

JALSG APL212

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

「急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸、GOを用いた寛解後治療 第Ⅱ相臨床試験 JALSG APL212」

研究実施計画書

第6版

(ver 29)

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版 提出
2011年5月12日 プロトコールコンセプト 承認
2011年11月1日 プロトコール審査委員会、検体保存委員会 提出
2012年3月6日 プロトコール プロトコール審査委員会 承認
2012年4月6日 プロトコール 検体保存・付随研究委員会 承認
2012年5月14日 プロトコール 幹事会・運営委員会 承認
2012年5月30日 浜松医科大学 ゲノム倫理審査委員会 医の倫理審査委員会 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16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9日 プロトコール改訂 第5版 幹事会・運営委員会 承認
2018年8月27日 プロトコール改訂 第6版 JALSG プロトコール委員会 承認
2018年9月24日 プロトコール改訂 第6版 浜松医科大学 IRB 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

APL212 委員会

委員長

竹下明裕（浜松医科大学）

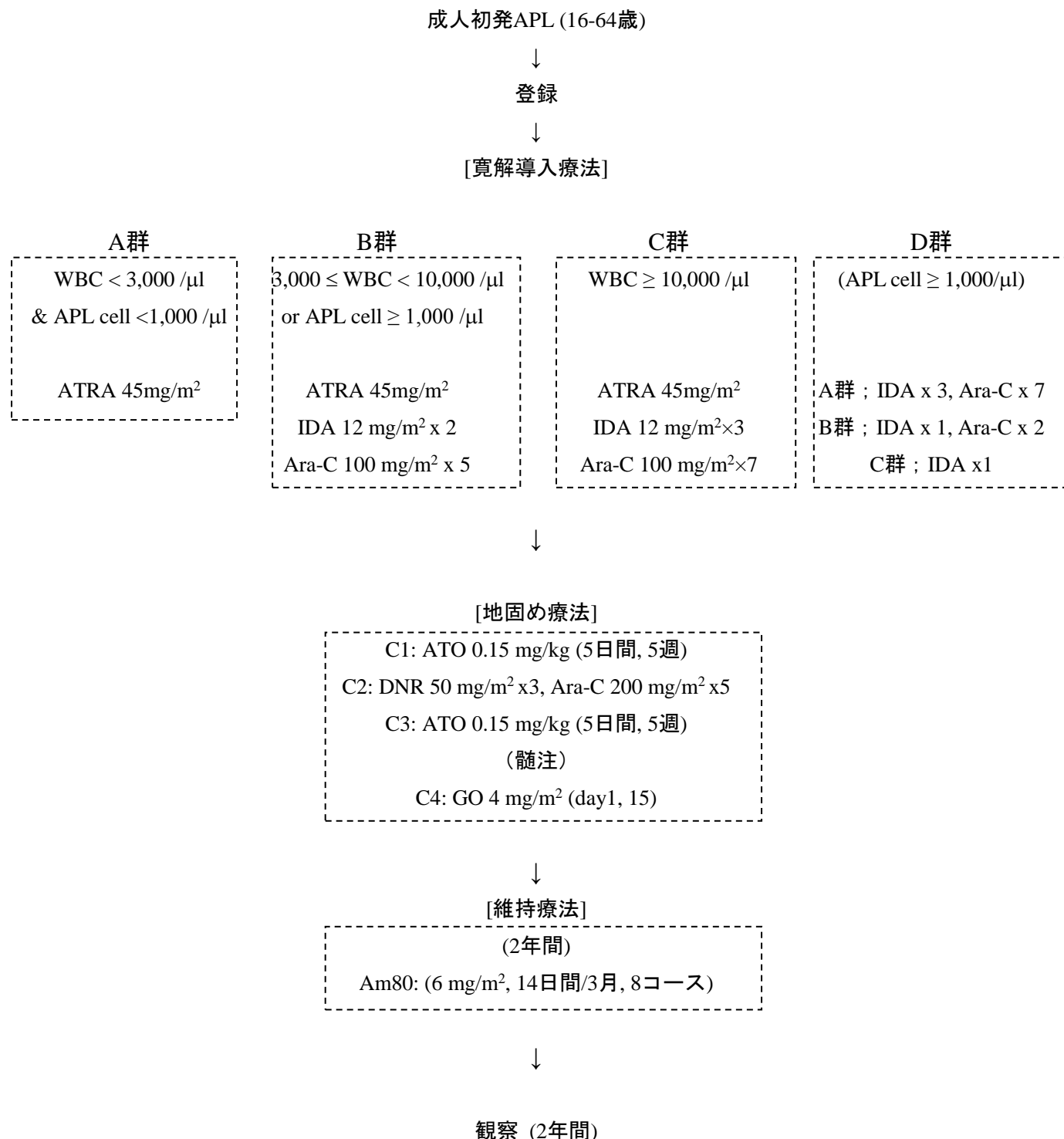
研究課題名

急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸、GO を用いた寛解後治療 -第Ⅱ相臨床試験- JALSG APL212
Post remission therapy with arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin (GO) in acute promyelocytic leukemia (APL) : A Phase II JALSG APL212 Study

0. 概要

16 歳以上 65 歳未満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 (arsenic trioxide, ATO)、gemtuzumab ozogamicin (GO)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(EFS)を主要評価項目とする。

0.1. 全体シェーマ



0.2. 研究目的

APL では完全寛解 (CR)率、全生存率 (overall survival, OS) はかなり満足できるレベルに到達したが、無イベント生存率 (event free survival, EFS) や無病生存率 (disease free survival, DFS) は 60-70%程度であり、寛解後療法を中心に改善が必要である。しかし、化学療法の強化は治療成績を悪化させる可能性がある。寛解後治療として、APL に対して特異性が高く、毒性が低いと考えられる ATO、GO と Tamibarotene (Am80)を使用し、再発率と化学療法関連有害事象を減らすことにより、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。地固め療法において、ATO、GO を使用し、非寛解、血液学的、分子生物学的または髄外再発、そしてあらゆる原因による死亡をイベントとする EFS を主要評価項目とする前方向的試験。

0.4. 対象

- 1) 未治療の APL (FAB : M3 あるいは M3v)とし、骨髓異形成症候群(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 16 歳以上 65 歳未満とする。
- 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、文書により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、DNR と Ara-C の併用療法 1 コースに加え、分子標的療法として、ATO 単剤 2 コース、GO 単剤 1 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 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* アイソフォーム、FLT3/ITD 変異、CD56 発現、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) 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
- (10) 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
- (11) 長期 (7 年、10 年) EFS、OS、DFS

0.7. 登録予定症例数と予定登録期間

222 例

Intergroup study C9710 では地固め療法にて ATO 使用群の 3 年 EFS が 80%、PETHEMA LPA99 では 3 年 EFS が 85.3%、Europe APL200 では 3 年 EFS 86%である。APL97 の 3 年、5 年 EFS はそれぞれ 73%、68%であったが、APL212 では、これまでの治療とは作用機序の異なる APL に特異性の高い薬剤である ATO、GO と Am80 を使用することにより、APL97 より 11%増の 84%の 3 年 EFS が得られるものと期待される。Power =0.8, $\alpha=0.05$ で計算すると必要症例数は 199 例となる。脱落例が APL97 と同程度にあることを想定し、目標症例を 222 例とする。これにより治療前白血球数による群間比較も行う。症例登録期間は 2012 年 4 月より 4 年半と想定される。

0.8. 保険適応外の薬剤を使用する場合の特記事項

APL97 の 3 年、5 年 EFS はそれぞれ 73%、68%である。また寛解導入後約半数に *PML-RARA* 融合遺伝子が検出され、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、GO、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	
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	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. 検体保存予定の有無	4
0.11. 予定付随研究	4
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. 寛解導入療法に関して	11
1.3. 地固め療法に関して	12
1.4. 維持療法と予後に関して	13
1.5. 亜砒酸の有効性	14
1.6. Gemtuzumab ozogamicin (GO)の有効性	15
1.7. 維持療法における Am80	16
1.8. APL 分化症候群に関して	17
1.9. JALSG でのこれまでの研究結果と APL211 の背景	17
1.10. 本臨床研究立案の理由	18
1.11. 本研究の意義	19
1.12. 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	27
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	28
5.3. 造血幹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	29
6.1.1. 患者の安全性を確保するための基本的事項	29
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 212 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	41
7.5. 補助療法	42
7.6. APL 治療時の DIC による出血予防	42
8. 遺伝子解析	44
8.1. <i>WT1</i> mRNA	45
8.1.1. <i>WT1</i> の定量の目的	45

8.1. 2. <i>WT1</i> mRNA の測定方法	45
8.1.3. <i>WT1</i> mRNA の測定とプロトコール治療について	45
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	45
8.2.1. 目的	45
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	46
8.2.4. <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物の測定方法	46
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	46
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	47
8.3.1. 目的	47
8.3.2. FLT3/ITD 変異検索の対象と検体の採取時期	47
8.3.3. 採取した検体の送付方法	47
8.3.4. FLT3/ITD 変異検索の測定方法	47
8.3.5. FLT3/ITD 変異検索の測定に関わる費用	47
8.4. 資材の入手、検体の採取と送付方法	48
8.4.1. 資材の入手	48
8.4.2. 検体の採取	48
8.4.3. 採取した検体の送付方法	48
8.4.4. 検査会社(SRL)での測定後の処理	48
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	49
8.5.2. 使用される検体	49
8.5.3. 正常細胞採取のための資材の入手	49
8.5.4. 正常細胞検体の採取	50
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	52
9.3. 試験期間および目標被検者数	52
9.4. 治療の終了基準	52
10. 費用	53
11. 倫理的事項	
11.1. 患者の保護	53
11.2. 患者への説明	53
11.3. 同意	54
11.4. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認	54

11.5. 個人情報の取り扱いについて	55
11.6. 利益相反	55
12. JALSGの他の研究との関係	
12.1. JALSG CS-11 研究	55
12.2. JALSG AML209研究	56
13. モニタリング	
13.1. モニタリング	56
13.2. モニタリングの項目	56
13.3. プロトコル逸脱・違反	56
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	57
14.2. 検体の保存に関する同意の撤回と検体の破棄	59
14.3. 検体の移送	60
14.4. 臨床情報の移送	60
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	60
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	60
14.7. 細胞保存	61
14.8. カルノア液保存	61
15. 実施計画の変更について	
15.1. 改正	61
15.2. 改訂	61
15.3. 改正/改訂時の参加施設の承認	62
16. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について	62
17. 定例報告	62
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	63
18.3. 検査機関と担当者	68
19. 文献	68
20. 付表	
20.1. 本研究に使用される薬剤	73
20.1.1. ベサノイドカプセル	73
20.1.2. イダマイシン注	75
20.1.3. キロサイド注	81
20.1.4. ダウノマイシン注	83
20.1.5. マイロターゲット注	86
20.1.6. トリセノックス注	89
20.1.7. アムノレイク錠	96
20.2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 (日本語訳)	102
20.3. ECOG performance scale (日本語訳)	107

20.4. 遺伝子解析の対象と検査項目（概略図）	108
20.5. 遺伝子解析における試料の流れ（概略図）	108
20.6. 治療前/再発時SRL提出伝票	109
20.7. <i>PML-RARA</i> 観察ポイント用SRL提出伝票	109
20.8. 頬粘膜の採取方法	110
20.9. 専用伝票	110
20.10. APL212 施設登録票（様式1）	111
20.11 APL212 倫理委員会審査内容連絡用紙（様式2）	112
20.12. 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）	113
20.13. 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）	114
20.14. 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）	115
20.15. 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）	116
20.16. 有害事象急送一次報告書	117
20.17. 有害事象報告書	118
20.18. 有害事象報告様式（厚生労働省）	119

