

JALSG APL212G

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)

TL：長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野 宮崎泰司

「65 歳以上の急性前骨髄球性白血病に対する ATO による地固め療法 第Ⅱ相臨床試験 JALSG APL212G」

研究実施計画書

第 6.1 版

(ver 4.1)

2011 年 2 月 17 日 プロトコールコンセプト提出
2011 年 4 月 5 日 プロトコールコンセプト改定第 1 版提出
2011 年 5 月 12 日 プロトコールコンセプト承認
2011 年 7 月 5 日 プロトコールコンセプト改定第 2 版確認
2012 年 4 月 17 日 プロトコール（案）プロトコール審査委員会 承認
2012 年 5 月 15 日 検体保存・付随研究委員会 承認
2012 年 5 月 30 日 幹事会・運営委員会 承認
2012 年 5 月 30 日 浜松医科大学ゲノム倫理委員会 医の倫理委員会 承認
2013 年 2 月 19 日 プロトコール改訂 第 2 版 幹事会・運営委員会 承認
2013 年 6 月 22 日 プロトコール改訂 第 3 版 幹事会・運営委員会 承認
2015 年 1 月 13 日 プロトコール改訂 第 4 版 幹事会・運営委員会 承認
2016 年 3 月 6 日 プロトコール改訂 第 5 版 幹事会・運営委員会 承認
2018 年 10 月 5 日 プロトコール改訂 第 6 版 幹事会・運営委員会 承認
2018 年 12 月 10 日 プロトコール改訂 第 6.1 版 幹事会・運営委員会 承認

APL212G 委員会

委員長

竹下明裕（浜松医科大学）

研究課題名

65 歳以上の急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸による地固め療法 -第Ⅱ相臨床試験- JALSG

APL212G

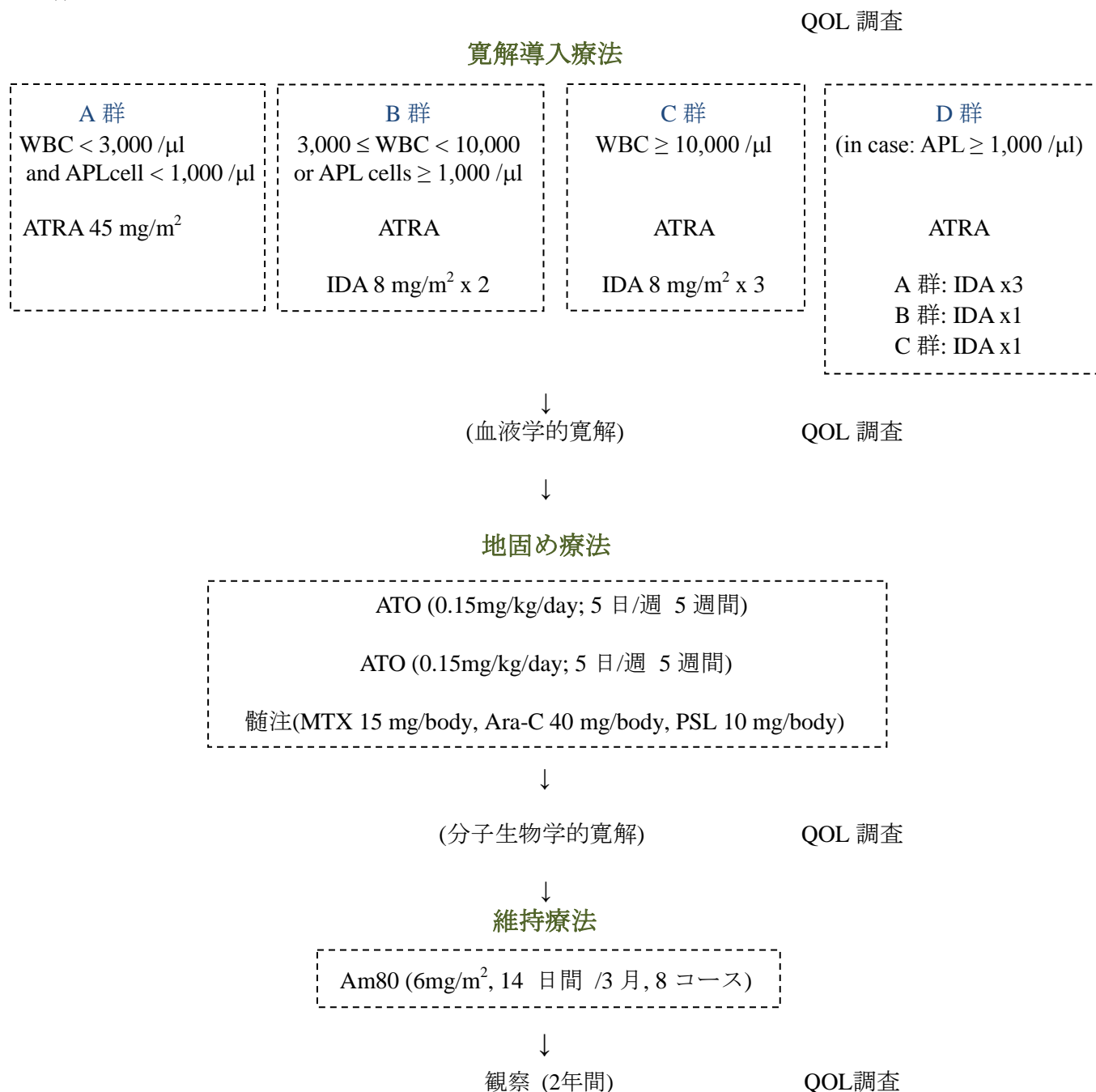
Post remission therapy including arsenic trioxide against acute promyelocytic leukemia (APL) over 65 years old

Phase II Clinical Study – JALSG APL212G

0. 概要

65 歳以上の未治療急性前骨髄球性白血病(APL)の寛解例に対して、地固め療法として亜ヒ酸(ATO)を用いた治療を行う。これを、地固め療法が化学療法で施行された過去の JALSG APL プロトコールの historical data との比較を行う第Ⅱ相臨床試験。3 年無イベント生存率(EFS)を primary endpoint とする。

0.1. 全体シェーマ



0.2. 研究目的

65 歳以上の高齢者の急性前骨髄球性白血病(APL)に対し、寛解後治療において、従来の化学療法ではなく、アジアや欧米で優れた成績が報告されている亜ヒ酸 (arsenic trioxide, ATO) や再発例に有効である合成レチノイド Tamibarotene (Am80)にて治療することで、化学療法関連有害事象を減らし、予後を向上できるか否かを検討する。

0.3. 研究デザイン

多施設共同の中央登録による前方向の第 II 相臨床研究。地固め療法で ATO、維持療法で Am80 を使用する。非寛解、血液学的または分子生物学的再発、そしてあらゆる原因による死亡をイベントとする無イベント生存率 (EFS)を primary endpoint とする。APL に対して過去に行われた JALSG 研究との比較を行う。

0.4. 対象

- 1) 未治療の APL(FAB : M3 あるいは M3v)とし、骨髄異形成症候群 (MDS) 由来ないし非定型急性白血病例でないこと。APL は治療前の *PML-RARA* 融合遺伝子が陽性であることより診断が確定されること。登録後、もし *PML-RARA* が陰性であることが判明した場合、不適格例として解析対象に含めない。
- 2) 年齢は 65 歳以上。適格基準を満たし、インフォームドコンセントが得られる症例であれば、年齢制限は設けない
- 3) Performance status (ECOG の基準) : 0、1、2 の症例を対象とする。
- 4) 十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。以下を基準にする。
 - 血清ビリルビン < 2.0 mg/dl
 - 血清クレアチニン < 2.0 mg/dl
 - 治療前の PaO₂ 60mmHg 以上または SpO₂ 93%以上。
 - 胸部 X 線 (P→A) 上、心胸郭比 50%以下とする。心拡大が認められた場合、心臓超音波検査を行い、EF ≥ 50%であること。
 - 重篤な心電図異常を認めない。(ATO 投与前基準による)
- 5) APL であることを告知され、本プロトコルによる治療法に関し、文書にて同意が得られた症例。

0.5. 治療内容

初発未治療 APL に対して、寛解導入療法として白血球数と APL 細胞数による層別化療法を導入し、ATRA と化学療法を行う。その後の地固め療法は single arm とし、ATO 単剤にて 2 コースを行う。維持療法は ATRA 耐性 APL にも有用な Am80 を採用する。

0.6. エンドポイント

1) 主要評価項目

登録日を起点とし、非寛解、血液学的、分子生物学的再発、髄外再発、そしてあらゆる原因による死亡をイベントとする 3 年無イベント生存率: event free survival, EFS

2) 副次的評価項目

- (1) 全体 (A、B、C、D 群の全て) の完全寛解率 : complete remission rate (CR)率
- (2) 完全寛解例の 3 年、5 年 無病生存率 : disease free survival (DFS)

- (3) 全体の3年、5年 全生存率：overall survival (OS)
- (4) 5年 EFS
- (5) 寛解導入療法の治療群別のCR、DFS、OS
- (6) Grade 別有害事象発現例数、発現頻度及びGrade3以上の有害事象発現頻度
- (7) *PML-RARA*、*FLT3*、*CD56*、付加的染色体の予後への影響
- (8) 凝固線溶関連因子の予後への影響
- (9) Quality of life (QOL)の改善
- (10) ゲノム解析、エクソーム解析等によるAPL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定
- (11) ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

0.7. 登録予定症例数とその期間

63 例

JALSG APL97(65～70 歳) の3年、5年 EFS はそれぞれ 64%、57%であった。AIDA-0493 (60～75 歳) は5年 EFS は51%で、PETHEMA LPA96/99(70 歳～)では58%であった。Harada らの報告では65 歳以上の3年、5年の EFS はそれぞれ 53%、49%であり、これらの報告を総括すると3年、5年 EFS はそれぞれ 60%、50%前後と推定される。地固め療法に、化学療法に比較して副作用が少なく APL に治療効果の高いATOを採用した本研究では、3年EFSを60%から75%に改善することは可能であると考えられ、power =0.8, $\alpha=0.05$ (one-sided)で計算し、脱落例 10%として計算すると、必要症例数は63 例となる。

一方、該当年齢の症例数では JALSG APL97 では283 例中、65 歳以上70 歳以下の症例は5% (14 例)であった。LPA96/99 では70 歳以上6% (43 例)で、65 歳以上は8% (60 例)である。高齢者 APL も可及的に登録した Harada らの報告では26% (32/124 例)が65 歳以上である。これらはの報告では ATRA に加え化学療法を主とした治療がされているが、本研究では化学療法を大幅に軽減し、年齢上限を設けない。このため患者ならびに主治医の負担の軽減が予想され、目標症例数として63 例は到達可能と考える。

登録期間は2012 年6 月より4 年半とする。APL212G の期間は APL212 と同一とし、APL212 が延長された場合、その期間に合わせ延長する。

0.8. 保険適応外の薬剤を使用する場合の特記事項

65 歳以上の APL の3年、5年 EFS はそれぞれ 60%と 50%前後である。また寛解導入後約半数に *PML-RARA* 融合遺伝子産物が検出され、未だ難治性白血病である。このような APL の難治性を鑑み、成績向上を意図する本研究において取り扱う薬剤である、ATO、Am80 はその適用範囲を逸脱するものではない。

0.9. 留意すべき倫理上の特記事項

研究の実施に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って研究を実施するとともに、本研究計画書ならびに説明・同意文書に記載された遺伝子研究に関する全ての事項を遵守する。

0.10. 残余検体の保存

本研究において実施される遺伝子解析に用いた DNA および RNA の残余検体は JALSG 検体保存センターにて連結可能匿名化の上、保管する。残余検体を用いた遺伝子解析の実施に際しては JALSG 検体保存・付随研究委員会の規定に従う。残余血漿は連結可能匿名化の上、浜松医科大学第 2 生理学教室に保管する。

0.11. 予定付随研究

本研究での遺伝子解析の残余検体（DNA および RNA）を用い、APL の発症、進展、病態に関するゲノムレベルでの網羅的遺伝子解析が予定されている。

0.12. 問い合わせ先

研究事務局： 竹 下 明 裕

浜松医科大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1 丁目 20-1

TEL: 053-435-2111（内線 2560 または 4606）

（夜間・休日は附属病院 輸血細胞治療部 053-435-2921 に緊急の旨を伝え呼出）

FAX: 053-435-2560（直通/APL212 事務局）

E-mail: akihirot@hama-med.ac.jp

目次	ページ
0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 研究目的	3
0.3. 研究デザイン	3
0.4. 対象	3
0.5. 治療内容	3
0.6. エンドポイント	3
0.7. 登録予定症例数と予定登録期間	4
0.8. 保険適応外の薬剤を使用する場合の特記事項	4
0.9. 留意すべき倫理上の特記事項	4
0.10. 残余検体の保存	5
0.11. 予定付随研究	5
0.12. 問い合わせ先	5
1. 試験の背景と根拠	
1.1. APL の治療の進歩と ATRA 療法の意義	11
1.2. 成人 APL 全体の欧米を中心とした治療研究の成果	11
1.3. JALSG でのこれまでの APL 研究の結果と APL211G への背景	13
1.4. 亜砒酸の有効性	14
1.5. Am80 の有効性	15
1.6. 高齢者 APL の集学的治療研究	16
1.7. 高齢者白血病の QOL	18
1.8. APL 分化症候群について	18
1.9. 本観察研究立案の理由	19
1.10. 本試験の意義	19
1.11. 患者の利益、不利益	19
2. 評価項目と設定根拠	
2.1.1. 主要評価項目	20
2.1.2. 主要評価項目の設定根拠	20
2.2.1. 副次的評価項目	20
2.2.2. 副次的評価項目の設定根拠	20
3. 患者の適格および除外基準	
3.1.1. 適格基準	21
3.1.2. 設定根拠	22
3.2.1. 除外基準	22
3.2.2. 設定根拠	23
4. 登録	
4.1. 施設登録	23
4.2. 登録の手順	23
4.3. 登録に際しての注意事項	24

5. 観察・検査・調査項目と実施時期	
5.1. 主要な検査項目	24
5.1.1. 血液検査、骨髄検査、髄液検査の施行時期	24
5.1.2. 特殊検査の詳細	25
5.2. 観察・調査項目	27
5.2.1. 試験（寛解導入療法）開始前	28
5.2.2. 投与開始後	28
5.2.3. 維持療法終了時	28
5.2.4. 観察期間中	29
5.3. 日本造血細胞移植学会への登録	29
6. 有効性と安全性の評価	
6.1 患者の安全確保	30
6.1.1. 患者の安全性を確保するための基本的事項	30
6.1.2. 効果・安全性評価委員会	30
6.2. 有効性に関して	30
6.2.1. 評価項目	30
6.3. 有害事象に関して	32
6.3.1. 評価項目	32
6.3.2. 設定根拠	33
6.3.3. 有害事象とは	33
6.3.4. 安全性評価指標に関する評価、記録の方法及び実施時期	33
6.4. 有害事象の報告	
6.4.1. 重篤な有害事象の定義	34
6.4.2. 予期されない有害事象の定義	34
6.4.3. 予期されない重篤有害事象の定義	34
6.4.4. 報告義務のある有害事象	34
6.4.5. 各参加医療機関の長への報告	35
6.4.6. 厚生労働大臣への報告	35
6.4.7. その他の報告	35
7. APL 212G 治療計画	
7.1. 治療計画の概要	36
7.2. 寛解導入療法	36
7.3. 地固め療法	38
7.4. 維持療法	40
7.5. 補助療法	41
7.6. APL 治療時の DIC による出血予防	41
8. 遺伝子解析	43
8.1. <i>WT1</i> の定量	44
8.1.1. <i>WT1</i> の定量の目的	44
8.1.2. <i>WT1</i> mRNA の測定方法	44

8.1.3. <i>WT1</i> mRNA の測定とプロトコール治療について	44
8.2. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物のスクリーニングと定量	44
8.2.1. 目的	44
8.2.2. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物の解析対象と検体の採取時期	45
8.2.3. 採取した検体の送付方法	45
8.2.4. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物の測定方法	45
8.2.5. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物検査とプロトコール治療について	45
8.2.6. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物の測定に関わる費用	46
8.3. FLT3/ITD 変異検索	46
8.3.1. 目的	46
8.3.2. FLT3/ITD 変異検索の対象と検体の採取時期	46
8.3.3. 採取した検体の送付方法	46
8.3.4. FLT3/ITD 変異検索の測定方法	46
8.3.5. FLT3/ITD 変異検索の測定に関わる費用	46
8.4. 資材の入手、検体の採取と送付方法	47
8.4.1. 資材の入手	47
8.4.2. 検体の採取	47
8.4.3. 採取した検体の送付方法	47
8.4.4. 検査会社(SRL)での測定後の処理	47
8.5. APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度、そして治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定	48
8.5.1. 目的	48
8.5.2 使用される検体	48
8.5.3 正常細胞採取のための資材の入手	48
8.5.4. 正常細胞検体の採取	49
8.5.5. 遺伝子解析	50
8.5.6 遺伝子解析実施予定機関	50
8.6 付随研究の遺伝子解析	51
9. 登録症例数とその根拠	
9.1. 登録症例数	51
9.2. 登録症例数の設定根拠	51
9.3. 試験期間および目標被検者数	51
9.4 治療の終了基準	51
10. 費用	52
11. 倫理的事項	
11.1. 患者の保護	52
11.2. 患者への説明	52
11.3. 同意	53
11.4. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認	53
11.5. 個人情報の取り扱いについて	54

11.6. 利益相反	54
12. JALSGの他の研究との関係	
12.1. JALSG CS-11 研究	54
13. モニタリング	
13.1. モニタリング	54
13.2. モニタリングの項目	55
13.3. プロトコル逸脱・違反	55
14. 検体の保存とそれを使用した研究の実施計画	
14.1. 検体の中央保存	58
14.2. 検体の保存に関する同意の撤回と検体の破棄	58
14.3. 検体の移送	58
14.4. 臨床情報の移送	59
14.5. 中央保存した検体を使用した遺伝子研究の費用負担	59
14.6. 中央保存した検体を使用した遺伝子研究における解析結果の報告	59
14.7. 細胞保存	59
14.8. カルノア液保存	60
15. 実施計画の変更について	
15.1. 改正	60
15.2. 改訂	60
15.3. 改正/改訂時の参加施設の承認	61
16. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について	61
17. 定例報告	61
18. 本研究に関わる研究組織	
18.1. 関係する研究班	62
18.2. JALSG	62
18.3. 検査機関と担当者	67
19. 文献	67
20. 付表	
20.1. 本研究に使用される薬剤	72
20.1.1. ベサノイドカプセル	72
20.1.2. イダマイシン注	75
20.1.3. トリセノックス注	80
20.1.4. アムノレイク錠	85
20.2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 (日本語訳)	90
20.3. ECOG performance scale (日本語訳)	95
20.4. Karnofsky scale (日本語訳)	96
20.5. 遺伝子解析の対象と検査項目（概略図）	97
20.6. 遺伝子解析における試料の流れ（概略図）	97
20.7. 治療前/再発時SRL提出伝票	98
20.8. PML-RARA観察ポイント用SRL提出伝票	98

20.9. 頬粘膜の採取方法	99
20.10. 専用伝票	99
生活の質に関する質問票	100
APL212G 施設登録票（様式 1）	106
APL212G 倫理委員会審査内容連絡用紙（様式 2）	107
検体保存とそれを用いた遺伝子研究に関する倫理委員会審査内容連絡用紙（様式 3）	108
検体保存とそれを用いた遺伝子研究に関する同意撤回通知書（様式 4）	109
検体保存とそれを用いた遺伝子研究に関する検体保存同意撤回通知書（様式 5）	110
検体保存とそれを用いた遺伝子研究に関する追加研究同意撤回通知書（様式 6）	111
有害事象急送一次報告書	112
有害事象報告書	113
有害事象報告様式（厚生労働省）	114

1. 試験の背景と根拠

1.1. APL の治療の進歩と ATRA 療法の意義

急性前骨髄球性白血病 (APL) は *all-trans retinoic acid* (ATRA)による分化誘導療法の導入により治療成績が著しく向上した^{1,2)}。APLは他の *acute myeloid leukemia* (AML)に準じた化学療法によっても比較的高い無病生存 (disease free survival, DFS) を得ることができ、これは長期の経過観察でも明らかにされている³⁾。しかしながら、APL 特有の播種性血管内凝固症候群 (DIC)と線溶亢進による凝固障害のため発病初期に脳出血などの致命的な臓器出血を併発する特徴がある⁴⁾。ATRA は APL 細胞を分化させ、programmed cell death により死滅させる作用を有し、高い寛解率を得ることができる大きな利点を有する⁵⁾。一方、ATRA の副作用としては皮膚や口唇の乾燥、皮膚炎、胃腸障害、骨痛、高トリグリセライド血症、肝障害などの他に、著明な白血球増多症を来すことや APL 分化症候群の併発がみられる⁶⁾。また、ATRA 単剤の投与では抵抗性を獲得しやすく、大半の症例が再発することも明らかとなった^{2,5)}。その後、①寛解導入療法では、ATRA 単独療法または化学療法と併用する、②完全寛解後は地固め療法として化学療法を行う、③地固め療法終了後、完全寛解例に対し維持療法を行う、の 3 点に関して多くの臨床研究が行われてきた⁷⁻¹⁴⁾。ATRA の登場は APL の治療を大きく変化させたが、その後登場した亜ヒ酸 (ATO) や Tamibarotene (Am80)により APL の治療はさらに進化した。

1.2. 成人 APL 全体の欧米を中心とした治療研究の成果

APL の寛解導入療法では、ATRA と共に併用される化学療法に関し種々の検討が行われてきた。ATRA と IDA の併用による、いわゆる AIDA 療法による寛解導入療法を採用した GIMEMA 研究では、完全寛解率 95% (229/240)、寛解導入中の死亡は 5%(11/240)あり、APL 分化症候群は 2.5%(6/240)に認められ、死亡は 1 例であった¹⁵⁾。PETHEMA 研究では完全寛解率 89%(109/123)、寛解導入中の死亡は 10%(12/123)、APL 分化症候群の合併は 6%(7/123)に認められ、死亡は 1 例であった¹⁶⁾。両研究ともに治療関連死亡 (regimen related mortality: RRM)も少なく、優れた成績と考えられる。両グループは維持療法を含めた研究の長期追跡を継続しており、anthracycline 単独療法の意義を追求している¹⁷⁾。一方 APL 以外の AML に準じて、anthracycline と標準的投与量の Ara-C の併用療法も広く行われてきた。フランスの APL93 研究では、全例に 48 時間先行して ATRA 単独療法を実施し、その後 65 歳以下かつ WBC<5,000 / μ l を満たす症例に、ATRA を完全寛解に至るまで投与する群 (先行 ATRA 群) と、ATRA と化学療法を同時に投与する群 (同時 ATRA 群) の比較研究を行った¹⁸⁾。先行 ATRA 群と同時 ATRA 群では完全寛解率は 93%、96%で差はなかったが、APL 分化症候群の頻度が 20%と 11%で、先行 ATRA 群で増加傾向がみられた。また、先行 ATRA 群の 55%において WBC 増加による化学療法の追加が必要であった。APL93 研究では 66 歳以上の高齢者 (66~75 歳)を別に解析している。高齢者群では ATRA 先行治療としており、完全寛解率 90% (37/42)、APL 分化症候群は 10% (4/42)と良好な結果であった。高齢者ではまず ATRA 治療から開始する方法が有効な選択肢であることが示された。APL93 研究全体では寛解導入療法での RRM は 7% (31/413)と良好であった。この研究では ATRA 投与中 WBC 数が増加した場合、化学療法の追加が必要な症例が多いこと、WBC 増加例では ATRA と化学療法の同時併用が必要であることなど、ATRA と化学療法併用に関する重要な情報を示している。英国の MRC study では、ATRA の投与期間に関して、短期間の群と完全寛解に至るまで投与する群とを比較しているが、完全寛解率は 70%と 87%で、RRM は 23%と 12% といずれも後者が優れており、完全寛解に至るまで化学療法とともに ATRA を投与することの有効性が示された¹⁹⁾。ATRA と併用する anthracycline が DNR あるいは IDA が適しているかは、本格的な比較研究はなく、同等と考えられている。

以上より寛解導入療法に関して総括すると、①ATRA と併用する化学療法は anthracycline 単独でも有効と考えられるが、Ara-C を追加した場合、予後を改善させる可能性があるが、高齢者でのエビデンスはない、②ATRA+強化 anthracycline 療法の有用性は未だ不明である、③ATRA 単独でも寛解導入は可能であるが、APL 分化症候群や白血球増加などにより化学療法の併用が必要である場合がある、⑤ATRA と化学療法の併用は高齢者や化学療法が不可能な症例を除き推奨される、⑥初診時白血球数の多い症例は APL 分化症候群を合併する症例が多く、完全寛解率が低い傾向にある、となる²⁰⁾。

地固め療法では、寛解導入療法と同じく anthracycline が重要な薬剤と考えられる一方で、併用される Ara-C 療法の意義が検討されてきた^{15,16)}。GIMEMA AIDA 0493 研究では、IDA と中等量 Ara-C ($1\text{g}/\text{m}^2 \times 4$)、IDA と通常量 Ara-C および MIT と VP-16 の 3 コースによる治療が研究され、PETHEMA LPA 研究では Ara-C、VP-16 を省き、全く同量の anthracycline のみの治療が研究された。GIMEMA 研究では、RRM が 2% (5/229)、PETHEMA 研究では 0% (0/92)であり、ともに有効性は高いと考えられる。また、地固め療法後の *PML-RARA* 融合遺伝子を指標とした微少残存病変 (minimal residual disease, MRD)の検討では、陽性例は 2%(3/162)と 7%(6/88)であった。この研究では寛解導入療法と同様、APL の化学療法では Ara-C を併用する意義は少なく、anthracycline 中心の治療を推奨している。GIMEMA AIDA 2000 研究では low/intermediate risk に関しては、AIDA 0493 に比較して、Ara-C を外し、ATRA を加えることで、6 年 OS を 78%から 87%に向上し($p=0.001$)、cumulative incidence of relapse (CIR)も 28%から 11%に改善した($p<0.0001$)。このような anthracycline 主体の化学療法は、APL 細胞の化学療法感受性に関して示唆を与えているが、高齢者に関する情報量は少ない。

地固め療法に関して総括すると、①anthracycline 単独、anthracycline と通常量 Ara-C、anthracycline と中～大量 Ara-C などの優劣は未解決であり、高齢者では特にエビデンスはない、②化学療法とともに ATRA を併用する有用性に関しては、今後検討を要する、③最近の分子標的療法の導入に関しては検討すべき、となる。

維持療法は、欧米では ATRA の内服、6-MP/MTX の内服、両者の併用などの治療が広く研究されてきた。これらの研究には ATRA や 6-MP/MTX による維持療法を行う群と、維持療法なしの群を比較検討した研究などがある。GIMEMA 研究では、3 コースの地固め療法終了後、PCR にて *PML-RARA* 陰性の症例を対象に、ATRA、ATRA/6-MP/MTX、6-MP/MTX、維持療法なし、の 4 群の比較検討を行っている¹⁵⁾。初期の解析では維持療法を行った群の予後が良好であったが、12 年 DFS では 4 群に有意差は認められなかった。全症例の 12 年 EFS は 69%と優れていた。PETHEMA 研究では維持療法を ATRA/6-MP/MTX の単独で行っているが、3 年での EFS は 85%、OS は 91%と、GIMEMA 研究と同様に優れており、ATRA と anthracycline 単独による治療の最終的な有効性を示している¹⁶⁾。この両グループの共同研究では、無再発生存に影響する risk factor として、初診時 WBC $>10,000/\mu\text{l}$ 、PLT $\leq 40,000/\mu\text{l}$ の 2 つを示している¹⁷⁾。フランスの APL93 研究でも GIMEMA 研究と同じ 4 群で維持療法の比較検討を行っているが、結果は ATRA/6-MP/MTX 群が最も良く、特に初診時 WBC $>5,000/\mu\text{l}$ の群に対してこの維持療法が有効であった¹⁸⁾。ATRA/6-MP/MTX 群には劣るものの、ATRA および 6-MP/MTX それぞれ単独の維持療法も再発率低下に有効であった。これらの結果は 2010 年に行われた 10 年経過観察データでも同様であり、再発率は、維持療法なし群 43%、ATRA 群 33%、6-MP/MTX 群 23%、ATRA/6-MP/MTX 群 13%であった。また再発時期に関し検討したところ、維持療法終了後の遅い時期にも再発が認められた。1 年未満で維持療法を中止した場合、再発率が有意に高まった¹⁸⁾。ATRA による維持療法は、ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2$ の 15 日間内服を 3 ヶ月ごとに 2 年間継続する方法であるが、完遂率は 95% (139/146)であり、少数例ながら ATRA による維持療法の副作用に関して注意が必要である。US intergroup study では、ATRA 単独による維持療法の有無

による予後を検討しその意義を明らかにしようとした^{21, 22)}。前述のように寛解導入において ATRA と化学療法の比較を行っているが、各群において ATRA 維持療法施行群と維持療法なし群の計 4 群で比較している。結果はいずれの寛解導入療法を施行した場合でも ATRA による維持療法が有効であり、寛解導入、維持療法の両方に ATRA を用いた群の方の 5 年無病生存率 74%と、最も予後良好であり、ATRA による維持療法の有効性が示されている²²⁾。一方、英国の MRC study のデータは 3 種類の治療プロトコルを併せた解析であるが、寛解導入療法を 2 回、地固め療法を 2 ないし 4 コース施行後維持療法は行っていない¹⁹⁾。寛解導入療法での short ATRA 群で 4 年 DFS は 59%、extended ATRA 群で 72%であり、完全寛解まで ATRA 投与継続が有効であった。

維持療法とそれに関連した予後に関して総括すると、①地固め療法終了後、ATRA の間欠的投与による維持療法は再発率低下に有効である、②ATRA の投与方法は連日投与よりも、間欠的投与の方が、副作用の頻度が低く、feasibility は高い可能性がある、③6MP/MTX による化学療法も有効であり、ATRA と併用することにより効果が増強される可能性がある、④地固め終了後に MRD 陰性の症例に対して、初診時の risk factor を背景に、維持療法の必要性や至適薬剤に関する前方向的研究が必要である、⑤最近の JALSG APL97 のデータでは予後良好群として ATRA のみで寛解導入した群も観察期間の長期にわたり再発が認められ、APL の治療効果判定には長期の観察が必要である、⑥寛解導入からの一貫した強力な化学療法の有効性に関しては否定的である、となる。

1.3. JALSG でのこれまでの APL 研究の結果と APL211G への背景

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は AML87, AML89 で寛解率はそれぞれ 80%と 70%、4 年 DFS は 40%,と 45%、4 年 EFS はともに 32%であった⁹⁻¹¹⁾。

AML92 では ATRA と化学療法の併用を導入し、94 年 4 月までの 196 例において寛解率 88%、4 年 OS 74%、4 年 EFS 54%とすぐれた成績であった¹⁰⁾。ATRA と化学療法の併用において治療抵抗例はほとんどなく、寛解導入療法中の重篤な出血合併例は全体の 11%であり、8%は出血が原因で死亡している。APL 分化症候群は 6%に併発し、うち 1 例の死亡を認めた。また、地固め療法中の RRM は 6%であった。維持療法では多剤併用化学療法が、AML87 で 4 ないし 12 コース、AML89 と 92 では 6 コース行う方法が検討され、生存率でみる限りその成績は欧米の治療成績と同等であった。多変量解析による予後因子解析では、寛解率に関しては年齢 30 才以下、紫斑がないもしくは軽度であること、EFS に関しては年齢 30 才以下、治療前白血球数 10,000/ μ l 以下、DFS に関しては治療前白血球数 10,000 / μ l 以下、が有意な予後良好因子であった¹¹⁾。

APL97 では寛解導入療法では ATRA との併用薬を DNR/BHAC から IDA/Ara-C へと変更した²³⁾。また初診時の白血球数および APL 細胞数により、寛解導入療法を A 群、B 群、C 群、D 群の 4 群に層別化した。A 群は、WBC <3,000/ μ l かつ APL 細胞 <1,000 / μ l の場合で、ATRA の内服のみ。B 群は 3,000 / μ l \leq WBC <10,000 / μ l または APL 細胞 \geq 1,000 / μ l の場合で、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用。C 群は WBC \geq 10,000 / μ l の場合で、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 7 日間の併用と、B 群より化学療法を増強している。D 群は A、B、C 群で途中 APL 細胞 \geq 1,000 / μ l の時、IDA、Ara-C の化学療法の追加が設定された。地固め療法では AML89 の結果をもとに、薬剤を anthracycline と Ara-C および VP-16 の組合せに変更した。APL では特有の染色体異常 t(15;17)に由来する PML-RARA 融合遺伝子の検出により MRD の判定を行うとともに、維持療法の有無に関し無作為比較試験を行ない、短期終了療法の可否を検討した。全体の CR 率は 94%、6 年の DFS は 69%、OS は 84%であった。寛解導入による群別では、A 群が CR 率は 95%、4 年の EFS は 78%、OS は 94%であり、B 群が CR 率は 98%、4 年の EFS は 74%、

OS は 87%と優れていた。一方 C 群の CR 率は 87%、4 年の EFS は 59%、OS は 83%であり、D 群が CR 率は 95%、4 年の EFS は 72%、OS は 79%と A 群、B 群に比し不良な成績であった。寛解導入療法中の死亡は 6%、重篤出血合併は 3%であり、死亡例は 5%であった。寛解導入中の主な死因は出血に伴うものであった。地固め療法中の死亡は 4%であり、再発率は 15%であったが、地固め療法終了以後の再発が 97%を占めていた。維持化学療法の有無による比較試験の結果は、無治療経過観察群 86 例、89 例が強化維持療法群に割付され、無治療観察群の 20%が再発し、3%が死亡したのに対し、強化維持療法群は 28%が再発し、15%が死亡した。6 年 DFS を見ると前者が 80%、後者が 63%であった (p=0.20)。6 年 OS は 99%と 86%で無治療観察群が有効であった(p=0.014)。

