

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本新薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-②-2
	成分名 (一般名)	三酸化ヒ素
	販売名	トリセノックス注 10 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input checked="" 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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	初回治療の急性前骨髄球性白血病にも適応拡大する
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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し、他剤との併用に関する注意を追記。 <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。 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>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>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</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>3. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</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</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>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）患者数が2,000人であった。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      )</p> <p><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                      )</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/>あり              <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</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>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>急性前骨髄球性白血病（APL）は、凝固、線溶系の異常を高頻度に合併し、重度の出血症状を認め、化学療法の開始前及び施行中に死亡する例が多い。また、発病初期に多くの症例で播種性血管内凝固症候群（DIC）がみられ、重篤な臓器出血をきたしやすく、治療中に APL 分化症候群を発症することがあり、早期死亡も少なくない。したがって、「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>三酸化ヒ素（ATO）は、海外において、再発・難治例だけでなく、未治療 APL に対しても数多く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治療成績が報告されている。なかでも、Lo-Coco らが未治療の低／中間リスクの APL 患者 156 例を対象に実施した臨床第 III 相試験により、トレチノイン（ATRA）＋化学療法の併用療法に対する ATRA＋ATO の併用療法の非劣性が検証<sup>要望-13)</sup>されて以降、海外のガイドラインや総説、教科書等において、ATO は未治療 APL に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。</p> <p>一方、本邦においては、適応外であるため報告数は少ないものの、未治療 APL に対する治療実績が報告されており、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版において、「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」と記載されている。</p> <p>以上を踏まえ、「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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国 要望-1)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国 要望-2)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国 要望-3)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国 要望-4)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国 要望-5)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国 要望-6)</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		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)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国 要望-2)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国 要望-3)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国 要望-4)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国 要望-5)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国 要望-6)	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	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)	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国 要望-2)	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国 要望-3)	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国 要望-4)	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国 要望-5)	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国 要望-6)	販売名 (企業名)																																																									
	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薬についての)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国   <input type="checkbox"/>英国   <input checked="" type="checkbox"/>独国   <input checked="" type="checkbox"/>仏国   <input checked="" type="checkbox"/>加国   <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology</td> </tr> </table>		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																																																			
	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																																																								

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。）		Acute Myeloid Leukemia Version 1. 2015 <small>企業-1)</small> (最新のガイドラインに更新)	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	最新版 (Version 1.2015) では、低リスク又は中間リスクの未治療 APL 患者に対する以下の療法について、推奨度が「カテゴリー2A」から「カテゴリー1」に変更となった。 寛解導入療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 地固め療法 ・ ATRA と ATO の併用療法 ・ ATO 投与後、ATRA 及びダウノルビシンの併用療法 その他の内容については、要望書から変更なし。	
	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	Acute myeloblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <small>要望-14)</small> (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)		

		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	独国と同じ (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-2)</small>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	低～中等度リスクの未治療 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-13)</small> 。このレジメンは、AIDA regimen (ATRA+イダルビシン併用) にも劣っておらず、血液毒性や感染症のリスクも低い。高リスクの未治療 APL 患者に対する寛解導入療法としては、イダルビシン、ATRA、及び ATO の併用療法が推奨され、地固め療法としては ATO と ATRA 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～中等度リスク APL 患者 寛解導入療法：ATRA 45mg/m <sup>2</sup> を 2 回に分けて経口連日投与し、加えて ATO 0.15 mg/kg を連日静脈内投与を完全寛解が得られるまで実施する。 地固め療法：ATO 0.15 mg/kg の週 5 日間静脈内投与を 4 週間行い、これを 8 週間毎に合計 4 コース

		<p>行う。同時に ATRA 45mg/m<sup>2</sup> の経口投与を 15 日間行い、これを 4 週間毎に合計 7 コース行う。</p> <p>高リスク APL 患者</p> <p>寛解導入療法：ATRA は 45 mg/m<sup>2</sup> を 2 回に分けて day1～36 に経口連日投与する。イダルビシンは年齢により用量を調節（1～60 歳：12 mg/m<sup>2</sup>、61～70 歳：9 mg/m<sup>2</sup>、71～歳：6 mg/m<sup>2</sup>）し day 2, 4, 6, 8 に静脈内投与する。ATO は 0.15 mg/kg を day 9～36 に 2 時間かけて静脈内投与する。</p> <p>地固め療法：寛解導入療法終了 3～4 週間後に 1 コース目として、day 1～28 に ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> を経口投与し、ATO 0.15 mg/kg を静脈内投与する。1 コース目終了 3～4 週間後に 2 コース目として、ATRA 45mg/m<sup>2</sup> を 2 週間毎に 7 日間経口投与を 3 回繰り返し、ATO 0.15 mg/kg を 1 週間毎に 5 日間静脈内投与を 5 回繰り返す。</p> <p>維持療法：地固め療法終了 3～4 週間後、day1～14 に ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> を経口投与し、加えて day15～90 にメトトレキサート 5～15 mg/m<sup>2</sup>/週及び 6-メルカプトプリン 50～90 mg/m<sup>2</sup>/日を経口投与し、8 コース繰り返す。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>Iland HJ et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012; 120: 1570-80. 要望-12)</p> <p>Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111-121. 要望-13)</p>
	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・用量に関する 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>  
以下に示す抽出条件で検索された文献の標題及び要旨から、未治療 APL 患者を対象とした臨床試験を確認したところ、要望書に示された代表的なガイドライン及び総説等で引用されている臨床試験の他に追加する報告はなかった。要望書の記載内容を補足する目的で各臨床試験の概要を表にまとめた。

データベース	1) MEDLINE (1990)~2015 2) PubMed
検索語	1) ①(ARSEN~, DIARSEN~) と(TRIOXIDE··、III(W)OXIDE··)が隣接するもの、AS2O3 TRISENOX、TRIXENOX ②ACUTE(W)(PROMYELOCYT~, PRO(W)MYELOCYT~)(W)(LEUKEMIA~, LEUKAEMIA~) LEUKEMIA, PROMYELOCYTIC, ACUTE[索引用語：下位概念を含む] APL × LEUKEMIA [索引用語：下位概念を含む] ③NEW···· (1A) DIAGNOS~, UNTREAT~, DE (W) NOVO 2) ①ARSENIC TRIOXIDE、②ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA、③ CLINICAL TRIAL
検索結果 (2015/7/8)	1) 検索式①×②×③ 86件 2) 検索式①×②×③ 140件

<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. 要望-15)

目的	未治療 APL に対する ATO 単独投与の長期追跡データを報告
デザイン	オープン試験
フェーズ	記載なし
対象	未治療 APL 患者、3~75 歳
症例数	72 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解導入療法：成人 10 mg、小児 0.15 mg/kg 完全寛解（CR）到達まで連日投与（最大 75 回、後に 60 回に変更）</li> <li>・地固め療法：4 週間連日投与</li> <li>・維持療法：1 ヶ月毎に 10 日間連日投与（合計 6 ヶ月）</li> </ul>



主要評価項目	記載なし
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CR 率：86.1% (62/72 例)</li> <li>・ 5 年無イベント生存 (EFS) 率：69 ± 5.5%</li> <li>・ 5 年無病生存 (DFS) 率：80 ± 5.2%</li> <li>・ 5 年生存 (OS) 率：74.2 ± 5.2%</li> </ul> (追跡期間中央値：60 ヶ月)
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7 例が脳内出血により早期死亡した他、3 例が寛解導入療法中に死亡した (APL 分化症候群：1 例、コントロール不能な敗血症：2 例)。</li> <li>・ 感染症関連事象、脱毛症及び凝固障害の悪化は認められなかった。</li> <li>・ 非血液毒性はほとんどが軽度で、投与継続中か 1～2 週間の休薬中に改善した。</li> <li>・ 5 例 (6.9%) に APL 分化症候群が認められ、そのうち 1 例は死亡した。</li> <li>・ 心電図検査において、一時的な T 派逆位と上室性頻脈が各 1 例に認められたが、その他の異常は認められなかった。</li> <li>・ グレード 3/4 の肝毒性が 5 例 (6.9%) に認められた。</li> </ul>