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) の治療は ATRA による分化誘導療法の導入により著しい向上がみられた¹²⁾。APL は他の急性骨髄性白血病(AML)に準じた化学療法によって寛解が得られた場合、比較的高い 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⁾。1990 年代前半に登場した 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⁵⁾。一方で、ATRA の副作用として、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、著明な白血球増加を来すことや APL 分化症候群の併発がある⁶⁾。また、ATRA のみの投与では抵抗性になりやすく、大半の症例が再発することも明らかとなった²⁵⁾。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⁾。

1.2. 寛解導入療法に関して

APL の寛解導入療法では、ATRA に併用される化学療法に関し、複数の検討が行われてきた。APL では ATRA 療法が導入される前から、anthracycline が重要な薬剤と考えられ、イタリアの GIMEMA study では ATRA 導入以前に idarubicin (IDA)単独と IDA と cytosine arabinoside (Ara-C)の比較試験が行われ、7 年以上にわたる長期観察結果が報告されている¹⁵⁾。両群の完全寛解率は 76.3%と 66.6%で有意差はなかったが、EFS は 35%と 23%であり IDA 群で有意に優れていた。この結果が ATRA と IDA の併用によるいわゆる AIDA 療法の根拠になっている。AIDA による寛解導入療法を採用した GIMEMA study では、完全寛解率 95% (229/240 例)、寛解導入中の死亡は 5%(11/240 例)あり、APL 分化症候群は 2.5%(6/240 例)に認められ、死亡は 1 例であった¹⁶⁾。スペインの PETHEMA study では完全寛解率 89%(109/123 例)、寛解導入中の死亡は 10%(12/123 例)、APL 分化症候群の合併は 6%(7/123 例)に認められ、死亡は 1 例であった¹⁷⁾。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。GIMEMA study では地固め療法において anthracycline に加え、大量 Ara-C と通常量 Ara-C および VP-16 が併用された。PETHEMA study では GIMEMA study と同量の anthracycline 単独の治療がされ、両者ともにすぐれた無再発生存率が得られている(後述の「地固め療法に関して」の項を参照)。さらに両グループは維持療法を含め、研究の長期追跡を継続しており、anthracycline 単独療法の意義も追求している(後述の「維持療法に関して」の項を参照)¹⁸⁾。

一方、APL 以外の AML に準じて、anthracycline と標準的投与量 Ara-C の併用療法も広く行われてきた。代表的な研究では ATRA 単独と ATRA/IDA/Ara-C の両者を研究したものが多い。フランスの APL93 study では、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引続き投与する(最長 90 日)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。先行 ATRA 群では、WBC 増加により化学療法を追加した¹⁹⁾。先行 ATRA 群と同時 ATRA 群では完全寛解率は 93% (122/133 例)と 96% (177/184 例)で差は認められなかったが、APL 分化症候群の頻度はそれぞれ 20% (22/109 例)と 11% (11/99 例)であり、先行 ATRA 群で増加傾向がみられた。また、先行 ATRA 群の 55% (60/109 例)において WBC 増加による化学療法の追加が必要であった。また APL93 study では治療前 WBC \geq 5,000 / μ l の群と 66 歳以上の高齢者(66~75 歳)を別に解析している。WBC \geq 5,000 / μ l の群では ATRA と化学療法を同時に投与しており、完全

寛解率 90%(145/163 例)と良好であるが、APL 分化症候群は 18%(29/163 例)と多い傾向があった。高齢者群では ATRA を先行させて治療している。完全寛解率 90% (37/42 例)、APL 分化症候群は 10% (4/42 例)と良好な結果であり、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 study 全体では、寛解導入療法での RRM は 7% (31/413 例)と良好である。この研究では、ATRA 投与中 WBC 数が増加した場合に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等、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 5 日間のみの場合(short ATRA 群)と完全寛解に至るまでの長期間の場合 (最長 60 日) (extended ATRA 群)を比較しているが、完全寛解率は 70%と 87%であり、RRM は 23% (27 例)と 12% (14 例)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ている²⁰⁾。APL 分化症候群による死亡率には差はなかった。欧州 APL2000 においては、60 歳以下の WBC <10,000/ μ l の APL で ATRA に daunorubicin (DNR)と Ara-C の 2 剤併用群 (Ara-C 群)と DNR のみ併用群 (non-Ara-C 群)の比較をしている^{21, 22)}。寛解率は 99%と 94%、2 年 cumulative incidence of relapse (CIR)は 4.7%と 15.7% (p=0.011)、EFS は 93%と 77% (p=0.021)、OS は 98%と 90% (p=0.066)であった。これらの結果は APL 治療における Ara-C の有用性を示した。しかし DNR の総量が 495mg/m²であったことから、anthracycline の種類や量によって結果は異なったとの見解もあり、Ara-C を加える有用性に関し結論はでていない。米国の US intergroup study では、ATRA 単独と DNR/Ara-C の比較検討を行っている²³⁾²⁴⁾。完全寛解率は 72% (124/172 例)と 69% (120/174 例)であり、ATRA と化学療法併用による他の研究に比し両者とも低い結果であり、また APL 分化症候群の頻度が 26% (45/172 例)と多い。RRM は 11% (19/172 例)と 14% (24/174 例)で差は認めなかった。この研究は ATRA の登場後の比較的初期で、やや古いデータではある。しかし、維持療法において ATRA と化学療法 (6MP、MTX)のそれぞれの有無による 2x2 群の比較検討をしており、APL の治療全体の結果として ATRA の有用性を立証したところに意義がある (後述の「維持療法に関して」の項を参照)。またドイツの AMLCG study では、ATRA/IDA/Ara-C/6TG による治療後、day21 に大量 Ara-C と MIT を用いた治療を行う強力な double induction therapy を行い、完全寛解率 92% (47/51 例)、RRM は 4% (2/51 例)、ATRA 症候群は 15% (8/51 例)であるが死亡例はなく優れた成績を得ている²⁵⁾。今後、寛解導入における大量 Ara-C の意義を考える場合、参考になる結果と思われる。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されておらず、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、②ATRA+強化 anthracycline 療法の有用性は未だ不明である、③ATRA+大量 Ara-C を含む寛解導入療法は有効であるが、anthracycline 単独または anthracycline と Ara-C の併用療法に優れるかどうかは不明である、④ATRA 単独でも寛解導入可能であるが、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 への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、かつ寛解率が低い傾向にある、となる²⁶⁾。

1.3. 地固め療法に関して

APL の地固め療法では、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、他の AML と同様に併用される通常量の Ara-C や中～大量 Ara-C 療法の意義が検討されてきた。GIMEMA AIDA 0493 study では、IDA と中等量 Ara-C (1g/m²×4)、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た。一方 PETHEMA LPA study 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^{16, 17)}。GIMEMA study では、RRM が 2% (5/229 例)、PETHEMA study では 0% (0/92 例)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* による微少残存病変 (minimal residual disease, MRD) の検討では、陽性例は 2%(3/162 例)と 7%(6/88 例)であった。この研究では寛解導入療法と同様に 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 study では low/intermediate risk に関しては、AIDA 0493 から、Ara-C を外し ATRA を加え、6 年 OS を 78%から 87%に向上し($p=0.001$)、CIR も 28%から 11%に改善した ($p<0.0001$)。PETHEMA LPA99 study では、治癒率の低い初診時 $WBC \geq 10,000/\mu l$ や $PLT \leq 40,000/\mu l$ の高リスク因子を有する症例に関して、IDA を増量するとともに ATRA を併用したところ、historical control (LPA96) に比し優れた成績が得られた。地固め療法でも ATRA 併用の意義があること、anthracycline の増量が有効であることを報告している²⁷⁾。このようなイタリアとスペインによる anthracycline 主体の化学療法は、APL 細胞の化学療法感受性に関し、示唆を与えている。米国の US intergroup study とフランスの APL93 study では、DNR とともに、通常量 Ara-C と中等～大量 Ara-C の併用療法が 1 コースずつ施行されている^{23, 24)}。Ara-C の量は US intergroup study では $2g/m^2 \times 8$ であり、APL93 study では $1g/m^2 \times 8$ である。RRM は 0% (0/229 例)と 5% (18/381 例)であった。2 つの研究では地固め療法終了後の MRD は検討されなかった。英国の MRC study の報告には、複数の protocol が含まれている。多くは寛解導入と同じレジメンが 2 回行われ、地固め療法は 2～4 コースで、中等量 Ara-C ($1g/m^2 \times 6$)が 1 コース含まれている²⁰⁾。RRM は 8% (14/187 例)とやや多い傾向にあった。治療後の MRD 陽性例は検討数が少ないが 0% (0/35 例)である。ドイツの AMLCG study では、前項で紹介したように寛解導入で大量 Ara-C が用いられ、維持強化療法は DNR/Ara-C/6TG で 6 コース行われているが、RRM は 2%(1/45 例)と少なかった²⁵⁾。MRD は検討した例数が少ないが 8% (2/25 例)で陽性になった。以上いずれの研究も単一アームであり、特に RRM が多いものではなく、分子生物学的寛解のデータに乏しいが、有効な治療と考えられる。

以上より、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る、②化学療法とともに ATRA を併用する有用性に関して今後検討を要する、③地固め療法終了後の MRD 陰性を獲得するために、anthracycline 単独または Ara-C との併用による地固め療法が 2 ないし 3 コース程度必要である、となる。最近の分子標的療法に関しては後述したが、その導入に関しては検討すべき課題である。

1.4. 維持療法と予後に関して

APL の維持療法は、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 による維持療法ありの群となしの群を比較検討したものや、単独での研究などがある。GIMEMA study 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、そして維持療法を施行しない、の 4 群の比較研究を行った¹⁶⁾。初期の解析では治療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 group では維持療法を ATRA/6-MP/MTX の単独で行った。3 年での EFS は 85%、OS は 91%と、GIMEMA と同様に優れ、ATRA と anthracycline 単独による治療の最終的な有効性を示した¹⁷⁾。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 $WBC > 10,000/\mu l$ 、 $PLT \leq 40,000/\mu l$ の 2 つを示している¹⁸⁾。フランスの APL93 study でも GIMEMA study 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 $WBC > 5,000/\mu l$ の群に対してこの維持療法が有効であった¹⁹⁾。それには劣るものの、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年に報告された、10年経過観察データでも同様で、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。再発時期に関しては、維持療法終了後の遅い時期にも再発が認められた。また、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¹⁹⁾。ATRAによる維持療法は、ATRA 45mg/m²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例)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。寛解導入療法の群別の予後に関しては、同時 ATRA 群の10年EFSが76%、先行 ATRA 群では64%であり、同時 ATRA 群が維持療法の種類にかかわらず優れていた。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ている^{23, 24)}。前述のように寛解導入では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使用しても、ATRA維持療法が有効であった。また、寛解導入、維持療法の両方にATRAを用いた群の方が5年無病生存率74%と、最も予後良好で、ATRAによる維持療法の有効性が示された²⁴⁾。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をしている。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²⁰⁾。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ることを示した。ドイツのAML CG studyは、DNR、6TG、CPMのそれぞれと皮下注のAra-Cによる6コースの維持化学療法を行った²¹⁾。2年のDFSは96%、EFSは88%と優れた成績であった。MRC studyとAML CG studyの両研究はintensiveな化学療法を特徴とし、両研究でみる限りRRMは少ないが、ATRAと併用する化学療法の至適なdose intensityや期間に関して検討の余地があると考えられる。

以上、維持療法および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少なく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も考慮した維持療法の必要性や至適薬剤の前方向的研究が必要である、⑤維持療法以降の遅い時期にも再発する傾向があり、APLの治療効果判定には長期の観察が必要である。最近のJALSGのデータ（未発表）では予後良好群でATRAのみで寛解導入したA群にも長期にわたって再発が認められる。⑥anthracyclineとAra-Cなどによる多剤併用化学療法による地固め療法や、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研究によりレジメンが様々であり至適な治療法は明らかでない、となる²⁶⁾。