APL204 では寛解導入療法に関しては、APL97 の優れた成績を継承し、初診時白血球数および APL 細胞数により 4 群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群である C 群、D 群での化学療法の強化を図り、WBC \geq 10,000/ μ l である C 群では IDA/Ara-C の投与量を 3+5 から 3+7 へと Ara-C を増量した。また A 群で ATRA 投与中 APL 細胞数 \geq 1,000/ μ l に増加した症例に対する D 群は、IDA/Ara-C の投与量を、2+5 から 3+7 へ増量した。地固め療法では、anthracycline と Ara-C のみによる治療を 3 コース行った。地固め療法の dose intensity は APL97 とほぼ同様で、C1 と C2 で Ara-C の投与量を 140mg/m²から 200mg/m²に増量した。維持療法では、地固め療法終了時の PML-RARA に関する real time quantitative RT-PCR (RQ-PCR) による MRD 測定で 1x10²コピー/ μ gRNA 未満の症例を対象に、ATRA 療法と Am80 療法の前方向的無作為比較試験を行った。

年齢に関しては、JALSG 研究も欧米の多くの研究と同様、高齢者を対象とした特別の protocol を実施せず、成人と同様の内容であり、上限も 70 歳までとしてきた。しかし、高齢化が急速に進む中、上限を設けない治療内容が検討される時期にきている。高齢者群において、分子標的療法を導入し、化学療法による骨髄抑制を軽減し、予後の改善を図ることは重要である。

1.4. 亜ヒ酸の有効性

1997 年には亜ヒ酸 (ATO) の有用性が報告されたが、その後 ATO に関する多くの研究が行われ、再発 APL では選択の 1 つと考えられている (European Leukemia Net, 2010)。初発の成人 APL を対象にした臨床試験も行われるようになった。2010 年、米国 Intergroup study C9710 では、初発 APL に ATO を地固め療法として使用する大規模前方向研究を施行した²⁴⁾。ATRA, DNR, Ara-C にて寛解導入後、ATRA (45mg/m² 7 日間)、DNR (50mg/m² 3 日間) による 2 コースの地固めに加えて、ATO (0.15mg/kg/day, 5 日間/週 5 週間) を施行する群 (ATO 使用群) としない群 (ATO 非使用群) で比較検討した。3 年 EFS 80%、OS 86%、DFS 90%という好成績を (ATO 非使用群 63%、81%、70% ; p<0.0001, p=0.059, p=0.0001) 報告した。ATO 使用群 219 例中 196 例 (89%) に 1 コース以上の ATO 療法が行われ、175 例 (80%) が 2 コースの ATO 療法を完遂した。166 例 (76%) が化学療法を含めた地固め療法を完遂した。血液学的毒性は ATO 使用群では grade3 21%、grade4 54%で、ATO 非使用群ではそれぞれ 16%、67%であった。非血液学的毒性は、ATO 使用群では grade3 41%、grade4 5%で、ATO 非使用群ではそれぞれ 30%、5%であった。ATO 使用群では頭痛 7%、電解質異常 3%が比較的多く認められた。地固め療法中 grade3 以上の QTc 延長、APL 分化症候群は認めなかった。

初発 APL から ATO を主として単剤として使用したインドの研究では 86% (62/72 例) に CR が得られ、5 年 OS、EFS、DFS、は 74%、69%、80%であった²⁵⁾。白血球数と血小板数から算出される OS と EFS は good risk 群は 100%、90%で、high risk 群は 63%、60%であった。ATO は有効な薬剤であるが、high risk 群には単剤では限界のあることも理解された。同様のイランの研究では APL 症候群が 13.2%に認め

られ、14.7%(29/197 例)が寛解導入中に死亡した。CR 率は 86%で、5 年 OS は 64%、DFS は 67%であった。地固め療法を 4 回施行した群では 1 回施行した群に比較して、OS は変わらなかったが、DFS は良好であった(p=0.03)。ATO 単剤としては不十分で、治療の工夫が必要であるが、寛解後治療としての ATO の有効性は評価される²⁶⁾。さらに未治療 APL に対する ATO と ATRA 併用の有効性も検討されている。上海グループの研究では CR 率 94%、5 年 OS 92%、DFS 89%と良好である²⁷⁾。

現在、欧米にて進行中の試験は、高齢者に特化した治療ではないが、ATO を導入する傾向にある。GIMEMA や MRC 研究では白血球数 10,000/ μ l 未満で寛解導入と地固め療法を通じて化学療法と ATRA+ATO の併用を比較する試験が行われている。SWOG では ATRA+DNR+AraC にて寛解導入後 ATO を 2 コース実施し、MRD が陰性化した症例を ATRA+6MP+MTX にて維持療法を行う群と経過観察する群で比較している。European APL 研究では ATRA+IDA+AraC にて寛解導入後、IDA+AraC、IDA+ATO、IDA+ATRA それぞれ 2 コース治療した各群を比較している。PETEMA 研究では ATRA+IDA にて寛解導入後 ATRA+ATO を 2 コース施行し、その後の化学療法を比較している。このように初発例でも ATO の導入は世界的な流れと言える。

本邦では現在 ATRA または Am80 と ATO の併用は認められていないなど試験を施行していく上で制限もあるが、世界的な動向には注目する必要がある。

1.5. Am80 の有効性

Am80 (4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid)はわが国の首藤らのグループによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで^{28, 29)}、熱、光、酸化作用に対し安定であること等の薬学的特徴に加え、APL 細胞株に対して、ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、ATRA 耐性の 1 つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP) やレチノイン酸受容体 γ に親和性が乏しいこと、長期連用によっても血中濃度が減少しないこと、など ATRA 耐性の克服、副作用の軽減に加えて、ATRA を上回る治療効果が期待される^{30, 31)}。既に行われた厚生労働省班研究で ATRA 治療後の初回再発例に対し 58% (14/24 例) に完全寛解が得られた³²⁻³⁵⁾。引き続き臨床第 II 相試験でも評価可能 41 例 (初発 5 例、初回再発 23 例、第 2 再発以上 13 例) に対して 61% (25/41 例) に完全寛解が得られており、再発症例を含む対象症例での高い有効性が確認された。厚生労働省班研究症例の長期予後調査では、寛解例 14 例の長期予後が良好であること (同種造血細胞移植例 6 例中 4 例、化学療法施行 8 例中 4 例が 4 年以上無病生存中) が報告されている³⁶⁾。

Am80 は副作用の面でも、主として皮膚に分布するレチノイン酸受容体 γ に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用が ATRA に比べ軽いことが推測される。厚生省班研究における 24 例の有害事象発現頻度は後述したが、これらの症例は全例 ATRA 治療歴を有する症例であり、ATRA 治療時に比べて有害事象が軽度であった³⁴⁾。Am80 は ATRA より分化誘導能が高いことから APL 分化症候群などの発症頻度に関しては検討が必要であるが、分子生物学的寛解にある APL 患者の維持療法として使用された場合、有害事象の頻度と程度は軽減されると思われる。

一方、Am80 の有害事象とその発現頻度として、高トリグリセライド血症 16 例 (66.7%)、高コレステロール血症 15 例 (62.5%)、白血球増多症 4 例 (16.7%)、肝障害 3 例 (12.5%)、APL 分化症候群 1 例 (4.2%)、皮膚炎 5 例 (20.8%)、頭痛 6 例 (25.0%)、骨痛 5 例 (20.8%)、消化管症状 2 例 (8.3%)、乾皮症 9 例 (37.5%)、口唇炎 8 例 (33.3%) が報告されている。

上記の通り Am80 は再発 APL に対し良好な治療成績が得られていることから、APL204 では Am80 を維持療法に使用し、ATRA による維持療法と、再発抑制効果における優位性が検討されている。*in vitro*

と *in vivo* の結果から、Am80 は ATRA 耐性の APL に対しても約 60%有効であり、本剤を維持療法に用いることにより治癒率の向上が期待される。Am80 の投与量は $6\text{mg}/\text{m}^2$ 経口連日が推奨されている。

1.6. 高齢者 APL の集学的治療研究

APL は前述したように、分化導入療法により明らかな予後の改善が得られ、他の急性白血病に比較し、高齢者でも治療しやすい白血病となった。一方、若年群に比較して治療反応性は変わらない場合でも、高齢者では骨髄抑制の遷延があり、感染症等の合併症によって死亡する患者の割合が多い。このために、化学療法を減量する必要がしばしばあり、高齢者を研究の対象外とする場合も多い。よって、高齢者に有害事象の少ない治療法を開発し、治療成績を向上させることが重要な課題である。年齢構造の変化にともない高齢者 APL も増加しているため、これまでの成績を整理し、今後の試験計画をたてる必要がある。

JALSG-APL97 研究 (観察期間中央値 7.3 年) では、解析可能な 283 例中、237 例が 60 歳未満の若年群 (年齢中央値 44 歳)、46 例 (16.3%) が 60 歳から 70 歳の高齢者群 (中央値 63 歳) であった³⁷⁾。高齢者群では診断時 $10,000/\mu\text{l}$ 未満の高度な血小板減少、低アルブミン血症 ($3.5\text{g}/\text{dl}$ 未満)、PS3 の症例が有意に多く認められた ($p=0.04$, $p<0.001$, $p=0.02$)。CR 率と寛解導入療法中の早期死亡は、高齢者群で不良な傾向が認められた (96% vs. 89%, $p=0.06$; 4% vs. 11%, $p=0.08$)。寛解導入療法中の早期死亡の原因に関しては、高齢者群で APL 分化症候群による死亡 (0 vs. 4%, $p=0.03$) が有意に多く認められたが、出血や感染症による死亡は両群で有意差を認めなかった。地固め療法中の死亡は高齢者群で多く (1 vs. 9%, $p=0.04$)、その原因はすべて感染症であった。地固め療法 3 コース (C1-C3) における白血球 $1,000/\mu\text{l}$ まで回復するのに要した日数、G-CSF の使用頻度、化学療法を減量した頻度を解析した。白血球 $1,000/\mu\text{l}$ まで回復するのに要した日数は、C2 では高齢者群で有意に延長していた (22.5 日 vs. 25 日, $p=0.03$)。G-CSF の使用頻度は C1、C2 において高齢者群で有意に多かった (19.6% vs. 39.5%, $p=0.007$; 25.2% vs. 43.2%, $p=0.02$)。個別に化学療法剤を減量した頻度は C1-C3 のすべてのサイクルにおいて高齢者群が多かった (3.6% vs. 13.2%, $p=0.01$; 3.2% vs. 11.4%, $p=0.03$; 7.1% vs. 20.6%, $p=0.01$)。OS は高齢者群で有意に低かった (87% vs. 65%, $p<0.001$) が、DFS、EFS と CIR には両群間に差を認めなかった (67% vs. 65%, $p=0.70$; 67% vs. 59%, $p=0.21$; 15% vs. 27.8%, $p=0.14$)。観察期間の中央値 7.3 年における累積無再発死亡率は若年者群 7% に対して、高齢者群は 20% と有意に高かった ($p=0.007$)。高齢者群の累積無再発死亡のうち 59% が寛解導入療法、地固め療法中の早期死亡であった。

スペインの PETHEMA グループの LPA96/99 研究では、年齢制限を設けず、anthracycline を減量している。104 例が登録され、60 歳から 70 歳は 70 例 (67%)、70 歳以上は 34 例 (33%) であった³⁸⁾。寛解導入は ATRA に IDA ($12\text{mg}/\text{m}^2$) (day 2,4,6,8: LPA99 では day8 は削除) を加え、寛解後は anthracycline 単剤による地固め療法 3 コースが行われている。全治療期間中に Ara-C は使用されていない。IDA ($5\text{mg}/\text{m}^2$) (4 日)、MIT ($10\text{mg}/\text{m}^2$) (5 日)、IDA ($12\text{mg}/\text{m}^2$) (1 日) で行われ、CR は 87 例 (84%) に得られ、60 歳から 70 歳、70 歳以上の CR 率はそれぞれ 89%、74% であった。寛解導入中 104 例中 16 例に死亡が認められ、9 例 (56%) が感染症、6 例 (38%) が肺出血、1 例 (6%) が APL 分化症候群に起因するものであった。前 2 者は 60 歳未満よりも明らかに増加していた ($P<0.001$)。死亡や failure 例は女性では有意に少なかったが、この傾向は後述する GIMEMA 研究にも認められ、60 歳以上での生存率には PS が関係しているとされている。全体での DFS は 79% と良好であり、60 歳未満の群と有意差が認められなかった。本研究では 60 歳未満の研究と比較すると low risk group の占める割合が多く、良好な成績を下支えしているとも考えら

れている。CR 後の死亡は 60 歳以下が 1%未満であるのに対し、70 歳以上では 19%に増加していた。一方、CIR 率は 60 歳～70 歳は 11.2%、70 歳以上は 0%であった。寛解後治療の重要性が理解される。

イタリアの GIMEMA グループによる AIDA-0493 研究では 60 歳以上 75 歳以下（中央値 66 歳）の 134 例が解析された³⁹⁾。寛解導入は ATRA に IDA (12 mg/m²) (day 2,4,6,8)が併用された。60 歳以下の CR 率は 94%であったが、60-75 歳の CR 率は 86%であった。地固め療法は AIDA 療法 (67 例) が IDA (5 mg/m²) + AraC (1g/m²) (4 日)、MIT (10 mg/m²) + ETP (100 mg/m²) (5 日)、IDA (12 mg/m²) (1 日) + AraC (150mg/m² x3)(5 日) + 6-thioguanine (70mg/m²) (3 日)、1997 年 modify された aAIDA 療法 (39 例) は AIDA 1 コースのみで行われた。60 から 75 歳では、地固め療法が 3 コースの化学療法からなる AIDA では 64%の遂行率であった。1 コース目で 7 例 (11%) が、2 コース目で 10 例 (15%) が毒性のためプロトコル治療から外れ、6 例 (6%) が治療を拒否した。3 年で 18%が再発した。一方、1 コースの化学療法からなる aAIDA は全例に遂行され、15%が再発した。AIDA と aAIDA 間で 3 年 OS と DFS に有意差はなかった (81% vs. 83%, *N.S.*; 73% vs. 72%, *N.S.*)。AIDA 群では CR 中に 9 例 (13%) が死亡し、12 例 (18%) が再発した。aAIDA 群では CR 中の再発は 2 例 (5%) で、6 例 (15%) が死亡した。全体の 6 年 OS と DFS は 56%、59%であり、EFS の予想値は 51%である。この後の AIDA2000 研究では地固め療法で ATRA が併用されているが、対象は 61 歳までとしている。60 歳以上の高齢者では若年者と同様の治療が困難な事例が多い事、地固め療法を強力に施行することは予後の改善に結びつかないことが理解される。

広島大学の Harada らのグループは、1996 年～2008 年の期間中に、広島大学とその関連病院を受診した初発の APL 症例 124 例 (18～86 歳、中央値 52 歳) の追跡調査を行った⁴⁰⁾。観察期間の中央値は 8.6 年 (1.7-16.3 年) であった。症例の年代別内訳は、30 歳未満 10 例、30 代 22 例、40 代 21 例、50 代 25 例、60 代が最多で 27 例、70 代 16 例、80 代 3 例であった。全 APL 症例中で高齢者の占める割合は、70 歳以上が 19 例 (15%)、65 歳以上が 32 例 (26%)、60 歳以上が 46 例 (37%) であった。最高齢 86 歳の症例が寛解導入治療開始前に肺出血で死亡したが、他の症例は JALSG-APL92 または APL97 による寛解導入療法を開始した。70 歳以上の症例に対し、70%に減量した化学療法を行ったが、6 例が寛解導入中に死亡した。117 症例が CR に到達し、CR 率は全体で 95%、65 歳未満では 100%であったが、65 歳以上では 78%と不良であった。5 年 EFS は全症例で 67%、65 歳未満では 74%であったのに対し、65 歳以上では 49%と不良であった (*p*=0.0017)。5 年 OS は全体で 76%であり、同様に 65 歳以上で有意に不良であった (84% vs. 53%, *p*<0.001)。観察期間中に死亡した症例の死亡原因の内訳を比較すると、65 歳以上で死亡した 15 例中、治療前死亡 1 例、寛解導入療法関連 6 例、地固め治療関連 3 例、他疾患が原因となった死亡 4 例、治療関連骨髄性腫瘍による死亡 1 例であり、9 例 (60%) が治療関連死であった。一方、65 歳未満の死亡 16 例のうち、治療関連死は地固め療法中の死亡 2 例 (12.5%) のみで、いずれも 64 歳であった。高齢者 APL における治療内容の再考が必要とされる。

前述したように、ATO は有害事象が少ないため合併症を持つ高齢者 APL に対しても比較的安全に投与でき、治療効果も高いことが判明し (European LeukemiaNet, evidence level III, B)、寛解導入あるいは地固めの段階から ATO を使用した治療法が最近海外で行われてきた。米国 Intergroup C9710 研究では、ATRA と化学療法を併用し CR に導入された症例に、ATO 2 コースの追加の有無による比較試験を行った²⁴⁾。その結果、ATO 群に有意な予後改善効果があり、60 歳以上の高齢者群でも予後は良好であった。NRM や予後に対して、年齢は有意な影響を及ぼさなかった。この報告では両群に同じ化学療法が入っているため、ATO が治療に付加されたことによる死亡の増加はなかったことは言える。

前述のように、最近、中国を始めアジア諸国では寛解導入から ATO 単独でも優れた治療成績を報告している。イタリアの GIMEMA 研究や PETHEMA/HOVON 研究でも ATRA との併用でその有効性を検

討中である。これまで、化学療法が主体であった APL の治療において ATRA の投与方法の工夫や ATO の導入により予後の改善や有害事象の軽減化が図られれば、高齢者 APL のみならず、増え続けている高齢者がん患者に対する今後の治療の方向性を考える上で重要となる。

1.7. 高齢者白血病の QOL

高齢化により高齢者白血病は確実に増加し、その対策は喫緊の課題である。進行した高齢者がんでは、根治を目的とせず、症状を緩和する治療を優先し、QOLを保つことが試みられる。しかし、白血病の症状のみを緩和できる治療は存在しないため、この試みは成功しないことも多い。高齢者白血病では多くの症例では進行を抑える程度の治療しかできず、PSの良好な一部の症例が成人プロトコルを完遂できるにすぎない。この場合でも予後は満足するものではなく、かつ良質のQOLを保てない場合が多い。

高齢者APLにおいて、QOLに関するまとまった論文は認められないが、AMLにおいては散見される。Alibhaiらは60歳以上のAMLのQOLを前方向的に検討した⁴¹⁾。20例で6か月以上、45例で6か月未満のデータが得られた。患者の多くはDNR 60mg/m² (3日間)、Ara-C 100mg/m² (7日間)の比較的強力な化学療法が施行された。6か月以上の結果が得られた群で検討したところ、European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)の30項目 (QLQ-30) はCRの有無と関連していたが、ECOG performance status には関係しなかった。OlivaらはAML 113例をEORTC QLQ-30と a health-related quality of life questionnaire of patients with hematologic diseases (QOL-E)を用い、前方向的に検討した⁴²⁾。48例 (42.4%) に強力な化学療法が行われ、65例 (57.6%) に症状緩和を目的とした治療が行われた。70歳以上、合併症を持つ症例で症状緩和を目的とした治療が多く行われた。OS はEORTC QLQ-30とQOL-Eに関係していた(それぞれp=0.002, p=0.030)。

分子標的療法の進んだAPLでは、他の白血病や化学療法に比較して、治療後のQOLが良好であると思われる。有害事象の少ない分子標的薬を中心とする治療であれば、高齢者APLにおいても、QOLを保ちつつ根治的治療が可能であるかを検討することは重要である。

1.8. APL 分化症候群に関して

APL 分化症候群は、重症化すると多臓器不全に進展し致命的にもなりうるため、予後因子として報告されており、早期発見と適切な治療が必要である。高齢者では呼吸器疾患をはじめとして臓器障害を合併する症例が増加するためより注意が必要である。JALSG APL97 研究では、治療前白血球数 3,000/μL、3,000-10,000/μL、10,000/μL 以上で APL 分化症候群の合併は 16%、10%、17%に認められ、APL 分化症候群発症例の寛解率は 80%で非発症例の 97%と比較して、不良であった²³⁾。また、OS も、それぞれ 74%と 85%で不良であった。PATHEMA LPA96 LPA99 研究では 24.8%に APL 分化症候群を合併し、重症例は 12.8%であった^{16, 17)}。白血球数 5,000/μl 以上、クレアチニンの上昇は APL 分化症候群のリスクファクターであった。重症の APL 分化症候群を合併した例では他と比較して RFS は不良であった(LPA 96: 60% vs 85%)。これまでに判明してきた事実として、サイトカインや接着分子の作用があげられる。Luesink ら⁴³⁾は NB4 細胞を ATRA と培養し、ケモカインの mRNA レベルの変化を検討した。8 種類の CC-chemokine (CCL)が ATRA により 5 倍以上増加し、ケモカイン受容体の CCR1、CCR2、CCR3 も増加していた。しかし、APL 分化症候群の発生機序は、未だ研究の途上である。

APL 分化症候群に関わる遺伝子の異常や遺伝子多型に関しては殆ど明らかではない。これらを解明し、副作用の予測と予後の向上につなげることは重要である。

1.9. 本研究立案の理由

APL では CR 率、OS はかなり満足できるレベルに到達したが、EFS や DFS は前述のとおり満足したものではなく、寛解後療法を中心に改善が必要である。しかしながら、JALSG-APL97 で観察されたように、化学療法のこれ以上の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能性がある。高齢者群ではさらにその傾向が強くなる。欧州の APL 研究でも、対象症例は少なく、十分な解析がされているとは言えないが、同様の結果が得られている。APL は急性白血病の中で、分子標的療法が有効であり、その種類も多い。化学療法を軽減し、特異性の高い治療法である ATO と Am80 を使用し、再発率を低下させ、さらには化学療法関連有害事象を減らすことにより、高齢者の APL の予後を改善できると考えられる。これらの薬剤を効率よく使用した single arm の第 II 相試験で、高齢者の APL で、現在考えられる最高水準の治療成績を求めることは、今後の治療方針や次の臨床研究を考えていく上で重要と考えられる。

本邦では高齢者の増加にともない、対象となる患者群が増加することが予想され、アジア諸国も同様の歩みをしていくと予想される。高齢者に質の高い QOL に配慮した治療を行うことは APL のみならず、今後のがん治療を考えていく上でも重要である。本研究はその礎になるものと期待される。

1.10. 本試験の意義

上述したように、海外では寛解導入療法、地固め療法への ATO の導入は報告されてきている。さらに Am80 も再発例に対してきわめて有効と考えられる薬剤である。これらの薬剤を寛解後療法として用い、従来の anthracycline を主体とした骨髄毒性の強い薬剤の使用を減らし、かつ長期生存が得られるかどうかを探索する。これまで高齢者 APL の治療研究に関して報告は少なく、エビデンスが乏しい。APL は分子標的療法が最も進んだ白血病であり、高齢者 APL の治療方向性を考えていく上で有意義であると考えられる。

1.11. 患者の利益、不利益

寛解後療法で化学療法を大幅に削減した本研究では、化学療法に起因する高度の骨髄抑制、消化器症状、感染症が軽減される可能性がある。一方、ATO に比較的特異的な有害事象として刺激伝道系の異常等が出現する可能性がある。しかし、寛解導入後の比較的良好な状態に投薬されることから、有害事象がこれまでの化学療法中心の治療と比較して上回る可能性は少ない。

本プロトコールでは *PML-RARA* 融合遺伝子を標的として登録症例全例に施行するため、寛解の深達度を分子生物学的レベルで経時的に観察することができる。再発を早期に監視するとともに、その後の治療の選択にあたり有益な情報を得ることが期待できる。

遺伝子解析のために余分に採取される検体（骨髄液、血液、頬粘膜細胞）量は、患者の体に影響を及ぼす量ではない。通常の診断上必要な検査の際に、同時に採取することが出来ない場合は、やむをえず、改めて骨髄穿刺または末梢血の採血を必要とする。その際には穿刺部位の刺激、出血、傷や痛みなどを伴う場合がある。頬粘膜細胞をブラシで採取する際には軽い刺激があるが、粘膜を傷つけたり出血をおこすことはほとんどない。

2. 評価項目と設定根拠

評価項目と各設定根拠を記載した。

2.1.1. 主要評価項目 (primary endpoint)

登録日を起点とし、非寛解、血液学的、分子生物学的再発、髄外再発、そしてあらゆる原因による死亡をイベントとする3年無イベント生存率 (event free survival, EFS)。

2.1.2. 主要評価項目の設定根拠

APLではCR率、長期OSは極めて良好であり、統計学的にも、有意差のある改善を求めることは難しい。一方、EFSは群によっても異なるが、改善の余地が残される。高齢者群では特に治療による有害事象が懸念され、これを因子に含む必要がある。比較的高頻度に認められる癌腫では、臨床第II相試験の評価項目としては、短期間に評価でき、臨床第III相試験につなげるendpointが推奨され、EFSのように評価に時間のかかる項目は、避けられる傾向にあるが、本邦の限られたAPLの症例数とAPL特有の良好な短期の治療成績を踏まえ、APL212同様EFSを主要評価項目とした。近年の欧州のAPL共同研究ではhistorical control研究を重ねることで、新事実を発表してきている。APL212G研究では、発展しつつある分子標的治療の有用性を効率よく検討するため、過去のJALSGのAPL研究をhistorical controlとし、臨床成績、特にEFSを比較検討する。

2.2.1. 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

- 1) 全体の完全寛解率: complete remission rate (CR)率
- 2) 全体の3年、5年無病生存: disease free survival (DFS)
- 3) 全体の3年、5年全生存率: overall survival (OS)
- 4) 全体の5年EFS
- 5) 寛解導入療法の治療群別のCR、DFS、OS
- 6) Grade別副作用発現例数、発現頻度及びGrade3以上の副作用発現頻度
- 7) *PML-RARA* 亜型、FLT3/ITD、CD56、付加的染色体の予後への影響
- 8) 凝固線溶関連因子の予後への影響
- 9) Quality of life (QOL)
- 10) ゲノム解析、エクソーム解析等によるAPL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定
- 11) ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

2.2.2. 副次的評価項目の設定根拠

- 1) APLにおいては、完全寛解が得られなければ生存に寄与しないことを考慮した。
- 2) APLにおいては、原疾患の再発は予後に関与する重要項目であることを考慮した。
- 3) APLは他の白血病に比し治癒率の高い疾患であるが、悪性疾患として再発後の治療や二次的な疾患の合併も予後に関与する事を考慮した。
- 4) APLのEFSは維持療法後もplateauとはならず、低下する傾向があることを考慮した。
- 5) APLでは寛解導入療法治療前と治療中の白血球数とAPL細胞数により層別化治療がされるが、治療結果や予後にかかわる重要な因子である事を考慮した。
- 6) Grade別有害事象分布状況、発現頻度を調査することにより治療薬の安全性を明らかにする。
- 7) APLに関係する上記予後因子を明らかにする。*PML-RARA*亜型に関してはこれまでも研究はあるが、その結論は得られていない^{44, 45)}。その原因としては治療の同一性や測定方法の統一性が図られていな

いことがあげられる。今回63例を同一のプロトコールで治療し、PML gene のbreak point (3群) の予後への影響に関して検討をする。FLT/ITDに関しては、その発現がAPLの予後不良に関わるとの報告があるが、相反する報告もあり、結論は得られていない^{46, 47)}。最近ではFLT/ITDの発現がPML-RARAの発現量を介して予後に関わるとの報告もある。分子標的治療薬を複数導入した本研究の中で、本遺伝子の重要性が検討されることは有意義である。一方、CD56の予後への影響はPETHEMAとJALSGの研究で明らかにされてきた^{48, 49)}。抗体療法を含む分子標的治療を複数取り入れていくなかで、CD33やCD34に加えてCD56を予後とともに解析する必要がある。APLの付加的染色体の意義に関してはM3 variant、PML isoform、予後との関係が論じられてきた。JALSG APL97の解析では、M3-variantの増加を認め、予後とは無関係であった⁵⁰⁾。しかし、分子標的治療が複数導入される本治療でも付加的染色体の意義を解析することは必要である。

- 8) APLの凝固線溶系の異常に関してはDICを中心に多くの報告がされてきた^{51, 52)}。しかし、分子標的治療やトロンボモジュリン等の新薬が導入されている。発展した治療の中で、凝固と線溶関連因子を評価し、治療評価の因子を検討することは有意義である。後述した因子と抗凝固療法との関係を、同一プロトコール上で検討することは有用である。今回新たな検討因子としてTAFI抗原とTAFI活性を導入したが、TAFIはトロンボモジュリン結合トロンビンにより活性化され (TAFIa)、ペプチドのC 末端リジンを除くことにより線溶系を抑制する。特にトロンボモジュリンの治療的投与時には、TAFI の活性化に伴う線溶阻害が期待され測定の意義がある。治療に伴う線溶活性の過剰発現の改善を観察することで、本機構の関与の重要性が議論できることが期待される。APL細胞表面におけるプラスミノーゲン活性化因子及びプラスミノーゲン結合蛋白と線溶活性の増強が報告されている。Annexin IIとHistone B2 はその代表であり、APL 細胞においてその発現量を定量化することで線溶活性過剰発現に及ぼす影響と治療の効果を検討することは重要である。
- 9) 高齢者APLにおいても、QOLを保ちつつ根治的治療が可能であることを検討することは重要である。個人の都合にて、QOL調査に参加できなくても、APL212G研究本体には登録可能であり、APL212G研究からの脱落とはならない。
- 10) APL 分化症候群に代表される、APL 選択的薬剤に固有の合併症の発生機序は十分に解明されていない。APL212G 試験では ATRA、ATO、Am80 と複数の APL 選択的薬剤を使用するため、これら薬剤に起因する合併症の分子機序を遺伝子変異、遺伝子多型の観点から検討することは APL の治療上重要である。
- 11) APL の治療反応性に関係する遺伝子変異、遺伝子多型は明らかではない。複数の分子標的治療薬を使用する APL212G 試験において治療反応性と関係する分子機構を検討することは今後の治療戦略確立のために有用である。

3. 患者の適格および除外基準

3.1.1. 適格基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準に該当しない症例を対象とする。各施設で本臨床試験へ参加することを決定した時点より対象症例については連続的に登録することとする。

以下のすべての項目を満たしている症例を適格例とする。

- 1) 対象は APL であることを告知されている症例。
- 2) 未治療の APL (FAB : M3 あるいは M3v)とし、MDS 由来ないし非定型性急性白血病例でないこと。
臨床的に、APL が疑われた場合、可及的すみやかに登録し、治療を開始できるようにする。PML-RARA

の確認を待たずに登録する。

- 3) 年齢は65歳以上とする。
- 4) Performance status (ECOG の基準) : 0、1、2 の症例を対象とする。
- 5) 十分な心、肺、肝、腎機能を有すること。以下を基準にする。
血清ビリルビン <2.0 mg/dl
血清クレアチニン <2.0 mg/dl
胸部 X 線(P→A)上、心胸郭比 50%以下とする。もし X 線上、心拡大が認められた場合、心臓超音波検査を行い、EF≥50%であること。治療前の PaO₂ 60mmHg 以上または SpO₂ 93%以上
重篤な心電図異常または心エコーによる異常を認めない。(心エコーを行った場合は EF≥50%)
- 6) 本プロトコルによる治療に文書により同意が得られた症例。
- 7) 尚、副次的評価項目、9) 「QOL」の調査、10) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」、11) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」ならびに遺伝子解析を目的とした残余検体の保存に関して同意が得られない場合であっても本試験への登録は可能である。

3.1.2.設定根拠

- 1) 被験者本人による試験参加への適切な同意取得にあたり APL である旨を告知されている必要があるため設定した。
- 2) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2005 年 11 月改訂版 V-3. 対象患者)」に準じ、APL であることを客観的に証明するため、および本臨床試験の目的に準拠し設定した。
- 3) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2005 年 11 月改訂版 V-3. 対象患者)」に準じ、被験者本人による試験参加の適切な同意取得が可能で、かつ臨床評価し得る年齢を考慮し設定した。
- 4) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2005 年 11 月改訂版 V-3. 対象患者)」に準じ、安全性の確保及び主要臓器機能の保持を確認するため設定した。
- 5) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (2005 年 11 月改訂版 V-3. 対象患者)」に準じ、本療法の副作用を的確に評価しうる臓器機能が維持されていることを確認するため設定した。なお、主要臓器機能のうち、肝機能の保持として総ビリルビン、腎機能保持としてクレアチニン及び心機能保持として心電図および心エコーの検査項目を設定した。
- 6) 新 GCP (1997 年版、文書による説明と同意の取得) に準じて設定した。

3.2.1. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する被験者は本研究から除外する。

- 1) コントロール不良な感染症 (活動性の結核を含む) を有する被験者。
- 2) 重篤な合併症を有する被験者 (悪性高血圧、うっ血性心不全、腎不全、肝不全、3ヶ月以内の心筋梗塞、重症の不整脈、肝硬変、コントロール不能な糖尿病、肺線維症、間質性肺炎、治療中の活動性肺炎、酸素吸入療法中、吐血や気道からの出血、等)。
- 3) HIV抗体陽性、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性の被験者。
- 4) 活動性重複癌を有する被験者。
- 5) 妊娠、授乳婦及び妊娠の可能性のある被験者。

6) 重症の精神障害を有する被験者。

APLに罹患していること、試験参加の意味が理解できない認知症は対象としない。

7) その他、施設代表医師又は試験分担医師が不適当と判断した被験者。

3.2.2. 設定根拠

- 1) コントロール不良な感染のある被験者の登録を避ける。
- 2) 安全性の評価に影響を与える明らかな因子として考えられる事例を除外する。
- 3) 新薬を含む化学療法によるウィルス性感染症の悪化を避ける。
- 4) 活動性重複癌はそれ自体またはこれに対する治療のため、安全性及び有効性の評価に影響を与える可能性がある。
- 5) 非臨床試験において生殖、発生に影響を及ぼすことが報告されている。
- 6) 安全性及び有効性の評価に影響を与える可能性がある。
- 7) 被験者毎の状態を考慮して、安全性を確保する。

