

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

特定臨床研究

急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した  
寛解導入及び地固め療法

- JSCT APL2021 -

多施設共同研究研究計画概要書

研究総括者 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一

研究代表医師 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 血液内科 高瀬 謙

2021年2月20日 第1版

### 1. 研究概要

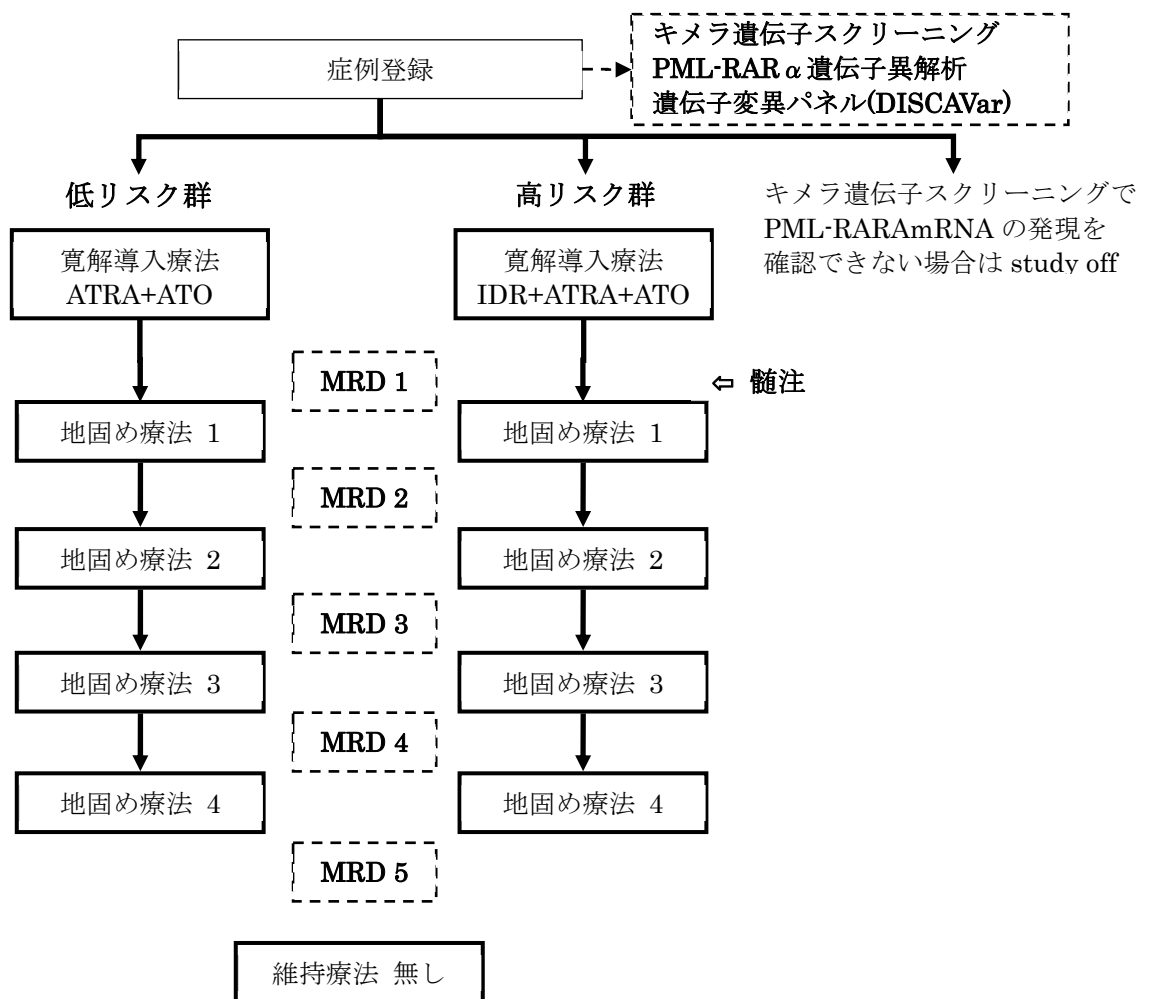
当初、ATRA 単独治療が試みられたが、さらなる治療効果の改善を目指し、様々な抗がん剤との併用が試みられてきた。特に anthracycline 系の薬剤との併用により長期予後の改善が認められた。しかしながら、近年では細胞傷害性の抗がん剤を用いず、早いタイミングで亜ヒ酸製剤を併用することにより、治療による毒性を軽減したうえでよりよい治療効果が得られることが示され、海外では標準的治療として位置づけられている。