1.5. 亜ヒ酸（トリセノックス®）の有効性

1997年には亜ヒ酸（ATO）の有効性が報告されて以降、多くの研究がそれを支持してきた。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²⁸⁾。ATRA, DNR, Ara-Cにて寛解導入後、ATRA (45mg/m² 7days), DNR (50mg/m² 3days) による2コースの地固め療法に加え、ATO (0.15mg/kg/day, 5days/wk for 5wks) 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%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grade3 21%、grade4 54%であり、ATO非使用群で16%、67%であった。非血液学的毒性はATO使用群でgrade3 41%、grade4 5%であり、ATO非使用群で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 延長は認められず、APL 分化症候群は認めなかった。

初発 APL に対して 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²⁹⁾。白血球数と血小板数から算出される予後因子別の解析では、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、単剤では high risk 群に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 分化症候群が 13.2%に認められ、14.7% (29/197)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 ATO にて 4 回施行した群では 1 回施行した群に比較し、OS は変わらなかったが、DFS は良好であった (p=0.03)。ATO のみでは治療の限界もあるが、寛解後治療として ATO の有効性は評価される³⁰⁾。一方、未治療 APL に対する ATO と ATRA 併用の有効性も検討されてきている。上海グループの研究では CR 率 94%、5 年 OS 92%、EFS 89%と良好である³¹⁾。本邦では ATO と ATRA の併用は認められていないが、今後の海外データの動向に注目していく必要がある。

1.6. Gemtuzumab ozogamicin (GO) (マイロターゲット[®]) の有効性

APL 細胞は均等に CD33 発現量が多く、P 糖蛋白の発現量が少なく、calicheamicin 自体への感受性が高い。このため、他の AML に比較してその有効性が高い^{32, 33)}。再発 APL に関してまとまった報告としては、Lo Coco らが分子生物学的再発をきたした APL 16 例に対して GO 6mg/m²を投与し、13 例の分子生物学的寛解を得た³⁴⁾。1 例は肝静脈閉塞症 (VOD または SOS)以外の肝機能障害のために 1 回の治療で中止、2 例は原疾患の増悪を認めた。Aribi らは再発 APL 8 例を ATO にて再寛解導入し、ATO、ATRA、GO (9mg/m² once/month)にて 10 か月間治療した³⁵⁾。全例が分子生物学的 CR を得 (中央値、4 ヶ月)、再寛解期間は初回寛解期間を上回った。2 例が可逆性のビリルビン上昇を認め、4 サイクル、2 サイクルで治療を中止している。ここでは作用機序の異なる 3 剤を使用し、有効性を認めたが、投与のタイミングや継続期間などの検討されるべき事実も判明した。本邦における再発 APL の GO の市販後調査が 2011 年 6 月に纏められた。再発 APL 27 例に GO 単剤が使用され、25 例が解析可能であった。52%に CR、9%に CRp が得られた。60 歳以上 (11 例)でも 64%に CR+CRp (OR)が得られた。初回再発では 73%、2 回目以降の再発でも 43%に OR が得られた。初回寛解期間は長い方が有効であったが、ATO の使用歴は有効性に影響しなかった。GO 投与日からの OS は 60%、EFS は 71%であった。これらは他の AML に比較して有意に良好であった (p<0.0001、p=0.0074)。Grade 3 以上の有害事象の発現は可逆的 VOD 4%、感染症 24%、出血 8%、肺障害 4%であり、他の AML と比較して有意差は認められなかった。

初発 APL に対して使用された GO の比較的大規模な研究は、82 例で ATRA、ATO に GO を併用する形で行われた³⁶⁾。寛解導入に際しては、GO は WBC >10,000/μl の high risk 群に 9mg/m²を day1 に使用した。OR は 92%であった。地固め療法は ATRA 2 週間を 4 週間に一度、ATO の 4 週間投与を 8 週間おきに行い、さらに GO 9mg/m²を 4-5 週ごとに繰り返した。3 年 OS は 85%で、EFS は 83%であった。Low risk 群での OS と EFS は 91%であった。High risk 群の OS は 69%、EFS は 65%であった。Grade3 以上の非血液学的有害事象は、原疾患に関わるものが中心であり VOD は認められなかった。7 例が寛解導入中に死亡し、3 例が無関係の要因、1 例が原因不明、2 例が再発にて死亡した。分子標的治療を組み合わせることにより、化学療法に劣らない成績が得られ、有害事象による死亡を減少させる可能性があることが判明した。

本邦では GO の寛解導入療法としての投与量は、phase I 研究より、9mg/m²を 2-3 週間空けて、2 回投与が一般的である。既報でも 9mg/m²が多く認められるが、first molecular relapse を治療した 2 報では

6mg/m²と3mg/m²が使用され、単剤でも有効な成績を得ている^{37,38)}。初回治療例でも9mg/m²の使用が多く、そこではATRAまたはATOを併用されている。旧 Wyeth 社が開発段階で行った資料では投与量を変化させ、末梢血 CD33 抗原の飽和率の検討をしたところ、4mg/m²にて飽和され、それ以上では飽和率に差を認めなかった (Wyeth 社資料)。APL 細胞が減少した、地固め療法では CD33 発現量は寛解導入前に比較し減少しており、4mg/m²は適切と思われる。

地固め療法として GO が使用された大規模試験の報告はない。しかし、GO は上述したように *PML-RARA* が MRD として検出された再発例にも有効であった。寛解療法後も約半数が *PML-RARA* の MRD が陽性である APL においては、寛解後治療に GO を使用することは MRD の陰性化に有用であると考えられる。APL212 では、投与量も 9mg/m² より 4mg/m² に減量されており、上述した市販後調査の結果よりも、用量依存性の副作用である VOD、感染症、肺障害は軽減されると予想される。出血傾向に関しても、APL 細胞が著減し、DIC が改善している状態ではその頻度は低いと予想される。

前述したとおり、APL は寛解導入療法後の MRD が約半数に検出され、長期の EFS も 60-70% と不良である。APL97 の長期観察結果では A 群であっても、長期間の観察では再発率が plateau とならない。これらから、APL の治療には未だ工夫が必要であり、予後良好な白血病とはいいがたい。GO は ATO と同様に、予後を改善する可能性が高い。

1.7. 維持療法における Tamibarotene (Am80) (アムノレイク錠®)

Am80 は首藤ら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^{39, 40)}、熱、光、酸化作用に対し安定であることなど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、また、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^{41, 42)}。厚生労働省班 (大野班) の研究では 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⁴³⁻⁴⁶⁾。続く臨床第 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、高い有効性が確認された。さらに、厚生労働省班研究の長期予後調査では、寛解 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) も報告された⁴⁷⁾。

Am80 は副作用の面でも、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。厚生省班研究で投与された 24 例での副作用頻度は全例 ATRA 治療歴を有する症例で、ATRA 治療時に比べて副作用が軽度であることも確認されている⁴⁵⁾。Am80 は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。

Am80 の副作用と発現頻度は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%) であった。APL204 試験期間中には維持療法期間中にもかかわらず、DIC マーカーが変動した 1 例を認めたため、寛解中とはいえ、凝固学的検査値の異常に配慮する必要がある。

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あるかどうかを検証され

ている。APL212 では、*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て治癒率の向上を期待する。Am80 の投与量は通常使用される 6mg/m² 経口連日、分 2 とした。

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。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⁴⁸⁾。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⁴⁹⁾ 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. JALSG でのこれまでの研究結果と APL212 研究の背景

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%, 45%, 4 年 EFS はともに 32%であった⁹⁻¹¹⁾。AML92 では ATRA+化学療法を導入し、1994 年までの 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+化学療法において治療抵抗例はほとんどなく、非寛解例の多くは臓器出血によるものであった。寛解導入療法中の重篤な出血合併例は全体の 11% (21/196 例)で、8% (16/196 例)は出血が原因で死亡している。APL 分化症候群は 6% (11/196 例)に併発し、うち 1 例が死亡した。また、地固め療法中の RRM は 6% (11/173 例)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、92 で 6 コース行われ、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る。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、紫斑がないまたは少量であること、EFS に関しては年齢 30 才以下、治療前白血球数 10,000/μl 以下、DFS に関しては治療前の白血球数 10,000 /μl 以下、が予後良好因子であった¹¹⁾。

APL97 では AML92 の結果をもとに、さらに寛解率、DFS および EFS の向上を目指し、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⁴⁸⁾。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/μl で APL 細胞<1,000 /μl の場合で、ATRA の内服のみである。B 群は 3,000 /μl ≤WBC <10,000 /μl または APL 細胞≥1,000 /μl の場合であり、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用である。C 群は WBC≥10,000 /μl の場合で、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 5 日間の併用で、B 群より化学療法を増強している。D 群は A、B、C 群で治療中 APL≥1,000 /μl の時、IDA、Ara-C の化学療法を追加すること設定されている。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 の判定が可

能であるが、地固め療法後の MRD 陽性例は再発しやすいとされる⁵⁰⁻⁵⁵⁾。逆に、陰性例では治療を短期間で終了しうる可能性がある。そこで、APL97 では地固め療法終了時の RT-RCR による *PML-RARA* 陰性例を対象とし、維持療法の有無による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。APL97 は 2002 年に登録を終了し、全体の CR 率は 94% (267/283 例)、6 年の DFS は 69%、OS は 84% であった。寛解導入による群別の成績では、A 群が CR 率は 95% (83/87 例)、4 年の EFS は 78%、OS は 94% で、B 群が CR 率は 98% (65/66 例)、4 年の EFS は 74%、OS は 87% と優れていた。一方、C 群の CR 率は 87% (48/54 例)、4 年の EFS は 59%、OS は 83% であり、D 群が CR 率は 95% (63/66 例)、4 年の EFS は 72%、OS は 79% と、A 群や B 群に比し不良な成績である。寛解導入療法中の死亡は 6% (16/304 例)、重篤出血合併は 3% (9/260 例) であり、死亡例は 5% (13/260 例) であった。APL92 同様、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% (10/244 例) に認められ、再発率は 15% (36/283 例) であるが、地固め療法終了以後の再発が 97% (35/36 例) であった。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、強化維持療法群 89 例に割付され、無治療観察群の 20% (17 例) が再発し、3% (3 例) が死亡したのに対し、強化維持療法群は 28% (25 例) が再発し、15% (13 例) が死亡した。6 年 DFS を見ると無治療観察群が 80%、強化維持療法群が 63% であった ($p=0.20$)。6 年 OS は 99% と 86% で無治療観察群が良好であった ($p=0.014$)。

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った。具体的には $WBC \geq 10,000/\mu l$ である C 群で、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 $\geq 1,000/\mu l$ 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、欧米での APL に用いられる化学療法剤の動向を考慮し、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、2 コース目では APL97 で含まれていた VP-16 を省略し、Ara-C の投与量を $140\text{mg}/\text{m}^2$ から $200\text{mg}/\text{m}^2$ 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 測定を行い、 1×10^2 コピー/ μgRNA 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。再発例の多い維持療法の時期に Am80 を導入しこれを ATRA と比較した。

分子標的療法が急速に発達した APL であるが、それらを既存の治療に導入していくには多くの検討事項や課題が存在する。JALSG では寛解導入は一貫して、治療前の WBC 数 (や PL 細胞数をもとに層別化し、ATRA+化学療法を併用してきた。これは standard として世界的にも認められている治療法で、高い CR 率が得られていることから、今回は修正を加える必要性は少ないと考えられる。寛解後療法は anthracycline + Ara-C を連続して採用してきたが、上述のような有害事象や 2 次発癌の問題も考慮する必要がある。ATO や GO といった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、さらに予後を改善するための検討を加えることは重要である。今回は ATO と GO の 2 剤を単剤として使用し、過去の JALSG APL プロトコールと historical に比較することで、その有用性を比較的短期間に検討し、次期プロトコールにつなげたい。以上から本研究は phase II 研究として行い、寛解導入療法の層別化による群間比較は継続する。

1.10. 本臨床研究立案の理由

APL では CR 率、OS は改善されたが、EFS や DFS は 70% 程度であり、寛解後療法をさらに改善させる必要がある。しかし、APL97 でも観察されたように、これ以上の化学療法の強化は治療成績をむしろ悪化させる可能