4. 登録

4.1. 施設登録

- 1) 各施設は本プロトコルを施設の倫理委員会（機関審査委員会）に提出し、この研究計画実施の承認を得る。副次的評価項目中の 10) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」 11) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」ならびに遺伝子解析を目的とした残余検体の保存に関して施設での承認が得られない場合でも、施設登録は可能である。
- 2) 施設登録用紙（付表）に必要事項を記入し、倫理委員会の承認書の写しとともに FAX または PDF ファイルとして電子メールに添付して JALSG 事務局へ送付する。この時、副次的評価項目中の 10) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」 11) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」ならびに遺伝子解析を目的とした残余検体の中央保存についての承認の有無は、合わせて記載する
- 3) 倫理委員会の承認を JALSG 事務局で確認した後に、本研究参加の施設登録が完了し、インターネット上での登録が可能となる。

送付先：JALSG 金沢データセンター

金沢大学

〒920-1192 金沢市角間町

E-mail:dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

4.2. 登録の手順

- 1) 各施設は症例選択のバイアスを避けるため、該当症例を連続的に登録する。
- 2) 適格患者に対して十分な説明を行い、文書による同意が得られたら、寛解導入療法開始前に JALSG データセンター(金沢大学大学院医学系研究科)にインターネットを用いて登録する。
(<http://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/>)
- 3) 登録と同時にコンピューターにより自動的に登録番号および遺伝子検査番号を割り振り、付与された

遺伝子検査番号を以後の遺伝子変異解析の際の匿名化記号として用いる。

- 4) 登録と同時に施設名、登録番号、遺伝子検査番号が、電子メールにより登録施設および研究事務局に送られる。

4.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 登録時 Web 画面上で適格基準・除外基準の各項目の有無を選択することにより適格性を判定する。不適格例および未記入・不明項目のある症例は登録できない。
- 2) 寛解導入療法開始後の登録は許容されない。
- 3) 治療前の *PML-RARA* が陰性の症例は、*PML-RARA* による MRD の追跡が不可能であり、本試験の対象としない。染色体検査上や FISH 上の t(15;17)のみではなく、PCR 法で *PML-RARA* が検出された症例を適格とするが、登録時には *PML-RARA* は不明であってもかまわない。登録後、もし *PML-RARA* が陰性であることが判明した場合、速やかに事務局およびデータセンターに連絡し、不適格例として解析対象に含めない。
- 4) 初診から登録、治療開始まで可及的に 24 時間以内に行う。どうしてもこれ以上時間がかかりそうな場合、早期の出血死を予防する意味から ATRA を開始するが、研究事務局に相談して対応を仰ぐ。ただし、APL 分化症候群に注意する。特に、白血球数の多い例では本症候群に注意する。ATRA 投与後に原病の悪化や合併症、有害事象などで、登録できない症例があった場合には、臨床試験とは別に研究事務局に報告する。
- 5) APL では初診時から寛解導入期間中に特異な出血傾向が併発する。このため、濃厚血小板と FFP を十分量輸血し、DIC の治療を行なう。
- 6) データとして収集される患者識別番号に関しては、各病院で付与される患者 ID をデータとして提供できない施設においては（例えば、患者 ID を個人情報として取り扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など）、患者ごとに登録時に患者識別番号を付与して記入する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理する。
- 7) 誤登録、重複登録が判明した場合には可及的速やかに事務局とデータセンターに連絡すること。

5. 観察・検査・調査項目と実施時期

5.1. 主要な検査項目

5.1.1. 血液検査、骨髄検査、髄液検査の施行時期

- 1) 一般血球計算、血液化学、血液凝固 (PT, aPTT, fibrinogen, FDP, D-dimer, AT-III) : 随時
- 2) 骨髄像 : 寛解導入療法前、各地固め療法開始前、地固め最終コース終了後、維持療法2、4、8コース終了後、観察期間1年、2年、再発の疑われる時
- 3) 染色体 (骨髄) : 治療前、再発時。異常のある症例では、寛解中も適宜、追跡検査する。(次項特殊検査の詳細に説明)
- 4) 凝固線溶特殊マーカー : TAT、PIC、 α 2-PI、plasminogen、total PAI-1を測定する。保険診療として治療前と地固め療法 (C1) 開始前に施行する。(次項特殊検査の詳細に説明)
- 5) 細胞表面マーカー (骨髄) : 治療前と再発が疑われた場合など随時。保険診療として行う。(次の特殊検査の項目に説明)
- 6) *WT-1* mRNA 定量 (末梢血) : 治療前と地固め最終コース (C4) 終了後、寛解中も適宜、追跡検査する。

保険診療として行う。(次の特殊検査の項目と「項目 8」に説明)

- 7) *PML-RARA* キメラ遺伝子転写物定量：治療前と地固め療法終了後の維持療法開始前、維持療法 2、4、8 コース終了後、観察期 1 年、2 年後、再発時（「項目 8」に説明）
- 8) *FLT3/ITD* 変異検索（骨髄）：治療前と再発時（「項目 8」に説明）
- 9) 髄液検査：地固め第3コース(C3)後骨髄抑制からの回復時でMTX、Ara-C、PSL 髄注時に合わせて。
- 10) TAFI抗原、TAFI活性：血漿をSRLに提出し測定。保険適応外検査で治療前と地固め療法（C1）開始前に施行する。(次の特殊検査の項目に説明)
- 11) 細胞保存：治療前、再発時に各施設で保存する。(次項特殊検査の詳細に説明)
- 12) QOL 調査：寛解導入療法開始前後 1 週間、地固め療法開始前、地固め療法(C2)終了時、維持療法 4 コース終了時の 4 回施行

検査項目と 施行時期	保 険 適 応	治療前	地 固 C1 前	地 固 C2 前	地 固 C2 後	維持M2 後	維持M4 後	維持M8 後	観察1年 後	観察2年 後	再発時
骨髄像	内	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
染色体*	内	○									○
TAT PIC α2-PI、 plasminogen、 total PAI-1	内	○	○								
表面マーカー*	内	○									○
WT-1	内	○			○	<この間、来院時、適宜施行する>					○
髄液検査	内										○
<i>PML-RARA</i> *	外	◎			○	○	○	○	○	○	◎
<i>FLT3/ITD</i> *	外	◎									◎
TAFI	外	○	○								
細胞保存	施設	○									○
QOL調査		○	○		○		○				
寛解期末梢血 ^ψ (非寛解例は口腔スワブ)	外				○						

◎：残余検体は中央保存検体として利用される（但し、施設倫理委員会と患者の承諾があった場合に限り）

*：原則として骨髄、ドライタップ等で骨髄の採取が困難であり、APL細胞が末梢血に出現している場合は末梢血（必要量は後述）

ψ：副次的評価項目の 10)「ゲノム解析、エクソーム解析等によるAPL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」11)「ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」検索のために必要な正常細胞のDNA、RNA採取を寛解期末梢血にて行う。但し、施設倫理委員会と患者の承諾があった場合に限り。この時点の*PML-RARA*が陽性であった場合、口腔スワブを採取し正常細胞として使用する。詳細を「項目8」に示した。

5.1.2 特殊検査の詳細

1) 細胞表面マーカー（骨髄液専用容器（保存液入）に 0.5ml）

保険適応検査であり、検査施設は指定しない。参加施設の状況に応じて、自施設または任意の検査センターにおいて実施する。SRL にオーダーする場合は「LLA CD45 ゲーティング（JALSG APL212G）」の名目で依頼する。（本項目をオーダーする場合、施設により事前に SRL と契約する必要がある場合がある）

CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD13, CD33, CD34, CD11b, CD14, CD15, CD56,
CD117, HLA-DR (下線のマーカーは必ず含む)

芽球の比率が低い場合は blast gating 法を行うが、本法は APL では時として評価が困難であり、塗抹標本他の検査結果と合わせて評価する。自施設あるいは検査センターからの結果は、いずれもセントラルレビューを行うため、患者名、施設名、施設 ID 番号、年齢、性別、病棟名、主治医名など全ての個人情報情報を削除した上で、登録番号を付し、下記の施設に送付する。

結果送付先：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学医学部附属病院 輸血細胞治療部内 JALSG APL212 事務局 竹下明裕
TEL/FAX：053-435-2560、E-mail:jalapsc@hama-med.ac.jp (APL212 事務局)

(FAX は判定しにくいいため、郵送またはメール添付してください)

2) 染色体 (骨髓液専用容器 (保存液入) に0.5ml)

付加的染色体異常を考慮し、治療前と再発時の骨髓検査の際には染色体検査を施行する。染色体核型 (G-band または Q-band) 検査は各施設で通常の保険診療として、自施設または検査会社にて行う。染色体結果はセントラルレビューを行う。

- ① 報告書のコピーをセントラルレビュー委員会 (杏林大学保健学部臨床検査技術学科、下記) に送る。
- ② 施設内で検査を行っている場合、他の検査会社に提出している場合ともに、その検査結果をセントラルレビュー委員会 (下記) に郵送する。この際、患者名、施設名、施設 ID 番号、年齢、性別、病棟名、主治医名など全ての個人情報情報を削除した上で、登録番号を付す。

送付先：〒181-8612

東京都三鷹市下連雀 5 丁目 4 番 1 号
杏林大学保健学部臨床検査技術学科
滝 智彦先生

TEL: 0422-47-8000

(FAX は判定しにくいいため郵送としてください)

3) TAT、PIC、 α 2-PI、plasminogen、total PAI-1 (凝固専用スピッツ 3~5ml)

下記検査 (TAT、PIC、 α 2-PI、plasminogen、total PAI-1) に関しては、保険適応検査であり、検査施設は指定しない。治療前と地固め療法開始前に行う。前項にあげた一般凝固検査 (PT, aPTT, fibrinogen, FDP, D-dimer, AT-III)に加え、凝固線溶に関わるマーカーとして検査する。自施設または検査センターにて得られた結果は正常範囲とともに次項に示す施設 (浦野哲盟 先生 宛) に送付する。この際、患者名、施設名、ID 番号、年齢、性別、病棟名、主治医名など全ての個人情報情報を削除し、登録番号を付す。

凝固系活性化のマーカー: TAT (thrombin anti-thrombin III complex)

線溶系活性化のマーカー: PIC (α 2-plasmin inhibitor plasmin complex)

残存線溶能のマーカー: α 2-PI (alpha2-plasmin inhibitor; 略称 anti-plasmin α),
plasminogen,

4) TAFI 抗原、TAFI 活性等

血漿を使用して、TAFI 抗原、TAFI 活性等の凝固線溶因子を測定する。専用の凝固検査項目用スピッツ（SRL から供給：3.2%クエン酸ナトリウム真空採血管 1.8 ml）に血液を採血し、転倒混和を 5～6 回繰り返した後、速やかに遠心分離する。分離した血漿は必ず凍結し、専用の伝票とともに SRL に提出する。この際、個人情報情報を削除し、登録番号を付す。測定は以下の施設にて行う。保険適応外検査であり、患者および各施設に費用は発生せず、下記測定施設がそれを負担する。凝固線溶因子の継続的研究のための残余血漿の保存に関しては「項目 14」に示した。

測定施設：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学医学部 医生理学 浦野哲盟 先生

TEL/FAX：053-435-2247 /7020、E-mail: uranot@hama-med.ac.jp

5) 遺伝子検査

WT-1 mRNA 定量は現在 AML の治療のモニタリングとして広く行われている検査で、末梢血にて測定され、保険収載もされている。*PML-RARA* に比較すると APL 細胞への特異性には劣るが、治療指標としての利便性は優れており⁶⁶⁾、補助的検査として有用である。治療前に採血し、その後、地固め終了時、維持療法期、観察期の来院時に施行し、測定施設は限定しない。詳細は「項目 8」に示した。

PML-RARA 融合遺伝子転写物定量検査のスクリーニングと実施時期、FLT3/ITD 変異に関する遺伝子検査の詳細は「項目 8」に示した。

副次評価項目 10) 11)に該当する APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度、そして治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定の詳細は、別に「項目 8」に示した。さらに、これに関わる DNA と RNA の保存の詳細を「項目 14」に示した。

6) 細胞保存

治療前と再発時の白血病細胞を出来る限り保存する。Ficoll 液で分離した骨髓の白血病細胞を液体窒素中に DMSO 加浮遊細胞で保存、もしくはペレット状にして、-135℃以下もしくは液体窒素中で保存する。細胞数は 1×10^8 以上が望ましい。詳細を「項目 14」に示した。

7) QOL 調査

巻末の QOL 調査表に JALSG 登録番号を記載の上、80 円切手を貼った封筒とともに、被験者に手渡す。寛解導入療法開始前後 1 週間、地固め療法開始前、地固め療法(C2)終了時、維持療法 4 コース終了時の 4 回施行する。担当医は同時に Karnofsky Performance Scale（巻末）を観察し CRF に記載する。被験者は回答後、調査用紙を封筒に入れ、封をしたのち投函する。投函できない場合、被験者の承諾があれば、封がされた回答用紙を担当医が投函してもよい。

送付先：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学医学部看護学科 杉山琴美 先生

TEL&FAX：053-435-2808、E-mail: kotomi@hama-med.ac.jp

5.2. 観察・調査項目

5.2.1. 試験（寛解導入療法）開始前（Baseline）

本試験開始前に以下の項目について調査を行い、その結果を記録する。

- 1) 被験者の同意：文書同意取得日
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 一般所見（初回投与前7日以内に検査を実施）
P.S.、身長、体重、体表面積、体温、身体所見（出血の有無を含む）
- 4) 心電図（初回投与前14日以内に検査を実施）QTc、不整脈に有無をチェック
- 5) 臨床検査（初回投与前7日以内に検査を実施）
 - a) 血液学的検査
白血球数、白血球分画（白血球芽球）、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球比率
PT、APTT、FDP、fibrinogen、D-dimer、AT-III、TAT、PIC、 α 2-Pi、plasminogen、total PAI-1
 - b) 血液生化学検査
TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、Cr、CRP、UA
- 6) 初回投与前14日以内に行った合併症等に対して用いられた治療方法（コメント欄に記載）
- 7) 骨髄所見（初回投与前7日以内に検査・観察を実施）
- 8) *PML-RARA*融合遺伝子定量解析結果、染色体解析結果

5.2.2. 投与開始後

本試験中に以下の項目について検査を行い、その結果を症例報告書に記録する。また、寛解導入療法、地固め療法（各サイクル毎）、維持療法の各療法毎に有害事象の有無、有害事象が有る場合は本試験薬との因果関係及び因果関係無の場合はその理由を症例報告書に記録する。

- 1) 抗白血病薬の投与状況
投与日、投与量 (mg/m^2)、減量・中止の場合はその理由、その他変更事項
- 2) 一般所見
P.S.、体重、体温
- 3) 臨床検査
 - a) 血液学的検査
白血球数、白血球分画（前骨髄球を含む APL 細胞）、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球比率
PT、APTT、FDP、fibrinogen、D-dimer、anti-thrombin
 - b) 生化学検査
TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、Cr、CRP、UA
- 4) 有害事象（別項 7参照）
- 5) 併用療法の有無
- 6) 骨髄所見

5.2.3. 維持療法終了時

- 1) 個々の被験者の観察・検査・調査終了後に終了例又は中止例に分類を行い、その結果を症例報告書

に記録する。また、減量・中止例の場合は、その理由を症例報告書に記録する。

2) 抗腫瘍効果

有効性評価

- 3) 試験中止・終了後も予後の観察は継続される。予後の観察ができるように配慮し、転院等があった場合、JALSG事務局に報告する。

5.2.4. 観察期間中

治療終了後 2 年間を観察期間とし、その結果を症例報告書に記録する。観察期間中の *PML-RARA* の MRD 検査において、いずれかの時点で 1×10^2 コピー/ μg RNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行う。再検でも 1×10^2 コピー/ μg RNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的、分子生物学的あるいは髄外再発が確認された時点を再発として報告し、その後の治療は各施設の判断による。

生存・死亡の転帰に関する追跡調査を EFS の中央値が 5 年を超えることが確認されるまで実施することとする。また、有害事象が規定の最終観察・検査・調査時に消失又は試験開始前までの状態に回復していない場合は、その有害事象が消失又は試験開始前までの状態に回復するまで追跡調査を実施する。ただし、他の治療法に変更した場合は、他の治療法に変更する前までの追跡調査を行う。

1) 再発の有無

2) 生存・死亡の転帰

生存・死亡の確認、死亡の場合、死因、本治療法との因果関係

3) 試験終了・中止後の治療

治療開始日、治療方法

4) 有害事象（次項 7 参照）

5) 造血幹細胞移植施行の有無

実施日、移植施行時期、移植の種類、幹細胞源、HLA 一致度、前処置、移植後再発の有無と再発日、日本造血細胞移植学会一元管理番号

日本造血細胞移植学会登録データより、移植関連情報が提供されることに患者同意が得られている症例については、本試験で収集される移植関連情報のうち、日本造血細胞移植学会登録データより参照可能な項目について、一元管理番号による匿名化の上、日本造血細胞移植学会データセンターより情報の提供を受ける。（詳細は次項に示す）

5.3. 日本造血細胞移植学会への登録

- (1) 造血幹細胞移植が実施された場合、日本造血細胞移植学会 (<http://www.jshct.com/>) で行われている「造血細胞移植医療の全国調査」(<http://www.jshct.com/datacenter/>) につき、全国調査計画書に従い、移植症例登録を行う。
- (2) 日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植医療の全国調査」への登録に同意が得られた場合、日本造血細胞移植学会登録データより、本試験で収集される移植関連情報が提供されることについて、併せて説明・同意を得る。
- (3) 日本造血細胞移植学会登録データより、本試験で収集される移植関連情報が提供されることに患者同意が得られた場合には、一元管理番号および移植日を CRF に記載する。

6. 有効性と安全性の評価

6.1 患者の安全確保

6.1.1. 患者の安全性を確保するための基本的事項

本試験に使用されている寛解導入療法は既に本邦や欧米で行われている方法である。地固め療法に使用されるATO、維持療法に使用されるAm80は単剤として既に本邦で認可・市販されている。既に寛解導入療法が行われた難治性の白血病に使用され、その投与量も基準以内であり、新たな併用療法も組み込まないため、一定の安全性は担保されている。したがって、本治療中に生じた有害事象に対しては、医学的に必要な最善の処置を講ずるが、賠償責任は負わない。しかし、下記の点に留意し、試験を行う。

主治医または担当医師は、被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、被験者の安全性確保に努める。特に併発する凝固、線溶系の異常による出血には十分注意し、可及的迅速に、登録と治療を開始する。有害事象の発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、被験者の安全性確保に努めるとともに、その原因究明を行う。「報告義務のある有害事象」に記載する有害事象を漏れなく、かつ速やかに報告・集計することにより、本試験における被験者の安全性確保に努める。

6.1.2. 効果・安全性評価委員会

倫理的・科学的観点から、本試験において有効性、安全性の情報を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会（後述）を設置する。

6.2. 有効性に関して

APL212GとAPL97のデータを比較し、有効性に関係する項目として寛解率、EFS、OS等を通常の方法（寛解率はカイ二乗、その他はKaplan Meier法）で評価し、再発率に関してはcumulative incidence of relapse (CIR) にて評価する。本研究は第II相試験であり、前述したように次期プロトコールの礎となること、そして本研究自体の安全性の確保を鑑み、登録開始後3年の時点で中間解析を行う。各施設の倫理委員会を順次通過してから登録となるため、初年度は8例、2年目以降は17例/年で登録され、3年目で42例が登録されると予想される。地固め療法は約3ヶ月かかり、これが未終了の症例が4例、38例が当初の解析対象となると予想される。10%の脱落を加味すると、34例が解析対象となると予想される。その時点までに得られたデータを用いてEFS等を予測し、APL97の成績と比較する。その結果、明らかにAPL97の成績に劣る場合、効果安全性委員会において試験の継続の可否を検討する。

6.2.1. 評価項目

1) 抗腫瘍効果判定基準

JALSG の効果判定基準および Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia、Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet、Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet による⁵³⁻⁵⁶⁾。

a) 完全寛解(CR)

骨髓の芽球＋異常前骨髓球 5%以内、アウエル小体を有する芽球や前骨髓球なし。骨髓に正常赤

芽球系・顆粒球系・巨核球を認める。末梢血に芽球および異常前骨髄球なし。好中球 1,000/ μ l 以上、血小板 100,000/ μ l 以上、髄外白血病なし、これらが最低 4 週間持続すること。ただし次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよいが、4 週間以内に骨髄の芽球＋異常前骨髄球が 5%以上になるかまたは末梢血に芽球が出現する場合は完全寛解としない。

CR 判定日は好中球数>1,000/ μ l、血小板数>10 万/ μ l が確認された後に行われた最初の骨髄穿刺の結果で上述の寛解基準が確認された日とする。

寛解導入療法およびそれに引き続く地固め第1コース施行にても、前述の基準に到達しない場合、非寛解とする。非寛解が確認された日をイベントとする。

b) 血液学的寛解

骨髄・末梢血所見共に上記完全寛解基準を満たすも、髄外白血病が存在する。

c) 分子生物学的寛解

RQ-PCRによる *PML-RARA* mRNA解析において 1×10^2 コピー/ μ g RNA未満になった場合、分子生物学的寛解に到達したと判断する。地固め療法後に分子生物学的寛解に到達した場合は維持療法を開始する。

d) 血液学的再発

骨髄の骨髄芽球＋異常前骨髄球 5%以上、ないしは、末梢血に芽球、異常前骨髄球出現。末梢血に芽球、異常前骨髄球出現がなく、骨髄中の骨髄芽球＋異常前骨髄球が 5~20%の場合は少なくとも 1 週間後に骨髄を再検し、再発と骨髄回復期 (bone marrow regeneration) との鑑別を行う。この場合、再発日としては、骨髄芽球＋異常前骨髄球が 5%以上認められた初回検査の日とする。

e) 分子生物学的再発

地固め療法終了時の RQ-PCR による *PML-RARA* mRNA 解析 (MRD) 検査において、分子生物学的寛解に到達後、維持療法期間、観察期間中 MRD 検査において、いずれかの時点で 1×10^2 コピー/ μ g RNA 以上となった場合、1 か月後に再検し、再検でも 1×10^2 コピー/ μ gRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。この場合 1 回目の陽性が確認された時期を分子生物学的再発日とする。地固め療法終了時の MRD が陽性であった場合、これを非寛解とする。

f) 髄外再発

血液学的寛解中の髄外白血病のみの再発。

g) Treatment failure

Resistant disease

CR に導入できない事例。最初の治療終了から 7 日間以上生存している症例を対象とし、骨髄 (骨髄の骨髄芽球＋異常前骨髄球 5%以上) および末梢血に白血病細胞が残存している場合。

Death in aplasia

最初の治療終了から 7 日間以内に白血病細胞が消失しているにもかかわらず、骨髄低形成による死亡が認められた場合。

Death from indeterminate cause

最初の治療期間中または終了から 7 日間以内の死亡、または 7 日以降に死亡した症例で、末梢血では芽球が認められないことは確認されているものの、骨髄の評価がされていない場合。

2) 効果期間基準

a) Event free survival: EFS

本研究への登録日から寛解導入失敗と判断された日まで、あるいは血液学的、分子生物学的そして髄外再発と診断された日、もしくはあらゆる原因による死亡日までの生存期間。近接した観察期間中、上述の再発と死亡が確認できない場合は最後に無再発生存が確認できた日で **cancel** する。

b) Overall survival: OS

本研究への登録日からあらゆる原因による死亡までの期間。近接した観察期間中、死亡が確認できない場合は最後に生存が確認できた日で **cancel** する。

c) Disease free survival: DFS

CR に到達した後、再発とあらゆる原因による死亡を **event** とみなした生存期間。完全寛解日を起点とする。近接した観察期間中、再発と死亡が確認できない場合は最後にこれらが確認できた日で **cancel** する。再発は分子生物学的再発、血液学的再発、髄外再発を含む。

d) Cumulative incidence of relapse: CIR

CR への到達例にて解析。寛解導入と診断された日より再発が診断された日までの期間。再発が確認できない場合は最後に寛解状態が確認できた日を **cancel** する。その他の原因による死亡は **competing cause of failure** とする。再発は分子生物学的再発、血液学的再発、髄外再発を含む。

6.3. 有害事象に関して

治療開始後30日以内のすべての死亡、予期しえない **grade 4** 以上の重篤な有害事象(AE)や薬物有害反応(ADR)が認められた場合は、施設責任医師は、適切な処置を講ずると共に、急送報告として3日以内に、JALSG事務局を経由し、研究事務局に連絡する。試験継続に関わる諮問が必要な場合、研究責任者は効果安全性評価委員会に連絡する。効果安全性評価委員は、因果関係を調査、分析し、本研究の続行を協議する。

予期しない **grade 3** のAEやADR、既知のAEやADRの頻度が上昇した場合、プロトコール治療と因果関係の否定できない治療開始後31日以降の死亡、既知の **grade 4** の非血液毒性、永続的、顕著な障害や機能不全(二次癌、二次性MDS)、先天異常の発現に関しては発生から2週間以内にJALSG事務局に報告する。

なお、当初登録症例の約20%にあたる12例に関しては、地固め療法が終了した時点で、上述の有害事象を委員長の責任で全例調査し、可及的早期にまとめ、小委員会にて検討する。試験継続に関わる諮問が必要な場合、効果安全性委員会に報告する。この間、症例登録は中断しない。12例中、地固め療法において3例以上の死亡例が確認された場合、本試験を一旦中止し、小委員会で試験の続行の可否を検討する。特に本試験より導入されたATOに関しては安全性を勘案し、以下の試験一時中止基準を設けた。

ATOの使用成績中間解析結果によると、**grade3** 以上の非血液毒性は、寛解導入療法中ではQT延長が19.0% (52/274例)、肝機能障害が8.0% (22/274例)認められ、寛解後療法中ではそれぞれ6.4% (17/268例)、0.4% (1/269例)認められた。本試験では、地固め療法中に最初に使用されるため、寛解導入療法中の過去データの頻度を比較対象として、Fisherの検定により、これを有意に上回る頻度の有害事象が認められた場合、つまり、12例中、QT延長(QTc>500 msec)が5例以上、肝機能障害が4例以上の有害事象が認められた場合、本試験を一旦中止し、効果安全性委員会で試験の続行の可否を検討する。

さらに、登録開始後3年の時点で中間解析を行う。前述(6.2.有効性に関して)したように、この時点で34例が解析対象となると予想され、地固め療法中の死亡について検討する。APL97では地固め療法中の死亡は244例中10例に認められたが、APL212Gの地固め療法中の死亡が有意にこれを上回った場合(2例)、本試験を一旦中止し、効果安全性委員会で試験の続行の可否を検討する。

6.3.1. 評価項目

- 1) 本試験におけるGrade 別副作用発現例数、発現頻度及び Grade3 以上の副作用発現頻度。
- 2) 項目は、巻末添付資料の「JCOG2011年版 (NCI-CTC ver 4.0, 2009) の副作用判定基準」の抜粋の一覧表を参照。

6.3.2. 設定根拠

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（Ⅲ. 第Ⅱ相試験）」を参考に設定した。

6.3.3. 有害事象とは

有害事象とは、試験薬の投与中もしくは投与後に被験者に生じた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該試験薬との因果関係は問わない。

1) 副作用

因果関係分類 ①関連なし、②おそらく関連なし を除く有害事象を副作用とする。

2) 安全性評価基準

安全性評価は、Grade (0-4) の記載は「JCOG2011 年版 (NCI-CTC ver.4.0, 2009) の副作用判定基準」に従い評価し、重症度を Grade0～4 に分類する。なお臨床検査値の異常の有無は、施設基準値に従って行う。

3) 因果関係分類

有害事象と本治療法との因果関係は、以下の 5 段階に分類する。

因果関係

- ①関連なし
- ②おそらく関連なし
- ③関連あるかもしれない
- ④おそらく関連あり
- ⑤明らかに関連あり

このうち、③関連あるかもしれない、④おそらく関連あり、⑤明らかに関連あり、は副作用として取り扱う。

6.3.4. 安全性評価指標に関する評価、記録の方法及び実施時期

施設責任医師又は試験分担医師は、各コースにおいて認められた有害事象の重症度分類及び因果関係分類を行い、その結果を症例調査票に記入する。

有害事象の記載

a) 自他覚症状

有害事象の内容、処置の有無、発現日、最大 grade、消失／継続確認日、因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

b) 臨床検査値

異常値又は異常変動の有無、処置の有無、発現日、最大 grade、消失／継続確認日、因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

6.4 有害事象の報告

- 1) JALSG 有害事象報告取り扱いに従い、“重篤な有害事象”または“予期されない Grade 4 の有害事象”が生じた場合、施設代表医師又は試験分担医師は JALSG 事務局へ報告する。
- 2) JALSG 事務局はこれを研究代表者に転送する。
- 3) 研究代表者は報告書の内容を検討して対応を決定するが、必要があれば JALSG APL212 委員会、JALSG 代表・副代表と協議するものとする。協議の結果は各施設に報告される。
- 4) “重篤な有害事象”または“予期されない Grade 4 の有害事象”が確認された場合は、研究代表者より JALSG データセンターを通じ、JALSG APL212 委員長、JALSG 代表・副代表へ速やかに連絡される。
- 5) APL212 委員長は、上記の有害事象に関して委員会にはかり、対応を決定する。

6.4.1. 重篤な有害事象の定義

本試験実施中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを重篤な有害事象と定義する。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの

6.4.2. 予期されない有害事象の定義

「8. 予期される有害反応」に記載された有害事象、および本試験プロトコルに記載された薬剤の添付文書に記載された有害事象以外の有害事象、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを予期されない有害事象と定義する。

6.4.3. 予期されない重篤有害事象の定義

「6.4.2. 予期されない有害反応の定義」に記載された有害事象のうち、「6.4.1 重篤な有害事象の定義」に該当するもの。

6.4.4. 報告義務のある有害事象

(1) 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- ① 治療中及び治療終了日から 30 日以内に発生したすべての死亡
- ② 予期されない Grade 4 の有害事象

(2) 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象とする。

- ① 明らかな原病死を除く、治療終了日から 31 日以降の死亡
- ② 予期される Grade 4 の非血液毒性(CTCAE ver.3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
- ③ 永続的または顕著な障害や機能不全（二次癌を含む）
- ④ 後世代における先天性疾病又は異常

(3) 報告手順

① 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、施設代表医師又は試験分担医師は発生から 72 時間以内に「有害事象急送一次報告書」に所定事項を記入し、JALSG 事務局に報告する。

さらに、発生から 7 日以内に「有害事象報告書」に所定事項を記入し、データセンターに報告する。

② 通常報告

通常報告の対象となる有害事象が発生した場合は、施設代表医師又は試験分担医師は発生から 15 日以内に「有害事象報告書」に所定事項を記入し、JALSG 事務局に報告する。

6.4.5. 各参加医療機関の長への報告

- 人を対象とする医学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省：平成 26 年 12 月 22 日告示）に基づき、“予期されない重篤有害事象”が発生した場合は、研究代表者、有害事象発生施設の代表医師、および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）に報告しなければならない。ただし、研究実施責任者、有害事象発生施設以外の施設において、それぞれの医療機関独自の報告規定が有る場合には、その規定に従って各施設代表医師の責任において適切に行うこと。
- 有害事象発生施設の代表医師および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）から“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果などを受けた場合には、研究代表者に速やかにその内容を報告する。その際には、「厚生労働大臣への報告」に記載する厚生労働大臣への報告について、各施設独自に提出を行うか、研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出を行うかについて、各施設の方針を銘記すること。

6.4.6. 厚生労働大臣への報告

- 人を対象とする医学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省：平成 26 年 12 月 22 日告示）に基づき、“予期されない重篤有害事象”が発生した場合は、研究代表者は所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に報告する。
- 厚生労働大臣への報告を研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出することに決定した施設については、各施設での“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果を研究代表者が取りまとめ、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に連名として報告する。

6.4.7. その他の報告

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設代表者の責任において適切に行うこと。

7. APL 212G 治療計画

7.1. 治療計画の概要

- 1) 65歳以上の成人で *PML-RARA* が確認された初発 APL 症例に対し、初診時白血球数および APL 細胞数により、4群に層別化した寛解導入療法を行う。この方法は APL97、APL204 で実績があり、また、A群、B群、C群で、途中 APL 細胞 $\geq 1,000/\mu\text{l}$ の症例に対し IDA が追加される。登録後のあらゆる原因による死亡、寛解導入不能はイベントとする。
- 2) 地固め療法では ATO 0.15 mg/kg (5日間/週, 5週間) の2コースを行う。C2後の骨髓回復時に、Ara-CとMTXの髄注(IT)を施行する。地固め療法中のあらゆる原因による死亡、再発はイベントとする。地固め療法第2コース(C2) 終了時の *PML-RARA* のMRDが陽性であった場合、イベントとし、プロトコール治療中止とする。ただし、観察は続ける。
- 3) 維持療法では、地固め療法終了時の *PML-RARA* に関するRQ-PCRによるMRD測定で 1×10^2 コピー/ μg RNA未滿の症例を対象に、Am80による維持療法を施行する。血液学的および分子生物学的再発、死亡をイベントとするEFSを主要評価項目とする。これらのイベントが認められた場合プロトコール治療中止とする。ただし、観察は続ける。 *PML-RARA* によるMRD検査ポイントで 1×10^2 コピー/ μg RNA以上となり、1か月後の再検でも 1×10^2 コピー/ μg RNA以上となった場合、分子生物学的再発とする。この際、先の陽性時点を分子生物学的再発日とする。
- 4) 観察期間での血液学的、分子生物学的あるいは髄外再発を報告する。*PML-RARA* 融合遺伝子産物の検査ポイントで 1×10^2 コピー/ μg RNA以上となり、1か月後の再検でも 1×10^2 コピー/ μg RNA以上となった場合、分子生物学的再発とする。
- 5) 再発後の治療に関しては、造血幹細胞移植の実施も含め、規定を定めない。

