

本邦の初発APLに対する  
ATRA+ATO療法の多施設共同第II相試験

臨床研究についての説明文書

<JALSG-APL220>

Version 1.2 2020年12月22日

## 1. はじめに

当院では、最新の医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。

臨床研究とは、患者さんに参加いただいて、治療方法や診断方法が有効であるか安全であるかを調べることをいいます。

白血病のより良い治療法を開発するために、わが国では、成人白血病の研究を行っている全国の多数の白血病の治療を専門とする病院が「特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構(JALSG)」という研究組織を作り、私たちの施設もこのグループに参加しています。

現在、JALSGが主体の臨床研究「本邦の初発APLに対するATRA+ATO療法の多施設共同第II相試験」(以下、本試験)を実施しています。

この説明文書は、あなた及びあなたの代諾者の方に本試験への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、あなた及びあなたの代諾者の方の理解を助けるために用意されたものです。この説明文書をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認頂いてよく理解していただいた上で、あなたが本試験に参加しても良いかどうかを十分に考え、自由な意思に基づいてご判断ください。わかりにくいことや不安な点がある場合は、遠慮なく担当医師にお聞きください。なお、本試験は認定臨床研究審査委員会の審査及び参加医療機関の管理者の許可を得るとともに、厚生労働大臣に実施計画を提出し受理された上で、実施しています。

同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。本試験に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありませんのでご安心ください。

## 2. 病気と治療について

あなたの病気は、急性前骨髄球性白血病(以下APLと略します)であると考えています。APLは急性骨髄性白血病の一種で、その約15%を占めます。白血病は、血液のがんであり、血液のもとになる細胞(造血幹細胞)から血液が育つ途中で、何らかの異常を起こして、異常な細胞が無秩序に増加し、健康な血液細胞が造られにくくなる病気です。APLの場合、異常な芽球・前骨髄球の増加がみられます。播種性血管内凝固と呼ばれる、極めて出血しやすい状態を合併することも特徴です。

APLの原因は1988年頃より少しずつ解明されてきました。私たちの細胞には22対(44本)の常染色体と2本の性染色体が含まれますが、白血病細胞の15番染色体と17番染色体に相互に転座(染色体がそれぞれ切断され、入れ替わってくっつくこと)を認め、15番染色体上の*PML*遺伝子と、17番染色体上のレチノイン酸(ビタミンA)受容体*RARA*遺伝子が融合(*PML-RARA*融合遺伝子)し、これが発病に深く関わっています。*PML-RARA*融合遺伝子は、細胞が分化し成熟していくために必要なビタミンAの結合と活性を阻害し、その結果、異常な前骨髄球が蓄積されてしまいます。これに対して、活性型のビタミンAである全トランス型レチノイン酸(ATRA、トレチノイン)を投与することで*PML-RARA*融合遺伝子による分化阻害作用が解除され、白血病細胞を正常細胞に分化できることが知られています(分化誘導療法)。急性骨髄性白血病は一般に化学療法で治療されますが、APLの場合、化学療法とATRAを併用することで、治療成績が飛躍的に向上しました。このATRA併用化学療法(ATRA + 化学療法)は、長らくAPL治療の標準治療と位置づけられ、現在に至るまで、本邦でも盛んに行われています。

一方、ATRAの登場以降も新薬を導入した治療法の開発が進められてきました。中でも、亜ヒ酸(三酸化二ヒ素、ATO)の有効性が注目されています。ATOはPMLにはたらきかけ、ATRAと同様に分化誘導効果をもたらす薬剤です。ATOは単独でも高い治療効果を示し、本邦でも再発したAPLを中心に用いられていますが、近年、海外のグループから、ATRAとATOを併用した治療(ATRA + ATO)では8-9割のAPL患者さんで長期生存が得られるなど、ATRA + 化学療法と比較してもさらに高い治療成績が得られることが相次いで報告されています。ATRA + ATOでは、旧来の化学療法薬は使用しない、あるいは必要最小限にとどめることで、安全性も高められており、ATRA + 化学療法の実施が難しかった高齢あるいは合併症のある患者さんでも比較的安全に投与できる可能性があります。

このような背景から、海外では、ATRA + ATOは、ATRA + 化学療法にかわってAPLの新たな標準治療となっています。しかしながら、本邦では、ATRA + ATOの有効性・安全性に関する知見がほとんどありません。

### 3. 試験の目的・意義

本試験は、未治療のAPL患者さんを対象に、ATRA + ATOの有効性を確認することを目的として実施されます。ATRA + ATOはアジアも含めた海外諸国において優れた治療成績が報告されており、本邦でもATRA + 化学療法と比較して高い治療成績が得られることが期待されます。

本邦でもすでにATRAは化学療法と併用してAPL治療で標準的に投与され、ATOも再発APLを中心に広く用いられており、いずれも新規の薬剤ではありませんが、未治療APL患者さんにATRAとATOを併用した場合の知見はないことから、期待通りの高い有効性と安全性が得られるかどうかを本試験で検証します。

