スコアを評価できた症例は、それぞれ 150 例 (ATRA+ATO 群: 75 例、ATRA+化学療法群: 75 例) 及び 142 例 (ATRA+ATO 群: 72 例、ATRA+化学療法群: 70 例) であった。

ATRA+化学療法群に比べ ATRA+ATO 群で好ましいスコアが示され、寛解導入後には疲労度に有意差が認められた ( $p=0.034$ )。この差は臨床的観点からも同様であった。地固め療法時にいくつかの項目で差異が認められたが、その差異はわずかであった。

安全性に関して、導入期に重度の吐き気、嘔吐、食欲不振、便秘が有意に多く ATRA+ATO 群で発生したが、その差は小さかった。

APL に対する ATRA+ATO の使用は、健康関連スコアの観点から、低リスク又は中リスクの APL の第 1 選択薬として好ましいことが支持された。

- 9) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369: 111-121.<sup>要望-9)</sup>

低～中リスク (白血球数 $\leq 10 \times 10^9 /L$ ) に分類される APL 患者を ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/日) +ATO 群 (77 例) と ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/日) +化学療法群 (79 例) に分け、2 年間の無再発生存率を比較する第 III 相試験を実施した。

患者は、寛解導入療法及び地固め療法に対して ATRA+ATO の投与 (以下、ATRA+ATO 群)、又は寛解導入療法に対して標準療法である ATRA+イダルビシンを投与し、続いて地固め療法として ATRA+化学療法、さらに維持療法として低用量の化学療法+ATRA の投与 (以下、ATRA+化学療法群) を行い、ATRA+ATO の ATRA+化学療法に対する非劣性を検討した。完全寛解は ATRA+ATO 群では 77/77 例 (100%)、ATRA+化学療法群では 75/79 例 (95%) で得られた ( $p=0.12$ )。フォローアップ期間の中央値は 34.4 カ月であった。2 年間の無再発生存率は ATRA+ATO では 97%、ATRA+化学療法では 86%であった (2 群間の差の 95%信頼区間は 2-22%、ATRA+ATO の ATRA+化学療法に対する非劣性については  $p<0.001$ 、優越性については  $p=0.02$ )。全生存率も ATRA+ATO 群が勝っていた ( $p=0.02$ )。

寛解導入及び地固め療法で、15 日以上継続したグレード $\geq 3$ の好中球減少

症と血小板減少症は、いずれも ATRA+化学療法の方が発生率は高かった。非血液毒性については、寛解導入、地固め療法及び維持療法いずれでもグレード $\geq 3$ の肝毒性が ATRA+ATO 群で高かったが、投薬の一時的な中止により回復した。また、QTc 間隔の延長が ATRA+ATO 群の 12 例に発現（1 例は投与を中止）したが、AST+化学療法群には 1 例も認められなかった。以上のことから、ATRA+ATO は低～中リスク APL 患者の治療において、ATRA+化学療法に比べて少なくとも非劣性であり、優れている可能性がある。

※当該文献は要望書において米国ガイドラインの根拠論文として記載されていたが、臨床成績に関する提示が適切と考え、概略を記載した。

※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. 要望-21)

概要は要望書のとおりであるため省略

2) Kayser Set al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018; 32; 1277-1294. 要望-22)

概要は要望書のとおりであるため省略

要望書に記載されていなかった以下の内容について追記する。

3) Watts JM, et al. Acute promyelocyte leukemia. What is the new standard of care? Blood Rev. 2014; 28: 205-212. 企業-4)

APL は、かつては高度に致死的な病であったが、現代では患者の大部分において ATRA+ATO の併用による分子的標的医療が行われている。多くの患者において、特に低及び中リスクの APL 患者（白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ）では化学療法は完全に省略することができる。最近のデータでは、ATRA+ATO 療法に基づいた寛解導入療法及び地固め療法の全生存率は 90% 超えていることが示されている。再発の発現した小数例の患者において、多くが ATO 及び自己造血幹細胞移植が実施される。APL の管理において残された挑戦は、早期死亡率を減少するために早期の病気の同定及び新規患者の治療、高リスク APL 患者（白血球数 $> 10,000/\mu\text{L}$ ）において治療方針の最適化及び低リスク患者における維持療法の役割が含まれる。