7.2. 寛解導入療法

治療前の末梢血白血球数および APL 細胞数により以下の A 群、B 群、C 群で治療を開始し、途中 APL 細胞が増加した場合は D 群の追加治療を行う。ATRA は CR 後も地固め第 1 コース開始前日まで連日経口投与とし、最長 60 日まで投与する。

7.2.1. 寛解導入療法の実際

A 群) WBC $< 3,000/\mu\text{l}$ かつ APL 細胞 (芽球+前骨髓球) $< 1,000/\mu\text{l}$ の場合

ATRA 45 mg/m² 分 3 po

B 群) $3,000 \leq \text{WBC} < 10,000/\mu\text{l}$ あるいは APL 細胞(芽球+前骨髓球) $\geq 1,000/\mu\text{l}$ の場合

			day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA	45 mg/m ²	分 3 po		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IDA	8 mg/m ²	30min iv		↓	↓										

C 群) WBC \geq 10,000 / μ l の場合

				day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ATRA	45 mg/m ²	分 3	po		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IDA	8 mg/m ²	30min	iv		↓	↓	↓									

D 群) A、B、C 群において、途中 APL 細胞（芽球＋前骨髄球） \geq 1,000 / μ l の場合

A 群

				day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 \geq 1,000 / μ lの日より)											
IDA	8 mg/m ²	30min	iv		↓	↓	↓				

B 群

				day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 \geq 1,000 / μ lの日より)											
IDA	8 mg/m ²	30min	iv		↓						

C 群

				day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 \geq 1,000 / μ lの日より)											
IDA	8 mg/m ²	30min	iv		↓						

7.2.2. 補足説明

- 1) WBC<3,000/ μ lかつAPL細胞<1,000 / μ lのときのみATRA単独（A群）治療を行う。WBCが3,000 / μ l以上10,000 / μ l未満あるいはAPL細胞 \geq 1,000 / μ lのときIDAを併用する（B群）。WBCが10,000 / μ l 以上の場合、IDAを併用する（C群）。B群に関しては、WBC 3,000 / μ l 未満でもAPL細胞 \geq 1,000 / μ l の場合、当初よりIDAを併用する。
- 2) A群でのATRA単独療法では、WBC増多を来すことがしばしばあり、WBC数およびAPL細胞数の推移に注意する。APL97試験全体では、治療開始時A群の約半数が、D群に移行している。また、B群、C群においても白血球数の増加が認められることがあり注意する。特に治療開始後、2週間の時期には頻回に白血球分画を検査して、APL細胞の増多の有無を判定し、途中でAPL細胞 \geq 1,000 / μ l の場合、可及的当日よりIDAを追加する（D群）。判断に迷う場合はIDAを追加する。
- 3) 骨髄検査は導入療法開始後、分化傾向、造血能の回復を注意深く観察しながら、好中球>1,000 / μ l、または血小板>100,000 / μ l に回復した時点で実施する。CRの判定に際し、骨髄の異常細胞の判定が困難と思われる症例においてはATRA療法を続行し、十分な末梢血液所見の回復を待って再度効果判定を行う。
- 4) ATRAは地固め第1コース開始前日まで連日続行する。途中、白血球数50,000 / μ l 以上まで増加した場合には一時休薬し、白血球数の減少を待って再開する。可能であればATRAは続行する。治療開始後60日でCRに達しない症例は施設判断にて治療を行う。寛解到達が不明確の場合、地固め1コース(ATO)で寛解導入療法を行なう。ATO後もCRに到達しない例は非寛解とする。ただし、経過観察は続ける。非寛解例と判定した日をイベントとする。
- 5) APL分化症候群の併発時には、直ちにATRAを休薬し、酸素投与、mPSLパルス療法またはdexamethasone

の投与を行なう。APL分化症候群の中には白血球増加を伴わない場合もあるので注意する。ATRA療法施行中は、発熱、体重増加、頻呼吸や呼吸困難感などの早期の呼吸不全の症状、肺の浸潤影、胸水や心嚢水の貯留、血圧低下、腎機能障害、等の所見に注意する。SpO₂のモニタリングを定期的に行なうことが望ましい。ATRAの再開は、APL分化症候群の終息を待って、投与量を初回の75%量から開始する等、慎重に再開する。その他、ATRAの有害事象と報告されている皮膚炎、口唇の乾燥、胃腸障害、高トリグリセライド血症、骨痛、肝機能障害等は、適切な対症療法を施行ながら、原則的にATRAを続行する。

- 6) 寛解導入療法の成否はDIC等による出血の回避にかかっており、次項の指針を参考に十分に対応する。
- 7) 白血球数減少期にdocumented infectionの併発や高熱が持続する症例で、骨髄中のAPL細胞が15%以下であれば、G-CSFの投与を考える。血小板数が十分あれば皮下注でもよいが、DICのある場合や血小板数が少ない場合は点滴静注で投与する。好中球数が1,000/ μ l以上に増加し、感染症が収束した場合はG-CSFを中止する。APL細胞はG-CSFに反応し増殖することもあり、安易な投与はひかえ、投与期間も最小限とする。
- 8) IDAを併用した場合、口腔粘膜障害などの粘膜症状が発現する可能性がある。予防策として、通常のがいに加え、アロプリノール含嗽や粘膜保護剤を併用してもよい。骨髄抑制も遷延する可能性が高いため感染症への対策を十分に施行する。化学療法併用時には5HT₃受容体拮抗阻害薬等の制吐剤を十分使用する。
- 9) 解熱鎮痛剤の第一選択として、アセトアミノフェンの内服を行い、原則として、坐薬型の薬剤の使用は行わない。輸血に関しては「輸血に関する指針、血液製剤使用に関する指針」（最新版）を参考にする。好中球数が1,000/ μ l以下で38℃以上の発熱を認めた場合は、静脈血液培養や画像検査を行うなど、起病菌の同定や感染巣の発見に努めるとともに、緑膿菌などのグラム陰性桿菌をカバーするよう抗菌化学療法を開始する、さらに、抗真菌剤の併用も考慮する。高齢者では若年者に比較して発熱等の感染症症状が出現しにくい傾向があり、感染症を疑った場合、早期の診断と治療に努める。
- 10) 細菌・真菌感染予防としての抗菌薬投与に関しては以下を参考にする。
 - 抗菌薬の予防投与は、患者病態、施設環境などを考慮した上で、各施設の判断で行う。
 - 細菌感染予防としてはキノロン系薬剤、真菌感染予防としてはアゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール）の使用を考慮する。
 - 結核の既往がある場合には抗結核薬の予防投与を必要に応じて考慮する。
 - 抗菌薬の予防投与に際しては耐性菌の存在・出現に注意する。
- 11) CR判定日は、好中球数>1,000/ μ lまたは血小板数>10万/ μ lが確認された後に施行された最初の骨髄穿刺の結果で上記の寛解基準が確認された日とする。血球回復が遷延する場合にも骨髄穿刺を行う。

7.3. 地固め療法

7.3.1. 地固め療法の実際

C1) 地固め第1コース(ATO)

		day	1	2	3	4	5	6	7	8
ATO	0.15 mg/kg	2h div	↓	↓	↓	↓	↓		↓	
	(開始前骨髄検査)									

1週間（7日間）に5日間、これを5週間施行する。

C2) 地固め第2コース(ATO)

	day	1	2	3	4	5	6	7	8
ATO 0.15 mg/kg 2h div		↓	↓	↓	↓	↓		↓	
(開始前骨髄検査)									

1 週間 (7 日間) に 5 日間、これを 5 週間施行する。

骨髄抑制から回復後、IT (MTX 15 mg/b, Ara-C 40 mg/b, PSL 10 mg/b)を行う。

7.3.2. 補足説明

- 1) 地固め療法は原則的に好中球1,500/ μ l、白血球3,000/ μ l、血小板10万/ μ l以上となったら開始する。
- 2) 化学療法3コースからなるAPL97では地固め療法中に感染症を原因とするchemotherapy deathをC2で4/258 (1.6%)、C3で6/250 (2.4%) 認めた。本プロトコルの地固め療法はAPL97に比較して骨髄抑制は軽度であると思われる。しかしながら、各地固め療法の開始時には補助療法の項に従い、腸内・気道内殺菌を適宜行ない、必要であれば、laminar air-flow下に患者を収容して治療する。地固め療法の開始に当たっては、寛解導入療法のATRA療法施行中から、感染巣の有無のチェックを行い、感染予防内服などの対策を始める。
- 3) ATO の使用にあたっては、ATO の薬剤使用基準、廃棄基準を施設が満たしていることを薬剤部に確認しておく。ATO 投与前には必ず心電図をとり、重篤な不整脈や 500ms 以上の QTc の延長が認められる場合、ATO の投与は行わない。治療中 500ms 以上の QTc の延長を認めた場合、QTc の回復を待つ可能な限り ATO を再開する。ATO 投与により、高度の QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を合併することがある。QT 延長は torsade de pointes (TdP)タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあり、時として致命的となる。重症不整脈の既往、うっ血性心不全に加えて、QT 延長を起こす薬剤 (H2 ブロッカー、マクロライド系の抗生剤の一部など) やカリウム排泄型利尿薬の投与、低カリウム血症、低マグネシウム血症が存在する場合は注意する。該当する併用薬は投与を中止あるいは変更し電解質の補正などを行う。

通常、ATO として 0.15mg/kg を 5%ブドウ糖液 250mL に混合して、2 時間かけて 1 日 1 回、週 5 日、5 週間、静脈内投与する。トリセノックス投与時にフィルターを使用する必要はなく、中心静脈カテーテルを新たに留置する必要はない。末梢ルートからの投与も可能であるが、まれに血管痛が出現する。急性血管反応 (潮紅・頻脈・浮動性めまい・立ちくらみ) が出現した場合は、点滴速度を下げ、投与時間を延長する。高度な症状が認められた場合は、消失するまで投与を一旦中止し、投与再開時は投与時間を延長する。また、適切な補液投与をする。制吐剤は必須ではないが、症例によっては前 (予防) 投与する。感染症を合併している場合には、抗生剤などの治療を併用する。

- 4) 肝障害が認められた症例ではASTおよびALTが200IU/l未満の場合は治療を継続する。ASTおよびALTが200IU/l以上の場合は補助療法により200IU/l未満に回復した時点で次の治療を開始する。C1のATOにて重篤な不整脈、重篤な肝機能障害などが出現し、C2のATOの投与が重篤な有害事象を惹起する可能性があるとは判断される場合、C2をスキップする。この場合、報告書には理由を明記する。上記の理由によるC2のスキップは治療中止とはならない。成人APLを対象にしたIntergroup study C9710ではATO使用群219例中196例(89%)に1コース以上のATO療法が行われ、175例(80%)が2コースのATO療法を完遂した。21例(9%)ではATOは1コースであった。
- 5) 地固め第2コース(C2)のATO終了後、血小板が 10×10^4 / μ l以上に回復次第、MTX (15 mg/body) +Ara-C (40 mg/body) +PSL (10 mg/body)の髄腔内注入(IT)を行なう。ウィルス、細菌、真菌による髄膜炎、あるいは

は重篤な全身感染症を合併している場合、これが治癒するまでITは行わない。

7.3.2. 地固め療法後の MRD 検査と結果報告そして維持療法の開始

地固め療法第2コース終了後、好中球、血小板数が回復した時点で骨髄穿刺を施行し、完全寛解を確認し、*PML-RARA* 融合遺伝子産物に関し MRD 測定を行う。 1×10^2 コピー/ μgRNA 未満の症例に関して、その結果をインターネットで報告するとともに、維持療法を開始する。*PML-RARA* 融合遺伝子産物陽性例に関してはプロトコル治療を中止する。ただし予後の観察は続ける。

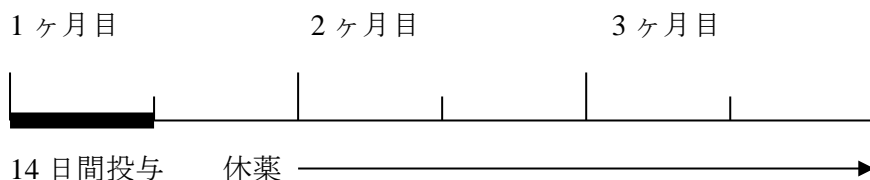
7.4. 維持療法

維持療法は、地固め療法終了後の *PML-RARA* 融合遺伝子産物に関する RQ-PCR による MRD 測定で 1×10^2 コピー/ μgRNA 未満の症例を対象に、Am80 による維持療法を開始する。Am80 は 14 日間経口投与し、以後 14 日間と 2 ヶ月間休薬する。この 3 ヶ月間を 1 コースとする。したがって Am80 は 3 ヶ月毎に 14 日間ずつ投与することになる。これを 2 年間継続し、総計 8 コース投与する。

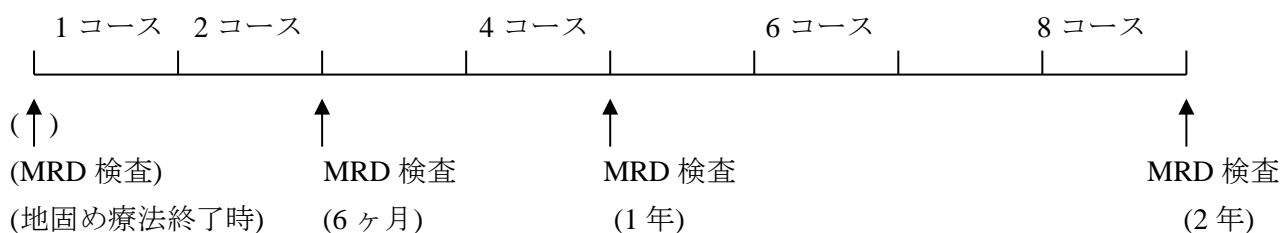
7.4.1. 維持療法の実際

Am80 療法			1 ヶ月目		2 ヶ月目	3 ヶ月目
			day 1 ~ 14		15 ~ 28	
Am80	6 mg/m ²	分 2 p.o.	↓ ~ ↓	休 薬	休 薬	休 薬

1 コース (3 ヶ月間) のスケジュール



全 8 コース (2 年間) のスケジュール



7.4.2. 補足説明

- 維持療法期間中は、骨髄の *PML-RARA* 融合遺伝子に関して RQ-PCR 法による MRD の定量検査を、2 コース終了後、4 コース終了後、8 コース終了後の計 3 回実施する。骨髄採取が不可能であった場合は、末梢血で行う。
- MRD の RQ-PCR によるコピー数の臨床的意義に関しては明らかにされていない点があるが、European LeukemiaNet でも紹介されている他、欧州の共同研究の多くが採用している。維持療法期間以降の MRD

検査において、いずれかの時点で 1×10^2 コピー/ μgRNA 以上となった場合、1か月後に再検し、再検でも 1×10^2 コピー/ μgRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的、分子生物学的あるいは髄外再発が確認された時点で、本プロトコールの治療を中止(primary endpoint)とし、その後の治療は各施設の判断にゆだねる。ただし観察は続行する。

- 3) 肝障害が認められた症例ではASTおよびALTが200IU/l未満の場合は治療を継続する。ASTおよびALTが200IU/l以上の場合は補助療法により200IU/l未満に回復した時点で治療を再開する。
- 4) 維持療法でのAm80によるAPL分化症候群や凝固異常の併発は稀であるが注意する。Am80は、レチノイン酸受容体 γ に親和性が乏しく、皮膚粘膜障害などの副作用がATRAに比し軽いことが推測されるが、症例数の集積も少なく、また2年間の維持療法における成績は発表されていない。2012年1月時点におけるAPL204の有害事象報告から、Am80の有害事象作用は軽度と思われるが、2年間の長期投与であるので注意する。有害事象として、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、白血球増多症、肝障害、APL分化症候群、皮膚炎、頭痛、骨痛、消化管症状、乾皮症、口唇炎などが考えられる。また、APL204試験期間中に凝固障害が疑われる1例があり、Am80投与中、凝固線溶マーカーのスクリーニング検査を行う。Grade 3以上の有害事象発現時は主治医の判断で休薬等の処置を行う。

7.5. 補助療法

- 1) APLでは、凝固、線溶系の異常を高頻度に併発していることが考えられ、十分な血小板やFFPの補充とDICの治療を行う。初診時から寛解導入療法中は、重篤な出血傾向を伴うため、特に注意する。輸血前には遡及調査用検体を採血保存し、輸血が終了し、2ヶ月を経過した時点で、「輸血ガイドライン」（最新版）に準拠し、輸血後感染症の検査（保険適応）を実施する。
- 2) 抗生物質の定期投与や、また、全身栄養状態を良好に保つため、中心静脈からの高カロリー輸液を考慮するが、DICを併発している場合は無理に行わない。
- 3) 感染症に対しては、感染巣の検索を行いながら十分量の抗生物質を投与する。抗細菌性抗生物質が無効の場合には、抗真菌剤の全身投与を早期より開始する。
- 4) 好中球減少時には、可及的にlaminar air-flow下に患者を収容して治療する。
- 5) 抗菌剤、抗真菌剤の予防内服や含嗽、吸入療法は、各施設の判断により行う。
- 6) 口腔粘膜・食道粘膜真菌症の発症予防のため、抗真菌剤を服用する。しかし、他の薬剤との相互作用（特に作用増強）に注意する。
- 7) 肛門周囲膿瘍の発症予防のため、坐薬型の解熱剤等は避け、肛門洗浄型のトイレが推奨される。
- 8) 結核の既往歴を有する患者には、INH（イソニアジド）の予防投与を考慮する。

7.6. APL 治療時の DIC による出血予防

1) DIC の評価

寛解導入療法開始後、DIC が鎮静化するまでの間は可能な限り連日 DIC スコアを評価する。DIC スコアは以下に示す厚生労働省 DIC 診断基準を用いる。初診時は下に述べる項目の結果が明らかでない場合があるので、DIC スコア 3 点の場合を DIC として扱う。

点数	0	1	2	3
基礎疾患 ¹	なし	あり		
臓器症状 ²	なし	あり		
FDP($\mu\text{g/mL}$) ³	<10	$10 \leq <20$	$20 \leq <40$	$40 \leq$
Fibrinogen(mg/dL)	>150	$150 \geq >100$	$100 \geq$	
PT 比	<1.25	$1.25 \leq <1.67$	$1.67 \leq$	

¹寛解導入時は1点である。(参考：非寛解例は全例1点である)

²下記のうち1項目以上該当する場合は1点とする。

肺： $\text{SpO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$ 、X-p で ARDS の所見

心臓（循環）：収縮期血圧 $\leq 90 \text{ mmHg}$ 、ショック症状あり

腎臓： $\text{BUN} \geq 30 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{Cre} \geq 2.4 \text{ mg/dL}$

肝臓： $\text{T-Bil} \geq 3.0 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{GOT or GPT} \geq 100 \text{ IU/L}$

消化管：吐下血、潰瘍の確認

脳：意識障害

³FDP-E を測定した症例では換算式を用いる（ $\text{FDP} = (\text{FDP-E} + 21) / 22.3$ ）。

判定

1) 4点以上：DIC 3点：DIC 疑 2点以下：DIC の可能性少

2) DIC 疑の患者で次の補助項目を2つ以上満たせばDICと診断する。

(1) 可溶性フィブリンモノマー（SFM）陽性、(2) D-dimer 高値、(3) TAT 高値、(4) PIC 高値、(5) 病態の進展にともなう得点の増加、(6) 抗凝固療法による改善

2) 凝固検査項目（治療前、治療中そして治療後）

PT (PT 比)、APTT、Fibrinogen、FDP（もしくはFDP-E）、D-dimer、ATIII、TAT、PIC、 $\alpha 2\text{-PI}$ 、plasminogen, total PAI-1

3) 治療の層別化

臨床症状のリスクに応じて症例を3群に層別化し、high risk 例は level 1、intermediate risk 例は level 2、low risk 例は level 3 の以下に述べる指針に沿って治療を行う。

high risk (level 1)

化学療法開始 or 追加例（化学療法初日から7日間）

APL 分化症候群発症例（APL 分化症候群が鎮静化するまでの間）

肺炎など重症感染症合併例

重篤出血合併例

重篤な臓器障害合併例

十分な治療を行っているにもかかわらずDICスコアが上昇する例

intermediate risk (level 2)

DIC 合併例のうち上記に該当する症例を除く

low risk (level 3)

DIC 非合併例

4) 治療

① 血小板

Level 1: 5 万以上を維持する

Level 2: 3 万以上を維持する

Level 3: 2 万以上を維持する

連日の血小板輸血にもかかわらず規定の血小板数を維持することができない場合でも、可能な限り連日 PC を投与する。

② フィブリノーゲン

Level 1: 150 mg/dL 以上を維持する

Level 2: 100 mg/dL 以上を維持する

Level 3: 値は規定しないが、症例に応じて対応する

③ アンチトロンビン

Level 1: AT 活性 70% 以上を維持する

Level 2: AT 活性 70% 以上を維持する

Level 3: 補充は行わない

④ 抗凝固療法

Level 1: 抗凝固療法を行う

Level 2: 抗凝固療法を行う

Level 3: 抗凝固療法は行わない

抗凝固療法は以下のいずれかの薬剤を用いる。DIC が消失すれば投与量を漸減し、DIC スコアの上昇がないことが確認できれば投与を終了する。中止もしくは減量後に DIC スコアの上昇が認められた場合は薬剤を再開あるいは増量する。

薬剤	推奨投与量	投与方法	備考
低分子ヘパリン	75 IU/kg/day	24 時間持続	重篤出血例は使用注意
メシル酸ガベキサート	39 mg/kg/day	24 時間持続	単独ルートから投与
メシル酸ナファモスタット	4.8 mg/kg/day	24 時間持続	単独ルートから投与
ダナパロイドナトリウム	1250 anti-XaF U/day	1 日 2 回	単独ルートから投与
トロンボモジュリン	380 U/kg	1 日 1 回	単独ルートから投与

⑤ 抗線溶療法

抗線溶剤のルーチンの投与は推奨しない。 $\alpha 2$ -PI<50%で線溶系の活性が著しく亢進している場合に限り、抗凝固療法との併用下でトラネキサム酸 1-2 g/day を 24 時間点滴静注してよい。

8. 遺伝子解析

本試験では下記の遺伝子解析を予定している。1)~3)の項目は本研究の診断、治療のために必須である。

4)は施設倫理委員会の承認と患者同意が得られた症例で実施し、「項目 14」に記載した検体の保存が必要とされる。これらの多くはヒト生殖細胞系列の遺伝子変異を対象とする研究ではないが、ゲノム指針に該当する項目（下記の第4項）は、『ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査指針』を踏まえた適切な対応を行う。4)の遺伝子研究の結果は本プロトコールの治療内容に影響しない。

1) *WT1* mRNA

2) *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の定量（スクリーニング他）

3) FLT3/ITD 変異検索

4) APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

8.1. *WT1* mRNA

8.1.1. *WT1* の定量の目的

WT1 遺伝子はジンクフィンガー型の転写制御因子をコードし、種々の成長因子と受容体等の遺伝子の転写を制御している。小児の腎腫瘍であるウィルムス腫瘍の原因遺伝子として単離された *WT1* は、最初、腎発生の調節因子や転写因子として解析が進められてきた。その後、多数の急性白血病症例で *WT1* が非特異的に高発現していることが見出されてから、白血病治療上のマーカーとして有用性が確立した。AML では RT-PCR 上約 95%に陽性で、APL 細胞への特異性は、後述する *PML-RARA* 融合遺伝子に比較すると劣るものの、末梢血（EDTA-2Na 血液 7.0 ml）にて測定でき、利便性に優れている⁵⁷⁾。よって、APL においても、その定量は治療後のモニタリングとして有用である。

8.1.2. *WT1* mRNA の測定方法

現在、AML の治療のモニタリングとして広く行われており、保険収載もされている。治療前に採血し、その後は、地固め終了時、維持療法期、観察期の来院時に施行する。測定施設は限定しない。現在多くの施設では「オーツカ」の測定キットが使用されているため、詳細は測定施設による。

8.1.3. *WT1* mRNA の測定とプロトコール治療について

前述したように APL での特異性は後述する *PML-RARA* 融合遺伝子の方が優れているため、再発の評価は *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の検査結果により行い、*WT1* の解析はあくまで補助的な検査とする。従って、*WT1* の陽性化や数値の増加をもって再発とはしない。

8.2. *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の定量（スクリーニング他）

8.2.1. 目的

成人 APL においては、そのほぼ 100%に *PML-RARA* 融合遺伝子(以下 *PML-RARA*)が認められることから、重要な診断的意義を有する。また、これを分子生物学的指標として RQ-PCR 法を用いた MRD 定量が可能である⁵⁸⁻⁶³⁾。本プロトコールでは、登録患者全例を対象に、*PML-RARA* 融合遺伝子転写物が検出されることを確認する。また、これを指標として、次項に示した、定められた time point で prospective に骨髓細胞を採取し、RQ-PCR 法による定量を行い、患者の予後との相関を調べることを目的としている。*PML-RARA* のμg RNA あたりのコピー数の推移に関する臨床的意義は解明されていない点も多く、今回のプロトコールによる prospective な検討が必要と考えられる。

8.2.2. *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の解析対象と検体の採取時期

対象は JALSG APL212G に参加する全 APL 症例であり、骨髄採取時期は以下に示した 7 ポイントに加え、再発または再発が疑われた時に施行する。ポイント 1,2,8 は、検体保存事業もあるため SRL に提出し、JALSG からその費用を負担するが、ポイント 3-7 に関しては、保険適応内で行うことが可能である施設（検査専門医が専任でいる施設で、一定の要件を満たし、申請した施設）では、保険適応内の造血器疾患遺伝子検査として提出する。

- ポイント 1 治療開始前 (*PML-RARA* 融合遺伝子のスクリーニング)
- ポイント 2 地固め療法終了時
- ポイント 3 維持療法 2 コース終了時（維持療法開始から 6 ヶ月後）
- ポイント 4 維持療法 4 コース終了時（維持療法開始から 1 年後）
- ポイント 5 維持療法 8 コース終了時（維持療法全コースの 2 年間終了時）
- ポイント 6 維持療法終了後（観察期間）1 年後
- ポイント 7 維持療法終了後（観察期間）2 年後
- ポイント 8 再発時

8.2.3. 採取した検体の送付方法

FLT3/ITD 変異検索とともに後述した。

8.2.4. *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の測定方法 (*PML-RARA* 定量項目陽性の場合、定性項目を自動的に追加)

APL212G では *PML-RARA* による MRD の測定は、RQ-PCR 法を用いて行う。プライマーは、short、long、medium size の 3 種 5 個を用いて実施する（検査担当の SRL の測定系）。*PML-RARA* 定量項目が陽性の場合、*PML-RARA* 定性項目を追加実施し、泳動パターンによる亜型を測定する。

SRL の RQ-PCR 法では、 μg RNA あたりのキメラ mRNA コピー数として、 $5 \times 10^1 / \mu\text{g}$ RNA オーダーが測定限界とされる。これは APL97 の測定レベルとも相関があり、APL204 と同様である。APL212G では、骨髄でのキメラ mRNA 定量検査において、 1×10^2 コピー/ μg RNA の値を閾値と判断する。

測定系では、*PML-RARA* 陽性細胞株 NB4 を用いた希釈実験で、 10^4 サンプルを用いた μg RNA あたりのキメラ mRNA コピー数は RQ-PCR にて 1×10^2 オーダーであり、nested RT-PCR でも陽性であることが確認されている。白血病細胞株とヒト体内の白血病細胞での 1 細胞あたりのキメラ mRNA 発現量が同等と仮定し、さらに APL97 での陽性/陰性カットオフラインとの整合性を考慮すると、50 コピー/ μg RNA まで定量報告が可能な RQ-PCR 法であり、 1×10^2 コピー/ μg RNA の値を閾値としてよいものとする。

8.2.5. *PML-RARA* 融合遺伝子転写物検査とプロトコール治療について

- 1) 初診時のスクリーニング結果において、*PML-RARA* が陰性例は、MRD の追跡によるプロトコールの評価が困難であり、本試験の対象としない。
- 2) 維持療法期間中の 3 回の MRD 検査において、いずれかの時点で 1×10^2 コピー/ μg RNA 以上となった場合 1 か月後に再検を行う。再検でも 1×10^2 コピー/ μg RNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。この場合 1 回目に MRD 陽性が確認された日を分子生物学的再発日とする。血液学的または分子生物学的再発が確認された時点で、本プロトコールの治療を中止(primary endpoint)とし、その後の治療は各施

設の判断による。

- 3) 観察期間中の2回のMRD検査において、いずれかの時点で 1×10^2 コピー/ μgRNA 以上となった場合1か月後に再検を行う。再検でも 1×10^2 コピー/ μgRNA 以上の場合、分子生物学的再発とする。この場合1回目にMRD陽性が確認された日を分子生物学的再発日とする。血液学のおよび分子生物学的再発が確認された時点を再発として報告し、その後の治療は各施設の判断による。ただし、観察は続ける。

8.2.6. *PML-RARA* 融合遺伝子転写物の測定に関わる費用

保険適応外検査であるが、費用は患者および施設には発生せず、JALSGが負担する。

8.3. FLT3/ITD 変異検索

8.3.1. 目的

FLT3は受容体型チロシンキナーゼで、多くのAMLの細胞表面に発現している。FLT3遺伝子変異の一つに、傍膜貫通領域の一部が重複して繰り返される遺伝子変異（FLT3/ITD）があり、AMLでは初診時末梢白血球数および白血病細胞数の増加と有意に相関する⁶⁴⁾。APLでは約30%にこの変異が認められる⁶⁵⁾。FLT3/ITD変異を認めるAPLでは、APL細胞数の増加や低フィブリノーゲン血症が認められる例が多いと報告されており、予後不良因子の一つと考えられる。しかしFLT3/ITD変異を有するAPLの予後に関しては前方視的には十分に検討されておらず、結論は得られていない。本試験により、FLT3/ITDを認めるAPL患者において、ATRA、ATO、GOなどのAPL選択的薬剤の有用性が証明されれば、この分子病型に対する治療を確立していく上で意義がある。また、今後開発が期待される変異FLT3分子を標的とした阻害剤による治療法を組み入れた臨床試験の実施に際して重要な参考材料となる。

8.3.2. FLT3/ITD 変異検索の対象と検体の採取時期

対象はJALSG APL212G治療研究に参加する全APL症例であり、骨髓採取時期は以下の2ポイントである。対象はDNAであり、*PML-RARA*融合遺伝子転写物の検査とは別個の検体を提出する。

ポイント1 治療開始前（*PML-RARA*融合遺伝子のスクリーニングと同時期）

ポイント2 再発時

8.3.3. 採取した検体の送付方法

*PML-RARA*融合遺伝子転写物の解析とともに後述した。

8.3.4. FLT3/ITD 変異検索の測定方法

FLT3/ITD検査は、SRLにおいて行われ、タカラバイオ株式会社より発売されている「TaKaRa PCR FLT3/ITD Mutation Detection Set」（製品コード：6632）を用い検体DNAを増幅後、アガロースゲル電気泳動により解析され、上記セットに添付される正常コントロールを用いた場合に検出される329 bpより長いサイズのバンドが検出された場合にFLT3/ITD変異ありと判定される。

8.3.5. FLT3/ITD 変異検索の測定に関わる費用

保険適応外検査であるが、費用は患者および施設には発生せず、JALSGが負担する。

8.4. 資材の入手、検体の採取と送付方法（*PML-RARA* 融合遺伝子転写物と *FLT3/ITD* 変異検索）

8.4.1. 資材の入手

- 1) 施設登録完了後、研究事務局より **SRL** を通して遺伝子検査のための専用伝票と検体提出用採血管を配布する。
- 2) 各施設では使用直前まで採血管を適切に保管すること（不適切な保管により RNA・DNA の抽出が困難となり、遺伝子解析の実施が不可能となる危険性がある）。

SRL 骨髓液専用容器（保存液入）：-20℃に保管し、使用直前に解凍する。

骨髓液の採取ができない場合

末梢血用採血管（EDTA-2Na 血液 7.0mL 用）：室温保存。

- 3) 資材が不足する場合には **SRL**、できない場合は研究事務局に連絡を取り、必要数を補充する。

8.4.2. 検体の採取

- 1) 治療前骨髓液（合計 1 ml 以上）を指定の採血管 2 種類（各 0.5ml ずつ）に採取し、速やかに冷蔵保管（4℃）する。
- 2) 治療前骨髓液（ドライタップなどの理由で骨髓液が採取できない場合には末梢血）を *PML-RARA* と *FLT3/ITD* をそれぞれ別の検体として（前者は RNA、後者は DNA でありスピッツが別個である）、登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、専用伝票とともに、**SRL** に提出する。
- 3) ドライタップなどの理由で骨髓液の採取ができない場合には、末梢血での検査も可とするが、芽球割合が 50%以上あることが望ましい。

末梢血を提出する場合には末梢血用の指定の採血管（EDTA-2Na 血液 7.0mL 用）に採取する。

末梢血白血球数に応じた必要本数（下記）を採取・提出する。

10,000 / μ l 以上：2 本（各 7 ml ずつ、合計 14 ml）

5,000 / μ l 以上 10,000 / μ l 未満：3 本（各 7 ml ずつ、合計 21 ml）

5,000 / μ l 未満：4 本（各 7 ml ずつ、合計 28 ml）

- 4) 採血管には、匿名化を確実にするために、遺伝子検査番号のみを記入し、患者名、患者 ID などを記入しないように注意する。
- 5) 各施設で抽出した RNA、DNA および凍結保存細胞の提出は認めない。

8.4.3. 採取した検体の送付方法

検体が採取された採血管は **SRL** にて回収される。回収方法は施設ごとに異なる場合もあり、不明な場合は担当の **SRL** または本研究の **SRL** 担当者（後述）に連絡する。治療開始前、地固め療法終了時、再発時は本研究の評価項目に影響する重要な因子であり研究の統一性からも **SRL** にて測定する。