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. 要望-16)

目的	小児 APL 患者に対する ATO 単独投与の有効性及び安全性を報告
デザイン	オープン試験
フェーズ	記載なし
対象	小児未治療 APL 患者、4～15 歳
症例数	19 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入療法：以下の用量で CR 到達まで連日投与 (最大 60 日) 4～6 歳は 0.20 mg/kg、6 歳以上は 0.16 mg/kg (最高 10mg)</li> <li>・ 寛解後療法：14 日連日投与 (年齢や体重により調整) を 1 コースとし、1 年目は 4 週間毎、2 年目は 2 ヶ月毎、3 年目は 3 ヶ月毎に実施 (最大 3 年間)。</li> <li>・ 維持療法：1 ヶ月毎に 10 日間投与 (合計 6 ヶ月)</li> </ul>
主要評価項目	記載なし
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CR 率：89.5% (17/19 例) 寛解後療法実施 16 例中 13 例が 21～75 ヶ月 CR を維持、3 例は再発。</li> <li>・ 5 年 OS 率：83.9% (95%信頼区間: 67.2～100)</li> <li>・ 5 年 EFS 率：72.7% (95%信頼区間: 52.3～93.2)</li> </ul> (追跡期間中央値：53 ヶ月、範囲：23～76 ヶ月)
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入療法中、19 例全例に白血球増加がみられ、そのうち 13 例 (68.4%) で顕著な増加がみられた (21.9～251.71×10<sup>9</sup>/L)。3 例で ATO</li> </ul>

	<p>の減量に至り、2例では APL 分化症候群様の呼吸窮迫が認められたが、ATO を中断し、ヒドロキシウレア及びデキサメタゾンを投与することにより白血球増加症はコントロール可能であった。</p> <p>その他の副作用として、頭痛、筋骨格痛及び肝毒性が 3 例に、皮疹及び口内乾燥が 2 例に、QTc 延長、顔面浮腫及び末梢神経障害が 1 例に認められた。全ての非血液毒性は軽度であり、ATO の中止により速やかに回復した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>寛解後療法中、最も頻度の高かった副作用は好中球減少症で、16 例全例にグレード 1 の減少が認められたが、発熱性好中球減少症は 1 例も認められなかった。その他の副作用として、グレード 1 の頭痛が 4 例に、皮疹が 3 例に、末梢神経障害が 2 例に認められたが、全て可逆性であり、治療の必要性はなかった。</li> <li>長期投与時、神経障害等の慢性毒性は認められず、二次がんもみられなかった。</li> </ul>
--	---

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. 要望-17)

目的	未治療 APL に対する ATO 単独投与の長期追跡データを報告
デザイン	オープン試験
フェーズ	第 II 相
対象	未治療 APL 患者 11～71 歳
症例数	197 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解導入療法：0.15 mg/kg を CR 到達まで連日投与（最大 60 日）</li> <li>寛解後療法：週 6 日投与。28 日間を 1 コースとし合計 4 コース。</li> <li>1 コース目：寛解導入 1 ヶ月後、2 コース目：1 コース終了 1 ヶ月後</li> <li>3 コース目：寛解 1 年後、4 コース目：寛解 2 年後</li> </ul>
主要評価項目	記載なし
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR 率：85.8% (169/197 例)</li> <li>5 年 OS 率：64.4 ± 4%</li> <li>5 年 DFS 率：66.7 ± 4%</li> </ul> <p>(追跡期間中央値：38 ヶ月、範囲：1～122 ヶ月)</p>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>29 例 (14.7%) が寛解導入療法中に死亡した。主な死因は、出血関連事象であり、26 例が肺出血又は脳出血、うち 5 例が中枢神経出血により死亡した。その他の死因は、肺真菌感染症が 1 例、心不整脈及び心停止が 2 例であった。</li> <li>35% の患者がアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲の上限を超え</li> </ul>

	<p>て悪化した。3例でビリルビンが3mg/dLを超えて悪化した。治療には影響しなかった。肝障害は、最小限の休薬又は減量により回復した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATOの中断が必要となった腎障害は7例(4%)に認められた。</li> <li>• 2年以上フォローした患者において、症候性の心、肝及び腎毒性は認められず、二次がんも認められなかった。</li> </ul>
--	---

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. 要望-18)

目的	高齢者未治療 APL に対する ATO 単独投与の長期有効性及び安全性データを報告																												
デザイン	オープン試験																												
フェーズ	記載なし																												
対象	高齢者 (60 歳以上) 未治療 APL 患者 60~79 歳																												
症例数	33 例																												
剤形	注射剤																												
投与経路	静脈内投与																												
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 寛解導入療法：0.16 mg/kg (最大 10mg) 連日投与 28 日毎に 5~7 日休薬し、以下の条件を満たすまで継続 (最大 56 日) <ul style="list-style-type: none"> <li>① APL が消失</li> <li>② 血小板が <math>100 \times 10^9/L</math> で 5~7 日以上持続</li> <li>③ 末梢血にて芽球及び前骨髄球がない</li> <li>④ 骨髄にて芽球及び前骨髄球が 5% 未満</li> </ul> </li> <li>• 寛解後療法：7 日間連日投与と 2~8 週間の休薬を 1 コースとし、1~3 コース繰り返す (最大 4 年間)。</li> </ul>																												
主要評価項目	記載なし																												
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR 率：87.9% (29/33 例)、3 例が再発 (CR の 23, 28, 31 ヶ月後)</li> <li>• 10 年累積再発率：10.3%</li> <li>• 10 年 OS 率：69.3 ± 8.1%</li> <li>• 10 年 DFS 率：64.8 ± 10.2%</li> <li>• 10 年死因調整生存率：84.8 ± 6.3%</li> </ul> <p>(追跡期間中央値：99 ヶ月、範囲：51~158 ヶ月)</p>																												
安全性結果	<p>寛解導入療法時の有害事象 (N=33) <span style="float:right">- : 該当なし</span></p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>全事象</th> <th>副作用</th> <th>グレード 3/4 の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全事象</td> <td>33 (100%)</td> <td>31 (93.9%)</td> <td>6 (18.2%)</td> </tr> <tr> <td>白血球増加症</td> <td>21 (63.6%)</td> <td>21 (63.6%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>分化症候群</td> <td>5 (15.2%)</td> <td>5 (15.2%)</td> <td>1 (3.0%)</td> </tr> <tr> <td>心電図異常</td> <td>20 (60.6%)</td> <td>16 (48.5%)</td> <td>2 (6.1%)</td> </tr> <tr> <td>QT 延長(&gt;0.48s)</td> <td>12 (36.4%)</td> <td>12 (36.4%)</td> <td>2 (6.1%)</td> </tr> <tr> <td>心室期外収縮</td> <td>5 (15.2%)</td> <td>5 (15.2%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		全事象	副作用	グレード 3/4 の副作用	全事象	33 (100%)	31 (93.9%)	6 (18.2%)	白血球増加症	21 (63.6%)	21 (63.6%)	-	分化症候群	5 (15.2%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)	心電図異常	20 (60.6%)	16 (48.5%)	2 (6.1%)	QT 延長(>0.48s)	12 (36.4%)	12 (36.4%)	2 (6.1%)	心室期外収縮	5 (15.2%)	5 (15.2%)	0
	全事象	副作用	グレード 3/4 の副作用																										
全事象	33 (100%)	31 (93.9%)	6 (18.2%)																										
白血球増加症	21 (63.6%)	21 (63.6%)	-																										
分化症候群	5 (15.2%)	5 (15.2%)	1 (3.0%)																										
心電図異常	20 (60.6%)	16 (48.5%)	2 (6.1%)																										
QT 延長(>0.48s)	12 (36.4%)	12 (36.4%)	2 (6.1%)																										
心室期外収縮	5 (15.2%)	5 (15.2%)	0																										