4) Cicconi L et al. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 2018; 32(8): 1671-1678. 企業-5)

APL は、レチノイン酸受容体の  $\alpha$  鎖をコードする RARA 遺伝子を含む 17

番染色体の転座 t(15;17)及びハイブリッド腫瘍タンパク質を特徴とする急性白血病のサブタイプである。このため、PML-RARA 融合遺伝子（以下、「PML-RARA」）を確認することは重要である。

PML-RARA は ATRA 及び ATO の特異的な標的である。この 2 つの薬剤は腫瘍性タンパク質の分解を相乗的に誘導する。

新規に APL に診断された患者において実施された 2 つのランダム化試験を含む大規模臨床試験では、ATRA-ATO の組み合わせは、有効性及び安全性の両方において、従来の ATRA と化学療法の組み合わせよりも優れていることが示された。

ヒ素の経口剤及び ATRA を使用した予備的検討では、経口ヒ素剤が静注ヒ素剤（ATO）と同様に有効であり、管理が容易であることが示された。

PML-RARA モニタリングの予後との関連性を検討している初期の後方視試験に引き続き、いくつかの前方視試験が、経時的 PCR テストの予後を評価する上での価値をよりよく評価する目的で臨床試験に登録された APL 患者の大規模なコホート研究が実施された。

結果は、一貫しており、分子的寛解（PML-RAPA に対する PCR テストによる陰性化として定義）は再発リスクの有意な低下と関連した。一方、地固め療法後の PML-RAPA に対する PCR テストの陽性の持続又はフォローアップ中の陰性から陽性への変化は、血液学的再発と強く関連した。

これらのデータに基づいて、様々なグループが現行の地固め療法後に PCR テスト陽性を維持する患者又はフォローアップ中に PCR テストが陰性から陽性に変化した患者に対して先制攻撃的な救援治療を開始した。

最終的に、いくつかの専門家パネルは分子的寛解を APL の治療目的とすること推奨しており、分子的応答は現代の臨床試験におけるエンドポイントとして採用されている。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Williams Hematology 9<sup>th</sup> Edition (2016) 要望-23)

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

概要は要望書のとおりであるため省略

2) HARRISON's Principles of Internal Medicine 19<sup>th</sup> Edition (2015) 要望-24)

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

要望書に記載されていなかった以下の内容（「」内）について追記する。

「APL患者の予後は、レチノイド酸受容体をコードするRARA遺伝子を破

壊させるt(15;17)を有する白血病細胞の分化を誘導する経口剤であるトレチノインの導入により不良から良好へ劇的に変化した。

トレチノイン（寛解状態が明らかになるまで45mg/m<sup>2</sup>/日経口投与）とアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法の併用がAPLに対して最も効果的な治療と考えられ、CR率は90～95%になる。」

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、及び/又は化学療法、及び/又はgemtuzumab ozogamicinの併用療法が良好な効果を示している。

「トレチノインを用いた維持療法における利点は、いくつかの研究で証明されたり、されなかったりしている。このように、トレチノインの使用は、導入及び地固め療法に使用されたレジメン及び患者のリスク分類に依存する。そして、高リスク疾患を有する患者では、維持療法から最も恩恵を受けるようである。

分子的、細胞遺伝子的、又は臨床的に再発した患者は、三酸化ヒ素とトレチノイン、あるいはトレチノインなしでサルベージされるべきであり、患者の最大85%に意味のある反応性を示す。」

<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)<sup>要望-25)</sup>

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  
概要は要望書のとおりであるため省略

要望書に記載されていなかった以下の内容について追記する。

<海外における教科書等>

3) The Bethesda Handbook of Clinical Hematology 4<sup>th</sup> ed. (2018) <sup>企業-6)</sup>

CHAPTER 11: ACUTE MYELOID LEUKEMIA, Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (p.161) より抜粋