8.4.4. 検査会社(SRL)での測定後の処理

- 1) **SRL** にて上記遺伝子解析検査で抽出された、RNA、DNA の残余検体は **JALSG** 検体保存センターへ送付される。
- 2) *PML-RARA* 定量と *FLT3/ITD* 検査結果については、**SRL** より参加施設、研究事務局に直ちに報告される。
- 3) *PML-RARA* 亜型の結果は研究事務局にのみ報告され、集積される。臨床情報はデータセンターに集積される。

- 4) *PML-RARA* 定量検査結果と *FLT3/ITD* 変異解析結果は出検施設に報告され、各施設の担当医より患者に伝えられる。
- 5) 施設倫理委員会承認および患者同意が得られた症例において、ゲノム解析、エクソーム解析等により *APL* 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定および治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定を目的とした遺伝子解析（副次評価項目の 10) 11) に該当する）を実施する。

8.5. *APL* 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度、そして治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

遺伝子検査（上述）の残検体と正常細胞より抽出された DNA、RNA を使用して、*APL* に関わる網羅的な遺伝子検査を行う予定であり、次世代シーケンサーを用いて全ゲノム、全エクソムのシーケンス、メチローム解析、発現アレイ解析をも含む。コントロールとしては地固め療法終了後に提出された正常細胞の残余検体を使用する。*APL212G* 研究の中で行い、施設および個人の同意が必要である。本遺伝子研究に施設や患者個人として参加できなくても *APL212G* 臨床研究には参加ができる。

8.5.1. 目的

APL は *AML* の中では比較的予後良好な病型であるが、更なる治療成績の向上が必要であり、本試験が計画されている。現在までのところ、*APL* の治療反応性に関係する遺伝子変異、遺伝子多型は明らかではない。特に、*ATRA*、*ATO* といった 2 種類の *APL* 選択的薬剤を使用する本試験において治療反応性に関係する分子機構を検討することは今後の治療戦略確立のために有用である。たとえば *APL* 分化症候群に代表される、*APL* に対する選択的治療薬剤固有の合併症の発生機序は十分に解明されておらず、本試験で使用する *ATRA*、*ATO* などの *APL* 選択的薬剤に起因する合併症の分子機序を遺伝子変異、遺伝子多型の観点から検討することが *APL* の個別化治療を確立する上で必要である。本試験では、*APL* 選択的薬剤に関連する合併症の発症及び重症度ならびに治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型を次世代シーケンサーを用いたゲノムあるいはエクソーム解析によって明らかにすることを目的とする。

8.5.2 使用される検体

a) *APL* 細胞

初診時と再発時の骨髓液（ドライタップ等で骨髓採取が困難であった場合は末梢血）で *PML-RARA* と *FLT3/ITD* 測定後の残余検体

b) 正常細胞

地固め療法後 *PML-RARA* が陰性であった寛解症例：

寛解期の末梢血 14 mL（DNA 用と RNA 用それぞれ 7 mL、合計 2 本）

地固め療法後 *PML-RARA* が陽性であった非寛解症例：

頬粘膜細胞（専用スワブ採取器具で 2 本）：DNA 用

その他の非寛解症例

頬粘膜細胞（専用スワブ採取器具で 2 本）：DNA 用

8.5.3 正常細胞採取のための資材の入手

- 1) 施設登録完了後、研究事務局より検査会社（株式会社 SRL）を通して専用伝票と検体提出用採血

管、頬粘膜細胞採取用スワブ、スワブ保管滅菌容器を配布する。

- a) 末梢血用採血管：室温保存。
 - b) 頬粘膜細胞採取用スワブ：室温保存。滅菌状態を保つため使用直前まで開封しない。
 - c) スワブ保管滅菌容器：室温保存。
- 2) 各施設では使用直前まで採血管を適切に保管すること（不適切な保管により RNA・DNA の抽出が困難となり、遺伝子解析の実施が不可能となる危険性がある）。
 - 3) 資材が不足する場合には各施設担当の SRL 営業所に連絡を取り、必要数を補充する。施設担当の SRL 営業所にて不明な点があれば SRL の本付随研究担当者に連絡を取る。

8.5.4. 正常細胞検体の採取

ゲノム・エクソーム解析に対する同意取得後、下表に従い検体を採取する。

採取検体は全て SRL へ提出する。

寛解と非寛解では、採取する検体が異なるので注意する。

実施時期	採取時期	採取検体
地固め療法後 <i>PML-RARA</i> 陰性	地固め療法後	末梢血 14 mL：採血管 2 本（各 7 mL）
地固め療法後 <i>PML-RARA</i> 陽性	同上	口腔粘膜スワブ 2 本
上記以外の非寛解例	出血傾向の少ない適切な時期	口腔粘膜スワブ 2 本

1) 寛解期末梢血

- ①地固め療法後で *PML-RARA* 融合遺伝子転写産物が陰性化（100 copy 未満）した寛解期において末梢血 14ml を指定の採血管 2 本（各 7 mL ずつ）に採取する。
- ②専用伝票に APL212G 試験登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、検体とともに SRL に提出する。伝票記載の注意事項を守り、項目をチェックし、必要記入事項を指定箇所にもれなく記入する。

2) 口腔粘膜スワブ

- ①APL212G にて地固め療法後 *PML-RARA* 融合遺伝子転写産物が陰性化（100 copy 未満）しない症例、それ以外で寛解が得られない症例では口腔粘膜細胞を指定のスワブ器具にて採取する（付票：口腔粘膜細胞の採取方法参照）。
- ②スワブでの採取前には、患者に充分なうがい（3 回以上）をしてもらう。
- ③スワブのブラシ部分で頬粘膜を 10 回程度擦り、口腔粘膜細胞を採取する。
- ④スワブのブラシ部分を専用滅菌管に挿入し、スワブの柄の先端部分を押し込むとブラシ部分がはずれるのでブラシ部分のみを滅菌管に入れ、蓋をして提出する。
- ⑤異なるスワブ器具を用いて左右の頬部から 2 回採取を行う。
- ⑥スワブのブラシ部分は施行毎に異なる滅菌管に挿入すること。
- ⑦専用伝票に APL212G 試験登録時に付与された遺伝子検査番号を記入し、スワブのブラシが挿入された滅菌管 2 本（スワブ 2 回施行分）とともに SRL に提出する。伝票記載の注意事項を守り、項目チェックや必要記入事項を指定箇所にもれなく記入する。

3) 検体提出時の注意事項

1. 採血管およびスワブ提出用滅菌管には、匿名化を確実にするために、遺伝子検査番号のみを記入し、患者名、患者 ID などを記入しないように注意する。
2. 施設担当の SRL 営業所にて不明な点があれば、「項目 18. 本研究に関わる研究組織」に示した SRL の本付随研究担当者に連絡を取る。

8.5.5. 遺伝子解析

- 1) SRL では送付された骨髓液、末梢血や頬粘膜細胞より DNA および RNA を抽出し、検体に、検査依頼日、遺伝子検査番号を添付し JALSG 検体保存センターにファイルデータとともに送付する。ファイルデータには前項に加え、採取材料（骨髓、末梢血、頬粘膜）が含まれる。
- 2) JALSG 検体保存センターから、下記に記載する遺伝子解析を実施する研究機関に、必要とする種類の検体（DNA または RNA）を必要量送付する。
- 3) 全エクソン塩基配列解析
 - a. 初診時、再発時の APL 細胞 DNA からイルミナ TruSeq エクソーム濃縮キット[®]等を用いてエクソン領域を選択的に濃縮し、これを Illumina 社の GenomeAnalyzerIIx 等を用いて配列決定を行うことで、APL 細胞における全エクソン塩基配列を解析する。正常細胞（寛解期末梢血または口腔スワブ）DNA を SNP コントロールとして用いることにより、APL 細胞特異的な遺伝子変異の同定を行う。
 - b. 初診時と再発時の検体を比較することにより APL の進展や耐性に関する遺伝子変異の同定を行う。
 - c. APL 細胞および正常細胞 DNA の全エクソン塩基配列から治療反応性、APL 分化症候群、心機能障害、中枢神経障害、高度の骨髓抑制など APL 治療薬に関連する有害事象の発症に関する遺伝子変異と遺伝子多型の有無を検討する。
- 4) 全ゲノム塩基配列解析

上述の解析で目的とする遺伝子変異あるいは遺伝子多型を認めなかった症例、特異な臨床経過をした症例、特定の治療薬剤に起因する有害事象を呈した症例などで、APL 細胞および正常細胞由来 DNA の全ゲノム塩基配列解析を行い、臨床病態に関する遺伝子変異や分子病型の解析を行う。

これらの解析により同定された遺伝子変異や分子病型については、全症例に拡大して解析を行う。

8.5.6 遺伝子解析実施予定機関

ゲノム、エクソーム解析は、研究事務局ならびに次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームを中心に行われる。

1) 研究事務局と責任者

浜松医科大学医学部附属病院 病院教授 竹下明裕

2) 次世代がん研究戦略推進プロジェクト連携基盤チームと責任者

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 直江知樹

東京大学大学院 医学系研究科ゲノム医学講座 特任教授 間野博行

東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授 油谷浩幸

8.6. 付随研究の遺伝子解析

上記研究以外に行われる付随研究として新たに行われる研究に関しては、JALSG 運営委員会の承諾を得る。

9. 登録症例数とその根拠

9.1. 登録症例数

63 例

9.2. 症例数の設定根拠

JALSG APL97(65～70 歳) の 3 年、5 年 EFS はそれぞれ 64%、57%であった。AIDA-0493 (60～75 歳) は 5 年 EFS は 51%で、PETHEMA LPA96/99(70 歳～)では 58%であった。Harada らの報告では 65 歳以上の 3 年、5 年の EFS はそれぞれ 53%、49%であり、これらの報告を総括すると 3 年、5 年 EFS はそれぞれ 60%、50%前後と推定される。地固め療法に、化学療法に比較して副作用が少なく APL に治療効果の高いATOを採用した本研究では、3年EFSを60%から75%に改善することは可能であると考えられ、power=0.8, $\alpha=0.05$ (one-sided)で計算し、脱落例 10%として計算すると、必要症例数は 63 例となる。

一方、該当年齢の症例数では JALSG APL97 では 283 例中、65 歳以上 70 歳以下の症例は 5% (14 例)であった。LPA96/99 では 70 歳以上 6% (43 例)で、65 歳以上は 8% (60 例)である。高齢者 APL も可及的に登録した Harada らの報告では 26% (32/124 例) が 65 歳以上である。これらはの報告では ATRA に加え化学療法を主とした治療がされているが、本研究では化学療法を大幅に軽減し、年齢上限を設けない。このため患者ならびに主治医の負担の軽減が予想され、目標症例数として 63 例は到達可能と考える。

登録期間は 2012 年 6 月より 4 年半。APL212G は APL212 と同期間とし、APL212 が延長された場合、その期間に合わせ延長する。

9.3. 試験期間および目標被験者数

症例登録期間は 2012 年 6 月から 4 年半とするが、目標症例数に到達次第登録終了とする (2016 年 10 月末登録終了)。上述のとおり登録症例数を 63 例とする。観察期間は最終登録例の治療終了 (2019 年 3 月末予定) より 2 年間とし、研究期間は症例登録期間に観察期間を加えた期間である (2022 年 3 月末予定)。

9.4 治療の終了および中止基準

治療スケジュールの完遂により治療終了となる。治療が中止される場合は以下の場合が考えられる。

- a) 寛解導入不能例、あらゆる原因による死亡例。
- b) 地固め療法期間中、血液学的あるいは髄外再発例。あらゆる原因による死亡例。
- c) 維持療法期間中、血液学的、分子生物学的あるいは髄外再発例。あらゆる原因による死亡例。
- d) 別項に定める有害事象のためプロトコルの継続が困難なもの。

e) 有害事象に関連するまたはしない患者拒否による治療中止。

10. 費用

表面マーカー、染色体核型、*WT-1* 遺伝子解析は保険適応検査として行われる。*PML-RARA* 融合遺伝子産物と *FLT3/ITD* 遺伝子解析に要する費用は一部特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構等によって負担される。2012 年 6 月現在、*PML-RARA* 融合遺伝子産物測定は、自施設で施行する場合は保険適応検査になるが、自施設で施行できない施設は外注せざるを得ないし、その場合の費用は特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構等により負担される。

凝固検査の内、PT、APTT、FDP、fibrinogen、D-dimer、AT-III、TAT、PIC、 α 2-PI、plasminogen、total PAI-1 は保険適応検査として行われる。TAFI 活性、TAFI 抗原は保険適応外検査であり、その費用は浜松医科大学第 2 生理学教室より支払われる。

「残余検体の保存」と「残余検体を用いた遺伝子研究」研究における遺伝子解析に要する費用は文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』（TL：直江知樹）等によって負担される。

その他の治療に要する費用（上記以外の検査、投薬、処置、入院、診療、通院等）に対する補助は行われない。

11. 倫理的事項

11.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（1964 年、以後 1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年サマーセットウエスト、2000 年エジンバラ、2008 年ソウル、2013 年 フォルタレザ各世界医師会総会にて修正）、人を対象とする医学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省：平成 26 年 12 月 22 日告示）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成 25 年 2 月 8 日告示、平成 26 年 11 月 25 日一部改正）に従って本試験を実施する。

11.2. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認が得られた説明文書（添付の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。患者が高齢であることから、必要に応じて、代諾者も同席の上説明を行う。

- 1) 研究協力を自らの意思で行うこと、そして撤回の自由があること
- 2) 研究計画の概要
- 3) 実施計画の内容を見ることができること
- 4) 研究に参加した場合に考えられる利益及び不利益
- 5) 個人情報の保護
- 6) 遺伝子解析結果の伝え方
- 7) 研究結果の公表
- 8) 研究成果から生ずる知的財産権について

- 9) 残余検体と正常細胞を用いた遺伝子研究に関しては、全ゲノム解析を含む遺伝子解析を目的とした検体の保管と廃棄をおこなう（施設の倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会での承認が得られている場合）
- 10) 造血幹細胞移植が実施された場合には日本造血細胞移植学会全国集計に症例登録されること（日本造血細胞移植学会全国調査計画書、および説明文書に従うこと）造血幹細胞移植が行われた場合は、移植関連情報が日本造血細胞移植学会登録データから提供されること
- 11) データの二次利用
- 12) この研究の費用
- 13) 問い合わせ・苦情の受付先

11.3. 同意

- 1) 試験についての説明を行い、十分に考える時間と質問する機会を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または各施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師の署名、説明を受け同意した患者の署名、同意を得た日付の記載があることを確認する。
- 3) 同意文書のコピーを患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。電子カルテ化されている施設においては、施設の文書管理基準に従い原本を保管するとともに、電子カルテ上で同意文書が作成されたことを証明する方策をとる（同意文書をスキャナーで電子カルテに取り込むなど）。
- 4) 同意取得前に本研究に関わる検査や治療を行ってはならない。

11.4. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

- 1) 本研究へ参加する施設は、その参加について施設での倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認を受けることが必要である。
- 2) 本研究計画の実施に影響を与えない範囲内での説明・同意文書の改変は行って良い。
- 3) 各施設の倫理委員会（機関審査委員会）で、本研究計画実施の承認が得られない場合、あるいは問題点・変更点を指摘された場合には、倫理委員会からの指摘事項を「倫理委員会審査内容連絡用紙」（付表）に記入し、添付ファイルとして電子メールにて研究事務局へ送付する。
- 4) 各施設倫理委員会の指摘事項については研究事務局および APL212G 委員会で検討し、実施計画の変更を含め適切に対応する。実施計画の変更が必要な場合には別項「実施計画の変更について」に記載した手順にしたがって行う。
- 5) APL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定（副次評価項目10）11)に該当）を目的とした検体（DNAとRNA）の中央保存についての承認が得られない場合でも試験自体への参加は可能であり、施設登録申請書にその旨を記載する。
- 6) 倫理委員会での審査に際し、「残余検体の中央保存」に記載する事項「残余検体を用いた付随研究の実施に際してはJALSG検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に従い、遺伝子解析実施機関の倫理委員会での承認と検体提出機関での病院長への報告を必要とする。」のうち、検体提出機関での承認要件（病院長への報告）につき確認すること。問題点・変更点を指摘された場合には、倫理委

員会からの指摘事項を「倫理委員会審査内容連絡用紙」（付表）に記入し、添付ファイルとして電子メールにて研究事務局へ送付する。

11.5. 個人情報の取り扱いについて

- 1) データとして収集される患者識別番号に関しては、各病院で付与される患者 ID をデータとして提供できない施設においては（例えば、患者 ID を個人情報として扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など）、患者ごとに登録時に患者識別番号を付与して CRF に記入する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理すること。
- 2) 今回 JALSG データセンターに収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接、患者を特定できるものは含まれていない。
- 3) 日本造血細胞移植学会登録データより移植関連情報が提供される場合には、一元管理番号を用いることにより、個人情報の匿名化を担保する。
- 4) 本研究においては、患者検体は SRL、JALSG 検体保存センター、遺伝子解析実施施設に送付されることになるが、登録時に付与される遺伝子検査番号によって、採血時に各施設で匿名化を行うことにより、個々の研究、検査実施機関および JALSG 検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保する。

11.6. 利益相反 (conflict of interest, COI)

COI とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。利益相反申請等の取り扱いに関する事項は各施設の規準に委ねる。本研究は公的研究費：厚生労働科学研究費補助金『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立』班（班長 直江知樹）；がん研究開発費『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（班長 小林幸夫）；文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト（TL 直江知樹『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』チームで行う。また、一部の検体の検査費用は、本研究に資金を提供する「NPO 法人 成人白血病治療共同研究支援機構」の運営資金は、複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない。よって、「成人白血病治療共同研究支援機構」は本研究結果に影響を及ぼすような利益相反はないと考える。

12. JALSGの他の研究との関係

12.1. JALSG CS-11研究

JALSG CS-11研究の実施について施設倫理委員会で承認が得られている施設では、本研究録時に同時にJALSG-CS-11研究に登録される。本研究で収集された情報から必要なものをJALSG-CS-11研究へ移行する。また本研究の患者選択基準を満たさず登録できなかった症例は、JALSG-CS-11研究へ登録を行う。

13. モニタリング

13.1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回、定期的にモニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料と

の照合を含めて行う施設訪問モニタリングは原則として実施しない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会、JALSG代表者に提出され、JALSGのモニタリングに関する規定に従って検討される。定期的モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、JALSG代表、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは金沢・長崎のデータセンターが中心となって実施する。

なお、当初登録症例の約 20%にあたる 12 例に関しては、地固め療法が終了した時点で、上述の有害事象を委員長の責任で全例調査し、可及的早期にまとめ、小委員会にて検討する。さらに、その検討結果を効果安全性委員会に報告する。モニタリングが実効しない場合、各施設へ委員長による電話、Fax による問い合わせ、場合によっては施設訪問を施行する。

13.2. モニタリングの項目

- 1) 集積達成状況：登録数－累積/期間別、施設別
- 2) 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
- 3) 治療前背景因子：
- 4) プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由：
- 5) プロトコル逸脱：
- 6) 重篤な有害事象：
- 7) 有害事象：
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。モニタリングに際しては、原則としてあらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て、以下のいずれかに分類される。

1) 違反

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に、原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱・・・・・・・・・・望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱（やむを得ない）・・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱（臨床的に妥当）・・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

3) 許容範囲

JALSG全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

14. 検体の保存とそれを使用した研究の実施計画

14.1. 検体の中央保存

- 1) 今後の遺伝子解析を目的とした検体の中央保存に関する施設倫理委員会の承認および患者同意が得られている症例については、本試験で実施された遺伝子検査の残余検体（初診時・再発時 APL 細胞の DNA と RNA、寛解期末梢血の DNA と RNA、非寛解の場合の口腔粘膜細胞 DNA）を登録時に付与された遺伝子検査番号により連結可能匿名化の上、JALSG 検体保存センターに保管する。
また、APL における凝固・線溶に関わる因子の解析を目的とした残余血漿の保存に関しては、患者同意が得られている場合は、連結可能匿名化の上、測定施設である浜松医科大学第2生理学教室に保管する。
- 2) 検体の保管期間は特に定めない。
- 3) 検体保存センターでは下記の方策により、個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と DNA、RNA の残余検体の保管と管理を行う。
 - a) 施錠された専用のフリーザーにて DNA、RNA を保存する。
 - b) 検体保存センターには遺伝子検査番号のみが通知され、個人情報との連結を不可能とする。
 - c) ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存検体の管理を行う。
 - d) DNA、RNA の残余検体の受け入れ、保管と管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての業務は下記の保管・管理責任者の監督のもとに行う。

JALSG 検体保存センター

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL: 042-984-4662, FAX 042-984-4567

保管・管理責任者：麻生範雄

- e) 血漿の受け入れ、保管と管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての業務は下記の保管・管理責任者の監督のもとに行う。

浜松医科大学医学部 医生理学教室

- 5) 検体保存センターおよび遺伝子解析実施機関では遺伝子検査番号のみで検体を取扱う。また、個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみである。したがって、本研究の検体の保存と使用は臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に記載されている「連結可能匿名化を行って、対応表を有していない場合」に該当する。
- 6) 付随研究の実施に際しては JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従い、解析実施機関の倫理委員会での承認と検体提出機関での病院長への報告を必要とする。
- 7) JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、JALSG 参加施設以外の研究機関が共同研究者として研究を実施することも可能とする。
- 8) JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、解析を JALSG 参加施設以外の検査受託会社などで実施することを可能とする。
- 9) 付随研究の実施承認後 JALSG ホームページ上で、「付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究の実施機関と実施責任者名」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への検体の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開する。
- 10) 付随研究の実施に係る全ての研究者はヘルシンキ宣言（1964 年、以後 1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年サマーセットウエスト、2000 年エジンバラ、2008 年ソウル、2013 年フォルタレザ各世界医師会総会にて修正）、人を対象とする医学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省：平成 26 年 12 月 22 日告示）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成 25 年 2 月 8 日告示、平成 26 年 11 月 25 日一部改正）に従って研究を実施するとともに、本研究計画書ならびに説明・同意文書に記載された残余検体を用いた遺伝子研究に関する全ての事項を遵守することが求められる。さらに、各施設の倫理委員会で審査され承認を受ける必要がある。
- 11) 付随研究のための検体の保存に関する同意の撤回の申し出があった場合には、保存検体はオートクレーブ処理後廃棄される。
- 12) 付随研究研究終了後に残った検体は、下記に示すように、継続して保存されるため、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従い、本研究実施責任者および参加施設の研究責任者は本研究終了後、下記の事項をそれぞれの施設の長（倫理委員会または該当する審査機関など）に報告する。下記の事項に変更が生じた場合にも同様に報告を行う。

(A) DNA と RNA

a) 保存試料の名称：

患者白血病細胞と正常細胞より抽出された DNA および RNA

b) 試料の保管場所：

JALSG 検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科）

c) 試料の管理責任者：

麻生範雄

d) 被験者等から得た同意の内容：

各施設倫理委員会または該当審査機関などで承認を受けた説明・同意文書に記載された事項

(B) 血漿

a) 保存試料の名称：

患者より採取された血漿

b) 試料の保管場所：

浜松医科大学医学部 第2生理学教室

c) 試料の管理責任者：

浦野哲盟

d) 被験者等から得た同意の内容：

各施設倫理委員会または該当審査機関などで承認を受けた説明・同意文書に記載された事項

14.2. 検体の保存に関する同意の撤回と検体の廃棄

- 1) 本研究への参加同意取得時に残余検体の保存、遺伝子研究への残余検体の使用に関する同意の撤回方法（登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者に連絡すること）を、説明文書にしたがい、患者（未成年者の場合には代諾者にも）に説明を行う。
- 2) 患者あるいは代諾者より残余検体と正常細胞の保存、これを用いた遺伝子研究に関する同意の撤回の申し出を受けた担当医あるいは施設責任者は速やかに「保存検体廃棄依頼書」または当該患者の遺伝子検査番号を記入の上、検体保存センター保管・管理責任者に送付する。
- 3) 患者あるいは代諾者より JALSG 事務局、研究事務局、データセンター、検体保存センターなどに直接同意撤回の連絡があった場合には、「登録施設以外では遺伝子検査番号との連結ができない」こと、「登録施設の担当医・施設責任者以外は患者氏名を知り得てはいけない」ことを説明し、登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者への連絡を依頼する。
- 4) 検体保存センター保管・管理責任者は「保存検体廃棄依頼書」を受け取り次第速やかに該当する残余検体をオートクレーブ処理の上廃棄する。
- 5) 残余検体の保存に関する同意撤回時にすでに進行中の、付随研究がある場合には、検体保存センター保管・管理責任者は当該研究実施責任者に該当検体の廃棄を指示する。
- 6) 検体の廃棄を指示された付随研究の実施責任者は該当検体をオートクレーブ処理の上、廃棄する。
- 7) 付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合は解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- 8) 「保存検体廃棄依頼書」を受け取った場合には、検体保存センター保管・管理責任者は該当検体の付随研究実施機関への送付を中止する。
- 9) 付随研究に関する同意撤回時に既に検体の送付が行われていた場合には、検体保存センター保管・管理責任者は該当する当研究実施責任者に該当検体の検体保存センターへの返送を指示する。
- 10) 付随研究の実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合は解析結果も廃棄する。ただし学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
- 11) 付随研究に関する同意撤回のみで、検体の保存に関する同意の撤回がない場合には、検体の保存を継続する。
- 12) 血漿の廃棄に関しても上述した手順で、浜松医科大学第2生理学教室にて行う。

14.3. 検体の移送

付随研究の実施にあたり、必要量の検体は JALSG 検体保存センターから付随研究実施機関に移送される。

JALSG 検体保存センターでは遺伝子解析番号のみにより検体保管が行われているため、移送に際しては、臨床情報および個人情報には送付されない。

本研究終了後の残余検体は、遺伝子解析機関から再度 JALSG 検体保存センターに移送され保管する。

14.4. 臨床情報の移送

本研究にて解析を行った症例の遺伝子検査番号は、研究事務局から JALSG データセンターに通知される。JALSG データセンターでは、遺伝子検査番号と APL212G 試験登録番号を照合し、各施設から登録された臨床情報を研究事務局に送付する。その際、遺伝子検査番号に基づき臨床情報を送付する。

14.5. 中央保存した検体を使用した遺伝子研究の費用負担

本研究における遺伝子解析に要する費用は文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』（TL：国立病院機構名古屋医療センター 直江知樹）等により負担される。

14.6. 中央保存した検体を使用した遺伝子研究における解析結果の報告

本研究における遺伝子解析結果は研究事務局に報告される。

付随研究終了後、遺伝子解析結果は研究事務局から JALSG データセンターおよび検体保存センターに送付し、保管される。

各検体提出機関へは報告されない。したがって、付随研究の解析結果は患者に通知しない。

遺伝子解析結果を患者に通知しない理由を以下に示した。

- a. 全ゲノムシーケンスや全エクソンシーケンスを行った際に、付随研究の対象としない遺伝情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もある。しかし、付随研究では、APL の発症・進展に関与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に関連する遺伝子などを同定することを目的とするため、単一遺伝子病の発症などに関係する遺伝子の情報を使用することはない。
- b. 網羅的な遺伝子解析を行うため、解析結果が確定するまでに数年を要する。新たに同定された遺伝子異常や遺伝子多型の場合、それらと病気との関連性がまだ不確実なため病気にかかる予測や病気であることを正確に示すことが難しい。

14.7. 細胞保存

- 1) 細胞保存が可能な施設においては、できるだけ治療前白血病細胞を保存することを推奨する。子施設として細胞保存が出来ない場合でも親施設が可能である場合、保存を依頼する。
- 2) 細胞保存は各施設の倫理委員会あるいは該当する審査機関で承認を受けた説明・同意文書にしたがい、患者の同意を得た上で行う。
- 3) 細胞保存に関する説明・同意文書には下記の事項が含まれていることが望ましい。
 - 1) 細胞の保存は連結可能匿名化の上保存されること。
 - 2) 保存細胞は血液疾患及び関連するヒト疾患の病態解明、診断、治療、予防などのための研

究に使用されること。

- 3) 保存細胞から、タンパク質、DNA、RNA 等を分離・抽出し、利用および保存されること。
- 4) 抽出された DNA、RNA を用いて遺伝子解析が行われること。
- 5) 生殖細胞系列変異または多型を解析する目的で使用される場合があること。
- 6) 他の検査センターや研究機関に移送され、遺伝子解析などが行われる場合があること。
- 7) 提供された時点では解析の対象となる遺伝子名は明らかでないこと。
- 8) 次世代シーケンサーを用いた全ゲノムあるいは全エクソン塩基配列を行う可能性があること。
- 9) 研究結果については原則として知らされないこと。
- 10) 個人情報などプライバシーや記録は守秘されること。
- 11) 研究の成果から生み出された知的財産権は提供者には帰属しないこと。
- 12) 研究結果が学会発表、論文発表やデータベース化されることがあること。
- 13) 細胞の提供は無償であること。
- 14) 提供の同意は自由意思で行われ、同意しないことによる不利益を受けないこと。
- 15) 同意はいつでも不利益を受けることなく撤回できること。

14.8. カルノア液保存

染色体検査終了後のカルノア固定液は検査会社より返却を受け、各施設で保存することを推奨する (-80℃)。

15. 実施計画の変更について

15.1. 改正

- 1) 本試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または評価項目に関連する試験計画の部分的変更がある場合には本試験計画の改正を行う。
- 2) 本試験実施中に、評価対象に加えるべき重要な遺伝子変異の発見があり、該当する遺伝子解析の実行可能性が確認された場合には、本試験計画の改正を行い、評価項目に追加する。
- 3) 改正にあたっては、APL212G 委員会、JALSG プロトコール審査委員会、JALSG 運営委員会の承認と各参加施設の倫理委員会（該当審査機関）での承認を必要とする。

15.2. 改訂

- 1) 本試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ評価項目にも関連しない試験計画の変更がある場合には、本試験計画の改訂を行う。
- 2) 本試験実施中に、遺伝子解析実施機関（検査会社）の変更または追加があった場合、検体保存センターにおける検体の管理基準などの変更があった場合、残余検体の保存に関する同意取得方法に変更があった場合には、本試験計画の改訂を行う。
- 3) 改訂にあたっては、APL212G 委員会、JALSG プロトコール審査委員会、JALSG 運営委員会の承認を必要とする。
- 4) 各参加施設の倫理委員会（該当審査機関）での承認あるいは報告については各施設での取り決めに従う。

- 5) ただし、遺伝子解析実施機関（検査会社）の変更または追加があった場合、検体保存センターでの管理基準などの変更があった場合には、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従い、各参加施設の病院長あるいは倫理委員会（該当審査機関）への報告が必要となる。

15.3. 改正/改訂時の参加施設の承認

改正/改訂に対する各参加施設の倫理委員会（該当審査機関）での承認が得られた場合、各参加施設の代表者は承認文書のコピーまたは PDF 化ファイルを研究事務局、検体保存センターに送付する。

16. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は研究終了後に論文として発表する。論文著者は原則として JALSG 規約に沿って決める。試験実施に関わる貢献度も考慮し、JALSG 運営委員会での承認を得る。学会発表についても同様とする。

ゲノムあるいはエクソーム解析結果（塩基配列）などのデータベース登録については、文部科学省「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」（P-DIRECT）による財政的支援を受けており、「P-DIRECT データ共有ガイドライン」に基づき、本研究の解析で得られたゲノム・エピゲノム等の解析データは、公的データベースを通じて公開することが義務付けられている。本研究によって解析されたデータは、研究終了後から 2 年以内、あるいは、論文発表までのどちらか早い時期までに、独立行政法人科学技術振興機構（JST）バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）が運営する「ヒトデータベース」、その他の公的データベースに登録する予定である。

なお、NBDC では、データを次の 2 種類に分けて取り扱っており、公開方式については、データの性質に合わせて P-DIRECT 側で決定する。

- ① オープンデータ：多くの方のデータを集計した結果を、一般に公開
- ② 制限公開データ：個人ごとの詳しいデータについては、科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて承認された研究者にのみ利用を許可

NBDC へのデータ登録にあたっては、氏名など個人情報が特定できないように、再度、匿名化を施す。NBDC では、データベースで公開する前に、必要な手続きがなされているかどうかについて審査を実施し、基準を満たしたデータのみを公開している。NBDC では、「NBDC ヒトデータ共有ガイドライン」、「NBDC ヒトデータ取扱いセキュリティガイドライン（データ提供者向け）」を定めており、研究者はこれらに従ってデータを登録する。本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。

本研究の残余検体を用いた付随研究の結果発表（論文・学会発表等）は、原則として本研究の結果発表後に行う。発表に際しては JALSG 規約に従い、JALSG 運営委員会での承認を得る。ゲノムあるいはエクソーム解析結果（塩基配列）などのデータベース登録については、今後決定される次世代がん研究戦略推進プロジェクトの指針に従う。本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。

本研究の残余検体を用いた付随研究の結果発表（論文・学会発表等）は、原則として本研究の結果発表後に行う。発表に際しては JALSG 規約に従い、JALSG 運営委員会での承認を得る。

17. 定例報告

研究代表者は本研究の実施に関する下記事項につき、1年に1回JALSG定例会議で報告する。

1. 症例登録数

2. 本研究実施上の倫理的事項
3. 本研究実施に関する有害事象、注意事項、変更事項
4. 本研究の実施後変更事項
5. 遺伝子解析実施状況
6. 残余検体の保存状況
7. 付随研究に関する事項

18. 本研究に関わる研究組織

18.1. 関係する研究班

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立』班（班長 直江知樹）
- 2) がん研究開発費 『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（班長 小林幸夫）
- 3) 文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト（TL 直江知樹）
『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』チーム

18.2. JALSG

- 1) JALSG 代表 長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野
宮崎泰司
- 副代表 近畿大学医学部 血液・膠原病内科
松村到

- 2) JALSG 事務局： 〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目 6 番 35 号 名古屋郵船ビル 8 階
TEL：052-734-3182 FAX：052-734-2183
E-mail: jaloffice@mcjalsg.jp HP: <http://www.jalsg.jp/>
事務局長：清井 仁

- 3) データセンター： データマネジメント担当
金沢大学
〒920-1192 金沢市角間町
E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp
HP: <https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/>
大竹茂樹