洞頻脈	8 (24.2%)	4 (12.1%)	0
消化管反応	25 (75.8%)	14 (42.4%)	1 (3.0%)
肝障害	7 (21.2%)	7 (21.2%)	0
頭痛	19 (57.6%)	8 (24.2%)	0
浮腫	16 (48.5%)	16 (48.5%)	2 (6.1%)
末梢神経障害	11 (33.3%)	9 (27.3%)	0
血糖上昇	13 (39.4%)	8 (24.2%)	0
色素沈着	5 (15.2%)	5 (15.2%)	0

・グレード 3/4 の好中球減少症は 19 例 (57.6%) に認められた。帯状疱疹を発現した 1 例を除き、重度又は生命を脅かす感染症は認められなかった。非血液毒性はいずれも可逆的であり管理可能であった。  
 ・ATO 関連毒性による死亡例はなかった。  
 ・長期投与時においても、慢性的なヒ素化合物関連毒性 (肝、腎障害、神経障害、皮疹及び四肢筋萎縮等) や二次がんは認められなかった。

#### 本薬と他の抗がん剤との併用投与

- 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. 要望-8) (NCCN ガイドラインの引用文献番号 109 の論文)

目的	未治療 APL に対する ATO+ATRA 併用療法の効果を ATO 又は ATRA 単独療法と比較
デザイン	ランダム化比較試験
フェーズ	記載なし
対象	未治療 APL 患者 14~74 歳
症例数	61 例 (ATRA 群 : 20 例、ATO 群 : 20 例、ATRA+ATO 群 : 21 例)
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解導入療法 : ATRA 25 mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.16 mg/kg (単独又は併用) CR 到達まで連日投与</li> <li>地固め療法 : DA (ダウノルビシン + シタラビン) → シタラビン → HA (ホモハリントニン+ シタラビン)</li> <li>維持療法 : ATRA 25mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.16 mg/kg、6-メルカプトプリン、メトトレキサート</li> </ul>
主要評価項目	記載なし
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR 率 : ATRA 群 19/20 例、ATO 群 18/20 例 ATRA+ATO 群 20/21 例 → 各治療群間で差はなし</li> <li>CR 到達期間中央値 (範囲) : ATRA 群 40.5 日 (25~65 日)、ATO 群 31 日 (28~38 日)、ATRA+ATO 群 25.5 日 (18~35 日) → 各群で統計学的有意差あり (χ<sup>2</sup> 検定、ATRA 群/ATO 群 : P=0.023 ATRA 群/ATRA+ATO 群 : P=0.0003、ATO 群/ATRA+ATO 群 : P=0.0020)</li> <li>DFS 中央値 : ATRA 群 13 カ月、ATO 群 16 カ月、</li> </ul>

ATRA+ATO 群 20 ヲ月 (追跡期間中央値：18 ヲ月、範囲：8~30 ヲ月)			
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ATRA+ATO 群では、ATRA 群及び ATO 群と比べて白血球増加症の頻度は増加しなかった (<math>\chi^2</math> 検定、ATRA 群/ATO 群：P=0.385、ATRA 群/ATRA+ATO 群：P=0.557、ATO 群/ATRA+ATO 群：P=0.825)。</li> <li>・ 肝機能障害は ATRA 群で 5 例、ATO 群で 11 例、ATRA+ATO 群で 13 例に認められたが、重篤な肝障害により ATO の中止を必要とした症例はいなかった。その他の副作用としては、口内乾燥、頭痛、皮膚反応、消化管反応が認められたが、いずれも軽度であり、対症療法により回復した。</li> </ul>		
	副作用一覧		
	ATRA 群 (N=20)	ATO 群 (N=20)	ATRA+ATO 群 (N=21)
皮膚反応	4 (21.0%)	0	2 (10.0%)
律動異常	0	0	0
消化管反応	0	1 (5.6%)	1 (5.0%)
口内乾燥	11 (57.9%)	2 (11.1%)	12 (60.0%)
頭痛	4 (21.0%)	1 (5.6%)	2 (10.0%)
白血球増加症	10 (52.6%)	12 (66.7%)	14 (70.0%)
肝障害			
グレード 1	4	7	8
グレード 2	0	2	3
グレード 3	1	2	2
グレード 4	0	0	0

2) Estey E et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2006; 107: 3469-73. 要望<sup>9)</sup>  
(NCCN ガイドラインの引用文献番号 110 の論文)

目的	未治療 APL に対する ATO+ATRA 併用療法が ATRA+化学療法の代替療法となり得るか検討
デザイン	オープン試験
フェーズ	記載なし
対象	未治療 APL 患者 年齢中央値 45 歳
症例数	44 例 低リスク群(白血球数 $<10 \times 10^9/L$ )：25 例 高リスク群(白血球数 $>10 \times 10^9/L$ )：19 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>①低リスク群：ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.15 mg/kg (day 10~開始) を CR 到達まで連日投与 (最大 85 日間)</li> <li>②高リスク群：ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.15 mg/kg (day 10~開始) を</li> </ul> </li> </ul>

	<p>CR 到達まで連日投与(最大 85 日間)、Gemtuzumab ozogamicin (GO) 及びイダルビシンの単独又は併用投与を追加</p> <p>・寛解後療法： ATO 0.15 mg/kg (週 5 日 4 週間、8 週毎に 4 コース)、ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> (連日 2 週間、4 週毎に 8 コース) 分子学的再発時には GO を追加 (月 1 回 3 ヶ月)</p>																
主要評価項目	CR 率																
有効性結果	<p>CR 率及び CR 到達までの期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients</th> <th>No. pts.</th> <th>CR, No. (% , 95%CI)</th> <th>Median time to CR, day (range)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>44</td> <td>39 (89%, 75~96)</td> <td>28 (19~48)</td> </tr> <tr> <td>Low risk</td> <td>25</td> <td>24 (96%, 80~100)</td> <td>28 (19~48)</td> </tr> <tr> <td>High risk</td> <td>19</td> <td>15 (79%, 54~94)</td> <td>32 (22~41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR 後、高リスク群で 15 例中 3 例が再発したが、低リスク群では再発例はいなかった。</p>	Patients	No. pts.	CR, No. (% , 95%CI)	Median time to CR, day (range)	All	44	39 (89%, 75~96)	28 (19~48)	Low risk	25	24 (96%, 80~100)	28 (19~48)	High risk	19	15 (79%, 54~94)	32 (22~41)
Patients	No. pts.	CR, No. (% , 95%CI)	Median time to CR, day (range)														
All	44	39 (89%, 75~96)	28 (19~48)														
Low risk	25	24 (96%, 80~100)	28 (19~48)														
High risk	19	15 (79%, 54~94)	32 (22~41)														
安全性結果	<p>・寛解導入療法時、APL 分化症候群と確定診断された症例は 6 例 (高リスク 3 例、低リスク 3 例) であり、可能性ありと判断された症例がさらに 3 例 (全て低リスク) 認められ、発現率は 20% (治療開始 3 日以内死亡例を除くと 22%) であった。APL 分化症候群による死亡例は認められなかった。</p> <p>・AST 又は ALT 上昇が 17 例で認められたが、いずれも無症候性で、ビリルビン値の上昇を伴うものではなく、中止に至った症例はいなかった。</p> <p>・ATO の投与中止 (GO に治療変更) に至った毒性は、5 例 (律動異常：3 例、QT 延長 1 例、末梢神経障害 1 例) に認められた。</p>																

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. 要望<sup>10)</sup>  
(NCCN ガイドラインの引用文献番号 111 の論文)