APLの寛解導入療法と地固め療法のいずれの主流も、ATRAとATOの併用療法である。当該療法の目標は、PML-RAR $\alpha$ のPCR陰性の達成でなければならない。

<日本における教科書等>

2) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第5版(2018)<sup>企業-7)</sup>

44. 造血・リンパ組織の腫瘍 2 急性骨髄性白血病(AML) 5 治療法 c. 急性前骨髄球性白血病(APL) (p.604) より抜粋

(1) 寛解導入療法: ATRAの経口投与を寛解まで連日行う。白血球数の多い

- 症例では薬物療法（IDR+Ara-Cなど）を併用する。
- (2) 地固め療法：アントラサイクリンを含む抗がん薬治療を2～3サイクル行う。地固め療法におけるATRAや亜ヒ酸（ATO）の併用効果は検討中であり臨床試験として行う。
  - (3) 維持療法：ATRAの内服と合わせて、6-メルカプトプリン（6-MP）やMTXの内服など2年間ほど行う。

3) 金倉讓、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編. EBM 血液疾患の治療 2019-2020. (2018)<sup>企業-8)</sup>

Ⅲ. 白血病 B. 急性前骨髄球性白血病（APL）（p.118-130）より抜粋

1 初発APLの寛解導入療法

A 序論

APLは、病型特異的な染色体転座 t(15;17)由来の PML-RAR $\alpha$  融合タンパクに対する分子標的薬全トランス型レチノイン酸（ATRA）及び亜ヒ酸（ATO）の登場により多くの症例に治癒が期待できる急性白血病となった。わが国における標準治療である ATRA と化学療法による寛解導入療法及び化学療法による地固め療法では、70歳以下で90%を超える寛解率、25%前後の累積再発率（CIR）、10%前後の非再発死亡及び80%弱の全生存率（OS）が期待される。また、ATRA と ATO の併用による相乗効果により再発率の減少も期待される。欧米では ATRA と ATO の併用による寛解導入及び地固め療法が標準となりつつある。

B 指針

APL に対する寛解導入療法として、ATRA+ATO 併用療法では安全性に優れた治療成績が報告されており、今後 APL の標準療法となることが期待される。

C エビデンス

1) Platzbecker U, et al. (J Clin Oncol. 2017; 35: 605-12)

2) Abaza Y, et al. (Blood. 2017; 129: 1275-83)

F コメント

ATRA+ATO 併用療法による寛解導入及び地固め療法は初発 APL に有効かつ安全な治療法である。ATO は骨髄抑制が軽く、高齢者にも安全に使用可能である。また、ATRA との相乗効果により再発が少ない点で優れている。ATRA+ATO 療法の課題は治療前白血球高値の高リスク群と途中白血球増加例に対する処置法である。

2 APL に対する維持療法

A 序論

APL の治療が全トランス型レチノイン酸（ATRA）の臨床導入によって大きな変貌を遂げたことは周知のとおりである。ATRA を含んだ治療が行われた APL 患者における維持療法の有用性については研究によって結論は

一定していないが、全体としては生存には影響を与えないものの無再発生存を改善することが示されている。

## B 指針

ATRA+化学療法で治療が行われた APL 患者には維持療法の実施が推奨される。標準的な維持療法レジメンは ATRA、メトトレキサート (MTX)、6-メルカプトプリン (6-MP) の3剤からなり、ATRA は3ヵ月ごとに2週間内服、MTX は週1回内服、6-MP は連日内服し、これを地固め療法終了後より1~2年間継続するのが一般的である。

## C エビデンス

1) Iland H, et al. (Haematologica. 2012; 97: 227-34)

2) Shinagawa K, et al. (J Clin Oncol. 2014; 32: 3729-35)

## F コメント

維持療法の位置づけは、維持療法に至るまでの治療内容や対象患者に大きく影響されると考えられる。

維持療法だけに焦点を当ててその是非を検討するのではなく、全体のパッケージの一部として維持療法の必要性を評価することが肝要と考えられる。

## 4) 一般社団法人日本血液学会編 血液専門医テキスト (改訂第2版) (2015)<sup>企業-9)</sup>

### 10. 急性前骨髄球性白血病 4 治療と予後 (p.264-268) より抜粋

#### 1) ポイント

APL は、ATRA の登場により他の AML より高い治癒率が得られるようになった。2009年2月に発表された European Leukemia Net による治療ガイドラインに示されているように、併用される化学療法の基本方針は概ねコンセンサスが得られたものになっている。

