

0. 概要

0.1. 試験課題名

「急性前骨髄球性白血病に対する治療プロトコール」FBMTG APL2017

試験代表者:九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 赤司 浩一

研究事務局:独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 高瀬 謙

0.2. 概要

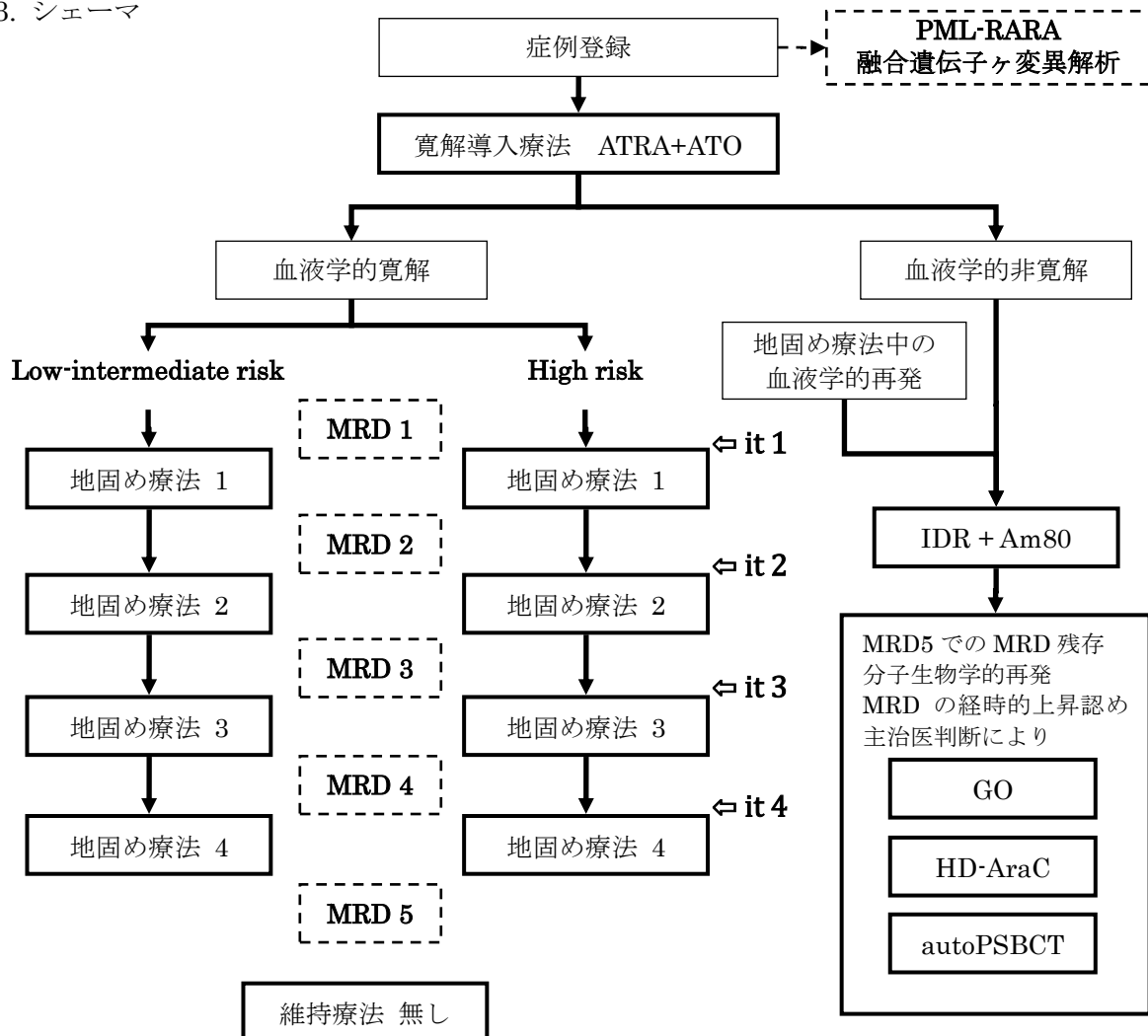
急性前骨髄球性白血病は従来、初診時より DIC に伴う出血症状などを呈し、治療困難な疾患であった。ATRA の導入によりその予後は飛躍的に改善し、現在では最も予後良好な急性白血病に分類されるに至っている。