目的	未治療 APL に対する ATO+ATRA 併用療法の効果を検討
デザイン	オープン試験
フェーズ	記載なし
対象	未治療 APL 患者 14~81 歳
症例数	82 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<p>・寛解導入療法：</p> <p>Regimen A (65 例)：ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> + ATO 0.15 mg/kg (day 10~)</p> <p>Regimen B (17 例)：ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> + ATO 0.15 mg/kg (day 1~)</p> <p>高リスク群 (白血球数 <math>\geq 10 \times 10^9/L</math>) は、GO を day1 に追加投与</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解後療法： ATO 0.15 mg/kg（週 5 日 4 週間、8 週毎の 4 コース） + ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>（2 週間連日、4 週毎の 7 コース）</li> </ul>																																																			
主要評価項目	—																																																			
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR 率：74/82 例（低リスク群：95%、高リスク群：81%） CRi 率（血小板未回復）1 例を含めた全奏効率：92% 3 例（39, 52, 53 週後）が再発</li> <li>3 年 OS 率：85% （追跡期間中央値：99 週、範囲：2～282 週）</li> </ul>																																																			
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>早期死亡（中央値 4 日、範囲 1～24 日）は、7 例にみられた。死因は出血、DIC 及び多臓器不全を含む疾患に関連した合併症であった。</li> <li>5 例では、ATO による地固め療法中に心臓関連の有害事象が発現したため、GO に治療変更した。</li> <li>分化症候群は 13 例に認められたが、ATRA 中止やコルチコステロイド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。</li> </ul> <p>グレード 3/4 の有害事象 <span style="float: right;">—：該当なし</span></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">有害事象</th> <th style="width: 25%;">グレード 3</th> <th style="width: 25%;">グレード 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>食道炎</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>5</td><td>—</td></tr> <tr><td>心房性不整脈</td><td>3</td><td>—</td></tr> <tr><td>肝酵素上昇</td><td>2</td><td>—</td></tr> <tr><td>背部痛</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>心筋梗塞</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>くも膜下出血</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>腎障害</td><td>4</td><td>—</td></tr> <tr><td>呼吸障害</td><td>—</td><td>1</td></tr> <tr><td>消化管出血</td><td>—</td><td>1</td></tr> <tr><td>筋力低下</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>脳梗塞</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>骨痛</td><td>1</td><td>—</td></tr> <tr><td>嘔気</td><td>1</td><td>—</td></tr> </tbody> </table>	有害事象	グレード 3	グレード 4	食道炎	1	—	発疹	1	—	頭痛	5	—	心房性不整脈	3	—	肝酵素上昇	2	—	背部痛	1	—	心筋梗塞	1	1	くも膜下出血	1	—	便秘	1	—	腎障害	4	—	呼吸障害	—	1	消化管出血	—	1	筋力低下	1	—	脳梗塞	2	1	骨痛	1	—	嘔気	1	—
有害事象	グレード 3	グレード 4																																																		
食道炎	1	—																																																		
発疹	1	—																																																		
頭痛	5	—																																																		
心房性不整脈	3	—																																																		
肝酵素上昇	2	—																																																		
背部痛	1	—																																																		
心筋梗塞	1	1																																																		
くも膜下出血	1	—																																																		
便秘	1	—																																																		
腎障害	4	—																																																		
呼吸障害	—	1																																																		
消化管出血	—	1																																																		
筋力低下	1	—																																																		
脳梗塞	2	1																																																		
骨痛	1	—																																																		
嘔気	1	—																																																		

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. 要望-19)

目的	未治療 APL に対する ATRA+ATO 併用療法の長期の有効性及び安全性を確認（Shen ZX et al.の報告に ATRA/ATO 群の症例を追加）
デザイン	オープン試験
フェーズ	記載なし
対象	未治療 APL 患者
症例数	85 例

剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解導入療法： ATRA 25 mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.16 mg/kg（単独又は併用） CR 到達まで連日投与</li> <li>地固め療法： DA（ダウノルビシン + シタラビン） → シタラビン → HA（ホモハリントン+ シタラビン）</li> <li>維持療法： ATRA 25mg/m<sup>2</sup>、ATO 0.16 mg/kg、6-メルカプトプリン、メトトレキサート</li> </ul>
主要評価項目	記載なし
有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>CR 率： 94.1%（80/85 例）</li> <li>全症例（85 例）： 5 年 EFS 率 89.2 ± 3.4%、5 年 OS 率 91.7 ± 3.0%</li> <li>CR 例（80 例）： 5 年無再発生存率 94.8 ± 2.5%、5 年 OS 率 97.4 ± 1.8%</li> <li>（追跡期間中央値： 70 ヶ月、範囲： 21～88 カ月）</li> </ul>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価可能 73 例中 55 例に許容可能で可逆的なグレード 1/2 の肝障害が認められたが、グレード 3/4 の肝障害は認められなかった。また全ての肝機能障害は寛解導入療法終了時には正常値に回復していた。毒性プロファイルは軽度で可逆的であり、二次がんも認められなかった。</li> </ul>

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. 要望-20)

目的	地固め療法に ATO を追加することで化学療法への曝露を減らすことが可能か確認
デザイン	オープン試験
フェーズ	第 II 相
対象	未治療 APL 患者、5～75 歳
症例数	45 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解導入療法： ATRA+ダウノルビシン（白血球数 ≥20,000/uL の患者には、ヒドロキシウレア及びデキサメタゾンも追加投与）</li> <li>地固め療法： シタラビン（0.667g/m<sup>2</sup>、days1～3） +ダウノルビシン（60mg/m<sup>2</sup>、days1～3） +ATO（0.15mg/kg、週 5 日投与を 6 週間） 上記治療終了後に PCR（polymerase chain reaction）で PML-RARα 陽性の場合には ATO 追加投与（0.15mg/kg、週 5 日投与を 6 週間）</li> <li>維持療法： ATRA（白血球数 ≥10,000/uL の患者には 6-メルカプトプリン及びメトトレキサートも追加投与）</li> </ul>
主要評価項目	3 年 DFS 率



有効性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目 3年 DFS 率：88.7% ± 6%</li> <li>・ 副次評価項目 3年 EFS 率：76 ± 7%、3年 OS 率：88 ± 5% 分子的寛解：97.3%（地固め療法を受けた 37 例中 36 例） （追跡期間中央値：2.7 年、範囲：1.5～5.5 年）</li> </ul>
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 地固め療法及び維持療法を受けた 37 例中、1 例のみ中枢再発し、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。</li> </ul>

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. 要望<sup>11)</sup> (NCCN ガイドラインの引用文献番号 96 の論文)

目的	未治療 APL の地固め療法に ATO を追加することで EFS が改善するか確認
デザイン	無作為化比較試験
フェーズ	第 III 相
対象	未治療 APL 患者、15 歳以上
症例数	481 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入療法： ATO 群及び No-ATO 群ともに ATRA+シタラビン +ダウノルビシン</li> <li>・ 地固め療法： ATO 群：0.15mg/kg 週 5 日 5 週間投与を 2 週の休薬をはさみ 2 コース その後、ATRA+ダウノルビシンを 2 コース No-ATO 群：ATRA+ダウノルビシンを 2 コース</li> <li>・ 維持療法： ATRA 又は ATRA+6-メルカプトプリン+メトトレキサート（1 年間）</li> </ul>
主要評価項目	3 年 EFS 率
有効性結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 年 EFS 率：ATO 群：80%、No-ATO 群：63% （層別ログランク検定、P&lt;0.0001）</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 年 OS 率：ATO 群：86%、No-ATO 群：81% (P=0.059)</li> <li>・ 3 年 DFS 率：ATO 群：90%、No-ATO 群：70% (P&lt;0.0001)</li> </ul>
安全性結果	<p>地固め療法中の有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液毒性は No-ATO 群でグレード 3：16%、グレード 4：67%、ATO 群でグレード 3：21%、グレード 4：54%、非血液毒性は No-ATO 群</li> </ul>

	<p>でグレード3：30%、グレード4：5%、ATO群でグレード3：41%、グレード4：5%であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・両群間で差が大きかったグレード3の事象は頭痛（No-ATO群：3%、ATO群：7%）で、電解質異常（No-ATO群：1%、ATO群：3%）及び嘔気（No-ATO群：3%、ATO群：4%）は同等であった。</li> <li>・ATO群でQTc延長によるグレード3/4の心毒性は認められなかった。</li> <li>・APL分化症候群は認められなかった。</li> <li>・治療関連死は認められなかった。</li> </ul>
--	--

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: 1570-80. <sup>要望<sup>12)</sup></sup> (NCCNガイドラインの引用文献番号114、Canadian consensusガイドラインの引用文献番号7の論文)