モニタリング担当

長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野
〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4
Email: tomishin0710@gmail.com
TEL/ FAX: 095-819-7129

- 4) 検体保存センター： 埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1
TEL: 042-984-4662, FAX 042-984-4567
保管・管理責任者：麻生範雄

5) 研究代表者/事務局

APL212 研究事務局： 浜松医科大学医学部付属病院 輸血細胞治療部
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1
TEL/FAX 053-435-2560 (直通/JALSG APL212 事務局)
Email: jalapls@hama-med.ac.jp
研究代表者： 竹下明裕 (住所：同上)
053-435-2111 (内線 4606) (代表者直通)
053-435-2921 (夜間・休日は附属病院輸血細胞治療部に緊急の旨を伝え呼出)
E-mail: akihirot@hama-med.ac.jp

(2018年8月20日現在)

6) APL212研究委員会

委員長	浜松医科大学 医学部付属病院 輸血細胞治療部	竹下明裕
副委員長	岡山大学 医学部血液腫瘍内科	(故) 品川克至
副委員長	埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科	麻生範雄
委員	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学血液・腫瘍内科学	清井 仁
	済生会前橋病院 血液内科	佐倉 徹
	済生会横浜市南部病院 血液内科	藤田浩之
	国立病院機構 大阪南医療センター	前田裕弘
	中国中央病院 血液内科	木口 亨
	国際医療福祉大学三田病院	小林幸夫
オブザーバー	金沢大学	大竹茂樹
	労働者健康安全機構 岡山労災病院	朝倉昇司
	岡山赤十字病院 血液内科	竹内 誠
	東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍・血液内科	杉山勝紀
	順天堂大学 血液内科	原田浩徳
	浜松医科大学 医学部 第3内科	小野孝明
統計担当	長崎大学大学院医歯薬学研究科 フロンティア生命科学分野	岩永正子

(2015年6月15日現在)

7) 検体保存・付随研究委員会

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科 (委員長) 麻生範雄

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学血液・腫瘍内科	清井 仁
国際医療福祉大学三田病院	小林幸夫
埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科	前田智也
浜松医科大学医学部附属病院 輸血細胞治療部	竹下明裕
東京医科大学医学部 血液内科	田内哲三
杏林大学保健学部臨床検査技術学科	滝 智彦

(2018 年 8 月 20 日現在)

8) 効果・安全性評価委員会

愛媛大学大学院医学系研究科 小児医学	石井榮一
愛知県がんセンター名誉総長	大野竜三
聖路加国際病院 小児科	小川千登世
癌研有明病院 血液腫瘍科	照井康仁

(2014 年 11 月 17 日現在)

9) 施設審査・監査委員会

済生会横浜市南部病院 (委員長)	藤田浩之
国際医療福祉大学三田病院	小林幸夫

(2018 年 10 月 31 日現在)

10) プロトコール審査委員会

東京慈恵会医科大学附属第三病院 (委員長)	薄井紀子
医療法人宝生会 P L 病院	松田光弘
福井大学医学部附属病院	山内高弘
長崎大学病院	岩永正子
岡山大学病院	前田嘉信
京都府立医科大学附属病院	黒田純也
日本大学板橋病院	八田善弘

(2018 年 10 月 31 日現在)

11) 研究実施予定施設 (施設運営委員)

JALSG 参加の以下の施設およびその関連病院とする。また更新される場合があるので JALSG ホームページ(<http://www.jalsg.jp/>)に記載のある最新の施設を参照すること。(2018 年 8 月 17 日現在の JALSG 参加施設と運営委員を以下に示した)

武藤秀治 (東京都立大塚病院輸血科 (血液内科))、石川裕一 (名古屋大学医学部附属病院血液内科)、河野彰夫 (愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科)、弓削征章 (一宮市立市民病院)、綿本浩一 (小牧市民病院血液内科)、小澤幸泰 (名古屋第一赤十字病院血液内科)、富田章裕 (藤田保健衛生大学医学部血液内科)、玉木茂久 (伊勢赤十字病院血液内科)、川上恵基 (鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科)、谷口康博 (近畿大学医学部附属病院血液・膠原病内科)、波多智子 (長崎大学病院血液内科)、木口 亨 (中国中央病院血液内科)、竹内 誠 (岡山赤十字病院血液内科)、上田恭典 (公益社団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科)、吉尾伸之 (独立行政法人国立病院機構金沢医療センター血液内科)、伊豆津 宏二 (国立がん研究センター

中央病院血液腫瘍科)、前田智也(埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科)、土橋史明(東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科)、三谷絹子(獨協医科大学病院血液・腫瘍内科)、澤 正史(安城更生病院血液腫瘍内科)、鬼塚真仁(東海大学医学部附属病院血液腫瘍内科)、末廣陽子(国立病院機構九州がんセンター血液内科)、油布祐二(飯塚病院血液内科)、久保恒明(青森県立中央病院血液内科)、村山 徹(兵庫県立がんセンター血液内科)、臼杵憲祐(NTT 東日本関東病院血液内科)、藤田浩之(済生会横浜市南部病院血液内科)、辻 將公(大津赤十字病院血液免疫内科)、山本 晃(横浜市立みなと赤十字病院血液内科)、富川武樹(埼玉医科大学総合医療センター血液内科)、松田光弘(医療法人宝生会 P L 病院血液内科)、高橋 勉(島根大学医学部附属病院腫瘍・血液内科)、井根省二(社会医療法人生長会府中病院血液疾患センター)、木村晋也(佐賀大学医学部附属病院血液・腫瘍内科)、飯野昌樹(山梨県立中央病院血液内科)、横山寿行(国立病院機構仙台医療センター血液内科)、杉浦 勇(豊橋市民病院血液・腫瘍内科)

- 12) 「ゲノム解析、エクソーム解析等による APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度に係る遺伝子異常と遺伝子多型の同定」「ゲノム解析、エクソーム解析等による治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」等の遺伝子解析機関と責任者

事務局

浜松医科大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
〒431-3192 浜松市東区半田山 1 丁目 20-1
TEL/FAX : 053-435-2560
事務局責任者： 竹下明裕

測定施設

名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2141
FAX: 052-744-2157
解析実施責任者：石川裕一
解析施設責任者：教授 清井仁

東京大学大学院 医学系研究科 ゲノム医学講座
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5841-0633
FAX: 03-5841-0634
解析実施責任者：特任講師 河津正人
解析施設責任者：特任教授 間野博行

東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野
〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1
TEL: 03-5452-5352
FAX: 03-5452-5355
解析実施責任者：特任准教授 堤 修一
解析施設責任者：教授 油谷浩幸

公益財団法人がん研究会

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL: 03-3570-0450

FAX: 03-3570-0454

解析実施責任者：がん研究所がんゲノム研究部主任研究員 森 誠一

解析施設責任者：ゲノムセンター所長 野田哲生

18.3 検査機関と担当者

(株) エスアールエル 研究企画推進部 金丸博文

〒163-0409 東京都新宿区西新宿 2-1-1 新宿三井ビルディング 8F

TEL : 03-6279-0923、FAX : 03-6279-0976、PP : 080-2160-7954

E-mail: kanamaru@srl.srl-inc.co.jp

19. 文献

- 1) Huang ME, *et al.* Use of all-*trans* retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 72: 567, 1988.
- 2) Castaigne S, *et al.* All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical Results. Blood 76: 1704, 1990.
- 3) Head D, *et al.* Effect of aggressive daunomycin therapy on survival in acute promyelocytic leukemia. Blood 86: 1717, 1995.
- 4) Tallman MS, *et al.* Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. Blood 79: 543, 1992.
- 5) Warrell RP Jr., *et al.* Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-*trans*-retinoic acid). N. Engl. J. Med. 324: 1385, 1991.
- 6) Frankel SR, *et al.* The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med 117: 292, 1992.
- 7) Fenaux P, *et al.* Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of multicenter randomized trial. Blood 82: 3241, 1993.
- 8) Warrell RP JR, *et al.* Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-*trans* retinoic acid: an update of the New York experience. Leukemia 8: 929, 1994.
- 9) Kanamaru A, *et al.* All-*trans* retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202, 1995.
- 10) Asou N, *et al.* Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 16: 78, 1998
- 11) Asou N, *et al.* Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan adult Leukemia Study Group (JALSG). Cancer Chemother Pharmacol 48 (suppl 1): S65, 2001
- 12) Fenaux P, *et al.* All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Semin Hematol 38: 13, 2001
- 13) Tallman MS, *et al.* Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. Blood 99: 759, 2002
- 14) Ohno R, *et al.* Treatment of acute promyelocytic leukemia: Strategy toward further increase of cure rate. Leukemia 17: 1454, 2003.

- 15) Mandelli F, *et al.* Molecular remission in PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 90: 1014, 1997.
- 16) Sanz MA, *et al.* A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 3015, 1999.
- 17) Sanz MA, *et al.* Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96: 1247, 2000.
- 18) Fenaux P, *et al.* A randomized comparison of all transretinoic acid(ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 1192, 1999
- 19) Burnett AK, *et al.* Presenting white cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with All-rans retinoic acid: Results of the randomized MRC trial. *Blood* 93: 4131, 1999
- 20) Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology 2006*, Edicational book of American Society of hematology. 147, 2006.
- 21) Tallman MS, *et al.* All-trans-retinoic acid in acute promylocytic leukemia. *N Engl J Med* 337:1021-28, 1997.
- 22) Tallman MS, *et al.* All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 100: 4298, 2002.
- 23) Asou N, *et al.* A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR α transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 110: 59, 2007.
- 24) 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* 116: 3751, 2010.
- 25) Mathews V, *et al.* Singlagent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed aute promyelocytic leukemia: long -term follow-up data. *J Clin Oncol* 28: 3866, 2010.
- 26) Ghavamzadeh A, *et al.* Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol* 17: 131, 2006.
- 27) Hu Jiong, *et al.* Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *PNAS* 106: 3342, 2009.
- 28) Hashimoto Y, Shudo K. Retinoids and their nuclear receptors. *Cell Boil Rev* 25: 209, 1991.
- 29) Hashimoto Y. Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell Struct Funct* 16: 113, 1991.
- 30) Kagechika H, *et al.* Retinobenzoic acids.1.Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. *J Med Chem* 31: 2182, 1988.
- 31) Hashimoto Y, *et al.* Correlation of differentiation-inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. *J Can Res Clin Oncol* 121: 696, 1995
- 32) Takeshita A. *et al.* Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am-80. *Ann Intern Med* 124: 893, 1996.
- 33) Takeuchi M, *et al.* Re-induction of complete remission with a new synthetic retinoid, Am-80, for relapse of acute promyelocytic leukaemia previously treated with all-*trans* retinoic acid. *Br J Haematol* 97: 137, 1997.

- 34) Tobita T, *et al.* Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-*trans* retinoic acid. *Blood* 90: 967, 1997.
- 35) Takeuchi M. *et al.* Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with all-*trans* retinoic acid: clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. *Leuk Lymphoma* 31: 441, 1998.
- 36) Shinjyo, *et al.* Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who achieved second complete remission (CR) with a new retinoid, Am-80, after relapse from CR induced by all-*trans* retinoic acid. *Int J Hematol* 72: 470, 2000.
- 37) Ono T, *et al.* Clinical features and outcomes of elderly patients with acute promyelocytic leukemia (APL) - The Japan Adult Leukemia Study Group APL97 Study – *in submission*.
- 38) Sanz MA, *et al.* All-*trans* retinoic acid and anthracycline monotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 104: 3490, 2004.
- 39) Mandelli F, *et al.* Treatment of elderly patients (≥ 60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia* 17: 1085, 2003.
- 40) Imagawa J, *et al.* High early death rate in elderly patients with acute promyelocyte leukemia treated with all-*trans* retinoic acid combined chemotherapy. *in submission*.
- 41) Alibhai SM, *et al.* Quality of life beyond 6 months after diagnosis in older adults with acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 69: 168, 2009.
- 42) Oliva EN, *et al.* Quality of life in elderly patients with acute myeloid leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Haematologica* 96: 696, 2011.
- 43) Luesink M, *et al.* Chemokine induction by all-*trans* retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood* 114: 5512, 2009.
- 44) Gupta V, *et al.* Clinico-biological features and prognostic significance of PML/RAR α isoforms in adult patients with acute promyelocytic leukemia treated with all *trans* retinoic acid (ATRA) and chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 45: 469, 2004.
- 45) Guglielmi C, *et al.* Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol* 102: 1035, 1998.
- 46) Beitinjane A, *et al.* Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res* 34: 831, 2010.
- 47) Chillón MC, *et al.* Long FLT3 internal tandem duplications and reduced PML-RAR α expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients. *Haematologica* 95: 745, 2010.
- 48) Montesinos P, *et al.* PETHEMA; HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood* 117: 1799, 2011.
- 49) Ono T, *et al.* Japan Adult Leukemia Study Group. Clinical features and prognostic impact of CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: Long term follow up data from the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97. *Blood* 118: 1540, 2011.
- 50) Ono T, *et al.* Japan Adult Leukemia Study Group. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97

study. *Haematologica* 96: 174, 2011.

- 51) Menell JS, *et al.* Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, et al.: Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 340: 994, 1999.
- 52) Das R, Pluskota E, and Plow EF: Plasminogen and its receptors as regulators of cardiovascular inflammatory responses. *Trends Cardiovasc Med* 20: 120, 2010.
- 53) O'Brien PC and Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35: 549, 1979.
- 54) Cheson BD, *et al.* Revised recommendation of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 21: 4642, 2003.
- 55) Sanz MA, *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 113: 1875, 2009.
- 56) Döhner H, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115: 453, 2010.
- 57) Inoue K, *et al.* WT1 as a new prognostic factor and a new marker for the detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood*; 84: 3071, 1994.
- 58) Lo Coco F, *et al.* Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 2225, 1999.
- 59) Lo Coco F, *et al.* Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 12, 1999.
- 60) Divero D, *et al.* Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase-chain reaction analysis of the PML/RAR α fusion gene in patient with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood* 92: 784, 1998
- 61) Burnett AK, *et al.* Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the randomized MRC trial. *Blood* 93: 4131, 1999
- 62) Jurcic JG. *et al.* Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR α isoform type :long term follow up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 98: 2651, 2001
- 63) Gallagher RE, *et al.* Quantitative real-time RT-PCR analysis of PML/RAR α mRNA in acute promyelocytic leukemia: assessment of prognostic significance in adult patients from intergroup protocol 0129. *Blood* 101: 2521, 2003
- 64) Kiyoi H, *et al.* Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). *Leukemia* 11: 1447, 1997.
- 65) Gale RE, *et al.* Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 106: 3768, 2005.

20. 付表

20.1. 本研究に使用される主に使用される薬剤

20.1.1. ベサノイドカプセル 10mg （中外製薬 添付文書より抜粋）

<薬剤名>

トレチノインカプセル 10mg/カプセル

<効能・効果>

急性前骨髄球性白血病

<用法／用量>

添付文書上の記載では、緩解導入療法としてトレチノイン 1 日 60-80mg（45mg/m²）を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

副作用

承認時及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 851 例中 521 例（61.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、トリグリセリド上昇 119 件（14.0%）、トレチノイン酸症候群 105 件（12.3%）、ALT 上昇 78 件（9.2%）、AST 上昇 77 件（9.0%）、発熱 49 件（5.8%）等であった（再審査終了時）。

1. 重大な副作用

- 1) レチノイン酸症候群（12.3%）：レチノイン酸症候群（諸症状：発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺炎、肺鬱血、心嚢液貯留、低酸素血症、低血圧、肝不全、腎不全、多臓器不全等）が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
- 2) 白血球増多症（5.1%）：白血球増多症が現れることがあるので観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、減量又は休薬する。また、主に好塩基球性分化能を有する急性前骨髄球性白血病患者において、好塩基球増多症が発現し、高ヒスタミン血症に至った例も報告されている。
- 3) 血栓症（0.4%）：血栓症（脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈血栓症又は静脈血栓症等）が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行い、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続する。
- 4) 血管炎（頻度不明）：血管炎が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行う。
- 5) 感染症（頻度不明）：感染症（肺炎、敗血症等）が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行う。
- 6) 錯乱（頻度不明）：錯乱が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行う。

2. 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

- 1) 類似化合物（エトレチナート）の長期投与を受けた患者で過骨症及び骨端早期閉鎖を起こすことが報告されている。
- 2) 類似化合物（エトレチナート）で、肝障害を起こすことが報告されている。
- 3) 類似化合物（エトレチナート）で、中毒性表皮壊死融解症（Toxic epidermal necrosis: TEN）、多形紅斑が報告されている。

3. その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う。

- 1) 呼吸器：（頻度不明）鼻充血、ラ音、（1%未満）喘鳴、咳嗽、咽頭炎。
- 2) 皮膚：（頻度不明）発汗、皮膚出血、（1～5%未満）皮膚剥離、*皮膚乾燥 [*：観察を十分に行い、症状が認められた場合には、減量又は休業し、副腎皮質ホルモン外用剤等の適切な処置を行う]、発疹、紅斑、性器潰瘍、皮膚炎、（1%未満）ペニス背面乾燥、皮膚発赤、皮膚そう痒、湿疹、脱毛、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）、結節性紅斑。
- 3) 粘膜：（5%以上）口唇乾燥（5.3%）[観察を十分に行い、症状が認められた場合には、減量又は休業し、副腎皮質ホルモン外用剤等の適切な処置を行う]、（1-5%未満）口内炎（アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎を含む）、（1%未満）粘膜乾燥、口腔粘膜糜爛。
- 4) 脂質代謝：（5%以上）トリグリセリド上昇（14.0%）、（1-5%未満）総コレステロール上昇、（1%未満）β-リポ蛋白上昇。
- 5) 肝臓：（5%以上）ALT 上昇（9.2%）、AST 上昇（9.0%）、LDH 上昇（5.6%）、ALP 上昇（5.4%）。
- 6) 精神神経系：（頻度不明）鬱症状、視覚障害、聴覚障害、（1-5%未満）頭痛、（1%未満）頭蓋内圧亢進（初期症状：鬱血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常）、眩暈、不安、眠気、末梢知覚異常。
- 7) 消化器：（頻度不明）便秘、口内水疱、胃不調、膵炎、（1-5%未満）嘔吐、悪心、（1%未満）食欲不振、下痢、腹痛。
- 8) 骨・筋肉：（頻度不明）筋骨格痛、筋炎、（1-5%未満）筋肉痛、（1%未満）骨痛、関節痛、背部痛 [筋骨格痛、筋炎、筋肉痛、骨痛、関節痛、背部痛が現れた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示する]。
- 9) 眼：（頻度不明）目乾燥、（1%未満）目のかゆみ。
- 10) 腎臓：（1-5%未満）BUN 上昇、（1%未満）クレアチニン上昇。
- 11) 電解質異常：（1-5%未満）K 上昇、（1%未満）Na 低下、Cl 低下、高 Ca 血症。
- 12) その他：（5%以上）発熱（5.8%）、（頻度不明）悪寒、疲労感、体重変動、全身脱力感、不整脈、蜂巣炎、（1-5%未満）アルブミン減少、（1%未満）血小板増多、尿蛋白、尿沈渣、浮腫、胸痛。

<使用上の注意>

（警告）

1. 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守する。
2. 本剤はレチノイン酸症候群等の副作用が起こることがあるので、緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用する。

（禁忌）

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
3. 肝障害のある患者 [類似化合物（エトレチナート）で、重篤な肝障害を起こすことが報告されている]。
4. 腎障害のある患者 [重篤な腎障害を起こす恐れがある]。
5. ビタミンA製剤投与中の患者 [ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こす恐れがある]。
6. ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症が増悪する恐れがある]。

（原則禁忌）

妊娠する可能性のある婦人。

（慎重投与）

1. 25 歳以下の患者。
2. 糖尿病の患者、肥満の患者、アルコール中毒症の患者、脂質代謝異常患者など高トリグリセリド血症素因がある患者 [脂質代謝異常を起こす恐れがある]。
3. 高齢者。

(重要な基本的注意)

1. 急性前骨髄球性白血病以外には使用しない。
2. 本剤には催奇形性があり副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用する。
3. 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に注意事項についてよく説明し理解させた後、使用する。
 - 1) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 カ月間、投与中及び投与中止後少なくとも 1 カ月間は必ず避妊させる。
 - 2) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しない。
 - 3) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与開始前 2 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認する。
 - 4) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与中は 1 カ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。
4. 発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺炎、肺鬱血、心嚢液貯留、低酸素血症、低血圧、肝不全、腎不全及び多臓器不全等によって特徴づけられるレチノイン酸症候群が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行い、このような症状が現れた場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
5. 末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が 1,000/ μ l を超える場合には、化学療法により「芽球及び前骨髄球」の和を 1,000/ μ l 以下にしてから本剤を投与する。
6. 高度白血球増多症を起こすことがあるので、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、減量又は休薬する。
7. 急性前骨髄球性白血病に併発する播種性血管内凝固症候群 (DIC) では、線溶活性亢進を伴う致命的出血傾向 (脳出血、肺出血等) が報告されており、本剤投与中にこのような症状が現れた場合には、血小板輸血を含め、出血傾向に対する適切な処置を行う。
8. 高トリグリセリド血症の患者への投与は脂質代謝障害の危険性が高いので、高トリグリセリド血症素因のある患者には血中トリグリセリドの検査を行う。
9. 類似化合物 (エトレチナート) で肝障害を起こすことが報告されているので、肝機能検査を投与前、投与開始 1 カ月後及び投与中は 3 カ月毎に行い肝障害が疑われる場合には直ちに投与を中止する。
10. 類似化合物 (エトレチナート) の長期投与を受けた患者で過骨症及び骨端早期閉鎖を起こすとの報告があるので、本剤投与中に関節痛・骨痛の症状が現れた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示する。また、本剤の長期投与に際しては、定期的な問診 (骨・筋等の痛みや運動障害)、X 線検査、ALP、Ca、P、Mg 等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。なお、骨の成長が終了していない 25 歳以下の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察を十分に行いながら (定期的な X 線検査、ALP、Ca、P、Mg 等の臨床生化学的検査) 慎重に投与する。
11. 本剤を 16 週間投与して緩解に到達しない場合には、投与を中止する。

(相互作用)

1. 併用禁忌: ビタミン A 製剤 (チョコラ A 等) [ビタミン A 過剰症と類似した副作用症状を起こす恐れがある (本剤はビタミン A の活性代謝物である)]。

2. 併用注意：

- 1) フェニトイン [フェニトインの血中濃度が上昇しフェニトインの作用が増強する恐れがある（類似化合物（エトレチナート）でフェニトインとの併用により、フェニトインの蛋白結合能を低下させるとの報告がある）]。
- 2) 抗線溶剤（トラネキサム酸等）、アプロチニン製剤 [本剤とこれらの薬剤を併用した患者で血栓症を発現し重大な転帰をたどったとの報告があるので、併用に際しては慎重に行う（本剤投与により、凝固線溶系のバランスが変化するためと考えられている）]。
- 3) アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等） [本剤の作用を増強する恐れがある（本剤の代謝酵素である肝チトクローム P-450 が阻害され、本剤の血中濃度及び AUC が上昇する可能性がある）]。

（高齢者への投与）

高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い慎重に投与する [本剤は血漿蛋白との結合性が強いいため、血漿アルブミンが減少していると遊離の薬物血漿中濃度が高くなる恐れがある]。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

1. 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない。
 - 1) ラットで、胎仔化骨遅延、胎仔骨格変異（2mg/kg/日以上）が、マウスで、胎仔内臓異常（0.7mg/kg/日以上）、胎仔外形異常（2mg/kg/日以上）、胎仔外脳症、胎仔眼欠損、胎仔口蓋裂、胎仔骨格異常（胎仔中軸骨格異常及び胎仔長骨異常等）のビタミン A 過剰誘発催奇形性（6mg/kg/日）が、ウサギで、胎仔無尾、胎仔臍帯ヘルニア、胎仔内臓異所、胎仔両後肢ねじれ（6mg/kg/日）が報告されている。
 - 2) カニクイザルで、胎仔死亡（胚致死、5mg/kg/日以上で用量相関的）が、また、胎仔外耳欠損、胎仔下顎形成不全、胎仔口蓋裂等の胎仔頭蓋顔面奇形（10mg/kg/日）、胎仔骨格変異（5-10mg/kg/日）が報告されている。
2. 妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。
3. 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせる [類似化合物（エトレチナート）の動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている]。

（保管上の注意）

遮光、吸湿注意。

20.1.2. イダマイシン注（Pfizer 製薬 添付文書より抜粋）

<薬剤名>

塩酸イダルビシン注射用 5mg/瓶

<用法／用量>（添付文書上の記載である）

1 バイアル 5mg（力価）に 5ml の日局注射用水を加え溶解する。

添付文書上はイダルビシン塩酸塩として 12mg（力価）／m²（体表面積）を 1 日 1 回、3 日間連日静脈内投与する。骨髓機能が回復するまで休薬し、投与を繰り返す。

<効能／効果>

急性骨髄性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）。

<副作用>

調査症例数 1,417 例中、副作用発現症例は 1,311 例（92.5%）であり、副作用発現件数は延べ 9,557 件であった。その主なものは、顆粒球減少 948 件（66.9%）、血小板減少 942 件（66.5%）、白血球減少症 936 件（66.1%）等の骨髄抑制、感染 866（61.1%）、悪心・嘔吐 596 件（42.1%）、食欲不振 591 件（41.7%）、下痢 324 件（22.9%）、口内炎 318（2.4%）等の消化器症状、発熱 692 件（48.8%）及び脱毛 478 件（33.7%）等であった（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）。

1. 重大な副作用

- 1) 心筋障害（3.88%）：心筋障害、更に心不全等が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止する（特に他のアントラサイクリン系薬剤による前治療等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意する）。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少（52.8%）、血小板減少（66.5%）、顆粒球減少（66.9%）、貧血（63.5%）、出血傾向（24.6%）が現れるので、頻回に末梢血液の検査を行い、患者の状態を十分に観察する。なお、高度な骨髄抑制の持続により、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）や重篤な出血（脳出血、消化管出血等）等を併発し、死亡した例が報告されている。
- 3) 口内炎（22.4%）：重篤な口内炎が発現することがある。
- 4) ショック（1.41%）：ショックが現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 5) 完全房室ブロック等の不整脈（2.40%）：完全房室ブロック等の不整脈が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2. その他の副作用

- 1) 心臓：（1-20%未満）頻脈、心電図異常、（1%未満）心膜炎。
- 2) 消化器：（20%以上）食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、（1%未満）腹部不快感、腹痛、口腔内疼痛、食道炎、胃炎、（頻度不明）腸炎、消化管潰瘍、消化管出血。
- 3) 過敏症：（1-20%未満）紅斑、発疹、（頻度不明）そう痒、蕁麻疹。
- 4) 皮膚：（20%以上）脱毛、（頻度不明）皮膚色素沈着、放射線照射リコール反応。
- 5) 肝臓：（1-20%未満）肝障害（AST 上昇・ALT 上昇、総ビリルビン上昇、ALP 上昇等）[観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う]。
- 6) 腎臓：（1-20%未満）腎障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇等）。
- 7) 精神神経系：（1-20%未満）頭痛。
- 8) 注射部位：（1-20%未満）血管痛、（1%未満）静脈炎、（頻度不明）血栓。
- 9) その他：（20%以上）発熱、（1-20%未満）疼痛、胸部圧迫感、（1%未満）全身筋肉痛、（頻度不明）脱水、ほてり。

<使用上の注意>

（警告）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において白血病の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで行う。
2. 本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始する。
3. 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤を投与したすべての患者に強い骨髄抑制が起こり、その結果致命的感染症（敗血症、肺炎等）及び致命的出血（脳出血、消化管出血等）等を

引き起こすことがあるので、次記につき十分注意する。

- 1) 本剤の投与後に認められる骨髄抑制は重篤かつ長期に持続することもあるので、感染予防や致命的な出血の予防に十分な対策を講じる。
 - 2) 重篤な感染症を合併している患者には投与しない。
 - 3) 本剤投与時に前治療による骨髄抑制又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しない。
 - 4) 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症又は重篤な出血等を引き起こした場合は投与を中止し、必要な処置を行う。
4. 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、次記の患者には投与しない。
- 1) 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、心機能異常又はその既往歴のある患者には投与しない。
 - 2) 本剤は心筋障害作用を有するため、慎重に患者を選択し、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与し、他のアントラサイクリン系薬剤による前治療が限界量等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が 25 mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で 900 mg/m²等）に達している患者には投与しない。
5. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しない。
- なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

(禁忌)

1. 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害が現れることがある]。
2. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
3. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある]。
4. 他のアントラサイクリン系薬剤による前治療が限界量等、心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り 25 mg/kg、塩酸エピルビシンでは総投与量がアントラサイクリン系薬剤未治療例で体表面積当り 900 mg/m²等）に達している患者 [心筋障害が増強される恐れがある]。
5. 重篤な肝障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある]。
6. 重篤な腎障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある]。

(慎重投与)

1. 骨髄抑制のある患者。
2. 感染症を合併している患者 [感染症をコントロールしてから投与する]。
3. 肝障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある]。
4. 腎障害のある患者 [本剤の血中からの消失が遅延するとの報告がある]。
5. 高齢者。
6. 水痘患者 [致命的の全身障害が現れることがある]。
7. 他のアントラサイクリン系薬剤による前治療歴等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者。
8. 小児等。

(重要な基本的注意)

1. 本剤の強い骨髄抑制により、白血球数が低下及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど十分な対策を講じる。
2. 感染症が発現又は感染症増悪し、致命的となることがあるので、重篤な感染症を合併している患者には投与しない。また、本剤投与時に前治療による骨髄抑制又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しない。
3. 出血傾向が発現又は出血傾向増悪し、致命的となることがあるので、本剤投与時に前治療による骨髄抑制又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しない。
4. 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症（敗血症、肺炎等）又は重篤な出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こした場合は、投与を中止する（また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等適切な処置を行う）。
5. 本剤の投与の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等適切な対応をとる。使用が長期間にわたると骨髄抑制が強く現れ、遷延性に推移することがあるので投与は慎重に行う。
6. 国内の臨床試験において口内炎が 134 例中 57 例に発現し、高度な（grade 3,4）口内炎の発現は 11 例にみられ、16 日間持続した例が認められた。治療中、白血球数及び免疫能低下のため高度な口内炎が長期にわたることがあるので、口腔内殺菌液等による頻回の含嗽により口腔内を清潔に保ち、口内炎の発現及び悪化を防御する。高度な口内炎により食事摂取が困難な場合は栄養輸液投与等の適切な措置を行う。
7. 心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（心機能検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等の適切な処置を行う。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う。
8. アントラサイクリン系薬剤では一般に蓄積性の心毒性が発現するので、総投与量に注意して投与する。但し、これまでの臨床試験において、本剤の総投与量と心毒性発現の間に一定の傾向が認められていないため、本剤の投与限界量を明確に規定することはできない。なお、外国添付文書では次のように記載されている。
 - 1) 平均累積量 93mg/m^2 を投与した患者では、心機能に有意な変化は示されなかった [イギリス]。
 - 2) 本剤の総投与量は、 120mg/m^2 を超えてはならない（他のアントラサイクリン系薬剤による前治療のある場合は、それまでのダウノルビシン、又はドキソルビシンの用量の $1/4$ が加算される） [ドイツ]。また、他のアントラサイクリン系薬剤による前治療等心毒性を有する薬剤による前治療のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では、心毒性に特に注意する。
9. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生することがあるので注意する。
10. 本剤の投与により免疫機能が低下している患者に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種すると、ワクチン由来の感染を増強又は持続させる恐れがあるので、本剤投与中にこれらのワクチンを接種しない。

（相互作用）

併用注意：

1. 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤（アントラサイクリン系薬剤等） [これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強される恐れがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意する（心筋に対する蓄積毒性が増強される）]。
2. 心臓部あるいは縦隔への放射線照射 [心筋障害が増強する恐れがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意する（心筋に対する蓄積毒性が増強される）]。
3. 抗悪性腫瘍剤、放射線照射 [骨髄低形成の遷延及び副作用が増強する恐れがあるので、併用療法を行う場合には、患者の

状態を観察しながら、減量するなど用量に注意する（ともに骨髄抑制作用を有する）]。

（高齢者への投与）

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与する〔本剤は主として肝臓で代謝され、一部は腎臓から排泄されるが、高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続する恐れがある。また、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、心毒性、骨髄抑制が現れやすい〕。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

1. 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい〔動物実験で催奇形性（ラット：腰肋癒合・腰肋形成不全・腰肋欠損、頸肋癒合・頸肋形成不全・頸肋欠損、椎骨弓癒合・椎骨弓形成不全・椎骨弓欠損）、胎仔毒性（胎仔体重増加抑制、初期死亡胎仔数増加等）が報告されている〕。
2. 授乳婦：授乳婦に投与する場合は授乳を中止させる〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている〕。

（過量投与）

本剤を3日間で $135\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した1例と3日間で本剤を $45\text{mg}/\text{m}^2$ と塩酸ダウノルビシン $90\text{ mg}/\text{m}^2$ を投与した1例に死亡が報告されている。過量投与に関する心毒性の影響については詳細には判明していないが、前記2例の過量投与例のうち1例に重篤な不整脈が出現していることより急性心毒性及び高い発生率の遅延性心不全の発現が予想される。また、本剤の過量投与により重篤かつ長期間の骨髄抑制、及び重篤な消化器毒性の発現が考えられる。

（適用上の注意）

1. 投与経路：静脈内投与にのみ使用する。
2. 投与時：
 - 1) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度をできるだけ遅くする（5-10分）。また、同一部位への反復投与によって血管の硬化が起こることがある。
 - 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように十分に注意して投与する。
 - 3) 本剤には、21G又はそれより細い針を使用する〔太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなり、また、同一カ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなる〕。
3. 調製時：
 - 1) 本剤は、溶解時のpHにより安定性が低下したり、他の薬剤（日局注射用水を除く）と混合することにより沈殿を生じることがあるので、混注を避け、日局注射用水に溶解して投与する。
 - 2) 溶解後できるだけ速やかに使用する（なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存で24時間以内に使用する）。

（その他の注意）

1. 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
2. ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