性がある。その中で、米国 Intergroup study C9710 は、初発 APL に ATO を地固め療法として使用し、3 年 EFS 80%、DFS 90%を報告し、ATO を含んだ、多くの臨床研究が進行中である。一方、その後開発された GO は CD33 発現量が多く、多剤耐性 P 糖蛋白の発現量が少ない APL には有用と考えられ、再発例で有用な成績が報告されている。日本で行われた臨床試験でも再発例において長期生存も得られた⁵⁶⁾。また、Am80 は連用にて血中濃度が低下せず、ATRA 高い分化誘導能を保有しており再発 APL でも 60%の CR を得ている。

寛解後治療として、APL に対し特異性の高い治療法である ATO、GO と Am80 を使用し、再発率を低下させ、さらに化学療法関連有害事象を減らすことにより、予後の向上を図れるか否かを検討しようとする。また、一方で APL に特異性の高い治療薬が短期間に開発されてきている現状から、新しい治療方法の有効性を短期間に検討する必要性に迫られている。そのためには、JALSG の現状を鑑み、十分な症例数登録に長期間を要する第 III 相試験に固執せず、これらの薬剤を効率よく使用した single arm の第 II 相試験で、国際レベルからみても、現在考え得る最高水準の治療成績を求めることは重要と考える。

1.11. 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 の導入は次々と報告されている。さらに GO と Am80 も再発例に対して極めて有効と考えられる薬剤で、海外と比較し本邦のデータは豊富である。これらの薬剤を寛解後療法に用い、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。APL は分子標的療法が最も進んだ白血病である。これら分子標的治療薬を組み合わせた治療法の有効性と安全性の評価、ならびに APL 治療に用いられる分子標的薬治療に特有に認められる有害事象や、治療反応性に関連する遺伝子異常と遺伝子多型を検索することは、今後の APL の治療方向性を考えていく上で重要である。

1.12. 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 や GO に比較的特異的な有害事象として刺激伝道系の異常、infusion reaction 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、GO は投与量が 4mg/m² と、寛解導入に使用されている通常投与量より半分以下に減量されていることから、有害事象が JALSG APL92 や APL97 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、分子生物学的あるいは髄外再発、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

JALSG APL97 では、全体の CR 率は 94% (267/283)、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%(83/87)、4 年の EFS は 78%、OS は 94%であり、B 群が CR 率は 98% (65/66)、4 年の EFS は 74%、OS は 87%である。一方、C 群の CR 率は 87%(48/54)、4 年の EFS は 59%、OS は 83%であり、D 群が CR 率は 95%(63/66)、4 年の EFS は 72%、OS は 79%である。

このように 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 は改善の余地が残される。比較的症例数の多いがんでは、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、避けられるが、本邦の限られた APL の症例数と APL 特有の短期での良好な治療成績を踏まえ、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 との比較を重ねることで、新事実を国際的な一流誌に発表してきている。APL212 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 を比較検討することとした。

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 無病生存率: 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 率、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* アイソフォーム、FLT3/ITD 変異、CD56 発現、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) 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
- 10) 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
- 11) 長期 (7 年、10 年) EFS、OS、DFS

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^{57, 58)}。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222例を同一のプロトコールで治療し、*PML gene* のbreak piont (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^{59, 60)}。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^{61, 62)}。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⁶³⁾。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^{64, 65)}。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。後述した抗因子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する。*APL* 細胞表面におけるプラスミノゲン活性化因子及びプラスミノ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* 細胞における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) *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。*APL212* 試験では *ATRA*、*ATO*、*GO*、*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。
- 10) *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 *APL212* 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16歳以上65歳未満とする。

4) Performance status (PS, 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。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臓超音波検査による異常を認めない。

6) 本プロトコルによる治療法に関して文書により同意が得られた症例。

7) 尚、副次的評価項目 9) 「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」10) 「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臓超音波検査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。
- 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) 治療に使用される薬剤が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 9) 「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」 10) 「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 9) 「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」 10) 「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、該当症例をできる限り連続的に登録する。
- 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後、あらかじめ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/>) この段階では *PML-RARA* が陽性であることは必須とならない。
- 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 を開始とするが、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）

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 C3前	地 固 C4前	地 固 C4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	○											○
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 9)「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」10)「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 APL212）」の名目で依頼する。（本名目をオーダーする場合、施設によっては事前に 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¹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付属病院 輸血細胞治療部内 JALSG APL212 事務局 竹下明裕

TEL/FAX：053-435-2560、E-mail:jalaplsc@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¹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 教授 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¹を削除した上で、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,
total PAI-1

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入り真空採血管 1.8ml）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た上で、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 9) 10)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。

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（前骨髓球を含む 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、AT-III、TAT、PIC、 $\alpha 2$ -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/m²)、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（好中球、リンパ球、白血病芽球）、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、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 1x10² 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 1x10² 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GOと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まれていないため、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。しかしながら、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

APL212 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 30 例、2 年目以降は 60 例/年で登録され、150 例が登録されると予想される。地固め療法は約 6 ヶ月かかり、これが未終了の症例が 30 例、120 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、105 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 ⁶⁷⁻⁷⁰⁾。

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髓球なし。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 週間以内に骨髓の芽球＋異常前骨髓球が 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髓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

骨髓・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

地固め療法後に、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し、維持療法を開始する。

d) 血液学的再発

骨髓の骨髓芽球＋異常前骨髓球 5%以上、ないしは、末梢血に芽球、異常前骨髓球出現。末梢血に芽球、異常前骨髓球出現がなく、骨髓中の骨髓芽球＋異常前骨髓球が 5~20%の場合は少なくとも 1 週間後に骨髓を再検し、再発と骨髓回復期 (bone marrow regeneration) との鑑別を行う。この場合、再発日としては、骨髓芽球＋異常前骨髓球が 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 g RNA 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、骨髓 (骨髓の骨髓芽球＋異常前骨髓球 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、骨髓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、骨髓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 censor 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 censor 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 censor 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 censor 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10%にあたる20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。この間、症例登録は中断しない。20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(APL97では258例中10例の死亡と10例の追跡不可例があった)、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とGOに関しては研究の安全性を勘案し、以下の試験一時中止基準を設けた。

ATOに関しては、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、寛解後治療として使用されるために毒性は寛解導入時より少ないと予想される。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、20例中、QT延長(QTc>500 msec)が8例以上、肝機能障害(grade3以上)が5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。

GOに関しては、753例の市販後調査結果では寛解導入(9mg/m² 2回投与)中のgrade3以上の非血液毒性はVODが4.4%、感染症が27.4%、肺障害が3.0%認められた。本試験は寛解後治療であり、かつ投与量も4mg/m²で9mg/m²の約45%であり、有害事象はこれらの数値より少ないと予想される。しかしながら、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、20例中、VODが4例以上、感染症が9例以上、肺障害が3例以上の有害事象(grade3以上)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105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、APL212の地固め療法中の死亡が有意に上回った場合(11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。

- 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 212 治療計画

7.1. 治療計画の概要

- 1) 16歳以上65歳未満の成人で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とAra-C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C1: ATO 0.15 mg/kg (5日間/週, 5週間)、C2: DNR 50 mg/m² x3日, Ara-C 200 mg/m² x5日、C3: ATO 0.15 mg/kg (5日間/週, 5週間)、C4: GO 4 mg/m² (day1, 15)の4コースを行う。C3とC4の間には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。GOの地固め療法としての投与量に関しては、APL細胞の減少と前述した時期であること、GO投与時のCD33の抗原の飽和率に関する検討結果を踏まえ、4 mg /m²の2回 (2週間隔) と設定した。地固め療法第4コース(C4)終了後の骨髄抑制回復後に測定したPML-RARAのMRDが陽性であった場合、イベントとし、プロトコル治療を中止とする。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未満の症例を対象に、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。
- 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 群として追加治療を行う。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。

A 群) WBC <3,000 / μl かつ APL 細胞 (芽球+前骨髄球) <1,000 / μl の場合

ATRA 45 mg/m² 分 3 po

B 群) 3,000 \leq WBC<10,000 / μl あるいは APL 細胞(芽球+前骨髄球) $\geq 1,000$ / μl 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	12 mg/m ²	30min iv		↓	↓										
Ara- C	100 mg/ m ²	24hrs iv		↓	↓	↓	↓	↓							

C 群) WBC $\geq 10,000$ / μl 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	12 mg/m ²	30min iv		↓	↓	↓									
Ara- C	100 mg/ m ²	24hrs iv		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓					

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

A 群

			day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の日より)										
IDA	12 mg/m ²	30min iv		↓	↓	↓				
Ara- C	100 mg/ m ²	24hrs iv		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

B 群

			day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の日より)										
IDA	12 mg/m ²	30min iv		↓						
Ara- C	100 mg/ m ²	24hrs iv		↓	↓					

C 群

			day	1	2	3	4	5	6	7
(APL細胞 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の日より)										
IDA	12 mg/m ²	30min iv		↓						

補足説明

- 1) WBC $<3,000 /\mu\text{l}$ かつAPL細胞 $<1,000 /\mu\text{l}$ の時のみATRA単独 (A群) 治療を行う。WBCが $3,000 /\mu\text{l}$ 以上 $10,000 /\mu\text{l}$ 未満あるいはAPL細胞 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の場合、IDA+Ara-Cを併用する (B群)。WBCが $10,000 /\mu\text{l}$ 以上の場合、IDA+Ara-Cを併用する (C群)。B群に関しては、WBC $3,000 /\mu\text{l}$ 未満でもAPL細胞 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の場合、当初より化学療法を併用する。
- 2) A群でのATRA単独療法では、白血球増加を来しやすく、治療中WBC数、APL細胞数の推移に注意する。APL97では、治療開始時A群の約50%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増加が認められることがあるので注意する。とくに治療開始後、2週間の時期には頻回に白血球分画を検査し、APL細胞の増加の有無を判定し、途中でAPL細胞数 $\geq 1,000 /\mu\text{l}$ の場合、可及的当日より化学療法を追加する (D群)。判断に迷う場合は化学療法を追加する。
- 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、好中球数 $>1,000 /\mu\text{l}$ 、または血小板数 $>100,000 /\mu\text{l}$ 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(C1)開始前日まで連日続行する。途中、白血球数 $50,000 /\mu\text{l}$ 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。可能な限りATRAは続行する。治療開始後60日でCRに達しない症例は非寛解例としてその後は試験中止とし、各施設の独自の治療を行う。寛解到達が不明確の場合、地固め1コース(ATO)の治療を行なう。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、骨髓中の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) Ara-Cは1日量を24時間の持続点滴静注にて投与する。口腔粘膜障害などの粘膜症状が強く発現する可能性がある。予防策として、通常のうがいに加え、アロプリノール含嗽や粘膜保護剤を併用してもよい。IDAとAra-Cが使用された場合は骨髓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。
- 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髓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髓穿刺を行う。

7.3. 地固め療法

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		↓	↓	↓	↓	↓			↓
(開始前骨髓検査)									

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(DNR/Ara-C)

			day	1	2	3	4	5
DNR	50 mg/m ²	30min iv		↓	↓	↓		
Ara-C	200 mg/m ²	24hrs iv		↓	↓	↓	↓	↓
(開始前骨髄検査)								

C3) 地固め第3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週間に5日間、これを5週間施行する。

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

C4) 地固め第4コース(GO)

			day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
GO	4 mg/m ²	2h iv		↓														↓
(開始前骨髄検査)																		

補足説明

- 1) 地固め療法第1コース(C1)は原則的に好中球数1,500/ μ l、白血球数3,000/ μ l、血小板数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死亡を、C2で4/258例(1.6%)、C3で6/250例(2.4%)認めた。本プロトコルの地固め療法はAML97に比較して骨髄抑制は軽度であると予想される。しかし可及的に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、感染予防の内服薬の投与などの対策を行う。
- 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) Ara-Cは1日投与量を24時間持続点滴静注とする。