## 4. 試験の方法

### 【対象となる患者さん】

本試験に参加していただくためには、いくつかの参加基準があります。

#### ●試験にご参加いただける主な基準

- (1) 未治療のAPLの患者さん。PML-RARA遺伝子検査を提出している、あるいはすでにPML-RARA遺伝子陽性であることが確認されている必要があります。
- (2) APLであることが告知されている患者さん。
- (3) 同意取得時に16歳以上である患者さん。
- (4) 全身状態の基準であるECOG Performance Statusが0(異常無し)～2(歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす)の患者さん。
- (5) 十分な心、肺、肝、腎機能を有する患者さん。
- (6) 試験参加について自発的意思で本人から文書同意が得られている患者さん。未成年者については本人と同時に代諾者の方の同意も合わせて得られている患者さん。
- (7) アジア人の患者さん。

#### ●試験にご参加いただけない主な基準

- (1) 髄外病変がある患者さん。
- (2) 骨髄異形成症候群(MDS)由来ないし非定型急性白血病の患者さん。
- (3) PCR法でPML-RARA遺伝子が陰性であった患者さん。
- (4) コントロール不良な感染症(活動性の結核を含む)を有する患者さん。
- (5) 抗ウイルス薬による治療が必要なウイルス感染症を有する患者さん。ただしSARS-CoV-2(いわゆる新型コロナウイルス)については、感染が明らかな場合、症状がなくてもご参加いただけません。
- (6) 重篤な合併症を有する患者さん(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、吐下血や気道からの出血、等)。
- (7) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体陽性、B型肝炎s抗原(HBs抗原)陽性、あるいはC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性の患者さん。(HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性の場合、B型肝炎ウイルス(HBV)-DNA定量検査を測定し、検出感度以上なら核酸アナログを服用していただくことで参加可能です。)
- (8) 活動性の重複癌を有する患者さん。
- (9) 妊娠中(妊娠している可能性のある場合も含まれます)および授乳中の患者さん。
- (10) 精神疾患を有する患者さん。
- (11) ATRAまたはATOに対する禁忌を有する患者さん。

その他、いくつかの基準がありますが、診察や検査の結果から試験担当医師が判断しますので、詳しくは研究責任医師/担当医師にお尋ねください。

【参加期間】

本試験の参加期間は試験治療後の観察(追跡)期間を含め最大5.5年間(予定期間: 2021年2月から2026年7月まで)となります。

【参加人数】

全国で61人(低・中間リスク37人、高リスク24人)の患者さんにご協力いただく予定です。

【スケジュール】

登録時と試験中は、この試験治療の安全性を評価するために、以下の表にしたがって調査・検査をさせていただきます。副作用が強く出た場合には検査の頻度や項目が必要に応じて多くなります。

スケジュール表

評価日	Day -3 - -1	寛解導入	地固めATO #1		地固めATO #2,#3,#4		地固めATO #4	追跡期間 6ヶ月毎 (±1ヶ月 許容)
		Day 1 - 終了まで	Day -7 - -1	Day 1 - 終了まで	Day -7 - -1	Day 1 - 終了まで	終了後14 日以内	
適格基準確認	X							
同意取得	X							
症例登録		X						
身体所見	X			X		X		
血液検査	X	X		X		X		X X
バイタルサイン	X	X		X		X		
心電図	X	X		X		X		
胸部X線	X	X		X		X		
心エコー	X							
骨髄検査	X	X				X	X	X
髄液検査			X					
有害事象確認		←----->						
最終観察								X

X: 必須の項目

- ・身体所見: 身長、体重や、全身状態などです。治療に必要な頻度で診察は行われます。
- ・バイタルサイン: 血圧、脈拍、体温、SpO<sub>2</sub>またはPaO<sub>2</sub>。治療中は治療に必要な頻度で測定されます。
- ・血液検査: 血球数や、臓器障害などをみるための生化学的検査、血液凝固能の検査、感染症の検査などが含まれます。治療中は必要な頻度で検査が行われます。治療終了後の経過観察でも実施されます。

- ・心電図・胸部X線:合併症対策のため、定期的に実施します。
- ・骨髄検査:診断、病状の評価、治療効果判定などの目的で実施し、顕微鏡による検査、染色体検査、遺伝子(*PML-RARA*融合遺伝子転写物)検査などに提出します。スケジュール表に定められたタイミングのほか、再発が疑わしい場合など必要に応じて実施されます。
- ・髄液検査:脊髄の周りにある髄液を採取し、脳・脊髄などの中枢神経と呼ばれる領域に、APLが浸潤していないか確認します。