（取扱い上の注意）

本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行う。

20.1.3. トリセノックス注 10mg （日本新薬 添付情報より抜粋）

<薬剤名>

三酸化ヒ素注射液 10mg/管

<用法／用量> （添付文書上の記載を示す）

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. 緩解導入療法：骨髓緩解が得られるまで 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。
2. 緩解後療法：緩解が得られた場合には、緩解導入終了後 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
2. 本剤投与時に、急性血管収縮・急性血管拡張に伴う症状（低血圧、眩暈、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. 緩解後療法の用法・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）。

<効能／効果>

再発急性前骨髄球性白血病又は難治性急性前骨髄球性白血病。

<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-RAR α 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。

本剤により完全緩解を得た後に再発した急性前骨髄球性白血病に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

<副作用>

国内治療研究及び使用成績調査における総症例 267 例中、220 例（82.4%）に副作用が認められた。その主なものは、心電図 QT 延長（46.1%）、ALT 増加（27.7%）、肝機能異常（25.8%）、AST 増加（21.4%）、白血球減少（17.6%）、白血球増加症（14.6%）、LD 増加（11.6%）、CRP 増加（11.6%）、APL 分化症候群（10.1%）、ALP 増加（10.1%）であった（第 4 回安全性定期報告）。なお、米国の Phase I/II/III 試験のみで報告された副作用は頻度不明とした。

1. 重大な副作用

- 1) 心電図 Q T 延長：本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあり、QT 延長は致命的となりうる Torsade Pointes (TdP) タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので、投与中は 12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、異常所見が認められた場合には適切な処置を行い、また、症状によっては休薬あるいは投与中止も考慮に入れる。米国においてアムホテリシン B を併用していた 1 例で、本剤による緩解導入療法中に TdP が発症したとの報告がある。
- 2) APL 分化症候群：本剤は APL 分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行い、このような症状が現れた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
- 3) 白血球増加症：本剤により高度白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行う [なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意する（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）]。

- 4) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。

2. その他の副作用

- 1) 循環器：(5-50%未満) 心電図 QT 延長、(5%未満) 心電図 QTc 延長、頻脈、徐脈、不整脈、動悸、心嚢液貯留、洞性頻脈、鬱血性心不全、血圧低下、(頻度不明) 心電図異常、潮紅、心筋症、心膜炎、低血圧、起立性低血圧、機能的な心雑音。
- 2) 呼吸器：(5%未満) 呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽、肺出血、(頻度不明) 無気肺、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、胸水、頻呼吸、喘鳴音、咽喉頭疼痛、捻髪音。
- 3) 消化器：(5-50%未満) 悪心、(5%未満) 胃不快感、嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、便秘、食欲不振、消化不良、腸運動過剰、口唇乾燥、歯痛、胃腸不快感、食欲減退、(頻度不明) 口内乾燥、歯肉出血、口唇潰瘍、鼓腸、便失禁、排便回数増加、軟便、血性下痢。
- 4) 肝臓：(5-50%未満) 肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、LD 増加、 γ GTP 増加、(5%未満) 血中ビリルビン増加。
- 5) 腎臓：(5%未満) 腎機能障害、血中クレアチニン増加、BUN 減少、BUN 増加、乏尿、(頻度不明) 着色尿、尿中蛋白陽性。
- 6) 電解質異常：(5-50%未満) 低カリウム血症、(5%未満) 低カルシウム血症、血中マグネシウム減少、高マグネシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症。
- 7) 血液：(5-50%未満) 白血球増加症、好中球減少、血小板減少、(5%未満) 貧血、発熱性好中球減少症、脾腫、(頻度不明) 点状出血、斑状出血。
- 8) 血液凝固系：(5%未満) APTT 延長、APTT 短縮、血中フィブリノゲン減少、FDP 増加。
- 9) 血管障害：(5%未満) 血管炎、(頻度不明) 蒼白。
- 10) 皮膚：(5-50%未満) 発疹、(5%未満) 紅斑、紅色汗疹、紅斑性皮疹、顔面浮腫、皮膚乾燥、皮膚炎、皮膚そう痒症、(頻度不明) 神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、そう痒性皮疹、鱗屑性皮疹、皮膚色素過剰、多汗症、皮膚病変。
- 11) 代謝・栄養障害：(5-50%未満) 高血糖、(5%未満) 低蛋白血症、低アルブミン血症、(頻度不明) 低血糖症、ケトアシドーシス。
- 12) 全身状態：(5-50%未満) 発熱、(5%未満) 浮腫、体重増加、胸部不快感、悪寒、倦怠感、胸痛、(頻度不明) 疲労、疼痛、腫脹、体重減少。
- 13) 精神神経系：(5-50%未満) 感覚減退、(5%未満) 頭痛、振戦、鬱病、不快気分、不眠症、味覚異常、反射減弱、錯感覚、末梢性ニューロパシー、痙攣、(頻度不明) 浮動性眩暈、不安、抑鬱気分、トンネル状視野、聴覚障害。
- 14) 感染症：(5%未満) 咽喉頭炎、带状疱疹、(頻度不明) 単純ヘルペス、副鼻腔炎、上気道感染。
- 15) 筋・骨格：(5%未満) 背部痛、四肢痛、関節痛、骨痛、筋痛、筋骨格硬直、筋脱力、(頻度不明) 局所腫脹、関節滲出液、顎痛、重感。
- 16) 眼：(5%未満) 結膜出血、(頻度不明) 眼瞼炎、眼刺激、眼瞼下垂、眼痛、霧視。
- 17) その他：(5-50%未満) APL 分化症候群、CRP 増加、(5%未満) 末梢性浮腫、血中リン増加、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹、(頻度不明) 骨髓生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷。

<使用上の注意>

(警告)

1. 本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置く。また、緊急医療体制の整備された医療機関において白血病〔特に急性前骨髄球性白血病 (APL)〕の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで治療を行う。

2. 本剤はQT延長、完全房室ブロック等の不整脈を起こすことがあり、QT延長は致命的となりうる Torsade de Pointes (TdP)タイプの心室性不整脈を引き起こすことがあるので失神や頻脈等の不整脈が認められた場合には、休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れる。投与開始前には12誘導心電図を実施し、血清電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査する。電解質異常が認められている場合には是正し、QT延長を来す併用薬剤の投与を避ける。本剤投与中は12誘導心電図を最低週2回実施し、更に心電図モニター等による監視も考慮する。
3. 本剤はAPL分化症候群（APL differentiation syndrome）と呼ばれるレチノイン酸症候群と類似した副作用が発現し、致死的転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行い、このような症状が現れた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
4. 本剤使用にあたっては、「禁忌」、「原則禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択する。なお、本剤使用時には、添付文書を熟読する。

（禁忌）

1. ヒ素に対して過敏症の既往歴のある患者。
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

（原則禁忌）

妊娠する可能性のある婦人。

（慎重投与）

1. QT延長の既往歴のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症、心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者〔QT延長の危険性が増大する〕。
2. QT延長を起こすことが知られている薬剤投与中の患者。
3. 心疾患（心筋梗塞、心筋障害等）又はその既往歴のある患者〔症状が悪化する恐れがある〕。
4. 肝障害のある患者〔代謝機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある〕。
5. 腎障害のある患者〔排泄機能の低下により、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある〕。
6. 高齢者。

（重要な基本的注意）

1. 本剤は動物実験で催奇形性を示唆する所見が認められており、胎児等への影響が疑われるので、女性患者については使用上の注意を厳守し、次の点に留意する。
 - 1) 投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認する。
 - 2) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。妊娠する可能性のある患者に対してやむを得ず投与する場合には、妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導する。
 - 3) 投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止する。
2. 本剤は動物実験で雄性生殖能に及ぼす影響が認められていることから、男性患者の使用に際しては、投与期間中及び最終投与後少なくとも3カ月は避妊させる。
3. 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、生化学的検査（電解質等）、血液学的検査及び血液凝固能検査は緩解導入療法では最低週2回、緩解後療法では最低週1回実施する。臨床状態が不安定な患者には更に頻回生化学的検査（電解質等）、血液学的検査及び血液凝固能検査を行う。

4. 本剤は QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を引き起こすことがあり、QT 延長は致命的となりうる TdP タイプの心室性不整脈を引き起こすことがある。TdP の危険因子は、QT 延長の程度、QT 延長を起こす薬剤併用、TdP の既往、潜在する QT 延長、鬱血性心不全、虚血性心疾患、カリウム排泄型利尿薬投与、低カリウム血症や低マグネシウム血症等である。したがって、本剤による治療に際しては次の点に留意し、心電図検査及び血清電解質検査等を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。なお、心電図検査での適切な読影や異常時の処置法については循環器専門医の助言を得ることが望ましい。
- 1) 治療開始前：12 誘導心電図を実施し、血清電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査する。電解質異常が既に認められている場合には是正し、QT 延長を来す薬剤の併用投与を避ける。それでも 500msec 以上の QT c 間隔が認められた場合は、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を開始する。
 - 2) 治療中：12 誘導心電図を最低週 2 回実施し、更に心電図モニター等による監視も考慮した上で、カリウム濃度を 4mEq/dl 以上、マグネシウム濃度を 1.8mg/dl 以上に維持する。QT 間隔が 500msec を超えた患者は、随伴する危険因子がある場合には直ちにこれを是正する処置を講じ、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続する。失神や頻脈等の不整脈が認められた場合には、血清電解質を検査し、QTc 間隔が 460msec 以下になり電解質異常が是正され、失神や頻脈等の不整脈が認められなくなるまで休薬し、症状によっては投与中止も考慮に入れる。
 - 3) 治療終了後：本剤による QT 延長等の不整脈が認められる場合は、症状が認められなくなるまで、心電図モニターや 12 誘導心電図による検査を行い、適切な処置を行う。
5. 本剤により APL 分化症候群（発熱、呼吸困難、体重増加、肺浸潤、胸水又は心嚢液貯留等によって特徴づけられ、白血球増加症を伴う場合と伴わない場合がある）が発現し、致死転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行い、なお、このような症状が現れた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
6. 本剤により高度白血球増加症が引き起こされることがあるので、観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、休薬し、経過観察や白血球数に応じた化学療法剤の使用等の適切な処置を行う [なお、化学療法剤の使用にあたっては、危険性を伴うので、十分注意する（本剤と化学療法剤の併用についての有効性と安全性は確立されていない）]。
7. 急性前骨髄球性白血病に併発する播種性血管内凝固症候群（DIC）では、線溶活性亢進を伴う致命的出血傾向（脳出血、肺出血等）が報告されているので、本剤投与中にこのような症状が現れた場合には、血小板輸血等の適切な処置を行う。また、急性前骨髄球性白血病に併発する DIC では、本剤投与中に急激な白血球増加・急激な芽球増加・急激な前骨髄球増加に伴って、DIC 悪化が報告されており、このような症状が現れた場合には、適切な処置を行う。
8. 本剤は肝機能異常を起こすことがあるので、投与前、投与中は肝機能検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行う。
9. 本剤は血糖値上昇を起こすことがあるので、投与前、投与中は血糖値検査を定期的に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。
10. 神経障害は無機ヒ素の長期曝露による毒性として知られている。本剤は錯感覚、感覚減退等の神経障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が重度な場合には、休薬、症状が重度な場合には、投与中止等の適切な処置を行う。

(相互作用)

併用注意：

1. ドロペリドール、抗精神病薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、ピモジド、チオリダジン等）、抗鬱薬（イミプラミン等）、抗不整脈薬（アミオダロン、ベプリジル、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール等）、フロセミド、プロブコール、ファモチジン、プロピペリン、消化管運動亢進薬（シサブリド、ドンペリドン等）、抗菌薬（クラリスロマイシン、エリスロマイシン、スパルフロキサシン等）、抗真菌薬（フルコナゾール等）、ペンタミジン [QT 延長、心室性不整

脈くTdPを含む>を起こす恐れがある（本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT延長あるいは心室性不整脈（TdPを含む）を起こすことがあるため）]。

2. 利尿薬（トリクロルメチアジド等）、アムホテリシン B [電解質異常を引き起こす（本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT延長の原因となる電解質異常を起こすことがあるため）]。

（高齢者への投与）

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすいので、患者の状況を観察しながら慎重に投与する。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

1. 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない〔動物実験により、無機ヒ素は胎盤通過性を有し、胚吸収増加、神経管異常、無眼球症、小眼球症が認められた〕。
2. 妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。患者には、胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導する〔米国において投与中に妊娠した1例で流産の報告がある〕。
3. 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる〔ヒ素は、乳汁中に移行するため授乳中の乳児に対する重篤な副作用の可能性がある〕。

（過量投与）

1. 過量投与時の徴候・症状：重篤な急性ヒ素中毒（例：痙攣、筋脱力感、錯乱状態等）。
2. 過量投与時の処置：重篤な急性ヒ素中毒を示唆する症状が発現した場合は、本剤の投与を速やかに中止し、キレート治療等を検討する（参考：通常のキレート療法はジメルカプロール 1回 2.5mg/kg を最初の2日間は4時間ごとに1日6回、3日目には1日4回、以降10日間あるいは回復するまで毎日2回筋肉内注射する。その後、ペニシラミン 250mg を経口で最高1日4回（1,000 mg/day 以下）まで投与してもよい）。

（適用上の注意）

1. 本剤は10mlの使い切りアンプルである。残った溶液をその後の投与に使用しない。
2. 投与に際して本剤が血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止し可能な限り局所から残薬を回収する。
3. 他の薬剤 <5%ブドウ糖液・生理食塩液以外> 又は輸液 <5%ブドウ糖液・生理食塩液以外> と混合しない。

（その他の注意）

変異原性・癌原性・生殖発生毒性：三価のヒ素は染色体異常に起因する遺伝毒性を誘発する。疫学的にヒトに対するヒ素の発癌作用が知られているが、ヒ素の発癌メカニズムの詳細については不明である。生殖発生毒性に関しては、ヒ素は胎盤を通過することが知られており、母体に影響を及ぼす投与量において、奇形を含む発育毒性を誘発すると考えられている。また、動物で雄性生殖能に及ぼす影響が認められている。

（取扱い上の注意）

1. 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。
2. 眼や皮膚に付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行う。
3. 使用後の残液及び薬液の触れた器具等は適用法令等に従って廃棄する。

20.1.4. アムノレイク錠 2mg（日本新薬 添付情報より抜粋）

<薬剤名>

タミバロテン錠 2mg/錠

<用法／用量>（添付文書上の記載）

緩解導入療法：1日 6mg/m²を2回にわけて朝、夕食後経口投与し、骨髄緩解が得られるまで投与する。投与期間は本剤の投与開始日から8週間を超えない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日 6mg/m²を超える用法・用量での有効性及び安全性は明らかではない。1日 6mg/m²を超えて投与した経験はない。
2. 本剤の緩解後療法の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

<効能／効果>

再発急性前骨髄球性白血病又は難治性急性前骨髄球性白血病。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 染色体検査 [t(15;17) 転座] 又は遺伝子検査（PML-RAR α 遺伝子）により APL と診断された患者に使用する。
2. 初発例の APL 患者での本剤の有効性・安全性は確立していない。
3. 本剤により完全緩解を得た後に再発した APL に対して、本剤の有効性・安全性は確立していない。

<副作用>

臨床試験における安全性評価症例 41 例において、副作用は 40 例（97.6%）に認められた。主な副作用は、血中トリグリセリド増加 29 件（70.7%）、発疹 21 件（51.2%）、血中コレステロール増加 19 件（46.3%）、LD 増加 15 件（36.6%）、骨痛 11 件（26.8%）、AST 増加 9 件（22.0%）、APL 増加 9 件（22.0%）、発熱 8 件（19.5%）、ALT 増加 6 件（14.6%）、ヘモグロビン減少 5 件（12.2%）、白血球数増加 5 件（12.2%）、皮膚乾燥 4 件（9.8%）等であった（承認時）。

1. 重大な副作用

- 1) レチノイン酸症候群（頻度 5%以上）：レチノイン酸症候群（諸症状：発熱、呼吸困難、胸水貯留、肺浸潤、間質性肺疾患、肺鬱血、心嚢液貯留、低酸素症、低血圧、肝不全、腎機能不全、多臓器不全等）が発現し、重篤な転帰をたどることがあるので、観察を十分に行い、なお、このような症状が認められた場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な処置を行う。
- 2) 感染症（頻度 5%以上）：感染症（肺炎、敗血症等）が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う。
- 3) 白血球増加症（頻度 5%以上）：白血球増加症が現れることがあるので観察を十分に行い、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行う。また、類薬（トレチノイン）において、主に好塩基球性分化能を有する APL 患者において、好塩基球増加症が発現し、高ヒスタミン血症に至った例も報告されている。
- 4) 間質性肺疾患（頻度 5%未満）：間質性肺疾患が現れることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。
- 5) 縦隔炎（頻度 5%未満）：縦隔炎が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う。

- 6) 横紋筋融解症（頻度 5 %未満）：フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行う。

2. 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

類薬で次記の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬し、適切な処置を行う。

- 1) トレチノインで血栓症（脳梗塞、肺梗塞、その他の動脈血栓症又は静脈血栓症等）を起こすことが報告されている。
- 2) トレチノインで血管炎を起こすことが報告されている。
- 3) トレチノインで錯乱を起こすことが報告されている。
- 4) 類薬（エトレチナート）で中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑が報告されている。

3. その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う。

- 1) 精神神経系：（5%以上）頭痛、（5%未満）感覚減退、臭覚錯誤。
- 2) 呼吸器：（5%未満）呼吸困難、喀血、しゃっくり、低酸素症。
- 3) 胃腸障害：（5%未満）口内乾燥、口内炎、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、痔核。
- 4) 皮膚：（5%以上）発疹、皮膚乾燥、湿疹、剥脱性皮膚炎、（5%未満）皮膚炎、皮膚そう痒症、水疱性皮膚炎、皮膚刺激。
- 5) 筋・骨格：（5%以上）骨痛、関節痛、（5%未満）筋痛、背部痛。
- 6) 全身状態：（5%以上）発熱、（5%未満）粘膜疹、胸痛、倦怠感、腫脹。
- 7) 血液：（5%以上）白血球数増加、ヘモグロビン減少、（5%未満）血小板数減少、血小板数増加。
- 8) 肝臓：（5%以上）AST 増加、ALT 増加、LD 増加、ALP 増加。
- 9) 脂質代謝：（5%以上）TG 増加、TC 増加。
- 10) その他：（5%以上）毛包炎、CRP 増加、（5%未満）咽頭炎、耳痛、血中尿素減少、血中ナトリウム減少、血中塩化物減少、尿蛋白、血中アルブミン減少、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、尿潜血。

4. その他の副作用（類薬）（頻度不明）

トレチノインで頭蓋内圧上昇症状を起こすことが報告されている。

<使用上の注意>

（警告）

1. 本剤による治療は危険性を伴うため、原則として、投与期間中は患者を入院環境で医師の管理下に置く。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、白血病〔特に急性前骨髄球性白血病（APL）〕の癌化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施する。治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与する。
2. 本剤はレチノイン酸症候群が発現し、致死転帰をたどることがあるので、十分な経過観察を行い、このような症状が現れた場合には休薬し、副腎皮質ホルモン剤のパルス療法等の適切な措置を行う。
3. 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない。また、妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守する。

（禁忌）

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
3. ビタミンA製剤投与中の患者〔ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こす恐れがある〕。
4. ビタミンA過剰症の患者〔ビタミンA過剰症が増悪する恐れがある〕。

(原則禁忌)

妊娠する可能性のある婦人。

(慎重投与)

1. 高脂血症素因がある患者。
2. フィブラート系薬剤使用中の患者。
3. 肝機能障害のある患者 [類薬 (エトレチナート) で、肝障害が悪化する恐れがあることが報告されている]。
4. 腎機能障害のある患者 [類薬 (トレチノイン) で、重篤な腎障害を起こす恐れがあることが報告されている]。
5. 高齢者。
6. 骨の成長が終了していない可能性 < 25 歳以下の患者 > がある患者。

(重要な基本的注意)

1. 本剤には催奇形性があり、副作用の発現頻度が高いので、使用上の注意を厳守し、患者又はそれに代わり得る適切な者に副作用についてよく説明した上で使用する。
2. 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、疾患の重症度及び治療の緊急性を考慮した上で、患者に注意事項についてよく説明し理解させた後、使用する。
 - 1) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 カ月間、投与中及び投与中止後少なくとも 2 年間は必ず避妊させる。
 - 2) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しない。
 - 3) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与開始前 2 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認する。
 - 4) 妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、本剤の投与中は 1 カ月毎に追加の妊娠検査を実施することが望ましい。
3. 本剤はラット、イヌを用いた動物実験で、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので男性に投与する場合には、投与中及び投与終了後 6 カ月間は避妊させる。
4. 末梢血中の「芽球及び前骨髄球」の和が 1,000/ μ l を超える場合には、化学療法により「芽球及び前骨髄球」の和を 1,000/ μ l 以下にしてから本剤を投与する。
5. 高度白血球増加症を起こすことがあるので、末梢白血球数が 30,000/ μ l を超えた場合には、休薬等の適切な処置を行う。
6. APL に併発する播種性血管内凝固症候群 (DIC) では、致命的出血傾向 (脳出血、肺出血等) が報告されており、本剤投与中にこのような症状が現れた場合には、出血傾向に対する適切な処置を行う。
7. 本剤により脂質代謝異常が引き起こされることがあるので、定期的に血中の総コレステロール及びトリグリセリドの検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。
8. 本剤により肝機能異常が引き起こされることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。
9. フィブラート系薬剤を服用している脂質代謝異常の患者に本剤を投与し、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現し、死亡した症例が報告されているので、異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行う。
10. タミバロテンはラット、イヌを用いた動物実験で過骨症及び骨端早期閉鎖を起こすことが報告されている。したがって本剤投与中に関節痛・骨痛の症状が現れることがあるので、観察を十分に行う。25 歳以下の患者は、骨の成長が終了していない可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察及び定期的な検査を十分に行いながら慎重に投与する。

重に投与する。

11. 本剤は中性付近において溶解度、溶出性等が増加する性質を持つため、無酸症等著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の吸収が増加し、作用が増強される恐れがある。また、牛乳又は高脂肪食と服用すると類薬<エトレチナート>で吸収が増加することが報告されている。

(相互作用)

1. 併用禁忌：ビタミンA製剤（チョコラA等）[ビタミンA過剰症と類似した副作用症状を起こす恐れがある（本剤はビタミンAと同じレチノイドである）]。
2. 併用注意：in vitro 試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) により代謝されることが示されている。
 - 1) CYP3A4 を誘導する薬剤：（フェニトイン、カルバマゼピン（抗てんかん剤）、リファンピシン、デキサメタゾン（副腎皮質ホルモン剤）、バルビツール酸系薬物、セイヨウオトギリソウ含有食品（St John's Wort）等）
 - 2) CYP3A4 阻害剤：（アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、カルシウム拮抗剤、高脂血症用剤<シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム>等の薬剤）及びグレープフルーツジュース等 [本剤の血中濃度が増加し副作用の発現頻度及び重症度が増加する恐れがある（本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある）]。
 - 3) 制酸剤、H2 受容体拮抗剤：（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害剤：（オメプラゾール等）[本剤の吸収が増加する恐れがある（これらの薬剤により胃内のpHが上昇し、本剤の溶解度が上昇し、吸収が増加する可能性がある）]。
3. 相互作用（類薬）：類薬では次のような相互作用が知られている。
 - 1) フェニトイン [類薬でフェニトインの血中濃度が上昇しフェニトインの作用が増強する恐れがある（類薬（エトレチナート）でフェニトインとの併用により、フェニトインの蛋白結合能を低下させるとの報告がある）]。
 - 2) 抗線溶剤（トラネキサム酸等）、アプロチニン製剤 [これらの薬剤を併用した患者で類薬<トレチノイン>において血栓症を発現し重大な転帰をたどったとの報告があるので、併用に際しては慎重に行う（類薬（トレチノイン）投与により、凝固線溶系のバランスが変化するためと考えられている）]。

(高齢者への投与)

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用が現れやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、用量に留意して定期的に血漿アルブミン検査を行い慎重に投与する [本剤は血漿蛋白との結合性が強いので、血漿アルブミンが減少していると遊離の薬物血漿中濃度が高くなる恐れがある]。

(妊婦・産婦・授乳婦等への投与)

1. 動物実験で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない（ラットの 0.3mg/kg/day で、後期死亡胎仔数増加、胎仔外形異常及び胎仔内臓異常として胎仔口蓋裂、胎仔顔面裂、胎仔無眼球、胎仔小眼球、胎仔眼瞼開存、胎仔口角部の裂、胎仔外脳、胎仔髄膜瘤、胎仔耳介形態異常、胎仔骨格変異である胎仔頸肋、胎仔胸椎体ダンベル状骨化が、ウサギの 0.1mg/kg/day で、流産頻発、死亡胎仔数増加、胎仔外表異常、内臓及び胎仔骨格異常などの催奇形性が報告されている）。
2. 妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。患者には胎児への毒性の可能性について十分に説明し理解させ、避妊を徹底するよう指導する。
3. 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせる [動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている]。

(適用上の注意)

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導する（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

(その他の注意)

1. ラット及びイヌで精巢毒性が報告されている。これらの所見は臨床投与条件下における AUC と同程度で認められていることから、不妊など性腺に対する影響を考慮する。
2. イヌにおいて 39 週間反復投与試験で 0.08mg/kg/day 以上の投与群に角膜混濁及び角膜糜爛が報告されているので、これらに基づく視覚障害が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行う。
3. イヌにおいて消化管からの出血が報告されていることから、消化器障害が疑われる場合には便の性状に注意し、必要に応じて潜血反応等の検査を行う。
4. イヌにおいて胸骨骨梁菲薄化及び大腿骨骨幹部骨梁菲薄化が報告されている。骨折を起こす可能性があるので観察を十分に行う。
5. イヌにおいて皮下投与したとき 10mg/kg 以上の投与群の心電図に P 波振幅縮小や R 波振幅拡大を発現させることが報告されている。また、イヌにおいて 4 週間反復投与試験で 0.27/kg/day の投与群の心電図に S 波増高を発現させ、0.08mg/kg/day 以上の投与群に血栓形成及び弁膜血液嚢腫等を発現させることが報告されている。
6. ラットにおいて子宮頸部粘膜上皮角化不全及び膈粘膜上皮角化不全並びに黄体数減少が報告されている。
7. ラット及びイヌにおいて血球中に移行した本剤の消失は、血漿中の消失より緩慢であることが報告されている。

(保管上の注意)

遮光・気密容器。

20.2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(以下、CTCAE v4.0 - JCOG)は、2009 年 5 月に米国 National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0」(<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>) (以下、オリジナル CTCAE v4.0) の日本語訳 JCOG 版 (2011 年 4 月 25 日版) です。以下に示す項目は本試験に関連の深いあるいは頻度が多いと予想される項目を JCOG ホームページからの引用したものです。

略語

WNL: 施設基準値範囲内、LLN: 施設基準値下限、ULN: 施設基準値上限

ANC: 好中球数

JCOG CTCAE v4.0 日本語訳: <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> より抜粋、作成した。

NCI-CTCAE v4.0 は web site: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/> から入手可能

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders						
発熱性好中球減少症	-	-	ANC < 1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3°C (101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38°C以上 (100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	ANC < 1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3°C (101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38°C以上 (100.4°F)の発熱
白血球増加症	-	-	> 100,000 /mm ³	臨床的に確認された白血球停滞; 緊急処置を要する	死亡	血液中の白血球数が増加
心臓障害 Cardiac disorders						
心不全	症状はないが、検査値(例: BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡	組織代謝に必要な量の血液を心臓が駆出できない状態。充満圧の上昇のみにより十分な血液を駆出できない場合も含む
心臓障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	
胃腸障害 Gastrointestinal disorders						
口唇炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 治療を要する	-	-	口唇の炎症
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便秘禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	頻回で水様の排便
口内乾燥	症状があるが、顕著な摂食習慣の変化がない(例: 口内乾燥や唾液の濃縮); 刺激のない状態での唾液分泌量が> 0.2 mL/min	中等度の症状がある; 経口摂取に影響がある(例: 多量の水、潤滑剤、ピューレ状かつ/または軟らかく水分の多い食物に限られる); 刺激のない状態での唾液分泌量が0.1-0.2 mL/min	十分な経口摂取が不可能; 経管栄養またはTPNを要する; 刺激のない状態での唾液分泌量が< 0.1 mL/min	-	-	口腔内の唾液分泌の低下
下部消化管出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/待機的な外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	下部消化管(小腸、大腸、肛門)からの出血
口腔粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の疼痛; 経口摂取に支障がない; 食事の変更を要する	高度の疼痛; 経口摂取に支障がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	口腔粘膜の炎症
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
胃腸障害 Gastrointestinal disorders						
口腔内出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	口腔からの出血
口腔内痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	-	-	口、舌または口唇の著しく不快な感覚
上部消化管出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	上部消化管(口腔、咽頭、食道、胃)からの出血
胃腸障害 Gastrointestinal disorders						
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること
胃腸障害、その他 (具体的に記載)	症状がない; または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions						
発熱	38.0-39.0°C (100.4-102.2°F)	> 39.0-40.0°C (102.3-104.0°F)	> 40.0°C (> 104.0°F) が ≤ 24時間持続	> 40.0°C (> 104.0°F) が > 24時間持続	死亡	基準値上限を超える体温の上昇
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する; ≤ 24時間の予防的投薬を要する	遅延(例: 症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応
感染症および寄生虫症 Infections and infestations						
肺感染	-	中等度の症状がある; 内服治療を要する(例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	肺の感染
敗血症	-	-	-	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	病原性微生物が血流内に存在し、ショックを引き起こし得る急速進行性の全身反応
臨床検査 Investigations						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	> ULN-3.0xULN	> 3.0-5.0xULN	> 5.0-20.0xULN	> 20.0xULN	-	臨床検査にて血中アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALTまたはsGPT)レベルが上昇
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	> ULN-3.0xULN	> 3.0-5.0xULN	> 5.0-20.0xULN	> 20.0xULN	-	臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはsGOT)レベルが上昇

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
臨床検査 Investigations						
コレステロール増加	>ULN-300 mg/dL; >ULN-7.75 mmol/L	>300-400 mg/dL; >7.75-10.34 mmol/L	>400-500 mg/dL; >10.34-12.92 mmol/L	>500 mg/dL; > 12.92 mmol/L	-	臨床検査にて血中コレステロールレベルが正常上限を超える
クレアチニン増加	>1-1.5xベースライン; >ULN-1.5xULN	>1.5-3.0xベースライン; >1.5-3.0xULN	>3.0xベースライン; >3.0-6.0xULN	>6.0xULN	-	臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇
心電図QT補正間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも2回の心電図でQTc \geq 501ms	QTc \geq 501msまたはベースラインから>60msの変化があり,Torsade de pointes, 多型性心室頻拍, 重篤な不整脈の徴候/症状のいずれかを認める	-	QT補正間隔延長を特徴とする心臓のリズム障害
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders						
急性腎不全	クレアチニンが>0.3 mg/dL増加; ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2-3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3倍または>4.0 mg/dL増加; 入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡	急性の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
気管支肺出血	軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する(例: 出血部位の止血)	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化; 挿管/緊急処置を要する	死亡	気管支壁および/または肺実質からの出血
レチノイン酸症候群	水分貯留; <3 kgの体重増加; 水分摂取制限および/または利尿薬による治療を要する	中等度の徴候または症状がある; 副腎皮質ステロイドを要する	高度の症状がある; 入院を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する	死亡	オールトランスレチノイン酸で治療する患者に認められる、体重増加、呼吸困難、胸水、心嚢液、白血球増加および/または腎不全
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders						
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	食欲の低下
高トリグリセリド血症	150-300 mg/dL; 1.71-3.42 mmol/L	>300-500 mg/dL; >3.42-5.7 mmol/L	>500 mg/dL-1,000 mg/dL; >5.7-11.4 mmol/L	>1,000 mg/dL; >11.4 mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血中トリグリセリド濃度が上昇
高カリウム血症	>ULN-5.5 mmol/L	>5.5-6.0 mmol/L	>6.0-7.0 mmol/L; 入院を要する	>7.0 mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血中カリウム濃度が上昇。腎障害や、時に利尿薬の使用に関連する
低カリウム血症	<LLN-3.0 mmol/L	<LLN-3.0 mmol/L; 症状がある; 治療を要する	<3.0-2.5 mmol/L; 入院を要する	<2.5 mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血中カリウム濃度が低下
高マグネシウム血症	>ULN-3.0 mg/dL; >ULN-1.23 mmol/L	-	>3.0-8.0 mg/dL; >1.23-3.30 mmol/L	>8.0 mg/dL; >3.30 mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血中マグネシウム濃度が上昇