5) 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、C3のATOの投与がさらに重篤な有害事象を惹起する可能性があるとして判断される場合、C3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C3のスキップは治療中止とはならない。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コースであったことになる。

6) C3のATO終了後、血小板が10万/ 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) C3のATO終了後、原則として、好中球1,500/ μ l、白血球3,000/ μ l、血小板が10万/ μ l以上に回復したらITを行いその後C4を開始する。ATOの骨髄抑制は時として遷延するが、上記白血球数を満たさなくても、好中球1,500/ μ l以上、血小板が10 万/ μ l以上であり、第4コースのGOの投与が安全に施行できると判断された場合、慎重にGOを投与する。寛解導入療法やC2の化学療法にてVODを合併した症例はC4のGOを1回またはスキップする。この場合、報告書には理由を明記する。上記の理由によるC3のスキップは治療中止とはならない。GOを投与するに当たっては、日本臨床腫瘍学会のホームページより、ダウンロードしたマイロターゲット投与前チェックリスト(<http://jsmo.umin.jp/oshirase/pdf/20110811-checksheet.pdf>)を難治性であることを含め記載し、マイロターゲット症例登録センターにFAX (0120-006-124) する。

GO投与後に出現することがあるinfusion reaction (発熱、悪寒、呼吸困難等)を予防、軽減させるために、投与1時間前に副腎皮質ホルモン剤（ヒドロコルチゾン）、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の投与を行い、その後も必要に応じ、これらの薬剤の追加投与を考慮する。GO投与中、投与終了後4時間はバイタルサインを観察する。GOは蛋白結合性の低い膜フィルターを用いたインラインフィルターを通し単剤として点滴する。本剤は巻末に示すように、CYP3A4により代謝の影響を受けるとされ、メチルプレドニソロン等の副腎皮質ホルモン、マクロライド系抗生物質、ケトライド系抗生物質、イトラコナゾール等の抗真菌剤は相互作用に注意する。

GOの投与により、VODを含む肝障害（急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水貯留、ビリルビンの増加等）他が報告されている。VODの症状が観察された場合、他の原因（薬剤）によるVODと同様の肝庇護療法と治療法を行う。その詳細はPfizer社発行の「マイロターゲットを使用する際に特に注意を要する副作用とその対策「VOD」」に記載されている。1回目の投与にてVODをはじめ、grade3以上の非血液学的有害事象が認められた場合、2回目(C4 第15日)のGOの投与はスキップする。C4 第15日の時点で、grade4の血液毒性が認められる場合、2回目のGOの投与を延期し血球数の回復を待つ。WBC数 \geq 3,000/ μ lかつ血小板数 \geq 10万/ μ lに回復した時点で2回目のGOの投与を行う。C4 第28日の時点で、これらの基準まで回復しない場合、2回目のGOの投与をスキップする。回復後はMRDの評価を行い、基準を満たせば、その後のAm80の投与に移行する。

8) 地固め療法後の遺伝子検査と維持療法の開始

地固め療法第4コース(C4)が終了し、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* 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* 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* 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。

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



補足説明

- 1) 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。
- 2) 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200 IU/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を併発しているなどの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る、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：SpO₂ ≤ 70 mmHg、X-p で ARDS の所見

心臓（循環）：収縮期血圧 ≤ 90 mmHg、ショック症状あり

腎臓：BUN ≥ 30 mg/dL、Cre ≥ 2.4 mg/dL

肝臓：T-Bil ≥ 3.0 mg/dL、GOT or GPT ≥ 100 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（FDP = (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、α 2-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。 α 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⁶⁶⁾。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。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 APL212 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、自動的に定性項目を追加)

APL212 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。APL212 では、骨髓でのキメラ 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考えられる。

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/ 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⁷¹⁾。APL では約 30%にこの変異が認められる⁷²⁾。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 変異のある 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 APL212 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。*PML-RARA* *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 変異ありと判定する。

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-RAR* 定量と *FLT3/ITD* 検査結果については、SRL より出検施設、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* 変異解析結果は各施設に報告され、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 9) 10) 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、全エクソンのシーケンス、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。APL212 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 APL212 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 の治療反応性に関する遺伝子変異、遺伝子多型は明らかではない。特に、ATRA、ATO、GO と 3 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。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、GO 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 APL212 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。

2) 口腔粘膜スワブ

- ①APL212 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 APL212 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（骨髄、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、高度の骨髄抑制など 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。

これらの解析において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

公益財団法人がん研究会ゲノムセンター 所長 野田哲生

熊本大学 大学院生命科学研究部 臨床病態解析学分野 松井啓隆

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

222 例

9.2. 登録症例数の設定根拠

米国 Intergroup study C9710 では地固め療法にて ATO 使用群の 3 年 EFS が 80%、PETHEMA LPA99 では 3 年 EFS が 85.3%、Europe APL200 では 3 年 EFS 86%である。APL97 の 3 年、5 年 EFS はそれぞれ 73.5%、68%であったが、APL212 では作用の異なる APL に特異性の高い薬剤である ATO、GO と Am80 を使用することにより、80~86%の 3 年 EFS が得られるものと期待される。Power=0.8, $\alpha=0.05$ で計算すると、APL97 より 11%増の 84.5%の場合には、解析に必要な症例数は 199 例となる。一方、APL は AML の 15%程度であり、症例数にも限界がある。過去の JALSG 研究においても年間 60 例程度の登録が見込まれる。APL97 と同程度の確率で脱落例もある(10%)ことを予想して、目標症例は 222 例とする。層別化治療の群間比較をする上でもこの程度の症例数は必要である。

コントロール群 の例数	コントロール群の 3 年後の EFS	APL212 群の 3 年 後の EFS	APL212 群の例 数	APL212 群の必 要例数(含脱落)	APL212 群の期 待イベント数
269	0.735	0.835	270.140	300.155	44.573
269	0.735	0.840	230.040	255.600	36.806
269	0.735	0.841	223.284	248.094	35.502
269	0.735	0.842	216.876	240.973	34.266
269	0.735	0.843	210.789	234.210	33.094
269	0.735	0.844	205.002	227.780	31.980
269	0.735	0.845	199.494	221.660	30.922
269	0.735	0.846	194.244	215.827	29.914
269	0.735	0.847	189.237	210.263	28.953
269	0.735	0.848	184.456	204.951	28.037
269	0.735	0.849	179.886	199.873	27.163
269	0.735	0.850	175.515	195.017	26.327
269	0.735	0.855	156.244	173.604	22.655
269	0.735	0.860	140.458	156.065	19.664

*: コントロールは APL97 の解析可能症例とした。

9.3. 試験期間および目標被験者数

症例登録期間は 2012 年 4 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。上述のとおり登録症例数を 222 例とする。観察期間は最終登録例の治療終了より 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。

9.4 治療の終了および中止基準

治療スケジュール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ールの継続が困難なもの。
- e) 有害事象に関連する、または関連しない、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* 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 1 月現在、*PML-RARA* 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、APL 細胞表面物質 (Histone H2B, Annexin II) 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 20 歳未満の場合には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) 患者が20歳未満の場合には代諾者の同意・署名もあわせて必要とする。未成年者（満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないもの）の場合には、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる法定代理人又は保有する個人情報の利用、目的の通知、開示、訂正等、利用停止等若しくは第三者提供の停止の求めをすることにつき本人が委任した代理人を代諾者とする。
- 4) 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）。
- 5) 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 APL212 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9）10)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。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、本研究登録時に同時にJALSG CS-11研究に登録される。本研究で収集されたデータより必要な情報を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。

12.2. JALSG AML209研究

染色体およびキメラ遺伝子解析にて他のAMLの診断が確定した場合、時間的余裕があり、遺伝子再解析や保存検体の再提出が可能であれば、JALSG AML209研究に登録する。時間的余裕のない症例や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、かつプロトコー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。

前述のとおり、当初登録症例の約10%にあたる20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) プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由
- 5) プロトコール逸脱
- 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. プロトコール逸脱・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ールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。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ー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ールからの逸脱。

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管腫瘍科

〒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

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL/FAX : 053-435-2247 /7020

保管・管理責任者：浦野哲盟

- 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」またはに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も遺伝子解析機関には送付されない。

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 APL212 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、APL212 小委員会、JALSG プロトコル審査委員会、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、APL212 小委員会、JALSG プロトコル審査委員会、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、氏名など個人情報特定できないように、再度、匿名化を実施す。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。

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： 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/](https://jalsg.w3.kanazawa-u.ac.jp/jalsg/)
センター長：大竹茂樹

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管腫瘍科
〒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 1-20-1
TEL/FAX 053-435-2560 (直通/JALSG APL212 事務局)
Email: jalaplsc@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 医学部附属病院 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管腫瘍科	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
	国立がん研究センター中央病院 血液内科	小林幸夫
オブザーバー	金沢大学	大竹茂樹
	労働者健康福祉機構 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
国立がん研究センター中央病院 血液内科	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) 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）

八田善弘（日本大学板橋病院血液膠原病内科）、土岐典子（がん・感染症センター都立駒込病院血液内科）、武藤秀治（東京都立大塚病院輸血科（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）、鏡味良豊（豊田厚生病院血液内科）、小澤幸泰（名古屋第一赤十字病院血液内科）、大石晃嗣（三重大学医学部附属病院血液内科）、岡 宏次（鈴鹿回生病院血液内科）、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）、吉田真一郎（国立病院機構長崎医療センター血液内科）、鈴島 仁（くまもと森都総合病院血液内科）、木口 亨（中国中央病院血液内科）、半田 寛（群馬大学医学部附属病院血液内科）、山内高弘（福井大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）、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）、前田智也（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科）、清水義文（宝塚市立病院血液内科）、堺田恵美子（千葉大学医学部附属病院血液内科）、小野田昌弘（千葉市立青葉病院血液内科）、深澤元晴（独立行政法人地域医療機能推進機構船橋中央病院内科）、趙 龍桓（千葉県済生会習志野病院血液内科）、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）、平野大希（国立病院機構名古屋医療センター血液内科）、砥谷和人（高知大学血液・呼吸器内科）、南口仁志（滋賀医科大学医学部附属病院血液内科）、澤 正史（安城更生病院血液腫瘍内科）、中澤英之（信州大学医学部附属病院血液内科）、本村小百合（東京都保健医療公社多摩北部医療センター血液内科）、竹下明裕（浜松医科大学附属病院血液内科）、近藤恭夫（金沢大学附属病院血液内科）、伊藤良和（東京医科大学病院血液内科）、佐倉 徹（済生会前橋病院血液内科）、鬼塚真仁（東海大学医学部附属病院血液腫瘍内科）、渡辺茂樹（海老名総合病院血液内科）、田中芳紀（山口大学医学部附属病院第三内科）、高橋 徹（山口県立総合医療センター血液内科）、川俣豊隆（東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科）、廣瀬朝生（大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科）、古川達雄（長岡赤十字病院血液内科）、末廣陽子（国立病院機構九州がんセンター血液内

科)、太田秀一(社会医療法人北楡会札幌北楡病院人工臓器・移植・細胞治療研究所血液内科)、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)、足立陽子(独立行政法人地域医療機能推進機構神戸中央病院内科)、山根孝久(大阪市立総合医療センター血液内科)、佐藤 謙(防衛医科大学校血液内科)、高橋直人(秋田大学医学部附属病院血液内科)、臼杵憲祐(NIT 東日本関東病院血液内科)、萩原真紀(横浜市立大学附属病院血液・リウマチ・感染症内科)、藤澤 信(横浜市立大学附属市民総合医療センター血液内科)、金森平和(神奈川県立がんセンター血液内科)、田口 淳(静岡赤十字病院血液内科)、藤田浩之(済生会横浜南部病院血液内科)、大西 康(東北大学病院血液免疫科)、下村壮司(国立病院機構広島西医療センター内科)、宇都宮 興(今村総合病院血液内科)、辻 将公(大津赤十字病院血液免疫内科)、小林美希(名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科)、富川武樹(埼玉医科大学総合医療センター血液内科)、遠宮靖雄(宮城県立がんセンター血液内科)、高橋 勉(島根大学医学部附属病院腫瘍・血液内科)、林 正樹(敬愛会中頭病院血液腫瘍内科)、横山泰久(筑波大学附属病院血液内科)、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)、大河原 浩(福島県立医科大学附属病院血液内科)、田端理英(社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会野江病院血液・リウマチ内科)、黒川敏郎(富山赤十字病院血液内科)、山口博樹(日本医科大学付属病院血液内科) 杉浦 勇(豊橋市民病院血液・腫瘍内科)