## 効果判定に関連する調査項目

### *PML-RARA*融合遺伝子転写物の発現量の検査

*PML-RARA*融合遺伝子転写物の発現量を検査することはAPLの治療効果を見ていく上でも重要です。

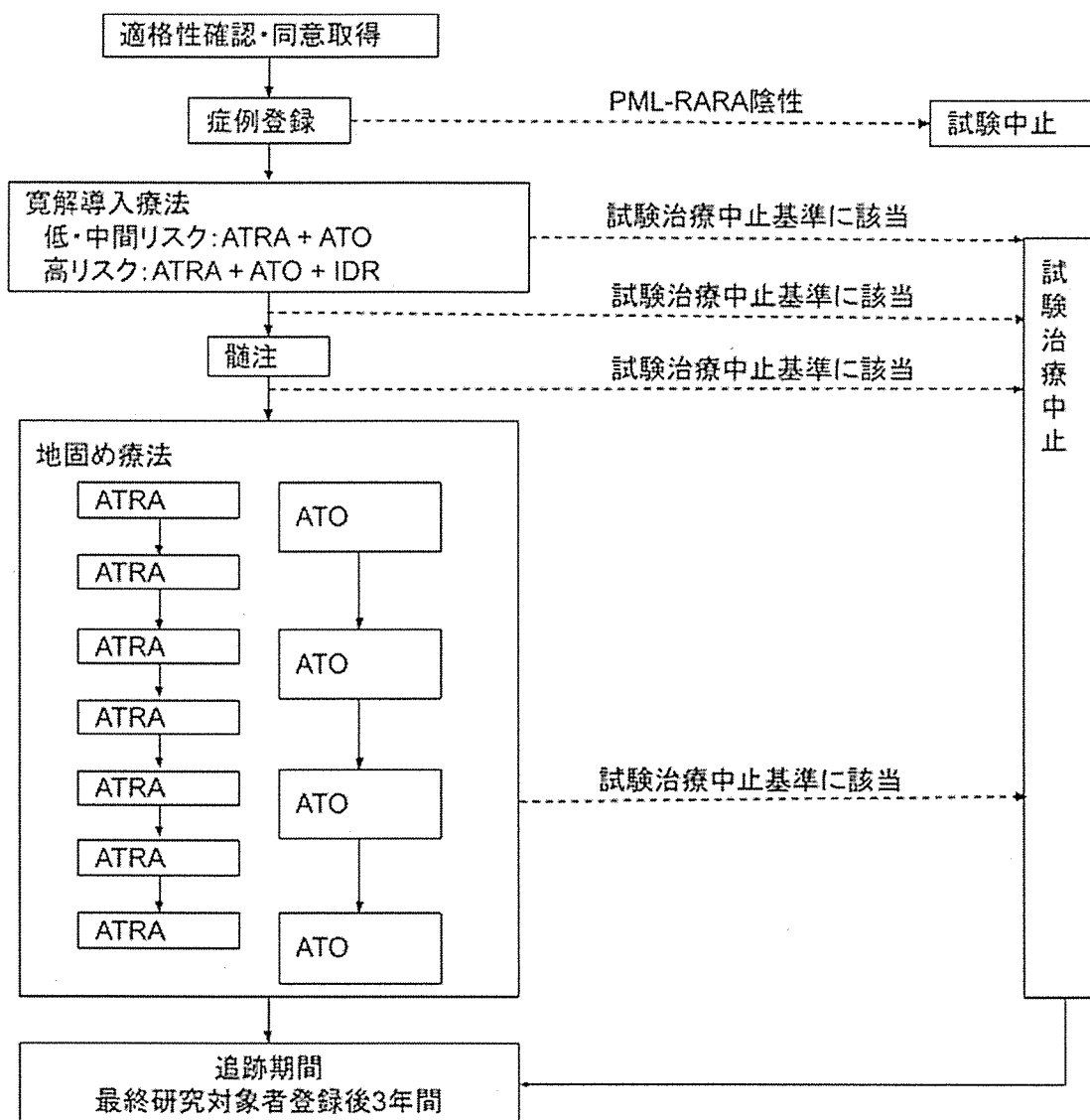
寛解導入療法の結果、末梢血と骨髄を顕微鏡で観察してもわからないほどにまで白血病細胞は減少します。この状態を血液学的寛解(CR)といいますが、それでも体内には白血病細胞が残存していて、この時点で治療を中止するとしばしば再発してしまいます。

APL細胞が持つ*PML-RARA*遺伝子を増幅して検出しやすくするPCR法という検査法があり、顕微鏡で見ても判別できないほど少数の白血病細胞でも、その有無が判定できるようになりました。この方法で調べると、寛解導入療法が終了した時点では多くの患者さんで白血病細胞が残存していることがわかっています。これを専門的には微小残存病変と呼んでいます。しかし、地固め療法後では、多くの患者さんでPCR法でも検出できないレベルにまで減少します。これを分子学的寛解と呼びます。長期生存を得るには、分子学的寛解を達成することが重要です。

地固め療法終了後に*PML-RARA*融合遺伝子転写物を定期的(約6か月ごと)に検査し、治療効果が安定し維持されているかどうかを追跡します。残念ながら、地固め療法終了以降に再発する患者さんもいると思われます。*PML-RARA*融合遺伝子転写物が再増加した場合、早期に再発に対する治療に移ります。再発に対する治療は臨床試験ではなく通常診療として行われます。

【試験治療の内容】

治療は寛解導入療法、髄注、地固め療法の順に行われます。



●低・中間リスク: 治療開始時、末梢血白血球数が $10,000/\mu\text{L}$ 以下の場合

●高リスク: 治療開始時、末梢血白血球数が $10,000/\mu\text{L}$ 超の場合

(1) 寛解導入療法: 血液学的寛解 (CR) まで、最大60日間のATRA (内服)とATO (点滴)による治療を行います。高リスクの場合、分化症候群という合併症を予防し効果を上げるために、抗がん剤 (IDR, イダルビシン) を追加します。寛解導入後、血液学的寛解が得られている必要がありますが、分子学的寛解が得られている必要はありません。