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders						
低マグネシウム血症	<LLN-1.2 mg/dL; <LLN-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mg/dL; < 0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mg/dL; < 0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて血中 マグネシウム濃度が 低下
高ナトリウム血症	>ULN-150 mmol/L	>150-155 mmol/L	>155-160 mmol/L; 入院を要する	>160 mmol/L; 生命 を脅かす	死亡	臨床検査にて血中 ナトリウム濃度が上 昇
低ナトリウム血症	<LLN-130 mmol/L	-	<130-120 mmol/L	<120 mmol/L; 生命 を脅かす	死亡	臨床検査にて血中 ナトリウム濃度が低 下
神経系障害 Nervous system disorders						
頭蓋内出血	症状がない; 臨床所 見または検査所見 のみ; 治療を要さな い	中等度の症状があ る; 内科的治療を要 する	脳室開窓術/頭蓋内 圧モニタリング/脳室 内血栓溶解/外科的 処置を要する	生命を脅かす; 緊急 処置を要する	死亡	頭蓋内の出血
神経痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の 回り以外の日常生 活動作の制限	高度の疼痛; 身の回 りの日常生活動作 の制限	-	-	1本または複数の神 経に沿った強い痛み の感覚
末梢性運動ニュー ロパチー	症状がない; 臨床所 見または検査所見 のみ; 治療を要さな い	中等度の症状があ る; 身の回り以外の 日常生活動作の制 限	高度の症状がある; 身の回りの日常生 活動作の制限; 補助 具を要する	生命を脅かす; 緊急 処置を要する	死亡	末梢運動神経の炎 症または変性
末梢性感覚ニュー ロパチー	症状がない; 深部腱 反射の低下または 知覚異常	中等度の症状があ る; 身の回り以外の 日常生活動作の制 限	高度の症状がある; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす; 緊急 処置を要する	死亡	末梢知覚神経の炎 症または変性
神経系障害、その他 (具体的に記載)	症状がない、または 軽度の症状がある; 臨床所見または検 査所見のみ; 治療を 要さない	中等症; 最小限/局 所的/非侵襲的治療 を要する; 年齢相 応の身の回り以外 の日常生活動作の 制限	重症または医学的 に重大であるが、た だちに生命を脅か すものではない; 入 院または入院期間 の延長を要する; 活 動不能/動作不能; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす; 緊急 処置を要する	死亡	
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders						
紫斑	病変部の合計が体 表面積の<10%を 占める	病変部の合計が体 表面積の10-30%を 占める; 外傷による 出血	病変部の合計が体 表面積の>30%を 占める; 自然出血	-	-	皮膚や粘膜領域の 出血。新しい病変は 赤色で、古くなると、 通常、暗紫色を呈 し、最終的に茶褐色 に変化する
皮膚乾燥	体表面積の<10% を占めるが紅斑や そう痒は伴わない	体表面積の10-30% を占め、紅斑または そう痒を伴う; 身の 回り以外の日常生 活動作の制限	体表面積の>30% を占め、そう痒を伴 う; 身の回りの日常 生活動作の制限	-	-	鱗屑を伴った汚い皮 膚; 毛孔は正常だが、 紙のように薄い 質感の皮膚
皮膚および皮下組 織障害、その他(具 体的に記載)	症状がない、または 軽度の症状がある; 臨床所見または検 査所見のみ; 治療を 要さない	中等症; 最小限/局 所的/非侵襲的治療 を要する; 年齢相 応の身の回り以外 の日常生活動作の 制限	重症または医学的 に重大であるが、た だちに生命を脅か すものではない; 入 院または入院期間 の延長を要する; 活 動不能/動作不能; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす; 緊急 の処置を要する	死亡	

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
血管障害 Vascular disorders						
高血圧	前高血圧状態(収縮期血圧120-139 mmHgまたは拡張期血圧80-89 mmHg)	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159 mmHgまたは拡張期血圧90-99 mmHg); 内科的治療を要する; 再発性または持続性(≥24時間); 症状を伴う>20 mmHg(拡張期血圧)の上昇または以前正常であった場合は>140/90 mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要する 小児: 再発性または持続性(≥24時間)の>ULNの血圧上昇; 単剤の薬物治療を要する	ステージ2の高血圧(収縮期血圧≥160 mmHgまたは拡張期血圧≥100 mmHg); 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する 小児: 成人と同じ	生命を脅かす(例: 悪性高血圧, 一過性または恒久的な神経障害, 高血圧クレーゼ); 緊急処置を要する 小児: 成人と同じ	死亡	病的な血圧の上昇; 140/90 mmHgを超える血圧が複数回確認される
低血圧	症状がない; 治療を要さない	緊急ではない内科的治療を要する	内科的治療または入院を要する	生命を脅かし, 緊急治療を要する	死亡	置かれた環境により期待される正常レベルの血圧を下回る血圧

20.3. ECOG performance scale (日本語訳)

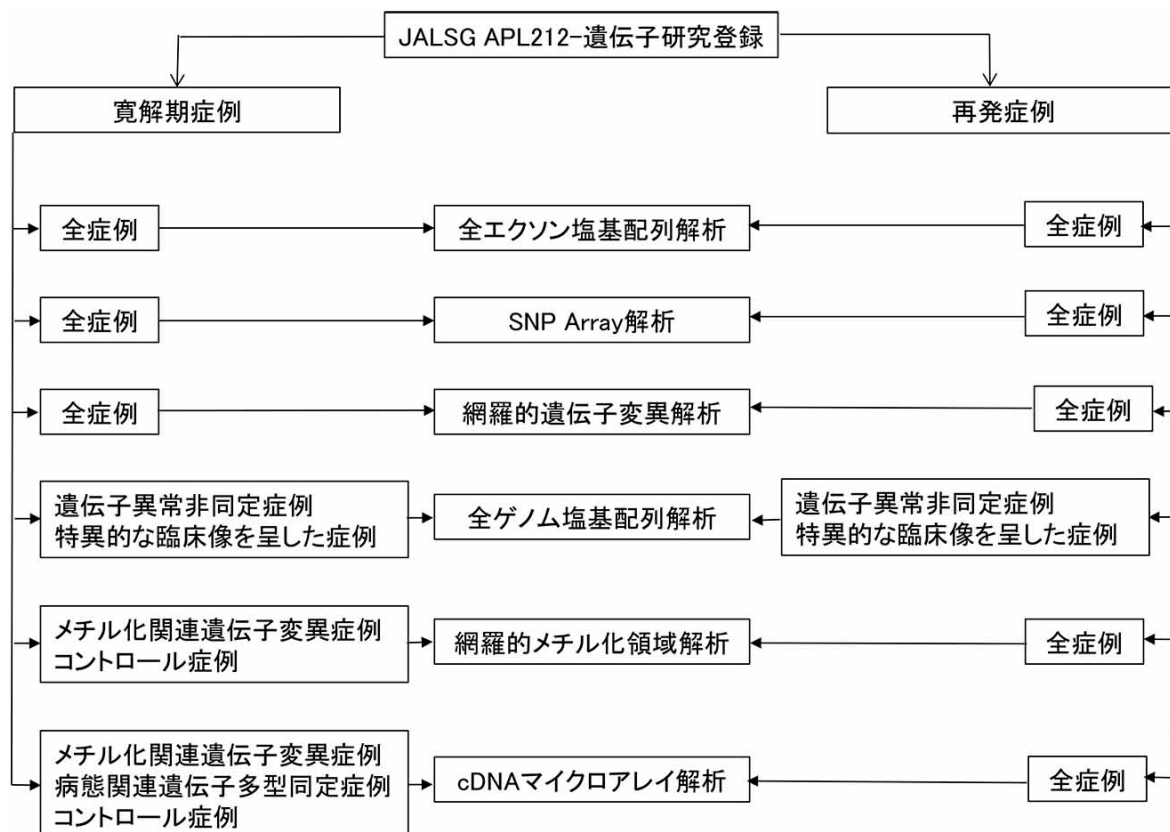
- PS 0: 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
- PS 1: 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば 軽い家事、事務など。
- PS 2: 歩行や身の回りのことはできるが、しばしば介助がいる、日中の50%以上は起居している。
- PS 3: 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
- PS 4: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

Oken, M.M., Creech et al.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.より引用し翻訳

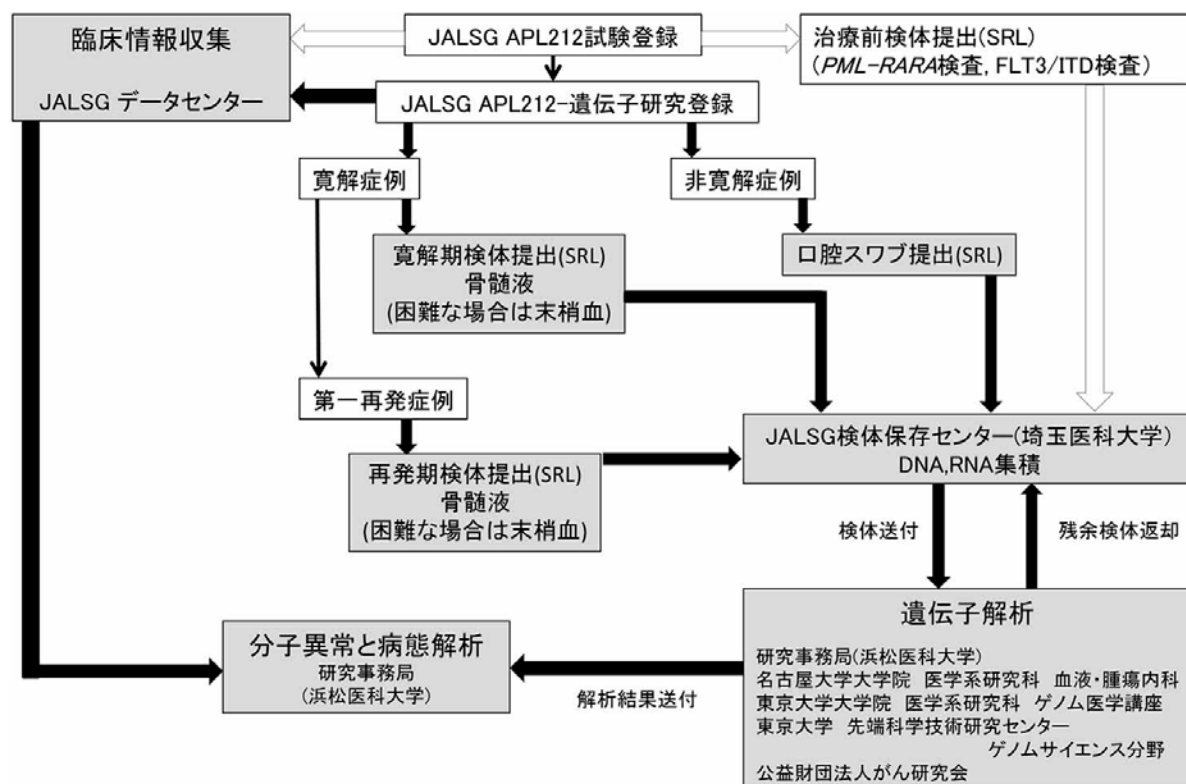
20.4. Karnofsky Performance Scale（日本語訳）

100%	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状はあるが、正常の活動可能である
80%	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動が可能である
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動や労働をすることは不可能である
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要である
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要である
40%	動けず、適切な医療および看護が必要である
30%	全く動けず、入院が必要だが、死はさしさまっていない
20%	非常に重症、入院が必要で集中的な治療が必要である
10%	死期が切迫している
0%	死亡

20.5 APL212Gにおける治療関連合併症の発症及び重症度、そして治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定の対象と検討項目（概略図）



20.6 APL212G遺伝子研究におけるの試料の流れ（概略図） ⇔ APL 212G ➡ 遺伝子異常と遺伝子多型



20.7. 治療前/再発時 SRL 提出伝票（現在予定の仮のものです）

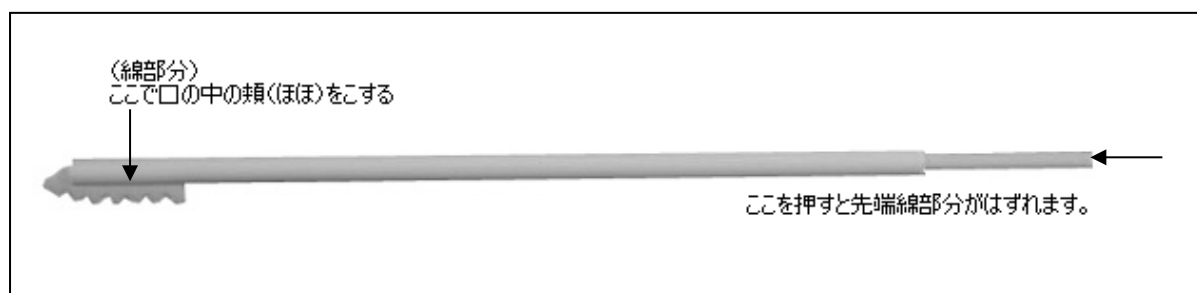
匿名化専用依頼書		NPO法人成人白血病治療共同研究支援機構		JALSG APL212：治療前/再発時	
病院コードNo.	病 院 名	メーカーコード	T-No.	投 入 日	886816
97562	70	月	日		
※匿名符号 必ずご記入下さい	遺伝子検査番号 *****	男・女	才	依頼日	月 日
氏 名	*****	入院	外来	採取日	月 日
科 名	()	採取時刻	時 分	項目数	検体数
カルテNo.	その他No.	量	ml	1	2
Dr-ID	提出医 (カガカ)	量	ml	6	1
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)		量	ml	6	1
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)		量	ml	6	1
先生方へお願い 匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。 検体は匿名符号をご記入下さい。		量	ml	6	1
＜必須項目：治療前・再発時＞		量	ml	6	1
<input checked="" type="checkbox"/> 29896 PML-RARA定量 } 冷蔵 骨髓液 0.5ml (H) <input checked="" type="checkbox"/> 63027 FLT3変異解析 } ×2本		量	ml	6	1
＜先生方へお願い＞		量	ml	6	1
①匿名符号欄へは、「症例登録番号（遺伝子検査番号）」を左詰でご記入ください。 ②骨髓液の採取が出来ない場合は、EDTA-2Na入り採血管（7ml）（A）を2本ご提出下さい。 ③受託可能日は、月～金となります。 ④「その他No.」欄に、治療前は「マエ」、再発時は「サイハツ」とご記入下さい。 ご記入無い場合は、報告書などに反映されません。 ご承知おき下さい。		量	ml	6	1
（補足事項）		量	ml	6	1
（容器）		量	ml	6	1
(H) 保存液入り マルク用 水色キャップ 【検体ご提出の先生から (株) エスアールエルへの指示事項】 ・検査終了後のDNAおよびRNAは、検体保存センター（熊本大学血液内科麻生先生）へ返却する事。 ・治療前検体で、PML-RARA キメラmRNA定量検査が、陽性（100copy以上）の場合は、定性項目を追加実施する事。 ・追加の定性項目の結果は、事務局のみに報告する事。 治療前/再発時 APL212用 97562-70-A (2013-009*)		量	ml	6	1
項目 / 時間		量	ml	6	1

20.8. PML-RARA 観察ポイント用 SRL 提出伝票（現在予定の仮のものです）

匿名化専用依頼書		NPO法人成人白血病治療共同研究支援機構		JALSG APL212：地固C4後	
病院コードNo.	病 院 名	メーカーコード	T-No.	投 入 日	886789
97562	70	月	日		
※匿名符号 必ずご記入下さい	遺伝子検査番号 *****	男・女	才	依頼日	月 日
氏 名	*****	入院	外来	採取日	月 日
科 名	()	採取時刻	時 分	項目数	検体数
カルテNo.	その他No.	量	ml	1	2
Dr-ID	提出医 (カガカ)	量	ml	6	1
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)		量	ml	6	1
先生方へお願い 匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。 検体は匿名符号をご記入下さい。		量	ml	6	1
＜必須項目＞		量	ml	6	1
<input checked="" type="checkbox"/> 29896 PML-RARA定量 } 冷蔵 骨髓液 0.5ml (H)		量	ml	6	1
＜先生方へお願い＞		量	ml	6	1
①匿名符号欄へは、「症例登録番号（遺伝子検査番号）」を左詰でご記入ください。 ②骨髓液の採取が出来ない場合は、EDTA-2Na入り採血管（7ml）（A）に採取しご提出下さい。 ③受託可能日は、月～金となります。		量	ml	6	1
（補足事項）		量	ml	6	1
（容器）		量	ml	6	1
(H) 保存液入り マルク用 水色キャップ 地固C4後 APL212用 (APL212Gは別依頼書をご使用下さい) 97562-70-B (2013-010*)		量	ml	6	1
項目 / 時間		量	ml	6	1

20.9. 頬粘膜細胞の採取方法

1. 採取前に患者さんに充分うがいをしてもらいます。
2. スワブ（採取器具）を袋から取り出します。
3. スワブのブラシ部分を口の中に入れ、頬の内側を10回程度擦り、口腔粘膜を採取してください（左右異なるスワブで2回採取して下さい）。
 ※ 往復させるとスワブについた細胞が落ちることがあるため、一方向になぞるように擦ってください。
 ※ なるべく広い面積から採取してください。
 ※ 強く擦ることにより血液が混入する可能性がありますので注意して下さい。
4. スワブの柄の先端部分を押し込むとブラシ部分がはずれるのでブラシ部分のみ取り出します。
5. 取り出したブラシ部分を専用の滅菌管に入れ保存します。



20.10. 専用伝票見本（現在予定の仮のものですが）

匿名化専用依頼書		NPO法人成人白血病治療共同研究支援機構		JALSG APL212 : 寛解/非寛解	
病院コードNo.	病 院 名	メーカーコード	T-No.	投 薬 日	887969
※匿名符号 遺伝子検査番号		男・女・才	依頼日	月 日	SIRL依頼書
氏 名	入院・外来	採取日	月 日	項目数	検体数
科名	提出区(のたか)	採取時刻	時 分	血液	85
カルテNo.	その他No.	採取時刻	時 分	血清	12
Dr-ID	提出区(のたか)	採取時刻	時 分	血漿	61
※ 報告書の氏名は「匿名符号」でご報告致します。 ※ 匿名符号は必ずご記入下さい。(カナ、英数字)		採取時刻	時 分	血尿	
先生方へお願い 匿名符号欄には、氏名を記入しないようご注意ください。 検体は匿名符号をご記入下さい。		採取時刻	時 分	部分尿	
4枚複写です。強くご記入下さい。		採取時刻	時 分	部分尿	
コードNo.	検 査 項 目	保存・材料・検体量	容器	受 領 証 (御依頼者控！)	
Y5405	寛解：血液核酸抽出セット	冷蔵 血液 7.0mL (A) × 2本		【検体ご提出の先生から (株) エスアールエルへの指示事項】 ・DNAおよびRNAは、検体保存センター (熊本大学血液内科麻生先生)へ返却する事。 ・本検査の結果は、事務局にのみ報告する事。	
Y5349	非寛解：スワブDNA抽出セット	室温 スワブ 2本 滅菌スピッツ (r) × 2本		寛解期/非寛解期 APL212 用 (APL212は別依頼書をご使用下さい)	
＜口腔粘膜細胞の採取、提出方法＞ ・詳細は研究会プロトコル参照 1. ブラシ部分で口腔粘膜を採取した後、30分程度 室温で必ず乾燥させます。 2. 乾燥を確認し、スワブの柄の先端部分を押し込み ブラシ部分のみ(2本)を滅菌スピッツに 入れます。		【補足事項】 (A) EDTA-2Na入り 紫キャップ (真空採血量 7mL) (r) 滅菌スピッツ 口腔粘膜スワブ (ブラシ部分のみ)			
＜先生方へお願い＞ ・匿名符号欄へは、「症例登録番号(遺伝子検査 番号)」を左詰でご記入ください。 ・受託可能日は、月～金となります。		97562-7-1A (2013-022*)			
項目 / 時間		項目 / 時間			

生活の質に関する質問票

私達は、治療を受けられる患者さんの生活の質をできるだけ向上させたいと考えています。そのための基礎資料にしたいと思いますので、現在のあなたの状態について教えて頂きますようお願いいたします。「正しい」答えや「誤った」答えといったものではありませんので、現在の状態についてお感じになられるように、お答えください。

なお、お答え頂いた内容については匿名化され、あなたの氏名、年齢、住所等の個人情報を含みません。あなたの自由意思でご回答ください。回答をいただかなくても、あなたが不利益を受けることはありませんので、ご安心ください。ご回答いただきました資料は、今後、同様の病気にかかれた患者さんの治療に役立ててまいりたいと思います。

ご記入が終わりましたら、封筒に入れ封をしたのち、郵便ポストに投函するかまたは、あなたの担当医にお渡しいただきますようお願いいたします。

研究者

連絡先

〒431-3192

浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学医学部看護学科

臨床看護学講座内事務局 杉山琴美

TEL&FAX：053-435-2808

主治医の先生方へのお願い

登録番号と配布日をご記入のうえ、患者さんにお渡しください。回答後の封筒は封をしたまま、上記の事務局までご郵送いただきますよう、お願いいたします。

登録番号： APL212G-（ ）

配布日：（平成 年 月 日 ）

治療時期：（ ）

◆ 今日の日付を記入してください。（平成 年 月 日）

◆ 現在のあなたの状態に、もっともよく当てはまる番号 一つ を
○で囲み、全設問にお答え下さい。

	ま っ た く な い	少 し あ る	多 い	と て も 多 い
1. 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。	1	2	3	4
2. <u>長い</u> 距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
3. 屋外の <u>短い</u> 距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
4. 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。	1	2	3	4
5. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、 便所にいくことに人の手を借りる必要がありますか。	1	2	3	4
◆ この一週間について、お答えください。				
	ま っ た く な い	少 し あ る	多 い	と て も 多 い
6. 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか。	1	2	3	4
7. 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。	1	2	3	4
8. 息切れがありましたか。	1	2	3	4
9. 痛みがありましたか。	1	2	3	4
10. 休息をとる必要がありましたか。	1	2	3	4
11. 睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12. 体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4

次のページにお進みください。

◆ この一週間について、お答えください。

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
13. 食欲がないと感じましたか。	1	2	3	4
14. 吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15. 吐きましたか。	1	2	3	4
16. 便秘がありましたか。	1	2	3	4
17. 下痢がありましたか。	1	2	3	4
18. 疲れていましたか。	1	2	3	4
19. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
20. ものごとに集中しにくいことがありましたか。例えば、新聞を 読むときや、テレビを見るようなときなど。	1	2	3	4
21. 緊張した気分でしたか。	1	2	3	4
22. 心配がありましたか。	1	2	3	4
23. 怒りっぽい気分でしたか。	1	2	3	4
24. 落ち込んだ気分でしたか。	1	2	3	4
25. もの覚えが悪くなったと思いましたか。	1	2	3	4
26. 身体の調子や治療の実施が、 <u>家族の一員としての</u> あなたの生 活のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
27. 身体の調子や治療の実施が、あなたの <u>社会的な</u> 活動のさまた げになりましたか。	1	2	3	4
28. 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりまし たか。	1	2	3	4

次のページにお進みください。

◆ 次の二つの質問では、1 から 7 の数字のうち、あなたにもっともよく当てはまる数字を○で囲んで答えて下さい。

29. この一週間のあなたの 健康状態 は全体としてどの程度だったでしょうか。

1	2	3	4	5	6	7
とても悪い						とても良い

30. この一週間、あなたの 生活内容 は全体としてどの程度だったでしょうか。

1	2	3	4	5	6	7
とても悪い						とても良い

◆ 現在のあなたの状態について、適切な番号を一つお選びください。

	全くそうではない	そうではない	どちらともいえない	そうだ	まったくそうだ
1. 大体において、私の人生は自分の理想に近い。	1	2	3	4	5
2. 私の人生は、すばらしい状態である。	1	2	3	4	5
3. 私は、私の人生に満足している。	1	2	3	4	5
4. 私は、これまでの人生の中で、自分がこうしたいと思った重要なことはなしとげてきた。	1	2	3	4	5
5. もし人生をもう一度やりなおせるとしても、変えたいことはほとんどない。	1	2	3	4	5

次のページにお進みください。

- ◆ 今回の臨床試験への参加は、主にどなたの意思で決めましたか。
 下記の もっともあてはまる 番号に○を付けてください。

- | | | |
|--------------|--------------|--------------|
| 1. 自分で決めた | 2. 家族の勧めで決めた | 3. 医師の勧めで決めた |
| 4. 友人の勧めで決めた | 5. その他（ ） | |

- ◆ 社会・家族からの支援についておうかがいします。

1. 同居のご家族について、下記のあてはまる すべて の番号に○を付けてください。

- | | | | |
|-------|------------|------------|------------|
| 1. 独居 | 2. 夫婦二人暮らし | 3. 子ども | 4. 子どもの配偶者 |
| 5. 孫 | 6. 孫の家族 | 7. それ以外（ ） | |

2. 現在、日々の暮らしの中で、経済的な負担を感じることはありますか。
 下記より もっともあてはまる 番号に○を付けてください。

- | | | | |
|----------|------------|--------------|-----------|
| 1. 困っている | 2. 少し困っている | 3. あまり困っていない | 4. 困っていない |
|----------|------------|--------------|-----------|

3. 下記の項目について、「はい・いいえ」の当てはまる方を○で囲み、全問にお答えください。

(1) 困った時の相談相手はいますか。	はい ・ いいえ
(2) 体の具合の悪いときの相談相手はいますか。	はい ・ いいえ
(3) 家事などの日常生活を援助してくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(4) 病気になったとき、病院に連れて行ってくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(5) 寝込んだときに世話をしてくれる人はいますか。	はい ・ いいえ

次のページにお進みください。

(6) あなたに気を配ったり思いやりたりしてくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(7) あなたを元気づけてくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(8) もし仮に、まとまったお金が必要になった時に、お金を貸してくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(9) あなたをくつろいだ気分にしてくれる人はいますか。	はい ・ いいえ
(10) 留守の時やちょっとした用事を頼める人はいますか。	はい ・ いいえ

- ◆ 現在の生活状態への思い、治療への感想、今後の生活への希望、医療者への要望など、なにかありましたら下記にご記入ください。

質問は以上で終わりです。ご協力をありがとうございました。

APL212G QOL 調査

(様式 1) E-mail の添付文書にて JALSG 金沢データセンターに送付して下さい。

JALSG APL212G 施設登録票

金沢大学

JALSG 金沢データセンター 行

E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

☐ APL212G プロトコールに参加する

JALSG APL212G 研究の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）での審査・承認を受けましたので、審査結果のコピーを添えて 施設登録を行います。施設登録後は、該当症例を連続的に登録するとともに、プロトコールを遵守し、登録症例の CRF 記入を遅滞なく行います。

残血漿の保存とそれを使用した追加研究（遺伝子を解析しない）について
(審査結果をお選び下さい)

- ☐ 残血漿の保存とそれを用いた研究を承諾する
- ☐ 残血漿の保存とそれを用いた研究には参加しない

DNA、RNA の JALSG 検体保存センターでの中央保存と「APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性に関係する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」について

(審査結果をお選び下さい)

- ☐ 検体の中央保存と上記の遺伝子を用いた研究にも参加する
- ☐ 検体の中央保存と上記の遺伝子を用いた研究には参加しない

☐ APL212G プロトコールに参加しない

参加しない理由

()

FAX 送信日 : _____

施設名 : _____

責任医師名 : _____

住所 : _____

TEL/FAX : _____

(様式2) E-mailの添付文書にてJALSG金沢データセンターに送付して下さい。

JALSG APL212G

倫理委員会審査内容連絡用紙

金沢大学

JALSG 金沢データセンター 行

E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

JALSG APL212G試験の実施に関して、当施設の倫理委員会（該当審査機関）で下記事項について指摘されましたので、ご連絡いたします。

倫理委員会での指摘事項

（対応策が提示された場合には併せてご記入下さい）

施設名 : _____

責任医師名 : _____

住所 : _____

TEL : _____

E-mail : _____

(様式3) E-mailの添付文書にてJALSG金沢データセンターに送付して下さい。

JALSG APL212G

APL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性
に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

倫理委員会審査内容連絡用紙

金沢大学

JALSG 金沢データセンター 行

E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

JALSG APL212G研究の「APL分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）で下記事項について指摘されましたので、連絡いたします。

倫理委員会での指摘事項

（対応策が提示された場合には併せてご記入下さい）

施設名： _____

責任医師名： _____

(様式 4) E-mail の添付文書にて JALSG 金沢データセンターに送付して下さい。

JALSG APL212G

APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性
に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

同意撤回通知書

金沢大学

JALSG 金沢データセンター 行

E-mail: dc_kanazawa@jalsgdb.mp.kanazawa-u.ac.jp

JALSG APL212G 研究の「APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定」に対する同意の撤回がありましたので連絡いたします。

該当試料の廃棄をお願いいたします。

遺伝子検査番号： _____

FAX 送信日： _____

施設名： _____

責任医師名： _____

連絡事項

(様式 5) E-mail の添付文書にて送付して下さい。(FAX も可)

JALSG APL212G

APL 分化症候群などの治療関連合併症の発症及び重症度にならびに治療反応性
に関する遺伝子異常と遺伝子多型の同定

検体保存同意撤回通知書

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科 内

JALSG 検体保存センター

麻生範雄 先生

FAX: 042-984-4567

残余検体の保存に関する同意の撤回がありましたので連絡いたします。
該当検体の廃棄をお願いいたします。

遺伝子検査番号： _____

FAX 送信日： _____

施設名： _____

責任医師名： _____

連絡事項

(様式 6) E-mail の添付文書にて送付して下さい。(FAX も可)

JALSG APL212G

追加研究同意撤回通知書

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科 内

JALSG 検体保存センター

麻生範雄 先生

FAX: 042-984-4567

下記追加研究に対する残余検体の使用に関する同意の撤回がありましたので連絡いたします。

付随研究名 : _____

遺伝子検査番号 : _____

施設名 : _____

責任医師名 : _____

連絡事項

JALSG 有害事象急送一次報告書

送付先：JALSG 長崎データセンター (jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp) へ添付

(72 時間以内)

JALSG 事務局受付日：(西暦) 年 月 日

小委員長・事務局への報告日：(西暦) 年 月 日

施設： 担当医： 記入者：

運営委員： FAX： TEL：

I. 症例に関する情報

JALSG プロトコール： 登録番号：

有害事象発生時年齢： 性別：M/F

II. 有害事象の転帰 (有害事象発生日：(西暦) 年 月 日)

- ☐ 治療中及び最終治療日から 30 日以内に発生したすべての **死亡**
- ☐ 治療に関連して発生した **重篤で、予期していない Grade 4**
- ☐ その他

有害事象の概要 (有害事象の具体的内容、関連する治療歴や検査データを含む)

III. 有害事象と因果関係が疑われる治療

- ☐ 薬物療法
- ☐ その他の治療

薬剤名： 投与量/日： 投与方法：

薬剤名： 投与量/日： 投与方法：

薬剤名： 投与量/日： 投与方法：

IV. プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

- | | | |
|-----------------------------------|----------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> definite | 明確に | } 死亡との因果関係があると思われる有害事象 |
| <input type="checkbox"/> probable | 多分、十中八九は | |
| <input type="checkbox"/> possible | ありそうな | |

- | | | |
|--|---------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> unlikely | ありそうにない | } 腫瘍増悪, 急死, 事故, 自殺, 殺人, 不明 から死因選択 |
| <input type="checkbox"/> not related (unrelated) | 関係ない | |

- | | |
|---------------------------------------|------|
| <input type="checkbox"/> unassessable | 評価不能 |
|---------------------------------------|------|

V. プロトコール小委員長受領記録

報告書受領日：(西暦) 年 月 日

小委員長チェック： 済

(全 枚)

JALSG 有害事象報告書

送付先：JALSG 長崎データセンター (jalsg_dc@ml.nagasaki-u.ac.jp) へ添付

JALSG 事務局受付日：(西暦) 年 月 日

☐ 急送二次 (7 日以内) ☐ 通常 (15 日以内) ☐ 追加報告

小委員長・事務局への報告日：(西暦) 年 月 日

施設： 担当医： 記入者：

運営委員： FAX： TEL：

I. 症例に関する情報：

JALSG プロトコール： 登録番号：

有害事象発生時年齢： 性別：M/F

II. 有害事象の分類 (有害事象発生日：(西暦) 年 月 日)

- ☐ 死亡：最終治療日より → ☐ 30 日以内 ☐ 31 日以降
- ☐ 生命を脅かすもの → ☐ 予期していないもの ☐ 予期されるもの
- ☐ 予期していない grade 2, 3 の毒性
- ☐ 永続的または顕著な障害／機能不全 (再生不良性貧血、MDS、二次がんなど)
- ☐ その他

III. 有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

有害事象の内容	Grade	因果関係が疑われる 治療法・薬物	因果関係の 程度*	発生時期 (何コース目)	転帰	死亡の場合、因 果関係の程 度*、#

(*)因果関係の程度： definite (明確に), probable (多分、十中八九は), possible (ありそうな)

unlikely (ありそうにない), not related (unrelated) (関係ない), unassessable (評価不能)

(#)死因が有害事象と「unlikely」「not related」の場合、「有害事象の内容」に「腫瘍増悪、急死、事故、自殺、殺人、不明」のいずれかを記入。

IV. 症例報告の詳細 (別紙添付 枚)

別紙に記載し報告書に添付する。

V. 小委員長の意見書 (別紙添付 枚)

別紙に記載し報告書に添付する。

VI. 小委員長の記録

1) 報告書受領日：(西暦) 年 月 日 研究代表者署名：

2) JALSG 代表者への報告日：(西暦) 年 月 日

3) 本有害事象への小委員長としての対応

参加施設への通知日：(西暦) 年 月 日

症例登録一時中止日 (データセンターへの連絡日)：(西暦) 年 月 日

効果・安全性評価委員会への審査依頼日：(西暦) 年 月 日

4) 厚生省への「医薬品等安全性情報報告」の提出確認日：(西暦) 年 月 日

5) 当該企業への「副作用自発報告」の提出確認日：(西暦) 年 月 日

FAX:03-3503-0595

予期しない重篤な有害事象報告

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

以下の臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象について、下記の通り報告する。

1. 報告者情報

(1) 臨床研究機関名・その長の職名及び氏名:

(2) 研究責任者名:

(3) 臨床研究課題名:

(4) 臨床研究登録 ID:

(※あらかじめ登録した臨床研究計画公開データベースより付与された登録 ID 等、臨床研究を特定するための固有な番号等を記載する。
当該臨床研究に係る報告は、関係する全ての研究機関において同じ番号を用いること。)

(5) 連絡先: TEL: FAX:
e-mail:

2. 報告内容

(1) 発生機関: ☐ 自施設 ☐ 他の共同臨床研究機関(機関名:)

(2) 重篤な有害事象名・経過

(発生日、重篤と判断した理由、介入の内容と因果関係、経過、転帰等を簡潔に記入)

(3) 重篤な有害事象に対する措置

(新規登録の中断、説明同意文書の改訂、他の被験者への再同意等)

(4) 倫理審査委員会における審査日、審査内容の概要、結果、必要な措置等

(5) 共同臨床研究機関への周知等:

共同臨床研究機関 ☐ 無し ☐ 有り(総機関数(自施設含む) ____ 機関)
当該情報周知の有無 ☐ 無し ☐ 有り

以上