目的	未治療 APL の寛解導入療法と地固め療法に ATO を追加したときの有効性と安全性を確認。
デザイン	オープン試験
フェーズ	第 II 相
対象	未治療 APL 患者、3～78 歳
症例数	124 例
剤形	注射剤
投与経路	静脈内投与
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解導入療法：ATRA (45mg/m<sup>2</sup>, days1～36) +イダルビシン (年齢に応じ、6～12mg/m<sup>2</sup>, days2,4,6,8) +ATO (0.15mg/kg, days 9～36)</li> <li>・地固め療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>①ATRA (45mg/m<sup>2</sup>, days1～28) +ATO (0.15mg/kg, days 1-28) [サイクル1]</li> <li>②ATRA (45mg/m<sup>2</sup>, 1週間投与を2週毎に3コース) +ATO (0.15mg/kg, 週5日投与を5週間) [サイクル2]</li> </ul> </li> <li>・維持療法：ATRA+メトトレキサート+6-メルカプトプリン (2年間)</li> </ul>
主要評価項目	2年無再発生存率
有効性結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2年無再発生存率：97.5% (95%CI：90.4～99.4%)</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CR率：95%</li> <li>・2年治療奏効維持生存率：88.1% (95%信頼区間：80.7～92.8%)</li> <li>・2年OS率：93.2% (95%信頼区間：85.8～96.8%)</li> </ul>

安全性結果

- ・寛解導入療法中に 124 例中 4 例が死亡（早期死亡率 3.2%）であった。死因は心筋虚血及び心停止（day1）、脳内出血（day3 及び 7）、脳浮腫（day30）であった。早期死亡は年齢 > 70 歳と相関していたが（P=0.02）、診断時の白血球数 > 10×10<sup>9</sup>/L とは相関しなかった（P=0.17）。
- ・寛解導入療法中に 17 例（14%）にグレード 3/4 の APL 分化症候群が認められた。本事象による死亡例はなかったが、1 例中止となった（ATO 投与前の発現）。
- ・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症例はなかった。
- ・6 例が有害事象のため地固め療法を希望しなかった。（重篤な発疹：2 例、感染：2 例、顕著な陰性 T 波：1 例、末梢神経障害：1 例）。
- ・地固め療法中の APL 分化症候群及び死亡例はなかった。
- ・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。
- ・地固め療法のサイクル 1 と比べ、サイクル 2 では生化学的な肝毒性及び感染症の発現は統計学的に有意に少なかった。
- ・地固め療法中のグレード 3/4 の血球減少はサイクル 1 で 52%、サイクル 2 で 24%（p<0.0001）であった。
- ・QTc 間隔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。

グレード 3/4 の有害事象

事象名	寛解導入 (n=120)	地固め① (n=112)	地固め② (n=110)	P (寛解導入 vs. 地固め①)	P (地固め①vs. 地固め②)
心伝導障害	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1.0	1.0
QT 延長	17 (14%)	10 (9%)	4 (4%)	0.17	0.11
肝障害	53 (44%)	13 (12%)	2 (2%)	<0.0001	0.01
胃腸障害	33 (28%)	3 (3%)	1 (1%)	<0.0001	0.62
感染症	91 (76%)	21 (19%)	3 (3%)	<0.0001	0.0005
APL 分化症候群	17 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0.0005	—
神経障害	7 (6%)	2 (2%)	0 (0%)	0.29	0.48
頭痛	4 (3%)	2 (2%)	0 (0%)	0.68	0.48
皮膚疾患	5 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	0.48	—
呼吸障害	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	1.0	1.0
代謝異常	19 (16%)	4 (4%)	4 (4%)	0.002	1.0
二次がん	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1.0	1.0

8) Lo-Coco et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111-121. <sup>要望<sup>13)</sup></sup> (NCCN ガイドラインの引用文献番号 99、ESMO ガイドラインの引用文献番号 40、Canadian consensus ガイドラインの引用文献番号 6)

目的	中間／低リスク患者を対象に ATRA+ATO 療法の ATRA+化学療法に対する非劣性を検証
----	--

デザイン	無作為化比較試験																				
フェーズ	第 III 相																				
対象	中間／低リスクの未治療 APL 患者、18～71 歳																				
症例数	156 例																				
剤形	注射剤																				
投与経路	静脈内投与																				
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解導入療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>ATRA+ATO 群：ATRA (45mg/m<sup>2</sup>) +ATO (0.15mg/kg)</li> <li>[CR 到達まで]</li> <li>ATRA+化学療法群：ATRA+イダルビシン [CR 到達まで]</li> </ul> </li> <li>・地固め療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>ATRA+ATO 群：ATRA (45mg/m<sup>2</sup>、15 日間投与を 4 週毎に 7 コース)</li> <li>+ATO (0.15mg/kg、週 5 日 4 週間投与を 8 週毎に 4 コース)</li> <li>ATRA+化学療法群：ATRA+イダルビシン</li> </ul> </li> <li>・維持療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>ATRA+ATO 群：なし</li> <li>ATRA+化学療法群：ATRA+メトトレキサート+6-メルカプトプリン(2 年間)</li> </ul> </li> </ul>																				
主要評価項目	2 年 EFS 率																				
有効性結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 年 EFS 率：ATRA+ATO 群            : 97% (72/74 例)</li> <li>                  ATRA+化学療法群   : 86% (65/76 例)</li> <li>                  (非劣性 P&lt;0.001 優越性 P=0.02)</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATRA+ATO 群</th> <th>ATRA+化学療法群</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR 率</td> <td>100% (77/77 例)</td> <td>95% (75/79 例)</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>2 年 OS 率</td> <td>99%</td> <td>91%</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>2 年 DFS 率</td> <td>97%</td> <td>90%</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>2 年累積再発率</td> <td>1%</td> <td>6%</td> <td>0.24</td> </tr> </tbody> </table> <p>(追跡期間中央値：34.4 カ月、範囲：0.5～55.8 カ月)</p>		ATRA+ATO 群	ATRA+化学療法群	P 値	CR 率	100% (77/77 例)	95% (75/79 例)	0.12	2 年 OS 率	99%	91%	0.02	2 年 DFS 率	97%	90%	0.11	2 年累積再発率	1%	6%	0.24
	ATRA+ATO 群	ATRA+化学療法群	P 値																		
CR 率	100% (77/77 例)	95% (75/79 例)	0.12																		
2 年 OS 率	99%	91%	0.02																		
2 年 DFS 率	97%	90%	0.11																		
2 年累積再発率	1%	6%	0.24																		
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解導入療法中の有害事象による死亡は、ATRA+化学療法群の 4 例に対し、ATRA+ATO 群では 0 例であったが、重篤な QTc 延長及び伝導障害により 1 例中止となった。</li> <li>・寛解導入療法中の APL 分化症候群は ATRA-ATO 群で 15 例 (19%)、ATRA-化学療法群で 13 例 (16%) に認められた (p=0.62)。重篤な事象は各 5 例ずつ (6%) であった。</li> <li>・寛解導入療法中の好中球増加症は ATRA-ATO 群で 35 例(47%)、ATRA-化学療法群で 19 例 (24%) に認められた (p=0.007)。いずれも、ヒドロキシウレアによりコントロール可能であった。</li> <li>・地固め療法中の有害事象による死亡は、ATRA-ATO 群で 1 例 (H1N1 ウイルス感染による気管支肺炎)、ATRA-化学療法群で 3 例であった。</li> </ul>																				

- ・15日以上持続したグレード3/4の好中球減少症及び血小板減少症は、寛解導入療法及び地固め療法ともに ATRA-化学療法群が ATRA-ATO 群と比べ、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、ATRA-化学療法群は ATRA-ATO 群と比べ、有意に高かった。(P<0.001)。
- ・グレード3/4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)。

#### <日本における臨床試験等※>

本邦の臨床使用実態について、症例報告はあるものの、臨床試験に関する公表文献はない。症例報告については、「(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について」に概要を記載する。

なお、現在、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group ; JALSG) において実施されている未治療 APL 患者を対象と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 が使用されている (要望-36)。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008: 391-9. (要望-21)  
概要は要望書のとおりであるため省略。
- 2) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29: 495-503. (要望-22)  
概要は要望書のとおりであるため省略。