#### 2) 寛解導入療法

ATRA とアントラサイクリン系薬の idarubicin (IDR) 又は daunorubicin (DNR) 単独あるいは cytarabine (Ara-C) との併用療法が基本骨格である。

この組み合わせによる寛解導入率は90~95%である。

ATRA は、APL 細胞を分化に導き、また DIC のパラメータは48時間以内に改善傾向になることが多い。APL が臨床的・形態学的に疑われる場合、白血球数が少ない例 (3,000/ $\mu$ L 以下など) では可逆的速やかに ATRA 投与を開始した後、t(15;17)や PML-RARA の検査結果を待つことが、初期の重篤な出血合併症の予防に有効と考えられている。白血球数が多い例では ATRA と化学療法の併用を行う。

#### 5) 地固め療法

寛解導入療法と同じくアントラサイクリン系薬が基本であるが、Ara-C や ATRA の追加意義が検討されてきた。

アントラサイクリン系薬の投与量や、Ara-C 又は ATRA を加える意義などに関して一定の結論には至っていないが、これらの治療はいずれも有効性が高く、実地臨床ではこの範囲でいずれの治療を行っても問題ないと思われる。

#### 6) 維持療法

再発率低下のため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 内服などの維持療法が考慮される。

### (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. 2018 <sup>要望-8)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

2) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>要望-26)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

3) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. <sup>要望-27)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

#### <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 <sup>要望-28)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略

要望書に記載されていなかった以下の内容について追記する。

#### <海外におけるガイドライン等>

4) A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. <sup>企業-1)</sup>

低～中リスクの初発 APL 患者に対する寛解導入療法及び地固め療法としては、ATO+ATRA 併用療法が推奨される <sup>要望-9)</sup>。当該レジメンは、AIDA レジメン (ATRA+イダルビシン併用) にも劣らず、血液毒性や感染症のリスクも低い。

高リスクの初発 APL 患者に対する寛解導入療法としては、ATRA+イダルビシン+ATO の併用療法が推奨され、地固め療法としては ATRA と ATO の併用が推奨される <sup>要望-12)</sup>。

#### <日本におけるガイドライン等>

2) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 一般社団法人日本血液学会編<sup>企業-10)</sup>

**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1)：

初発 APL の初回寛解導入療法において、ATRA と亜ヒ酸を併用した治療は ATRA とアントラサイクリン系を主体とした化学療法に遜色はない（国内保険適応外）。

(解説)：

ヨーロッパ、米国、本邦に研究グループが、大規模臨床試験でその優れた治療成績を確認して以来、ATRA と化学療法の併用は初発 APL の標準治療として定着している。初発 APL の寛解導入療法として、ATRA にアントラサイクリン系薬剤を主体とした化学療法を併用した場合、CR 率は 90～95% に達する。ATRA とアントラサイクリン系薬剤に加えて、シタラビン(AraC)を追加する必要性についての結論はでていない。

近年、ATRA+ATO 併用療法の有効性と安全性について検討した第Ⅲ相比較試験の結果が 2 つのグループから報告されている。GIMEMA を中心とするグループは、18～71 歳の低～中間リスクの初発 APL を対象に、AIDA 療法に対する ATRA+ATO 併用療法の非劣性を検証し、CR 率で有意差は見られなかったものの、2 年 EFS の非劣性のみならず、直接比較でも 50 カ月の EFS、OS、CIR とも ATRA+ATO 併用療法の方が有意に良好な成績であった。有害事象の比較では、ATO 併用群で血液毒性及び感染症の発現率は低く、QTc 延長・肝毒性の発現率は高かった。英国 MRC は、16～77 歳のすべてのリスクの初発 APL を対象に同様の比較試験を行い、CR 率で有意差はみられなかったが、血液学的寛解後 4 年の CIR は、ATRA+ATO 併用療法の方が有意に良好な治療成績であった。MD アンダーソンがんセンターからも初発 APL に対して、ATRA と ATO 併用による良好な成績が報告されている。