本臨床研究では、ATRA に治療早期から ATO を併用した治療プロトコルを前向きに登録し、国内における適切な APL 治療の確立を目指すことを目的とする。

### 2. 目的

初発の急性前骨髄球性白血病に対する治療として、ATRA に早期から ATO を併用することによる治療効果および安全性を検証する

### 3. シェーマ



#### 4. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ研究参加について、自由意思によって自らが文書で同意した患者を対象とする。

##### 4.1. 選択基準

- 1) 形態学的に AML M3 または AML M3variant と診断された急性前骨髄球性白血病 (APL) 症例。
- 2) 化学療法および放射線療法を受けていない初回治療症例。
- 3) 同意取得時において年齢が 15 歳以上 75 歳未満の症例。
- 4) Performance status(ECOG) : 0~2 の症例。
- 5) 3 ヶ月以上の生存が期待される症例。
- 6) 重篤な臓器障害の無い症例。
- 7) 本研究内容につき説明の上で患者本人から文書による同意が得られている症例。ただし、未成年の場合には代諾者および本人から文書による同意が得られている症例。

##### 0.4.2. 除外基準

- 1) 活動性の重複癌を有する症例。
- 2) コントロール困難な感染症のある症例。
- 3) 重症の精神障害のある症例。
- 4) 妊娠あるいは授乳継続中の症例。
- 5) そのほか、担当医師が不適切と判断した症例。

#### 5. 研究治療計画

##### 5.1. 寛解導入療法

低リスク群：初診時白血球数 10,000/mm<sup>3</sup> 未満の症例

	Day	1 . . . . . 14	15 . . . . . 28	29 . . . . .
ATRA	45mg/m <sup>2</sup>	↓ . . . . . ↓	↓ . . . . . ↓	血液学的寛解まで継続 ATO 投与は最長 60 日
ATO	0.15mg/kg	PML/RARA 検出後開始 ↓ . . . . . ↓		
PSL	0.5mg/kg	↓ . . . . . ↓	漸減中止	

高リスク群：初診時白血球数 10,000/mm<sup>3</sup> 以上の症例

	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9 . . 14	15 . . 28	29 . . . . .
IDR	12mg/m <sup>2</sup>		↓		↓		↓		↓			
ATRA	45mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓ . . . . ↓	↓ . . . . ↓	血液学的寛解まで継続 ATO 投与は最長 60 日
ATO	0.15mg/kg	PML/RARA 検出後開始 ↓ . . . . ↓								↓ . . . . ↓	↓ . . . . ↓	
PSL	0.5mg/kg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓ . . . . ↓	漸減中止	

- 1) 原則入院で治療する。
- 2) 寛解まで ATRA を 1 日 2~3 回内服。
- 3) ATO 0.15mg/m<sup>2</sup> を PML/RARA 融合遺伝子検出後速やかに開始し連日点滴を行う。
- 4) **高リスク群**では、イダルビシン(IDR) 12mg/m<sup>2</sup> を day2,4,6,8 に 30 分点滴静注。Day4 以降については、白血球数が 10,000/mm<sup>3</sup> 未満にコントロールされれば、IDR は主治医の判断により中止することも許容する。65 歳以上では IDR 8mg/m<sup>2</sup> への減量も考慮する。
- 5) ATRA、ATO は血液学的寛解まで継続し、ATO 投与は最長 60 日までとする。
- 6) 寛解導入療法は 28 日以上継続する。
- 7) 何らかの理由により休薬を行った場合も ATO 投与開始から起算して 60 日以降の治療薬投与は行わない。
- 8) 40 日を過ぎて、正常造血の十分な回復を認めない場合、骨髄検査により APL cell の消失が確認されれば、寛解導入療法終了とする。

## 5.2. 髄注療法(高リスク群:初診時白血球数 10,000/mm<sup>3</sup>以上の症例)

Intrathecal chemotherapy : MTX 15mg + AraC 20mg + DEX 3.3mg

- 1) 寛解導入療法後、血小板 10 万/mm<sup>3</sup>以上に回復後、髄液検査、髄注療法を行う。
- 2) 髄注療法の施行時期は問わない。
- 3) 髄液検査で APL 細胞の中枢浸潤を認める場合は、白血病細胞の消失が確認されるまで、髄注療法を繰り返し行う。