(2) 髄注: 血液学的寛解の確認後、腰部脊髓腔内に抗がん剤 (メトレキサートとシタラビン) とプレドニゾロンを注射します。



(3) 地固め療法: 血液学的寛解の確認後、ATRAは2週間の内服を7コース、ATOは20回の点滴を4コース行います。地固め療法終了までに分子学的寛解となることを目指します。

(4) 追跡期間: 本試験治療終了後に予定された治療はありませんが、定期的な外来受診を行います。

以下に、各項目を順番に詳しく述べます。

(1) 寛解導入療法(血液学的寛解まで、最大60日間)

まず、病気を寛解状態にするための寛解導入療法を行います。前述したATRAとATOを併用し、1~2か月で病的細胞を徐々に減少させる方法です。

ATRAは、体表面積あたり1日 45 mgを原則食後に内服し、ATOは、体重1kgあたり0.15 mgを点滴で約2時間かけて注射します。いずれも、寛解が得られるまで、または最大で治療開始後60日目まで投与されます。治療前の白血球数が10,000 /  $\mu$ Lを超える場合には、1日目と3日目にイダルビシンの投与を行い、ATOは5日目から開始となります。

● 低・中間リスク (治療開始時、末梢血白血球数が10,000 /  $\mu$ L以下の場合)

	Day	1	2	3	4	5	6	...	14	...	58	59	60	
ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> )	1日2回内服 (食後)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	...	↓	...	↓	↓	↓	CRまで 最長day 60
ATO (0.15 mg/kg)	2時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓	↓	...	↓	...	↓	↓	↓	CRまで 最長day 60
<DS予防> PSL (0.5 mg/kg)	1日1回内服 (食後) または点滴	↓	↓	↓	↓	↓	↓	...	↓	(1週間で 徐々に 減量して 終了)				

● 高リスク (治療開始時、末梢血白血球数が10,000 /  $\mu$ L超の場合)

	Day	1	2	3	4	5	6	...	14	...	58	59	60	
ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> )	1日2回内服 (食後)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	...	↓	...	↓	↓	↓	CRまで 最長day 60
ATO (0.15 mg/kg)	2時間点滴					↓	↓	...	↓	...	↓	↓	↓	CRまで 最長day 60
IDR (12 mg/m <sup>2</sup> )	30分点滴	↓	↓											
<DS予防> PSL (0.5 mg/kg)	1日1回内服 (食後) または点滴	↓	↓	↓	↓	↓	↓	...	↓	(1週間で 徐々に 減量)				

		して 終了)	
--	--	-----------	--

血液学的寛解 (CR) は、骨髄穿刺を行い判定します。

ATOでは不整脈の副作用が知られており、稀に高度となることがあります。頻回に、状態によっては継続的に、心電図をとり、早期発見・治療に努めます。

寛解導入療法中、APL細胞が治療に反応して成熟白血球に分化するのに伴い、分化症候群 (DS) が認められることがあります。分化症候群は増加した白血球が生理的物質を過剰に産生し臓器に障害をおよぼすものです。分化症候群の予防のため、ステロイド薬の投与を行います。また、白血球が増加した際に、白血球を減少させる目的でヒドロキシカルバミドという薬剤を投与する場合があります。発熱、頻呼吸、息苦しさなどの症状が発現した場合、分化症候群の可能性があるため、すぐに医師にお伝えください。分化症候群を疑った場合、より強いステロイド薬の投与を行うとともに、ATRAとATOの投与を中断することがあります。

APLでは播種性血管内凝固 (DIC) という出血をきたしやすくなる状態を高率に合併します。歯茎や結膜、その他皮膚からの出血した場合、医師にお知らせいただくとともに、出血傾向が消えるまで、安静を保ってください。DICによる致死的な出血 (脳出血、肺胞出血、消化管出血など) を予防するために、十分な輸血を行います。また、抗凝固療法を併用することがしばしばあります。

## (2) 髄注 (1回)

APLでは、時に骨髄以外の臓器、特に中枢神経 (脳・脊髄など) に再発することがあり、その予防が必要です。予防は、地固め療法前に行います。薬剤はメトトレキサート (MTX) とシタラビン (Ara-C) という抗がん剤を少量と、プレドニゾロン (PSL) を使用します。腰椎の隙間から、針を入れ、脊髄腔内に、薬剤を注入します。これらの薬剤がゆっくりと脊髄腔内にいきわたるように、髄注後は2～4時間の安静が必要です。また注射する際に、脊髄液を約2 mL採取し、その内容に異常がないか確かめます。

髄注後に、頭痛、嘔気、軽度の骨髄抑制、髄注の手技に伴う出血や局所の痛み等の合併症が起きることがあります。

MTX (15 mg/body) + Ara-C (40 mg/body) + PSL (10 mg/body)
--

## (3) 地固め療法 (4週間×4コース)

寛解導入療法によって寛解となっても、あなたの体内には、顕微鏡では数えられないものの100万から1億個程度のAPL細胞が体内に残っています。そのため、確実に白血病細胞を減らすために、

地固め療法を行います。地固め療法では、ATRAは2週間内服し2週間休薬するのを1コースとして、計7コース行います。ATOは4週間の間に20回の点滴を行い、その後4週間休薬するのを1コースとして、計4コース行います。ATRAとATOは並行して投与されますが、副作用等で投与のタイミングがずれた場合に片方だけが先に終わってしまうことのないように、1コースのATOの間に2コースのATRAが投与されるようにスケジュールが調整されます。