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ている。しかしながら、近年では細胞傷害性の抗がん剤を用いず、早いタイミングで重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ている。

国内で ATRA に治療早期から ATO を併用した治療プロトコールを前向きに登録し行った試験はなく、FBMTG の臨床試験として安全性および有効性を検証する。

また、初発時の白血病細胞を、次世代シーケンサーを用いて解析を行い、PML-RARA における変異遺伝子の頻度と治療反応性の関連を解析する。

0.3. シェーマ



0.4. 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

0.5. 選択基準

0.5.1. 適格基準

- 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 80 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。
T-bil ≤ 2.0mg/dl、Cr ≤ 2.0mg/dl、QTc ≤ 500msec
- 7) 本試験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。

0.5.2. 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) 妊娠あるいは授乳中の症例。
- 5) そのほか、担当医師が不適切と判断した症例。

0.6. プロトコール治療

0.6.1. 寛解導入療法

原則入院で治療する

寛解まで(max day74) ATRA を 1 日 2~3 回内服、15 日目から ATO を点滴注射

	Day	1	2	3	12	13	14	15	16	17	18	74
ATRA	45mg/m ² 2~3 x po	↓	↓	↓	..↓..	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓↓.....	↓
ATO	0.15mg/kg div									↓	↓	↓	↓↓.....

分化誘導療法による白血球の増加及びそれに伴う分化誘導症候群予防の目的にヒドロキシシウレアを用いて白血球数 10,000/ mm³ 未満とすることを目標に投与量調節する。

白血球数 10,000/ mm³ 以上 20,000/ mm³ 未満で、2,000mg 分 4 を内服

20,000/ mm³ 以上では 3000mg~4000mg 分 4 を内服とする。

なお、主治医の判断によりイダルビシン 12mg/m²/day を 4 回までの投与を許容する。

G-CSF(filgrastim) 150µg sc/300µg div ↓ (重症感染症合併時 ANC ≥ 5,000 を目安に投与)

0.6.2. 地固め療法

原則入院で治療する

ATRA を 14 日間内服し 14 日間休薬を 2 回繰り返し、ATO は 5 日間投与し 2 日間休薬を 4 回繰り返し 4 週間休薬する。これを 1 コースとし、4 コース行う。

	Week	1	2	3	4	5	6	7	8
ATRA	45mg/m ² 2~3 x po	—————		—————		—————		—————	
	14 日間内服し 14 日休薬を 2 回	—————		—————		—————		—————	
ATO	0.15mg/kg div 5days/week	—————		—————		—————		—————	

G-CSF(filgrastim) 150µg sc/300µg div ↓ (重症感染症合併時 ANC ≥ 5,000 を目安に投与)

High risk 症例(初診時 WBC > 10,000/mm³)では地固め療法、各コース毎に髄注を追加する。

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

0.7. 評価項目

0.7.1. 主要評価項目(Primary endpoint)

治療開始 3 年後の無病生存率

0.7.2. 副次評価項目(Secondary endpoints)

- 1) 治療開始 5 年後の無病生存率
- 2) 治療開始 5 年後の完全寛解率
- 3) プロトコール完遂率
- 4) 治療関連合併症
- 5) 分化症候群発症率
- 6) Idarubicine 追加投与の頻度
- 7) PML-RARA 融合遺伝子における変異遺伝子の頻度と治療反応性

0.8. 試験のデザイン

多施設共同単群試験

0.9. 目標症例数と試験期間

目標症例数	50 例
登録期間	倫理審査委員会承認日から 2021 年 12 月 31 日
観察(追跡)期間	最終試験対象者登録から 5 年
総研究期間	10 年 (予定期間 : 2017 年 1 月から 2026 年 12 月)

0.10. 問い合わせ先

研究事務局: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-k@kyumed.jp

0.11. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID: UMIN000025044

登録試験名:急性前骨髄球性白血病に対する治療プロトコール FBMTG APL2017