### (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 8<sup>th</sup> Edition (2010) (要望-23)  
Chapter 89: Acute Myelogenous Leukemia の APL の Induction Treatment (p.1303)より抜粋  
概要は要望書のとおりであるため省略。
- 2) HARRISON's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> Edition (2011) (要望-24)

前骨髓球性白血病の治療（日本語版 p.797）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。

3) Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> Edition (2014) 企業-3)

CHAPTER 78 ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (p.1656)より抜粋

2000年にFDAにおいて承認されて以降、ATOは、単剤又はATRAとの併用において、未治療APLに対する有効性が示されてきた。Shenらは、61例の新規APL患者を対象に3つの治療群（ATO群、ATRA群、ATO+ATRA併用群）におけるランダム化比較試験<sup>要望-8)</sup>を実施し、単剤群（ATO群及びATRA群）に対する併用群の有用性を報告した。また、MD Anderson Cancer Centerにおいて、未治療APL患者を対象に、ATRA+ATOの併用療法がATRA+化学療法に対する代替療法となり得るかを検討する臨床試験<sup>要望-10)</sup>が実施され、ATO+ATRAの併用療法は、low-risk APL患者においてATRA+化学療法の代替治療となり得ると報告された。なお、現在SWOGにおいて、high-risk APL患者におけるATRA+ATO+GO併用治療の有用性について検討が行われている。また、CALGBにより、未治療APLに対する地固め療法におけるATOの効果を検討する臨床試験<sup>要望-11)</sup>が実施され、再発前早期にATOを投与することの有用性が示された。そして、近年、Italian-German Cooperative Groupsにより新規APL患者を対象にATRA+ATOとATRA+イダルビシンを比較する臨床第III相試験<sup>企業-4)</sup>が実施され、対照群に対するATRA+ATO群の非劣性が検証された。この結果により、traditional cytotoxic chemotherapyに対するall-biologic regimenの同等性もしくは優越性が初めて示され、未治療APLに対する標準治療が最終的に変更される可能性が示唆された。

ATOの副作用について、米国での多施設共同試験において認められた最も頻度の高かった有害事象は、寛解導入療法時の白血球増加症 ( $>10 \times 10^9/L$ )、軽度の血糖値上昇及び倦怠感であった。また10例においてレチノイン酸症候群の徴候がみられたが、デキサメタゾンにて治療可能であった。死に至る可能性のある副作用として、63%にQT延長が認められた。全ての患者が無症候性であったが、1例で短時間のトルサード・ド・ポアンがみられ、また1例では心突然死に至っておりATOとの関連が疑われた。したがって、ATO治療の際は、電解質（特にK、Mg）の詳細なモニタリングを実施し、 $K > 4 \text{ mEq/L}$  又は  $Mg > 1.8 \text{ mg/dl}$  を維持するよう電解質の補給を行った。また、QT延長や不整脈を誘発する併用薬の使用は最大限注意した。なお、市販後調査において、2,200例のATO投与患者中437例がAPL患者であったが、ATOによるトルサード・ド・ポアンや死亡の報告はなかった。

4) AHFS DRUG INFORMATION 2013 企業-5)

Arsenic Trioxide\_Uses\_Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia (p.874)より抜粋

未治療 APL :

ATO は未治療 APL に対する治療薬として使用される。小規模の無作為化試験で、ATO 単独、ATRA 単独、ATO 及び ATRA 併用のいずれかの投与を受けていた未治療 APL 患者（成人及び 14 歳以上の小児）61 例に、地固め療法として同レジメンを実施後、別の維持療法を実施した。その結果、CR 率は同程度（90%以上）であったが、ATO 及び ATRA 併用において、CR 到達時間はより短く、CR 持続期間はより長かった（追跡期間中央値：18 ヶ月）。

寛解導入療法として ATRA、シタラビン及びダウノルビシンを使用した未治療 APL 患者における無作為化臨床第 III 相試験において、ATRA 及びダウノルビシンによる地固め療法前に 2 コースの ATO の投与を追加で実施した結果、EFS 及び OS の延長が認められた。

ATO 及び ATRA の併用療法は、未治療 APL 患者において寛解導入及び寛解後療法の標準化学療法に代わり使用される。ATO の単独投与を行った未治療 APL 患者において、寛解が長く持続し、毒性の大部分は軽度であることが報告されている。更なる試験は必要であるが、これらのレジメンは、未治療 APL において、心機能不全を合併していたり、一般状態が不良な高齢者のように、寛解導入としてアントラサイクリンを含む標準的な化学療法を受けられない患者への選択肢として考慮されるかもしれない。

<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 企業<sup>6)</sup>  
急性骨髄性白血病の予後 (p.532) より抜粋

2005 年、再発 APL に有効な亜ヒ酸、tamibaroten や GO が使用可能になった。これらの薬剤を初発の症例に使用し、APL の治療成績をさらに向上させようとする臨床試験が開始され、さらなる治療成績の向上が期待される。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 1. 2015 企業<sup>1)</sup>  
Discussion より抜粋。

APL 患者に対する寛解導入療法：

低または中間リスク患者（白血球数 $\leq 10,000/uL$ ）については、NCCN AML 委員会では、ATRA+ATO 要望<sup>13)</sup>（カテゴリー1）、ATRA+イダルビシン単独（カテゴリー1）、ATRA+ダウノルビシン+シタラビン（French APL 2000 試験のプロトコールではカテゴリー1）または臨床試験への登録を推奨する。

高リスク患者（白血球数 $> 10,000/uL$ ）については、CR 割合と 3 年 OS 割合の高さ

を考慮し、NCCN AML 委員会では、ATRA+イダルビシン (PETHEMA LPA 99 試験) よりもシタラビン+ATRA+ダウノルビシンを含むレジメン (APL 2000 試験) を推奨する。患者の転帰を改善するため、PETHEMA LPA 99 試験及び GIMEMA AIDA-0493 試験は、寛解導入療法 (LPA 2005) または地固め療法 (AIDA-2000) のいずれかに ATRA+シタラビンの併用を導入するように変更された。両試験とも転帰の改善が認められ、アントラサイクリン系薬剤とは独立した ATRA+シタラビンによる相乗効果が示唆された。APML4 試験において ATRA と ATO を含む寛解導入療法の有益性が示された <sup>要望-13)</sup>。他のレジメンと異なり、APML4 試験では寛解導入療法にシタラビンが使用されなかった。このような新しい試験を考慮し、NCCN AML 委員会では、ATRA+ダウノルビシン+シタラビン、ATRA+イダルビシン単独、ATRA+イダルビシン+ATO <sup>要望-13)</sup> または臨床試験への登録を推奨する。

APL 患者に対する地固め療法：

高リスク患者の地固め療法については、NCCN AML 委員会は、French APL 2000 試験で採用されたシタラビン+ダウノルビシン、PETHEMA LPA 2005 試験及び GIMEMA AIDA-2000 試験で採用されたシタラビン+ATRA+イダルビシン、または北米 Intergroup 試験 <sup>要望-11)</sup> で採用された ATO 2 サイクルとその後の標準化学療法 2 サイクルを提案している。シタラビンを含むレジメンを用いる場合、高齢患者と腎機能障害がある患者には、シタラビンの用量を調整する必要がある。アントラサイクリン系薬剤に耐えられない患者と寛解導入療法で ATRA 及び ATO が投与された患者については、寛解導入後にアントラサイクリン系薬剤なしでこれら 2 剤のサイクルを引き続き繰り返した研究が報告されている <sup>要望-9, 10)</sup>。NCCN AML 委員会は、アントラサイクリン系薬剤を含む治療を受けられない高リスク患者に対し、地固め療法として ATO (0.15mg/kg/日、静注、週 5 日、2 週間、8 週毎、4 サイクル) +ATRA (45mg/m<sup>2</sup>/日、経口、2 週間、4 週毎、計 7 サイクル) を推奨する。