	Day	1 2 3 4 5 ... 14 15...20...28	
ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> ) (1, 3, 5, 7コース)	1日2回 内服(食 後)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ... ↓	計14日間投与、 2週間休薬
ATO (0.15 mg/kg) (1, 2, 3, 4コース)	2時間点 滴	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ... ↓ ↓...↓	4週間で計20日 間投与、4週間 休薬

	Day	29 30 31 32 33 ... 42 43.....56	
ATRA (45 mg/m <sup>2</sup> ) (2, 4, 6コース)	1日2回 内服(食 後)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ... ↓	計14日間投与、 2週間休薬
ATO		(休薬期間)	

\*地固め療法の全体像(数字はコース数)



(4)追跡期間 (本試験治療終了後の治療)

本試験治療終了後は再発しない限り、治療を行わずに外来で定期的に診察を行います。外来では定期的に骨髄穿刺を行い、APL細胞や、*PML-RARA*遺伝子の量が増えてこないかを確認します。

## 5. 予測される利益と不利益

### 【予測される利益】

(1) ATRA + ATOは、海外諸国では今までの標準治療であるATRA + 化学療法よりも有効であることが示されています。ATRA + ATOによる治療を受けることで、病気が良くなり再発なく過ごせる可能性が高くなることが期待されます。

(2) 従来のATRA + 化学療法に比較して、ATRA + ATOでは化学療法を用いない、あるいは最低限に減らすため、化学療法による副作用などの身体的負担が軽減される可能性があります。

(3) ATRA + ATOでは、ATRA + 化学療法で通常行われる維持療法が実施されないため、治療期間が短縮されます。

### 【予測される不利益】

(1) ATRAおよびATOはそれぞれ本邦ですでに広く用いられていますが、これらの併用であるATRA + ATOの知見はありません。海外諸国ではATRA + ATOが安全に実施されていますが、人種の違いなどから予期できない副作用や合併症が起こる可能性があります。

## 6. これまでに分かっている主な副作用について

### 有害事象

試験治療を患者さんに行ったときに起こった、あらゆる好ましくない症状や病気の徴候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、使用した薬との関連性は問いません。そのため、「有害事象」には「使用した薬が原因である」、「使用した薬が原因と疑われる」もの以外に「使用した薬とは関連がない」ものが含まれます。有害事象の中で「使用した薬が原因である」もしくは「使用した薬が原因と疑われる」と判断された事象を「副作用」といいます。

以下に、主な副作用をお示しします。なお、詳細かつ最新の副作用情報は、以下の薬剤添付文書検索サイト([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))よりご確認ください。

### <ATRA: 商品名 ベサノイドカプセル>

#### (1) 重大な副作用

- 1) レチノイン酸症候群 (12.3%) (分化症候群と同義)
- 2) 白血球増多症 (5.1%)
- 3) 血栓症 (0.4%)
- 4) 血管炎 (頻度不明)
- 5) 感染症 (頻度不明)
- 6) 錯乱 (頻度不明)

#### (2) その他の副作用 (※は頻度不明)

- 1) 呼吸器:(5%以上又は頻度不明) 鼻充血※、ラ音(聴診による肺の雑音の一種)※。(1%未満) 喘鳴、咳嗽、咽頭炎。
- 2) 皮膚:(5%以上又は頻度不明) 発汗※、皮膚出血※。(1-5%未満) 皮膚剥離、皮膚乾燥、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、瘙痒、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%以上又は頻度不明) 口唇乾燥(5.3%)。(1-5%未満) 口内炎(アフタ性、潰瘍性を含む)。(1%未満) 粘膜乾燥、口腔粘膜糜爛。
- 4) 脂質代謝:(5%以上又は頻度不明) トリグリセライド上昇(14.0%)。(1-5%未満) 総コレステロール上昇。(1%未満)  $\beta$ -リポ蛋白上昇。
- 5) 肝臓:(5%以上又は頻度不明) ALT(GPT)(9.2%)、AST(GOT)(9.0%)、LDH(5.6%)、Al-P(5.4%)の上昇
- 6) 精神神経系:(5%以上又は頻度不明) うつ症状※、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:うっ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常)、めまい、不安、眠気、末梢知覚異常。
- 7) 消化器:(5%以上又は頻度不明) 便秘※、口内水疱※、胃不調※、膵炎※。(1-5%未満) 嘔吐、悪心。(1%未満) 食欲不振、下痢、腹痛。
- 8) 骨・筋肉:(5%以上又は頻度不明) 筋骨格痛※、筋炎※。(1-5%未満) 筋肉痛。(1%未満) 骨痛、関節痛、背部痛
- 9) 眼:(5%以上又は頻度不明) 目の乾燥※。(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、高カルシウム血症。
- 12) その他:(5%以上又は頻度不明) 発熱(5.8%)、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。

<ATO: 商品名 トリセノックス注>

(1) 重大な副作用

- 1) 心電図QT延長(5-50%未満)
- 2) APL分化症候群(分化症候群と同義)(5-50%未満)
- 3) 白血球増加症(5-50%未満)
- 4) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(5-50%未満)
- 5) ウェルニッケ脳症(頻度不明)