**CQ5** 初発 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)

3 サイクルのアントラサイクリン系薬剤とシタラビン併用の地固め療法が推奨される。

(推奨グレード：カテゴリー2B)

APL の地固め療法に ATRA や ATO を組み込むことにより、EFS の改善を期待できる (ATO は国内保険適応外)。

(解説)：

初発 APL の寛解後療法において、併存疾患があつて強力な化学療法を行うことができない場合には ATO+ATRA 併用療法を行うことによる利点があると考えられる。

現状では、地固め療法としてアントラサイクリン系薬剤 [イダルビシン (IDR)、ダウノルビシン (DNR)、ミトキサントロン (MIT)] が基本であるが、これにシタラビン (AraC) 又は ATRA が併用されている。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 初発 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-2B)

地固め療法終了時に RT-PCR 法による PML-RARA が陰性化している高リスク群では、ATRA 又はタミバロテン (Am80) 内服を中心とした維持療法が考慮される。

(解説)：

維持療法は、寛解導入療法、地固め療法とセットで考えるべき治療である。フランスの APL93 研究では同じ 4 群での比較を行っているが、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/ $\mu$ 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 コースの維持療法として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視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。この結果より、維持療法として多剤併用化学療法は推奨できないことが示された。以上より、低リスク群 (白血球 $\leq$ 10,000/ $\mu$ L、血小板>40,000/ $\mu$ L)、及び中リスク群 (白血球 $\leq$ 10,000/ $\mu$ L、血小板 $\leq$ 40,000/ $\mu$ L) での最適な維持療法は今後の課題であるが、高リスク群 (白血球>10,000/ $\mu$ L) では ATRA 内服を中心とした維持療法を考慮する。

JALSG APL204 研究では、初発 APL を対象として、寛解導入療法、3 コースの地固め療法後に ATRA 又は Am80 の維持療法を比較された。4 年間の RFS として、ATRA 群が 84%、Am80 群が 91%であったが、高リスク群では、Am80 群が有意に RFS を改善した。

### 3) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版 日本小児血液・がん学会編<sup>企業-11)</sup>

#### CQ6 小児 APL の標準的治療は何か

(推奨グレード：A)

トレチノイン、アントラサイクリン、シタラビンを含む複数回の多剤併用強化療法を行う。

(解説) :

完全寛解到達後は、ATRA とアントラサイクリンを中心とする複数回の強化療法と ATRA による維持療法を行う。これらの治療により、小児 APL では約 75%の無再発生存率、約 85%の全生存率が得られる。

(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

< ATRA と化学療法の併用 >

臨床研究である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<sup>要望-29)</sup>に係る概要は要望書のとおりであるため省略。

< ATRA と ATO の併用 >

国内症例報告に係る概要<sup>要望-30)-37)</sup>は要望書のとおりであるため省略。

文献検索等の調査にて入手した資料を精査し、要望書の内容を補足し得ると判断した以下の内容について追記する。

< ATRA と化学療法の併用 >

APL 患者に対して、ATRA による寛解導入療法後、ATRA 単独投与又は他の化学療法薬との併用による地固め療法又は維持療法が実施された報告が複数確認された (学会抄録を含む)。<sup>企業-12)-19)</sup>

一方、小児に関しても同様の研究報告1報及び複数の症例報告が確認された (研究報告1報<sup>企業-20)</sup>、症例報告4報<sup>企業-21)-24)</sup>)

(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 >

要望用法・用量である APL の寛解導入後療法 (地固め療法、維持療法) への適応拡大に関しては、英国、仏国及び独国では承認された方法であり、前述の国際的な教科書である Williams Hematology 9<sup>th</sup> Edition 及び HARRISON's Principles of Internal Medicine 19<sup>th</sup> Edition 等においても主要な治療レジメンとして記載されている。本邦の日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版においても欧米と同様に寛解導入後療法に関しても ATRA を主要なレジメンとした記載がなされている。前述の記載の根拠とされる臨床検討としては、本邦において JALSG 研究及び症例報告等の臨床成績、海外においては他の化学療法薬との併用を含む各種臨床成績が報告されている。