低/中間リスク患者については、NCCN AML 委員会は、AIDA レジメンと比較した第 3 相ランダム化試験 (APL0406 試験) の結果 <sup>要望-13)</sup> に基づき、ATRA+ATO を第 1 レジメンと位置付けている。投与の簡便性と毒性低減の可能性から、GIMEMA AIDA-2000 レジメンは French APL 2000 レジメンまたは北米 Intergroup レジメンよりもやや優先される。ただし、これら 4 つのレジメンのいずれでも非常に良好な結果が得られると考えられる。繰り返しになるが、選択したレジメンは治療プロトコルのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせないことが重要である。

## 2) Acute myeloblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>要望-14)</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 LeukimiaNet. 要望-26)

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。

- 4) 米国 NCI-PDQ \_ 成人急性骨髄性白血病の治療 (PDQ<sup>®</sup>) [原文更新日：2015-04-17、  
翻訳更新日：2015-06-24] 企業-7)

未治療の成人 AML

急性前骨髄球性白血病 (抜粋)

C9710 (NCT00003934) 試験では、ATRA 及びアントラサイクリン系薬物を受けた患者が、ATO を用いる又は用いない 2 サイクルの地固め療法にランダムに割り付けられた。主要エンドポイントの EFS 率は、ATO による地固め療法に割り付けられた患者が有意に良好で 3 年経過時に 80%であったのに対し、ヒ素未使用患者では 63%であった (層別ログランク検定、 $P<0.0001$ )。副次エンドポイントの生存率も ATO 群の方が良好で、3 年経過時に 86%であったのに対し、ヒ素未使用群で 81%であった ( $P=0.059$ )。ATO を含めることにより、高リスク患者では低リスク患者の治療成績と同等の治療成績が得られた<sup>要望-11)</sup>。1 件の第 II 相研究では、APL 患者の一次管理に ATO を組み込むことで、実施される治療の総量が削減できたことが示された<sup>要望-20)</sup>。

University of Texas MD Anderson Cancer Center の研究者らは、唯一の細胞毒性薬として GO を含む ATO をベースにしたレジメンを用いた。患者は ATRA+ATO による導入を受けた；患者はまた、初発時の WBC が  $10000/\text{mm}^3$  を超えており、導入療法中に  $30000/\text{mm}^3$  以上に上昇した場合には、GO の投与を 1 回受けた。寛解期の患者は、ATO と ATRA を 1 ヶ月ごとに交替で計 7 サイクル投与された；ATO 又は ATRA のどちらかが毒性作用の結果として中止された場合には、GO が代わりに用いられた。82 人の患者が治療された；導入療法中に 7 人の患者が死亡し、残りは寛解を達成した。寛解中に 3 人の患者が再燃し、4 人が死亡した；その結果、EFS 率は約 76%であった。

このアプローチは、低リスク APL 患者において ATO+ATRA と ATRA-アントラサイクリン系薬物をベースにしたレジメンとを比較したランダム化非劣性試験で検討された<sup>要望-10)</sup>。追跡期間中央値 34.4 ヶ月で、ATO+ATRA 群の 2 年 EFS 率は 97%、ATRA-化学療法群では 86%であった (差の 95%信頼区間：2~22%)。OS もまた ATO+ATRA 群の方が良好であった ( $P=0.02$ )<sup>要望-13)</sup>。

APL を治療するための現在のレジメンのほとんどに、特に高リスク APL の患者に対して何らかの形で維持療法が含まれている。ランダム化試験のメタアナリシスにより、維持療法は DFS (ただし OS ではない) を明確に改善することが示されている；しかしながら、これらの研究には ATO を用いた試験は含まれていなかった。

治療法の選択肢

ATRA+ATO。

ATRA+アントラサイクリンとその後に実施する ATO をベースにした地固め療法。

5) ASCO ガイドライン

当該疾患に関するガイドラインなし。

<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-27)</sup>

概要は要望書のとおりであるため、省略。

(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

以下に示す抽出条件で検索された文献の標題及び要旨から、総説等を除き日本人未治療 APL 患者に対して ATO 投与が行われた報告を確認したところ、要望書に示された症例報告の他に追加する報告はなかった。要望書の記載内容を補足する目的で国内症例報告の概要を一覧表にまとめた。

データベース	iyakuSearch (JAPIC 文献・学会情報) (1983~)、JMEDplus (1981~)、医学中央雑誌 (1983~)
検索語	① ARSENIC、砒素、ヒ素、ひ素、亜砒酸、亜ヒ酸、亜ひ酸、TRISENOX、トリセノックス、トリセノクス ② acute promyelocytic leukemia、acute promyelocytic leukaemia、急性前骨髄球性白血病、APL ③ 白血病-前骨髄球性[索引用語]、急性前骨髄球性白血病、(APL and 白血病) ④ 急性前骨髄球性白血病、“急性前骨髄”と”白血病”が間に 2 字以内で隣接するもの、APL[英文標題]、ACUTE PROMYELOCYTIC LEUK(A)EMIA ⑤ 初発、未治療、新規、DE NOVO、DE-NOVO ⑥ 初発、未治療、DE NOVO、DE-NOVO、新規と (白血病、LEUK (A) EMIA、APL、急性前骨髄) が間に 5 字以内で近接するもの
検索結果 (2015/7/8)	iyakuSearch (JAPIC) : 検索式①×②×⑤ 58件、医学中央雑誌 : 検索式①×③×⑤ 34件、JMEDplus : 検索式①×④×⑥ 71件

国内症例報告の概要

原疾患 年齢/性別	合併症等 (化学療法不適 /ATO 選択理由)	寛解導入療法	寛解後療法	文献
未治療 APL 61 歳/女	慢性腎不全 (維持透析中)	ATRA (70 mg×70 日) 血液学的寛解	ATO 8 mg 肝酵素上昇 (一過性) 投与継続し改善	要望 -28)
未治療 APL 57 歳/男	生体肝移植後、 ネフローゼ症候 群、腎機能障害	ATRA (42 日) 血液学的寛解	ATO QT 延長 (一時的) 短期休薬 その他副作用認めず 1 コース (25 回) 終了、2 コース目投与中。	要望 -29)
未治療 APL 36 歳/男	肺出血、腎不全	ATRA+Ara-C+IDA+ATO 遺伝子学的寛解	ATRA+ATO 継続 分子学的寛解	要望 -30)
未治療 APL 59 歳/男	イレウス	ATRA (42 日) 血液学的寛解	ATO 3 コース 分子遺伝学的寛解、副作用なし	要望 31)
未治療 APL 75 歳/女	うつ状態	IDA (12 mg/m <sup>2</sup> ×1 日) Ara-C (100 m/m <sup>2</sup> ×2 日) ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> ×14 日) 血液学的寛解	ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> ×2 週間/4 週毎) + ATO (0.15 mg/kg 週 5 日×4 週間/8 週 毎) 4 コース 分子学的寛解 ATRA + ATO (0.15 mg/kg 週 2 日×4 週間 /8 週毎) 8 コース 分子学的寛解維持、副作用なし	要望 -32)
未治療 APL 46 歳/男	肝細胞癌	ATRA+ATO 完全寛解	ATO (0.15 mg/kg 週 5 日×5 週間/8 週毎) 2 コース 分子学的寛解	要望 -33)

未治療 APL 78 歳/男	肝細胞癌	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> Day7 より ATO 単独 (0.15 mg/kg×30 日) 分子学的寛解	ATO (0.15 mg/kg×30 日) 6 ヶ月後寛解維持	要望 -34)
未治療 APL 72 歳/男 未治療 APL 67 歳/女	急性心筋梗塞既 往 宗教上、輸血拒否	ATRA	ATO  ATO	要望 -35)

Ara-C：シタラビン、ATO：三酸化ヒ素、ATRA：トレチノイン、APL：急性前骨髄球性白血病、  
IDA：イダルビシン

## (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 >

国際的な教科書及び診療ガイドライン等において、未治療 APL の治療選択肢として ATO が推奨されている現状を踏まえ、本邦で未治療 APL を ATO の効能・効果として設定することは妥当であると考えます。