(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、うっ血性心不全、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、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、血中フィブリノーゲン減少、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 (分化症候群と同義)、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)骨髄生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷。

<シタラビン: 商品名 キロサイド注>

(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(12.9%)、血小板減少(4.0%)、貧血(1.8%)、網赤血球減少(頻度不明)、巨赤芽球様細胞の発現(頻度不明)等。

2)ショック(頻度不明)

3)消化管障害(頻度不明)

4)急性呼吸促迫症候群(頻度不明)・間質性肺炎(頻度不明)

5)急性心膜炎(頻度不明)・心嚢液貯留(頻度不明)

6)中枢神経系障害(頻度不明)

脳症(白質脳症を含む)、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害(意識消失を含む)等

(2)その他の副作用

1)発疹等(5%未満)

2)脱毛(症)(頻度不明)

3)有痛性紅斑(頻度不明)

4)悪心・嘔吐、食欲不振(10~20%未満)

5)腹痛・下痢(5~10%未満)

6)口内炎等(5%未満)

7)倦怠感、頭痛等(5%未満)

8)肝障害(5%未満)

9)腎機能異常(頻度不明)

10)発熱(5%未満)

11)結膜炎(頻度不明)

12)血栓性静脈炎(頻度不明)

<メトトレキサート: 商品名 注射用メトトレキサート>

(1)重大な副作用(いずれも頻度不明)

1)ショック、アナフィラキシー

2)骨髄抑制

3)感染症

4)劇症肝炎、肝不全

5)急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパシー

6)間質性肺炎、肺線維症、胸水

7)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

- 8) 出血性腸炎、壊死性腸炎
  - 9) 腭炎
  - 10) 骨粗鬆症
  - 11) 脳症(白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群
- (2) その他の副作用(いずれも頻度不明)
- 1) 発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱
  - 2) 血液出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
  - 3) 肝臓黄疸、脂肪肝、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇
  - 4) 腎臓血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
  - 5) 消化器消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
  - 6) 皮膚光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、
  - 7) 脱毛、結節、皮膚潰瘍
  - 8) 精神神経系頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚呼吸器
  - 9) 咳嗽、呼吸困難
  - 10) 生殖器無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
  - 11) その他膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

<イダルビシン: 商品名 イダマイシン静注用>

- (1) 重大な副作用
- 1) 心筋障害(3.88%)
  - 2) 骨髄抑制(頻度不明)
  - 3) 口内炎(22.4%)
  - 4) ショック(1.41%)
  - 5) 完全房室ブロック等の不整脈(2.40%)
- (2) その他の副作用
- 1) 頻脈、心電図異常(1-20%未満)、心膜炎(1%未満)
  - 2) 食欲不振、悪心・嘔吐、下痢(20%以上)、腹部不快感、腹痛、口腔内の疼痛、食道炎、胃炎(1%未満)、腸炎、消化管潰瘍、消化管出血(頻度不明)
  - 3) 紅斑、発疹(1-20%未満)、そう痒、蕁麻疹(頻度不明)
  - 4) 脱毛(20%以上)、色素沈着、放射線照射リコール反応(頻度不明)
  - 5) 肝障害(AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇等)(1-20%未満)



- 6)腎障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)(1-20%未満)
- 7)頭痛(1-20%未満)
- 8)血管痛(1-20%未満)、静脈痛(1%未満)、血栓(頻度不明)
- 9)発熱(20%以上)、疼痛、胸部圧迫感(1-20%未満)、全身の筋肉痛(1%未満)、脱水、ほてり(頻度不明)

<プレドニゾロン: 商品名 水溶性プレドニン 等>

(1) 重大な副作用(いずれも頻度不明)

- 1)ショック、アナフィラキシー
- 2)誘発感染症、感染症の増悪
- 3)続発性副腎皮質機能不全、糖尿病
- 4)消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血
- 5)肺炎
- 6)精神変調、うつ状態、痙攣
- 7)骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー
- 8)緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部、網膜色素上皮症
- 9)血栓症
- 10)心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤
- 11)喘息発作の増悪

(2) その他の副作用(いずれも頻度不明)

- 1)関節の不安定化(関節腔内注射時)、疼痛・腫脹・圧痛の増悪(関節腔内注射時)、局所組織の萎縮による陥没(筋肉内又は皮内注射時)
- 2)月経異常、クッシング症候群様症状
- 3)下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
- 4)多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
- 5)筋肉痛、関節痛
- 6)満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
- 7)浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
- 8)網膜障害、眼球突出
- 9)白血球増多
- 10)ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
- 11)発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

## 7. その他の治療方法について

未治療APLに対して従来から標準的に行われている治療法は、ATRA + 化学療法です。化学療法としては、イダルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤やシタラビン、あるいはこれらの組み合わせなどが用いられます。本試験(ATRA + ATO)に参加されない場合は、ATRA + 化学療法などが治療の選択肢となりますが、あなたのご病状やご希望等にもよりますので、担当医師とよく相談して方針を決定してください。

本試験でATRA + ATOによる治療を行っても、寛解に入らなかったり、寛解が得られても再発する可能性はあります。その場合は、担当医師とよく相談して、今後の治療を決定していただくことになります。