- 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」「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付属病院 輸血細胞治療部

〒431-3192 浜松市東区半田山 1 丁目 20-1

TEL/FAX : 053-435-2650

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: 759-767, 2002
- 14) Ohno R, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 17: 1454, 2003.
- 15) Avvisati G, et al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP0839 with 7 years of minimal follow-up. *Blood* 100: 3141, 2002
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Ades A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia ? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Group. *J Clin Oncol* 24: 5703, 2006.
- 22) Kelaidi C et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: The European APL Group Experience. *J Clin Oncol* 27: 2668, 2009.
- 23) Tallman MS, et al. All-trans-retinoic acid in acute promylocytic leukemia. *N Engl J Med* 337: 1021, 1997
- 24) 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
- 25) Lengfelder E, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combinnatuin with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 14:1362, 2000.
- 26) Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology 2006*, Edicational book of American Society of hematology 147, 2006.
- 27) Sanz MA, et al. Risk-adopted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 103:1237, 2004
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Ghavamzadeh A, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or

- chemotherapy. *Ann Oncol* 17: 131, 2006.
- 31) 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.
 - 32) Takeshita A, et al. Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 19: 1306, 2005
 - 33) Brecca M, et al. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther* 11: 225, 2011.
 - 34) Lo Coco F, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia *Blood* 104: 1995, 2004.
 - 35) Aribi A, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid and gemtuzumabozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 109: 1355, 2007.
 - 36) Ravandi F, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 27: 504, 2009.
 - 37) Breccia M, et al. Sustained molecular remission after low dose gemtuzumab-ozogamicin in elderly patients with advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 92: 1273, 2007.
 - 38) Martini V, et al. Prolongedmolecular remission in a newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with a severe cardiomyopathy using low-dose gemtuzumab ozogamicin and all-trans retinoic acid. *Ann Hematol* 86: 295, 2007.
 - 39) Hashimoto Y, Shudo K. Retinoids and their nuclear receptors. *Cell Boil Rev* 25:209, 1991.
 - 40) Hashimoto Y. Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell Struct Funct* 16:113, 1991.
 - 41) Kagechika H, et al. Retinobenzoic acids.1.Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. *J Med Chem* 31: 2182, 1988.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) 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-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 110: 59, 2007.
 - 49) 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.
 - 50) Lo Coco F, et al. Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 2225, 1999.

- 51) Lo Coco F, et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 12, 1999.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol* 89:460, 2009.
- 57) 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: 469-80, 2004.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) Ono T, et al. 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.
- 64) Menell JS, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 340: 9944, 1999.
- 65) Das R, et al. Plasminogen and its receptors as regulators of cardiovascular inflammatory responses. *Trends Cardiovasc Med* 20: 120, 2010.
- 66) 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*; 84:3071-9, 1994.
- 67) O'Brien, P.C, et al. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35: 549, 1979

- 68) 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.
- 69) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 113: 1875, 2009.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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、脾炎、（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なり、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なり、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. 投与时：
 - 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. キロサイド注 200mg（日本新薬 添付文書より抜粋）

<薬剤名>

シタラビン注射液 200mg/管

<用法／用量>

添付文書上の記載は以下のとおりである。

- 1) 緩解導入：急性白血病の緩解導入には、シタラビンとして 1 日小児 0.6-2.3 mg/kg、成人 0.8-1.6 mg/kg を 250-500ml の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20ml の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。2-3 週間連続投与を行う。
- 2) 維持療法：緩解が得られた場合は、維持療法として前記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは前記用法に従い静脈内投与する。

<効能／効果>

1. 急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。

<副作用>

静・動脈内注射：本剤単独投与の場合（評価症例 198 例）の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した（26.8%）。なお他の抗腫瘍剤との併用時（評価症例 3,494 例）には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害（42.7%）及び白血球減少、血小板減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった（承認時～1976 年 4 月までの集計）。

1. 重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害：汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（2.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞発現（頻度不明）等が現れることがあるので、頻回に血液検査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減量、休薬等の適切な処置を行う。
- 2) ショック：ショック（頻度不明）を起こすことがあり、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行う。
- 3) 消化管障害：消化管潰瘍、消化管出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）が現れたとの報告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。
- 4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎：急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（以上頻度不明）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) 急性心膜炎、心嚢液貯留：急性心膜炎、心嚢液貯留（以上頻度不明）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) 皮膚：（5%未満）発疹等、（頻度不明）脱毛（脱毛症）、有痛性紅斑。
- 2) 消化器：（10-20%未満）悪心・嘔吐、食欲不振、（5-10%未満）腹痛・下痢、（5%未満）口内炎等。
- 3) 精神神経系：（5%未満）倦怠感、頭痛等。
- 4) 肝臓：（5%未満）肝障害。
- 5) 腎臓：（頻度不明）腎機能異常。

6) 泌尿器：(5-10%未満) 膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状。

7) その他：(5%未満) 発熱、(頻度不明) 結膜炎、血栓性静脈炎。

<使用上の注意>

(禁忌)

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者。

(慎重投与)

1. 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能抑制を増悪させる恐れがある]。
2. 肝障害のある患者 [副作用が強く現れる恐れがある]。
3. 腎障害のある患者 [副作用が強く現れる恐れがある]。
4. 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により、感染を増悪させる恐れがある]。
5. 高齢者。
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

(重要な基本的注意)

1. 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、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減量、休薬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。
2. 感染症の発現又は感染症増悪・出血傾向の発現又は出血傾向増悪に十分注意する。

(相互作用)

併用注意：

1. 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射 [骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に行う（骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による)]。
2. 他剤併用療法（5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、副腎皮質ホルモン等）[副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛が現れることがある]。
3. フルシトシン
 - 1) フルシトシン [骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に投与する（骨髄機能抑制の相加・相乗作用による)]。
 - 2) フルシトシン [フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある（フルシトシンの血中濃度の低下による)]。
4. フルダラビン [骨髄機能抑制等の副作用が増強する恐れがある（*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている)]。

(高齢者への投与)

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど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. 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 [催奇形性を疑う症例報告があり、ま

た、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている]。

2. 授乳婦：授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させる [授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。

（過量投与）

大量投与により、まれに白質脳症等の中枢神経系障害、シタラビン症候群（発熱、筋肉痛、骨痛）が現れることがある。

（適用上の注意）

1. 皮下・筋肉内投与時：本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、次記のことに注意する（なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意する）。
 - 1) 注射部位については、皮下・筋肉内投与時神経走行部位＜特に橈骨神経・尺骨神経・坐骨神経等＞を避けて慎重に投与する。
 - 2) 皮下・筋肉内投与時繰り返し注射する場合には同一注射部位を避ける。なお、乳児・小児においては皮下・筋肉内投与を連用しないことが望ましい。
 - 3) 注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射する。
2. アンプルカット時：本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

（その他の注意）

1. 本剤の承認外投与経路である髄腔内投与でメトトレキサートと併用された症例（しばしば放射線照射も併用されている）で、まれに白質脳症等の中枢神経系障害が報告されている。
2. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
3. 染色分体の切断を含む重度染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。

（取扱い上の注意）

本剤は細胞毒性を有するため、調整時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流す。

20.1.4. ダウノマイシン静注用 20mg（明治製薬添付文書より抜粋）

＜薬剤名＞

塩酸ダウノルビシン注射用 20mg/瓶

＜用法／用量＞

ダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり0.4-1.0mg（力価）を、小児はダウノルビシン塩酸塩として1日量体重1kg当たり1.0mg（力価）を連日あるいは隔日に3-5回静脈内又は点滴静注し、約1週間の観察期間をおき、投与を反復する。使用に際しては、1バイアル20mg（力価）に10mlの日局生理食塩液を加え軽く振盪して完全に溶かしてから静脈内注射する。

効能／効果

急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化を含む）。

<副作用>

副作用調査された総症例 302 例で報告された副作用の種類は 33 種類、症状累計 521 件であった。その主なものは、消化管障害 97 件 32.12%、一般的全身症状（発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等）79 件 26.16%、皮膚障害（脱毛、発疹等）60 件 19.87%、心臓障害（心不全、頻脈）11 件 3.64%、血管障害（血管炎、血管痛等）13 件 4.30%、血液障害（白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）212 件 70.20%、骨髄組織障害 21 件 6.95%、肝障害 16 件 5.30%、腎障害 7 件 2.32%、その他 5 件 1.66%であった（ダウノマイシンの副作用頻度調査終了時）。

1. 重大な副作用

- 1) 心筋障害（0.1-5 未満）更に心不全（0.1%未満）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、投与を中止する。なお総投与量が 25mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意する。特に他のアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤投与後症例への本剤の投与には十分注意する。
- 2) 貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向（5%以上）等の骨髄抑制が現れることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行う。
- 3) ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、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。
- 4) ネフローゼ症候群（0.1%未満）が現れることがあるので、定期的に検査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、適切な処置を行う。

2. その他の副作用

- 1) 心臓：（5%以上又は頻度不明）心電図異常、頻脈等。
- 2) 過敏症：（5%以上又は頻度不明）発熱、発疹等。
- 3) 肝臓：（5%以上又は頻度不明）AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、黄疸等〔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〕。
- 4) 腎臓：（0.1-5%未満）BUN 上昇、蛋白尿等〔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〕。
- 5) 消化器：（5%以上又は頻度不明）潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等。
- 6) 皮膚：（5%以上又は頻度不明）脱毛等。
- 7) 精神神経系：（5%以上又は頻度不明）倦怠感、頭痛、眩暈等。
- 8) その他：（5%以上又は頻度不明）悪寒、呼吸困難。

<使用上の注意>

（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. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。

（慎重投与）

1. 肝障害のある患者〔副作用が強く現れる恐れがある〕。
2. 腎障害のある患者〔副作用が強く現れる恐れがある〕。
3. 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させる恐れがある〕。
4. 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染を増悪させる恐れがある〕。
5. 高齢者。

6. 水痘患者〔致命的全身障害が現れる恐れがある〕。

（重要な基本的注意）

1. 骨髓機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）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、減量、休薬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なり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う。
2. アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が 25mg/kg を超えると、重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので十分に注意する。
3. 感染症の発現又は感染症増悪、出血傾向の発現又は出血傾向増悪に十分注意する。

（相互作用）

併用注意：

1. 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等他の潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤〔心筋障害が増強される恐れがある〕。
2. 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射〔骨髓機能抑制等の副作用が増強することがある〕。

（高齢者への投与）

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、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。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

1. 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（マウス）で催奇形性が報告されている〕。
2. 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕。

（適用上の注意）

1. 投与経路：静脈内注射にのみ使用する。
2. 投与時：
 - 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こす恐れがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くする。
 - 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硬結、壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与する。

（その他の注意）

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髓異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
2. 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
3. ラットに静脈内投与した実験で、乳腺腫瘍、腎腫瘍が、マウスに皮下投与した実験で局所腫瘍が発生したとの報告がある。

20.1.5. マイロターゲット注射用 5mg (Pfizer 社 添付情報より抜粋)