寛解導入療法のみならず寛解導入後療法に対しても本剤を含む治療レジメンが治療第一選択あるいは選択肢の一つとして推奨されていることから、本剤の有効性は医学薬学上公知と判断可能であると考えられた。

一方、国内外の本剤の1日用量は臨床検討を含め主として 45mg/m<sup>2</sup> で差は認めら

れないが、既承認の投与回数は本邦が1日3回投与、前述の海外は1日2回投与となっている。本剤40mg単回経口投与時の日本人と外国人の薬物動態パラメータの比較において、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 及びAUCにおいて顕著な差異は認められなかった。また、別途実施された反復投与においても蓄積性は認められなかった。本剤40mgは、標準的な日本人成人の体表面積（ $1.6m^2$ ）から算出される1回量36mg（ $72mg \cdot 分2$ ）に概ね相当するものであり、当該投与量において問題となる人種差はないものと考えられた。また、海外の安全性情報と本邦の安全性情報にも顕著な差異は認められないことから、1日用量 $45mg/m^2$ において、1日2回投与及び1日3回投与の安全性プロファイルに問題となる違いはないものと考えられる。

有効性に関しても、本邦及び海外の寛解導入療法において問題となる違いが認められないことを考慮すると、当該用法・用量は許容可能と考えられた。

<臨床的位置づけについて>

ATRAの寛解導入後療法（地固め療法、維持療法）への適応は、国内外の臨床検討、及びそれを踏まえた国際的な教科書及び診療ガイドラインにも反映されており、前述の資料に記載されているようにATRAの導入による飛躍的な治療成績向上に寄与していると考えられる。

以上、APLの寛解導入療法及び寛解導入後療法（地固め療法、維持療法）において、1日用量 $45mg/m^2$ 、1日2回投与及び1日3回投与は、いずれも同様に有効かつ安全と考えられる。したがって、APLの適切かつ確実な治療の観点より本要望は妥当と考えられた。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ATRAを用いた寛解療法後に関しては、前述の国内外の臨床成績、当該領域に係る国内外の教科書及び診療ガイドラインなどエビデンスは十分であり、英国、独国及び仏国の承認内容等を勘案すると、医学薬学上公知といえるレベルにあると考えられる。また、本邦のAPLの患者数は約1,000名と極めて少ないが、そのような状況のなかでJALSGによる臨床研究あるいは症例報告等による日本人のエビデンスも確実に積み重ねられ、治療情報の共有並びにガイドライン等への反映も適切になされていると考えられる。

したがって、要望書にも記載されているとおり新たに臨床試験を実施することなく、文献に基づく公知申請が可能と考える。疾患の重篤性並びに緊急性の観点からも、医療現場からの要望に速やかに対応することが適切と考える。