## 8. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意思を尊重します

本試験への参加に同意されるかどうかは、あなたやあなたの代諾者の方の自由です。同意しない場合でも、あなたの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。本試験に参加することに同意した後でも、「試験への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ試験期間中でもいつでも自由に同意を取りやめること(同意撤回といえます)ができます。また、試験への参加を途中で取りやめても不利な扱いを受けることは決してありません。

この場合「臨床研究参加に関する同意撤回書」を担当医師へ提出していただきます。途中で同意撤回された場合、それまでに得られた情報(試験用に採取した血液等を調べた結果や、カルテに記載された情報)は、削除はできませんが、解析には使用しません。

しかしながら、貴重な情報であり、もし許可がいただければ同意撤回までの情報を解析させていただけるかどうか、同意撤回書の該当欄にご記載ください。試験登録から同意撤回までの情報を解析から除外してほしいという希望がある場合は、「臨床研究参加に関する同意撤回書」において解析対象から除外する選択が可能となっております。

なお、同意撤回日以降の情報(カルテの情報や検査結果)が、本試験目的に用いられることはありません。

なお、同意を取り消された時点ですでに試験結果が論文などで公表されている場合のように、解析結果を廃棄することができない場合があることをご理解ください。もちろんこのような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることはありません。

## 9. 試験や試験治療の中止について

試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、試験へ参加いただけなかったり、中止することがありますので、ご了承ください。

### 【試験治療の中止】

- 1) 寛解導入療法にて寛解に入らなかった場合や、地固め療法中に再発と判断された場合、および地固め療法終了後に分子学的寛解とならなかった場合。
- 2) 有害事象: 重篤な有害事象等があり、かつ主治医が試験の継続を適当でないと判断した場合。
- 3) 理由を問わず、患者さんが試験治療の継続を拒否した場合。
- 4) その他: 上記の理由以外の理由で、研究責任医師又は研究分担医師が本試験治療の継続が困難又は適当でないと判断した場合。

尚、試験治療の中止後も試験の中止にはなりませんので、引き続き追跡期間終了まで診察を継続させていただきます。

### 【試験の中止】

- 1) 本試験の継続参加に同意撤回された場合

また、本試験で治療の安全性に問題があるということが判明した場合、試験全体が中止になることがあります。

尚、試験を始められた後に参加をやめられる場合や中止になった後も、安全性の確認のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただきます。

## 10. 試験参加中の費用について

本試験に参加することにより、患者さんの費用負担が通常診療で行われる治療に比べて増えることはありません。

患者さんのご希望による個室使用などの保険適用外の費用は、別途、負担して頂きます。

## 11. 健康被害が発生した場合の補償と治療について

本試験では、お見舞い金や各種手当といった特別な経済的な補償は準備していません。万が一、本試験により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な最善の対処をいたしますが、検査や治療は保険診療として行いますので、自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担頂くことになります。

本試験で用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合がありますが、抗がん剤及び免疫抑制剤等は適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、抗がん剤及び免疫抑制剤等による健康被害に対する補償金は支払われないと考えられます。

## 12. 本試験に関する新たな情報が得られた場合

本試験に参加されている間に、あなたやあなたの代諾者の方の試験参加の意思に影響を及ぼすような、新たな情報(例えば、新しい副作用などに関する情報)を入手した場合には、この説明文書を改訂し、その内容をお知らせ致しますので、引き続き、試験に参加されるか、あるいは中止されるか、ご自由な意思に基づいてお決めください。試験参加を継続される場合は、改訂版の同意文書に、再度ご署名をいただきます。

## 13. 情報の保存・保管と二次利用について

本試験ではカルテに記載された診療情報の収集に電子的にデータを取得する方法(Electronic Data Capture 以下、EDC)を使用します。各医療機関の研究責任医師から指名された者が、厳重に管理された個人のIDとパスワードを用いて、EDCより患者さんの診療情報を入力・報告します。この時、研究責任医師は、全ての入力・報告された情報が正確であることに責任を持つこととなっています。また報告された情報も情報漏えいに注意して、試験期間中はデータセンター(名古屋医療センター内)にて適切に管理されます。

情報は、試験終了時にデータセンター(名古屋医療センター内)より研究代表医師に提出され、当該試験の終了について報告された日から5年を経過した日以降廃棄するまで適切に保管します。参加医療機関側における本試験に係る文書、原資料も、本試験終了日から5年間保管します。記録を破棄する場合には患者さんのプライバシー保護に配慮致します。

また、本試験で得られた情報を、本試験の目的以外に使用する場合(二次利用といいます)は、新たに情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、JALSGの運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な倫理審査委員会にて承認を得ることと致します。情報を他の試験に使うことにご同意いただけない場合は、担当医師にお申し出ください。

なお、本試験では、診療に用いるものを除いて、検体などの試料の採取は行われません。

データセンター(名古屋医療センター内)

所在地: 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL:052-951-1111(内線2751) FAX:052-972-7740 Email: datacenter@nnh.go.jp

## 14. プライバシーの保護について

患者さんから得られた情報は、患者さんを特定されないよう配慮するため、試験用につけられた番号を用いて管理されます。本試験で得られた医学的情報は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんのお名前など個人を特定できるような情報は一切わからないようにいたします。本試験では、患者さんの二重登録を管理するため、イニシャル、生年月日などの情報を利用させていただきますが、登録された後は、登録時に発番された症例登録番号を用いて医療情報を管理致します。