<薬剤名>

ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）注射用 5mg/瓶

<用法／用量>（添付文書上の記載であり本試験での投与量は少量であることに注意）

ゲムツズマブオゾガマイシン 1 回量 9mg/m²（蛋白質量として表記）を 2 時間かけて点滴静脈内投与する。投与回数は、少なくとも 14 日間の投与間隔をおいて、2 回とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与時に現れることがある infusion reaction（発熱、悪寒、呼吸困難等）を軽減させるために、本剤投与の 1 時間前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の前投与を行い、その後も必要に応じ解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）の追加投与を考慮し、更に、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾン等）を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターする。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行う。なお、本剤は抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与を実施しない場合の安全性は確立していない。
2. 高尿酸血症を予防するため、必ず適切な処置（水分補給又はアロプリノール投与等）を行う。
3. 本剤の投与にあたっては、孔径 1.2μm 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いたインラインフィルターを通し末梢静脈又は中心静脈ラインを使用する（同一の点滴ラインで他の薬剤を使用しない）。
4. 本剤は末梢静脈又は中心静脈より 2 時間かけて点滴投与し、静脈内への急速投与は行わない。
5. 本剤は 3 回以上投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

<注射液の調製法>

遮光下で 1 バイアルに日局注射用水 5ml を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解し、1mg/ml とした後、必要量を日局生理食塩液 100ml で希釈して点滴静脈内投与する。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討する。また、本剤の使用は他の再緩解導入療法の適応がない次のいずれかの患者を対象とする。
 - 1) 再緩解導入療法（シタラビン大量療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者。
 - 2) 高齢者（60 歳以上の初回再発患者）。
 - 3) 再発を 2 回以上繰り返す患者。
 - 4) 同種造血幹細胞移植後の再発患者。
 - 5) 急性前骨髄球性白血病患者で、再緩解導入療法（トレチノイン療法等）に不応あるいは抵抗性があると予測される患者。
2. 下記の患者群に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 1) 骨髄異形成症候群から進行した急性骨髄性白血病患者（使用経験がない）（本剤の有効性及び安全性は確立していない、骨髄異形成症候群に本剤を用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上に極めて重大な懸念があることが示されている）。
 - 2) 抗悪性腫瘍剤に関連して発症した二次性の急性骨髄性白血病患者（使用経験がない）（本剤の有効性及び安全性は確立していない）。

3) 60 歳以上の高齢者において、第 2 再発以降の患者での再緩解導入療法（本剤の有効性及び安全性は確立していない）。

4) 本剤を投与した後の再発患者（本剤の有効性及び安全性は確立していない）。

3. 本剤の使用にあたっては、フローサイトメトリー検査により患者の白血病細胞が CD33 陽性であることを確認する。

〔国内臨床試験成績〕 第 I/II 相臨床試験において、安全性評価対象症例 40 例全例に副作用が発現した。主な副作用は、発熱 38 例（95.0%）、血小板減少 38 例（95.0%）、白血球減少 37 例（92.5%）、ヘモグロビン減少 36 例（90.0%）、悪心 35 例（87.5%）、AST 上昇 35 例（87.5%）、LD 上昇 34 例（85.0%）、リンパ球減少 32 例（80.0%）、倦怠感 31 例（77.5%）、ALT 上昇 29 例（72.5%）、食欲不振 28 例（70.0%）、フィブリンDダイマー増加 27 例（67.5%）、嘔吐 26 例（65.0%）、悪寒 25 例（62.5%）、好中球減少 25 例（62.5%）、フィブリン分解産物増加 23 例（57.5%）、ALP 上昇 23 例（57.5%）、頭痛 20 例（50.0%）、血中フィブリノゲン増加 19 例（47.5%）、高血糖 17 例（42.5%）、血中アルブミン減少 17 例（42.5%）、鼻出血 15 例（37.5%）、体重減少 15 例（37.5%）、感染 14 例（35.0%）、APTT 延長 14 例（35.0%）、頻脈 13 例（32.5%）、血中ビリルビン増加 12 例（30.0%）であった（承認時）。

〔海外臨床試験成績〕 第 2 相臨床試験において、安全性評価対象症例 277 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は、発熱（82%）、悪心（68%）、悪寒（66%）、嘔吐（58%）、血小板減少（50%）、白血球減少（47%）、頭痛（37%）、脱力感（36%）、下痢（32%）及び腹痛（32%）であった。主な臨床検査の異常変動（グレード 3 又は 4：グレード分類は NCI-CTC ver1 を基準とした）は、血小板減少（99%）、好中球減少（98%）、白血球減少（96%）、血色素減少（52%）、総ビリルビン変動（29%）、AST 変動（18%）及び ALT 変動（9%）であった（承認時）。

1. 重大な副作用

- 1) Infusion reaction (50%以上)：悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖及び重症肺障害等が現れることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。
- 2) 重篤な過敏症（頻度不明）：重篤な過敏症（アナフィラキシーショックを含む）が現れることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。
- 3) 血液障害（骨髓抑制等）（50%以上）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血等が現れることがあるので、頻回に血液検査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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 4) 感染症（50%以上）：日和見感染症、敗血症（敗血症性ショックを含む）、肺炎、口内炎（カンジダ性口内炎を含む）及び単純ヘルペス感染等の感染症が現れることがあるので、定期的に血液検査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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 5) 出血（5-50%未満）：脳出血、頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、血尿及び鼻出血が現れることがあるので、定期的に血液検査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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 6) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（5%未満）：DIC 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 7) 口内炎（5-50%未満）：重篤な口内炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 8) 肝障害（50%以上）：静脈閉塞性肝疾患（VOD）、黄疸、肝脾腫大、高ビリルビン血症、肝機能検査値異常（AST 上昇）、ALT 上昇、 γ GTP 上昇、ALP 上昇等）、腹水が現れることがあるので、定期的に肝機能検査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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

- 9) 腎障害（5-50%未満）：腎障害、腎機能検査値異常（クレアチニン上昇、BUN 増加等）が現れることがあるので、定期的に腎機能検査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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
- 10) 腫瘍崩壊症候群（TLS）（頻度不明）：TLS が現れることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。なお、TLS に続発して腎不全が発現することが報告されている。
- 11) 肺障害、間質性肺炎（5-50%未満）：呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

2. その他の副作用

- 1) 皮膚：（5-50%未満）発疹、皮下出血、皮膚そう痒、毛包炎、（5%未満）爪囲炎。
- 2) 消化器：（50%以上）悪心、食欲不振、嘔吐、（5-50%未満）便秘、下痢、腹痛、歯肉出血、血腫（口唇血腫、口腔内血腫）、歯周炎、口渇、しゃっくり、消化不良、口唇炎、胃炎、メレナ、（5%未満）腹部膨満、吐血。
- 3) 精神・神経：（5-50%未満）眩暈、しびれ、抑鬱、不眠、（5%未満）浮遊感、（頻度不明）不安。
- 4) 呼吸器：（5-50%未満）咳嗽、咽頭炎、喉頭炎、（5%未満）嗄声、（頻度不明）ラ音、呼吸音変化、鼻炎。
- 5) 循環器（5-50%未満）頻脈、高血圧、不整脈（心室性頻脈等）、低血圧、動悸、（5%未満）心不全、心拍数減少、心筋虚血、心電図異常。
- 6) 血液：（50%以上）凝固線溶系異常、（5-50%未満）点状出血、紫斑、（頻度不明）斑状出血。
- 7) 代謝異常：（50%以上）LD 上昇、低アルブミン血症、（5-50%未満）高血糖、低カルシウム血症、低蛋白血症、尿酸減少、低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、尿酸増加、高カルシウム血症、低クロル血症、高カリウム血症、BUN 減少、（5%未満）高クロル血症、低血糖、低トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症、（頻度不明）低マグネシウム血症。
- 8) 生殖器：（5-50%未満）膣出血、（頻度不明）不正子宮出血。
- 9) その他：（50%以上）発熱、倦怠感、悪寒、頭痛、（5-50%未満）体重減少、筋痛、胸痛、関節痛、味覚異常、浮腫、投与部位反応（投与部位炎症、投与部位感染、投与部位出血）、体重増加、ほてり、疼痛（耳痛、四肢痛、肛門周囲痛）、背部痛、（5%未満）冷感、顔面腫脹、（頻度不明）脱力感。

（警告）

1. 臨床試験において本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設及び急性白血病の治療に十分な経験を持つ医師のもとで行う。「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を慎重に考慮し、治療が適切と判断された患者にのみ本剤を投与する。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読する。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しない。
3. 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に説明し、理解したことを確認したうえで投与を開始する。
4. 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制が現れることがあり、その結果、致命的感染症及び致命的出血等が惹起されることがあるので、本剤の使用にあたっては、感染症及び出血等に十分に注意する。また、臨床試験において比較的血小板数回復遅延が認められているので、特に注意する。
5. 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction が現れることがあり、致命的過敏症及び肺障害も報告されている（ほとんどの infusion reaction の症状は本剤投与開始後 24 時間以内に発現している）。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始する。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタ

ルサインをモニターする。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行う。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群が現れた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。

6. 末梢血芽球数の多い患者は肺障害及び腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ μ l 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮する。
7. 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（重篤な VOD）を含む肝障害が報告されており、造血幹細胞移植（HSCT）施行前又は HSCT 施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の症状に対して患者を注意深く観察する。

（禁忌）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。

（慎重投与）

1. 障害のある患者〔副作用が強く現れる恐れがある（なお、総ビリルビンが 2mg/dl を超す患者を対象とする試験は実施されていない）〕。
2. 障害のある患者〔副作用が強く現れる恐れがある（なお、腎障害患者を対象とする試験は実施されていない）〕。
3. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪することがある〕。
4. 肺疾患のある患者〔肺障害が増悪することがある〕。

（重要な基本的注意）

1. 本剤の投与により、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）のほか、重症肺障害を含む infusion reaction が現れることがあり、致命的過敏症及び肺障害も報告されている（ほとんどの infusion reaction の症状は、本剤投与開始後 24 時間以内に発現している）。本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始する。呼吸困難、臨床的に重大な低血圧、アナフィラキシー、肺水腫又は急性呼吸窮迫症候群が現れた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。末梢血芽球数の多い患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ μ l 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮する。
2. ほとんどの infusion reaction は、本剤投与開始後 24 時間以内に悪寒、発熱、低血圧及び呼吸困難等の症状として発現しており、また、血液障害以外の重篤な infusion reaction としては、悪寒、発熱、低血圧、高血圧、高血糖、低酸素症及び呼吸困難等が報告されている（これらを軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与し、必要に応じて追加投与する、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤（メチルプレドニゾロン等）を投与すると infusion reaction が軽減されることがある）。本剤投与中及び投与終了後 4 時間はバイタルサインをモニターする。その後も必要に応じ、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行う。
3. 本剤の投与により肺障害を発現し死亡に至った症例が報告されており、肺障害の臨床所見として、呼吸困難、肺浸潤、胸水、非心原性肺水腫、呼吸不全、低酸素症及び急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。これらの副作用は infusion reaction に続発して生じるものであり、末梢血白血球数が 30,000/ μ l 以上の患者ではこれらの副作用の発現するリスクが高いと考えられるので、本剤投与前に末梢血白血球数を 30,000/ μ l 未満に抑えるよう、白血球除去を考慮する。また、肺疾患のある患者も重篤な肺障害を発症するリスクが高いと考えられる。なお、infusion reaction の続発症とは考えにくい間質性肺炎等の肺障害も報告されている。
4. 本剤を投与したすべての患者に重篤な骨髄抑制が現れることがあり、特に比較的血小板数回復遅延が認められているので、頻回に臨床検査（血液検査）を行うなど患者の状態を十分に観察し、全身感染症や出血が現れた場合には適切な治療を行う。

なお、本剤の使用にあたっては、無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で施行するなど、十分に考慮する。