### < 要望用法・用量について >

海外のガイドラインで推奨される未治療 APL に対する ATO の用法・用量と、本邦で既承認のトリセノックス注の再発又は難治性 APL に対する用法・用量を以下に示す。

海外ガイドライン (未治療 APL)	トリセノックス注 (再発又は難治性 APL)
寛解導入療法；1 日 1 回 0.15mg/kg 寛解が得られるまで	寛解導入療法；1 日 1 回 0.15mg/kg 寛解が得られるまで (60 回を超えないこと)
寛解後療法；1 日 1 回 0.15mg/kg ① 週 5 日投与 4 週間 (20 回) を 4 サイクル ② 週 5 日投与 5 週間 (25 回) を 2 サイクル ③ 5 週間に 28 日投与後、週 5 日投与 5 週間	寛解後療法；1 日 1 回 0.15mg/kg 5 週間の間に計 25 回

#### ① 投与量及び投与回数

1 回投与量及び 1 サイクルあたりの投与回数は、未治療、再発・難治例ともほぼ同一であり、「用法・用量は変更なし」との要望は妥当であると考えます。

#### ② 投与サイクル数

ガイドラインでは未治療 APL に対し、寛解後療法を 2～4 サイクル繰り返すことが推奨されている。また、再発又は難治性 APL に対し、NCCN ガイドライン<sup>企業-1)</sup>では、第 2 寛解期の移植不適応例に対し、適切な臨床試験がない場合、6 サイクルの ATO 治療継続が推奨されている。国内では、JALSG による再発又は難治性 APL を対象とした臨床研究 APL205R (35 例)<sup>企業-8)</sup>において、寛解後療法として ATO が 2 サイクル使用されている。

以上より、未治療、再発又は難治性を問わず、ATO の複数サイクルの投与経験が蓄積されている。

したがって、下記の要望内容は妥当であると考えます。

- ・ 現行の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉から以下の記載を削除。

「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)。」

#### ③ 併用療法

ATO は未治療、再発又は難治性 APL のいずれに対しても、単剤又は ATRA 等との併用

で投与されていることから、下記の要望内容は、抗がん剤併用療法における一般的な注意事項として妥当であると考える。

・〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に以下の記載を追記。

「他の抗悪性腫瘍薬と併用する場合は、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。」

< 臨床的位置づけについて >

APL の治療成績は AML の他の病型に比べ、病態に深く関与する融合遺伝子に作用する薬剤 (ATRA、ATO 等) の導入により飛躍的に向上したが、再発や早期死亡等の問題は依然残っており、また、高齢者の治療成績は若年者と比較して劣っている。APL の治療成績の更なる向上のためには、再発率を低下させ、治療毒性 (化学療法の毒性) を軽減する必要がある。

ATO は国内外において再発又は難治性 APL に対する第一選択薬として位置づけられてきたが、2004 年に Shen ら<sup>要望-8)</sup>により未治療の APL に対する有効性が報告されて以降、海外で臨床試験が数多く実施され、Lo-Coco らの臨床第 III 相試験により忍容性が高く安全に使用でき、既存の化学療法と同等もしくはそれ以上の有用性があることが示された。これら臨床試験の成績を受けて、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、ATO は未治療 APL に対する治療選択肢の一つとして記載され、世界的な標準療法となりつつある。NCCN ガイドラインの最新版 (Version 1.2015) では、未治療 APL に対して ATO を含む併用療法が推奨されており、特に低又は中間リスク群に対する推奨度はカテゴリー 1 である。

また、本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン (2013 年版) においては、「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)。」と記載されており、更に「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。

以上を踏まえ、ATO は、未治療 APL に対しても有用な治療選択肢となり得ると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外臨床試験成績、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、ATO の未治療 APL に対する有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

未治療 APL に対する国内臨床試験成績はないものの、症例報告が複数報告されている。

JALSG による未治療 APL を対象に寛解後療法に ATO を組み込んだ臨床研究 APL212 及び APL212G が進行中で、使用実態が確認されている。

要望用法・用量は、既承認の再発又は難治性 APL に対する用量と同じであり、海外臨床試験で報告された副作用はおおむね国内添付文書で既に注意喚起されている事象で安全性プロファイルは大きく異なることはないと考えられる。

したがって、要望書に記載されている通りエビデンスは十分であり、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適用できると考える。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

- 要望-1) 米国添付文書  
要望-2) 英国添付文書  
要望-3) 独国添付文書  
要望-4) 仏国添付文書  
要望-5) 加国添付文書  
要望-6) 豪国添付文書  
要望-7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2014  
要望-8) 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-9) Estey E et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2006; 107: 3469-73.  
要望-10) Ravandi F et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009; 27: 504-10.  
要望-11) Powell BL et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010; 116: 3751-7.  
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: 1570-80.  
要望-13) Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111–121.  
要望-14) Fey MF et al. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; Suppl 6: vi138-43.  
要望-15) Mathews V et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. J Clin Oncol. 2010; 28: 3866-71.  
要望-16) Zhou J et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 2010; 115:

1697-1701.

- 要望-17) Ghavamzadeh A et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2753-7.
- 要望-18) Zhang Y et al. Long-term efficacy and safety of arsenic trioxide for first-line treatment of elderly patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Cancer.* 2013; 119: 115-25.
- 要望-19) Hu J et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 3342-7.
- 要望-20) Gore SD et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1047-53.
- 要望-21) Tallman MS et al. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:391-9.
- 要望-22) Sanz MA et al. Modern Approaches to Treating Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 495-503.
- 要望-23) Williams Hematology 8th Edition (2010)
- 要望-24) HARRISON's Principles of Internal Medicine 18th Edition (2011)
- 要望-25) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第3版、南江堂
- 要望-26) Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875-91.
- 要望-27) 一般社団法人日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版、金原出版
- 要望-28) 駒田敬則 他. 透析患者に発症した急性前骨髄球性白血病の治療経験 日本透析医学会雑誌 2007; 40(Supplement 1): 703 演題番号 P-4-026 (第52回日本透析医学会学術集会総会)
- 要望-29) 林晴子 他. 生体肝移植後に APL を発症し、ATRA、亜ヒ酸にて治療した1例 第50回日本血液学会中国四国地方会 2007
- 要望-30) 平安山英穂 他. 肺出血を合併した急性前骨髄性白血病に対して ATRA/ATO 併用寛解導入療法を施行した一例 臨床血液 2009; 50: 1142. 演題番号 PS-2-73 (第71回日本血液学会学術集会)
- 要望-31) 八木光昭 他. ATRA による寛解導入後、反復する術後イレウスのため亜ヒ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-32) Yujin Kobayashi et al. Successful post-remission therapy with a combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in an elderly Japanese patient newly diagnosed with acute promyelocytic leukemia. *Int J*

Hematol 2010; 91:152-153

要望-33) Mariko Yamaguchi et al. Successful treatment of APL with ATRA and AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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-34) Maki Hirao et al. Successful treatment of APL in a patient with hepatocellular carcinoma using arsenic trioxide 臨床血液 2012; 53: 1322 演題番号 PS-2-56 (第74回日本血液学会学術集会)

要望-35) Satomi Sahashi et al. Successful treatment of Arsenic trioxide for the newly diagnosed APL patients with comorbidity 臨床血液 2012; 53: 1435 演題番号 SH-21 (第74回日本血液学会学術集会)

要望-36) 日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) ホームページ <http://www.jalsg.jp/>

企業-1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid leukemia Version 1. 2015.

企業-2) 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-3) Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> Edition (2014)

企業-4) Lo-Coco et al. ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for Newly Diagnosed, Non High-risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the Phase III, Prospective, Randomized, Intergroup APL0406 Study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AMLSG. ASH Annual Meeting Abstracts 2012; 120:6

企業-5) AHFS DRUG INFORMATION 2013

企業-6) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第4版、南江堂

企業-7) がん情報サイト [homepage on the Internet]. (公財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター. 成人急性骨髄性白血病の治療 (PDQ<sup>®</sup>). Available from:

[http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq\\_ID=CDR0000062869](http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062869)

企業-8) Yanada M et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood. 2013; 121(16): 3095-102.