#### 5. 備考

<その他>  
特記事項なし

#### 6. 参考文献一覧

- 要望-1) 米国添付文書
- 要望-2) 米国 Trisenox 添付文書
- 要望-3) 英国添付文書
- 要望-4) 独国添付文書
- 要望-5) 仏国添付文書
- 要望-6) 加国添付文書
- 要望-7) 豪国添付文書
- 要望-8) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2018
- 要望-9) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–121.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-16) Sanz MA et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-transretinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115: 5137-5146.
- 要望-17) Shen ZX et al. All-trans retinoic acid/As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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.
- 要望-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.
- 要望-19) Iland HJet al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group(ALLG) APLM4 study: a non-randomised phase 2 trial.Lancet Hematol 2015;2:e357-366.
- 要望-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.
- 要望-21) Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016:10-15.
- 要望-22) Kayser Set al. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018; 32; 1277-1294.
- 要望-23) Williams Hematology 9th Edition (2016)
- 要望-24) HARRISON's Principles of Internal Medicine 19th Edition (2015)
- 要望-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)
- 要望-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
- 要望-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.
- 要望-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
- 要望-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.
- 要望-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)
- 要望-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
- 要望-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)
- 要望-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)
- 要望-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
- 要望-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)
- 要望-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)
- 要望-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)
- 企業-1) Seftel MD, et al. A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults. *Curr Oncol.* 2014 Oct;21(5):234-50.
- 企業-2) Langfelder E et al. Frontline therapy of acute promyelocytic leukemia: Randomized comparison of ATRA and intensified chemotherapy versus ATRA and anthracyclines. *Eur J Haematol.* 2018; 100: 154-162.
- 企業-3) Efficace F et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3406-3412.
- 企業-4) Watts JM, et al. Acute promyelocyte leukemia. What is the new standard of care? *Blood Rev.* 2014; 28: 205-212.
- 企業-5) Cicconi L et al. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2018; 32(8): 1671-1678.
- 企業-6) *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology* 4<sup>th</sup> ed. (2018)
- 企業-7) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第 5 版、南山堂 (2018)
- 企業-8) 金倉讓、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編. *EBM 血液疾患の治療* 2019-2020、中外医学社 (2018)
- 企業-9) 一般社団法人日本血液学会編 *血液専門医テキスト (改訂第 2 版)*、南山堂 (2015)
- 企業-10) 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 2018 年版*、金原出版 (2018)
- 企業-11) 一般社団法人日本小児血液・がん学会編 *小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版*、金原出版 (2018)

- 企業-12) 藤枝敦史 他. ATRA 単独での寛解導入後,地固め療法を完遂し得た肝硬変,慢性腎不全合併急性前骨髄性白血病の一例. 臨床血液 2009; 50: 1143.
- 企業-13) 大西志保美 他. 芽球様細胞増加の見られた急性前骨髄球性白血病(M3)variant の1症例愛媛県臨床検査技師会誌 2011; 30; 67-70.
- 企業-14) Tsuchiya Y et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a patient on hemodialysis. Clin Exp Nephrol 2011;15(3):434-7.
- 企業-15) 牛木隆志 他. 自己免疫性肝炎による門脈圧亢進症症例に all-trans-retinoic acid が有効であった急性前骨髄球性白血病 臨床血液 2012; 53: 97-104.
- 企業-16) 櫻井環 他. 初発時に中枢神経浸潤を合併した急性前骨髄球性白血病. 臨床血液 2013 : 54(6):574-8.
- 企業-17) 湯浅博美. 他. 治療関連性急性前骨髄球性白血病(APL)の3症例 日本臨床腫瘍学会学術集会 2013; 11:ROMBUNNO.O2-069.
- 企業-18) 廣島由紀. 他. all - trans retinoic acid(ATRA)による維持療法中に再発をきたし亜ヒ酸に不耐用であったが,タミバロテンによる再寛解導入および自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法により 30 か月以上寛解中の急性前骨髄球性白血病の一例. 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2016;38:241.
- 企業-19) 前田隆裕 他. 急性前骨髄球性白血病を併発した肝細胞癌の1例. 肝臓 2017;58(3):176-82.
- 企業-20) Imaizumi M et al. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. Br J Haematol. 2011; 152: 89-98.
- 企業-21) 滝谷公隆 他. All - trans retinoic acid の単独投与で3年間寛解を維持している再発急性前骨髄性白血病の1例. 臨床血液 1995; 36: 147-152.
- 企業-22) 藤井久紀 他. 寛解導入および強化、維持療法に all - trans retinoic acid(ATRA)を併用した小児急性前骨髄球性白血病の3例. 日本小児血液学会雑誌 2001; 15: 41-45.
- 企業-23) 佐藤智信 他. 生体部分肝移植後に発症した急性前骨髄球性白血病. 臨床血液 2004; 45: 233-237.
- 企業-24) 大部聡 他. 初発急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と三酸化ヒ素を併用した強化療法で寛解を維持している2歳男児例. 日本小児血液・がん学会雑誌 2015; 52:270