5. 本剤の投与により重篤な静脈閉塞性肝疾患（重篤な VOD）を含む肝障害（急激な体重増加、右上腹部痛、肝脾腫大、腹水、ビリルビン増加、肝機能検査値異常等）が報告されており、造血幹細胞移植（HSCT）施行前又は HSCT 施行後に本剤を投与する患者及び肝障害のある患者は、VOD を発症するリスクが高く、肝不全及び VOD による死亡例が報告されているため、VOD を含む肝障害の発現に注意し、肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察する。なお、海外の第 2 相臨床試験の結果では、本剤投与前に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 19% (5/27) 及び本剤投与後に HSCT を施行した患者における VOD 発症リスク 16% (8/50) は、移植を施行していない患者における VOD 発症リスク 1% (2/200) よりも高かった。
6. 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する。
7. CD33 抗原を発現していないラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ゲムツズマブオゾガマイシンの非特異的な取り込みによるカリケアマイシン誘導体の細胞毒性に由来するものと考えられる毒性が報告されている。
8. 本剤は、ヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体（hP67.6）のセルバンク構築時にウシ胎仔血清を使用している。この血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。但し、本剤には血清は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮する。

（相互作用）

併用注意

本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、CYP3A4 により代謝を受ける又は阻害作用を有する薬剤と相互作用を生じる可能性がある。副腎皮質ホルモン（メチルプレドニゾロン等）、マクロライド系抗生物質（ジョサマイシンプロピオン酸エステル等）、ケトライド系抗生物質（テリスロマイシン）、ストレプトグラミン系抗生物質（キヌプリスチン・ダルホプリスチン）、抗真菌剤（イトラコナゾール等）〔臨床症状については不明である（本剤は CYP3A4 により代謝される可能性が示唆されているため、これらの薬剤が本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある）〕。

（高齢者への投与）

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態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. 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（ラット）で胎仔外表異常・胎仔内臓異常・胎仔骨格異常、胎仔毒性（胎仔体重増加抑制、初期死亡胎仔数増加等）及び母体毒性（体重減少、摂餌量低下）が報告されており、従って、妊婦に投与すると胎児障害が生じる恐れがある〕。
2. 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させる〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない、なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている〕。
3. 生殖可能な年齢の婦人に投与する場合には妊娠を避けるよう指導する。

（過量投与）

成人への単回投与としては $9\text{mg}/\text{m}^2$ を超える試験は実施されていない。過量投与時には、血圧測定や血液検査を行うなど観察を十分に行い、適切な処置を行う（なお、本剤は透析によって除去できない）。

(適用上の注意)

1. 調製時：本剤の調製は、安全キャビネット内で行うことが望ましい（なお、本剤は光による影響を受けやすいため、日光を避け、安全キャビネット内の蛍光灯を遮蔽する）。本剤の溶液は溶解している蛋白質の光拡散により濁って見えることがある。
溶解方法：1 パイアルに日局注射用水 5ml を加え、泡立てないように静かに回転させながら溶解し、本剤が完全に溶解していることを確認した後、速やかに希釈する。
希釈方法：必要量を日局生理食塩液 100ml で希釈し、溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振盪しない。希釈後、異物及び変色がないことを確認し、速やかに点滴バッグを遮光する。なお、希釈後、保存を必要とする場合、遮光下常温で 16 時間以内に投与を開始する。
2. 投与時：本剤は光による影響を受けやすいため、遮光した点滴バッグを用いて投与する。

(その他の注意)

1. 癌原性試験は実施していないが、*in vivo* のマウス骨髄小核試験の遺伝毒性試験陽性の結果が報告されている。
2. イヌ循環器系に対してゲムツズマブオゾガマイシン 4mg/m² の静脈内投与では影響は認められなかったが、13mg/m² では心拍数増加及び心電図への影響が認められ、また、40mg/m² では、血圧低下、心拍数の増加傾向、心拍出量減少及び心電図への影響が認められたとの報告がある。
3. 本剤は製造工程の初期段階で、米国産のウシの血清由来成分（ウシ胎仔血清）を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与する。

(取扱い上の注意)

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用する。

(保管上の注意)

遮光、禁凍結、2-8℃。

20.1.6. 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：骨髄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、機能的性心雑音。
- 2) 呼吸器：（5%未満）呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽、肺胞出血、（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QTc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（シサプリド、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＜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]。

- 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)

- 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）。
- 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)

- 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。
- 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。
- 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)

- 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましい。
- 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。
- 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。

20.1.7. 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 日 6 mg/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 6 mg/m² を超えて投与した経験はない。
- 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ため、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。
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<トレンチノイン>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 (トレンチノイン) 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巣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ため観察を十分に 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。充满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, 麻酔性薬剤, 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; > 1.5-3.0x ULN	> 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	

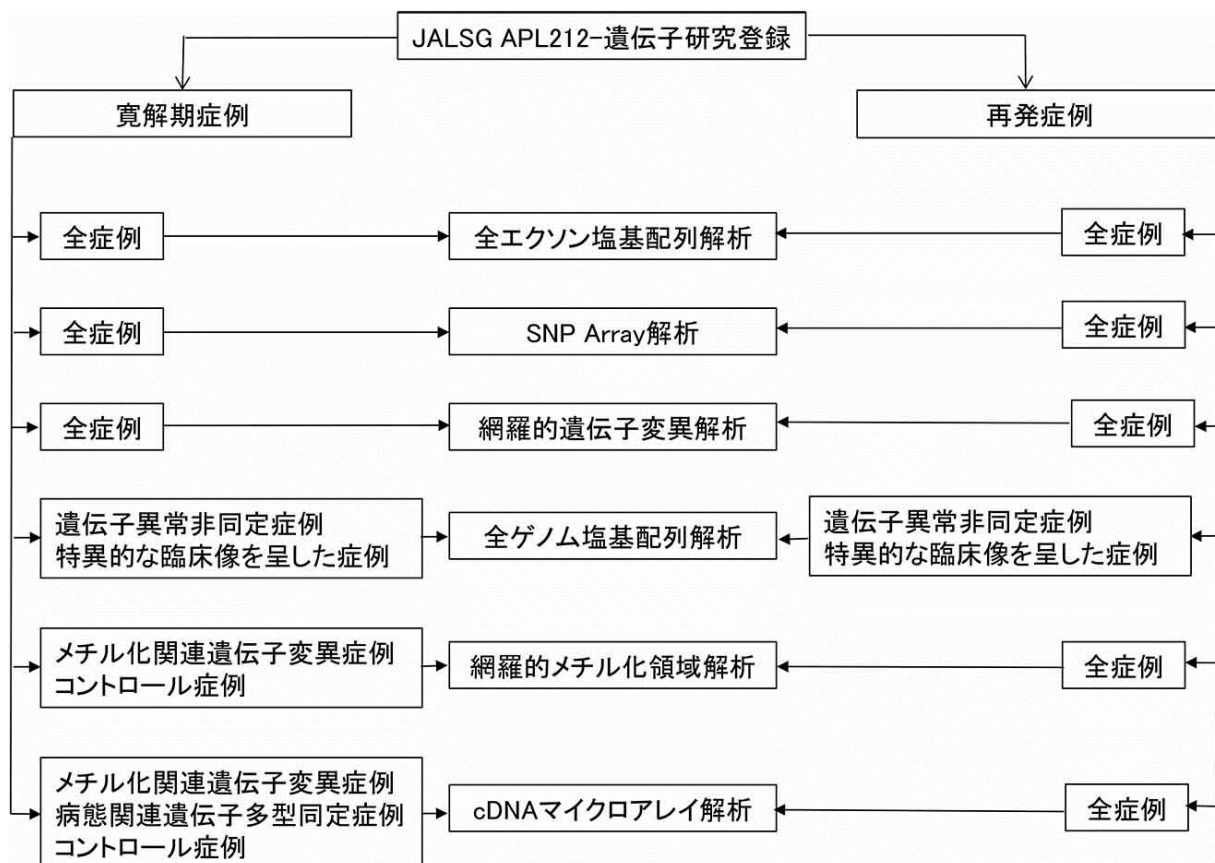
CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
血管障害 Vascular disorders						
高血圧	前高血圧状態(収縮期血圧120-139 mmHgまたは拡張期血圧80-89 mmHg)	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159 mmHgまたは拡張期血圧90-99 mmHg); 内科的治療を要する; 再発性または持続性(≥24時間); 症状を伴う>20 mmHg(拡張期血圧)の上昇または以前正常であった場合は>140/90 mmHg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)

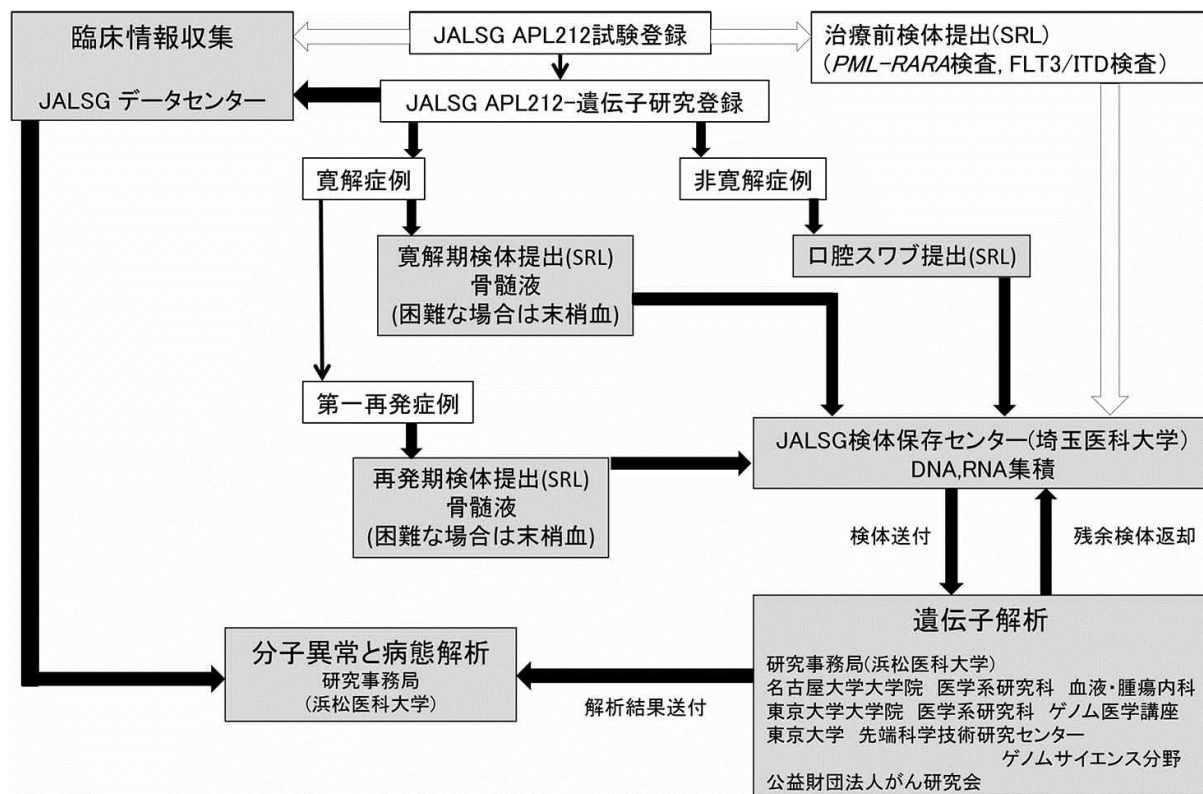
- PS 0: 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
- PS 1: 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば 軽い家事、事務など。
- PS 2: 歩行や身の回りのことはできるが、しばしば介助がいる、日中の50%以上は起居している。
- PS 3: 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
- PS 4: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

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 APL212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係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）



20.5 APL212遺伝子研究におけるの試料の流れ（概略図） ⇨ APL 212 ➡ 遺伝子異常と遺伝子多型



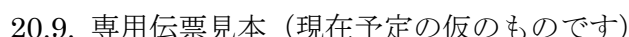
◎お願い 4枚複写ですので強くご記入下さい。

◎お願い 4枚複写ですので強くご記入下さい

◎お願い 4枚複写ですので強くご記入下さい

◎お願い 4枚複写ですので強くご記入下さい

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。

109

(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 APL212

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

☐ APL212 プロトコールに参加する

JALSG APL212 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、該当症例を継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

☐ APL212 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 APL212

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 APL212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 APL212

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 APL212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 APL212

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 APL212 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 APL212

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 APL212

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