なお、本試験の同意書に署名されることで、診療情報(治療内容など)を入手させていただくこと、試験の関係者、JALSG監査委員会、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が指名する担当者がカルテや検査結果や臨床研究に係る資料を直接拝見すること、もし他の病院や他の診療科にかかれた場合は、あなたが本試験に参加していることをその担当医師までお知らせする必要があることを、認めていただくこととなりますので、ご承知ください。

## 15. 試験に関する情報公開について

本試験の概要は、公開データベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT, <http://jrct.niph.go.jp/>)に登録し、研究計画書の変更及び試験の進み具合、終了など時期に応じて登録内容を更新いたします。より詳細な試験の計画、方法についてお知りになりたいときには、責任医師までご連絡ください。本試験に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

## 16. 知的財産権について

本試験の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります、その場合の知的財産権はJALSGに帰属します。

## 17. 試験の資金源および利益相反について

利益相反(起こりうる利害の衝突)とは研究成果の公正性、適切性に影響を及ぼし得る可能性のある利害関係を指し、金銭及び人的、物理的関係を含みます。

本試験を実行するJALSGの運営は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)などの公的研究資金とJALSG参加施設の会費と協賛企業等の寄付等によって運営されています。協賛企業等の一覧はJALSGホームページ(<https://www.jalsg.jp/>)に掲示されています。これらの寄付は、成人白血病治療を中心とした血液疾患に関する調査研究、教育研修及び情報提供等を行い、血液疾患の治療技術、認識を向上させることにより、広く国民の健康増進に寄与することを目的とするJALSGの事業に賛同した個人あるいは企業からいただいたものです。寄付によって、JALSGが実施する研究の研究責任者、参加する医療機関および研究参加医師に対し、寄付を行った企業の製品また

は寄付を行った企業が共同プロモーションもしくは販売する製品の購入、使用、推薦あるいは使用の手配その他有利な位置付けを誘引する意図がないことを相互に確認しています。尚、本試験はJALSGの資金が使用されていますが、企業からの寄付金は含まれません。

これら以外に試験治療薬の製造販売業者を含め企業等からの資金を受けておらず、開示すべき利益相反はありません。

本試験に関連する製薬企業等については、「15. 試験に関する情報公開について」に記載のJRCTサイトに公開します。

また、本試験に従事する者の利益相反に関しては、臨床研究法により定められた方法に基づいて、認定臨床研究審査委員会に報告され、適切に管理されJALSGのホームページなどに公開します。本試験に従事する者のうち、個人的な利益相反関係を有する医師が一部存在しますが、臨床研究法により定められた方法に基づいて、認定臨床研究審査委員会に報告され、適切に管理されます。なお、製薬企業等の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えてしまったり、試験の公正さを損なうことはありません。

## 18. あなた、およびあなたの代諾者の方に守っていただきたいこと

本試験に参加されている間は、次のことを守ってください。

- ・いつもと体調が違うときはすぐに担当医師にご連絡ください。適切に対応いたします。
- ・他の薬や健康食品を使用される場合は必ず事前にご相談ください。他に服用されている薬がある場合も同様です。本試験で使用する薬と併用することにより、危険な副作用が生じる場合があります。
- ・試験参加中は原則として避妊をしていただきますが、途中で妊娠・出産の希望が生じた場合は必ず事前にご相談ください。
- ・退院後も担当医の指示に従って定期的に通院してください。ご都合が悪くなられたときは、必ずご連絡ください。
- ・転居される場合はお申し出ください。転居先に本試験に参加している病院があれば、担当医師からご紹介いたします。
- ・本試験参加期間中に、他科又は他院を受診される可能性があります。受診中の他科又は他院の担当医師よりあなたの情報をいただき、本治療法の有効性、安全性の情報として評価に利用させていただきます可能性がありますので、ご協力くださいますようお願いいたします。

## 19. お問い合わせ先について

本試験に関して、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師または責任医師、研究代表医師におたずねください。また、病気やけがなどで他の治療を受けるときにも、下記までご連絡ください。

### 【実施医療機関の研究責任医師の連絡先】

病院名: 一宮市立市民病院

〒491-8558 住所: 愛知県一宮市文京二丁目2-22

TEL: 0586-71-1911 (病院代表)

研究責任医師: 血液内科 職名 部長

氏名: 弓削 征章

担当医師: 血液内科

氏名: \_\_\_\_\_

### 【研究代表医師(本試験全体の責任者)の連絡先】

病院名: 筑波大学附属病院 血液内科 講師

住所: 〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1番地1

TEL: 029-853-3127

研究代表医師: 横山 泰久

**【認定臨床研究審査委員会の連絡先】**

名称:独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会

所在地:愛知県名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

連絡先:臨床研究審査委員会事務局 TEL:052-951-1111

Email:311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

本試験に参加している実施医療機関(病院)一覧は、jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>)をご参照ください。

これまでの説明の中で、分からないこと、さらに詳しく説明してほしいことがありましたら、どんな些細なことでも質問してください。そして、本試験の内容をよく理解していただき、十分に検討してから参加を決めてください。参加していただけるようでしたら、同意書にご署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。