## 5.3. 地固め療法(低リスク群・高リスク群 共通)

地固め療法 1~3 コース

	週	1	2	3	4	5	6	7	8
ATRA 45mg/m <sup>2</sup> 分 2~3 po		→				→			
ATO 0.15 mg/m <sup>2</sup> 5days/週		→		→		→			

地固め療法 4 コース

	週	1	2	3	4	5	6	7	8
ATRA 45mg/m <sup>2</sup> 分 2~3 po		→							
ATO 0.15 mg/m <sup>2</sup> 5days/週		→		→		→			

- 1) 寛解導入療法終了後、3 週間後をめどに原則として好中球 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ を確認後に地固め療法を開始する。
- 2) 原則外来で治療する。
- 3) ATRA を 14 日間内服し 14 日間休薬を 2 回繰り返す。
- 4) ATO は一週間に 5 日間投与し 2 日間休薬する。これを 4 週間繰り返し 4 週間休薬する。
- 5) ATO は投与開始後、原則 4 週間の間に 20 回の投与を行う。
- 6) 上記の 2)~4)を 1 コース(total 8 週)とし、4 コース繰り返す。4 コース目の ATRA は 1~2 週目の 14 日間のみ内服する。
- 7) 地固め療法の次コースへの開始条件は、原則として好中球 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ を確認後に地固め療法を開始する。
- 8) 地固め療法次コース開始前に骨髄 MRD の評価を行う。

## 6. 研究のデザイン

多施設共同非盲検単群試験

## 7. 主要評価項目(Primary endpoint)

治療開始 2 年後の無病生存率

## 8. 副次評価項目(Secondary endpoints)

- 1) 治療開始 2 年後の完全寛解率
- 2) プロトコール完遂割合
- 3) 有害事象発生割合
- 4) 分化症候群発症割合
- 5) Idarubicine 追加投与の頻度
- 6) PML/RARA 融合遺伝子サブタイプ、および遺伝子変異による治療反応性
- 7) APL 細胞における治療抵抗性に関連する遺伝子発現・タンパク質発現等の解析

## 9. 目標登録数

90 例

## 10 研究期間

研究期間：約 8 年間(jRCT 公表日～2029 年 3 月 31 日)

登録期間：約 5 年間(jRCT 公表日～2026 年 3 月 31 日)

観察期間：約 7 年間(jRCT 公表日～2028 年 3 月 31 日)

## 11. 研究組織

### 11.1. 研究総括者

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

赤司 浩一

### 11.2. 研究代表医師

独立行政法人国立病院機構九州医療センター 血液内科 高瀬 謙

住所：福岡市中央区地行浜 1-8-1

TEL：092-852-0700 FAX: 092-846-8485

E-mail：takase.ken.fk@mail.hosp.go.jp

### 11.3. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

宮本 敏浩

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

e-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

### 11.4. プロトコール検討委員

原三信病院 血液内科

上村 智彦

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

陳之内 文昭

福岡赤十字病院 血液・腫瘍内科

平安山 英穂

北海道大学病院 血液内

小野澤 真弘

広島赤十字病院 血液内科

許 鴻平

愛育病院 内科・血液内科

横山 絵美

岐阜市民病院 血液内科

柴田 悠平

天理よろづ相談所病院 血液内科

赤坂 尚司

県立宮崎病院 血液科

河野 徳明

九州医療センター 血液内科

南 満理子

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

菊繁 吉謙

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

前田 高宏

### 11.5. JSCT APL2021 データセンター

〒186-0004 東京都国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北

TEL: 042-505-4691 FAX: 0800-800-4855

e-mail: jsct-office@umin.ac.jp

12. 参加申込書

**FAX : 0800-800-4855**

JSCT 研究会 事務局 行

急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した  
寛解導入及び地固め療法  
- JSCT APL2021 -

**JSCT APL2021 多施設共同臨床試験への参加申込書**

JSCT APL2021 多施設共同臨床試験に参加いたします。

施設名 ( \_\_\_\_\_ )

研究責任医師名 ( \_\_\_\_\_ )

連絡先 (TEL : \_\_\_\_\_、FAX : \_\_\_\_\_)

e-mail ( \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_ )

**提出者**

提出者が上記の研究責任医師の場合は記入不要です。

氏名 : \_\_\_\_\_

e-mail ( \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_ )