

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

特定臨床研究

成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール

- ALL/MRD2023 -

多施設共同第 相試験研究計画概要書

研究代表医師

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

赤司 浩一

Ph ALL/MRD2023 プロトコール研究責任者

公益財団法人慈愛会 今村総合病院 血液内科

伊藤 能清

nonPh ALL/MRD2023、nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール研究責任者

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 病態修復内科学

島 隆宏

プロトコール作成委員長

金沢大学附属病院 血液内科

宮本 敏浩

研究事務局

久留米大学病院 血液・腫瘍内科

長藤 宏司

2022年10月17日 第3版

2022年9月1日 第2版

2022年6月20日 第1版

1. 目的

Philadelphia 染色体(Ph)陰性成人急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia) (non Ph ALL) の治療成績は、寛解後の測定可能残存病変(Measurable Residual Disease: MRD)の有無を指標にリスク別に治療を行うことによって改善すると想定し、寛解導入療法、地固め療法、維持療法を行う。CD19 陽性 ALL においては blinatumomab (Blina)をアップフロントに使用し、MRD 陰性化・および維持を図る。CD19 陰性 ALL では、地固め療法 2クール目終了時の MRD 陽性群は同種造血幹細胞移植を行うこととし、リスクに応じた移植適応の確立を図る。また各治療タイムポイントにおける骨髓細胞由来 DNA 検体を用いて免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig)遺伝子/T細胞受容体(T-cell receptor: TCR)遺伝子再構成を利用した EuroMRD 準拠の定量的 PCR (real-time quantitative PCR: RQ-PCR)による MRD 測定を行う。さらに次世代シーケンス(next generation sequencing: NGS)を用いてクローナルな Ig/TCR 遺伝子の定量を行い(NGS-MRD: next-generation sequencing-based MRD)、現行の Ig/TCR 遺伝子再構成を利用した EuroMRD 準拠の RQ-PCR による MRD と、NGS-MRD との相関を評価する(nonPh ALL/MRD2023 プロトコール)。

Ph 陽性成人急性リンパ性白血病(Ph ALL)の治療成績は、チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)の登場により向上しているが、同種移植前の MRD 陽性例は陰性例に比較し予後不良である。Dasatinib(DAS)を含む第二世代以前のチロシンキナーゼ阻害薬にも抵抗性を示す T315I 変異陽性クローンに ponatinib(PON)は有用である。DAS + prednisolone(PSL)寛解導入療法後の MRD 陰性群には引き続き中枢神経再発予防も兼ねた DAS 併用化学療法を、MRD 陽性群に対しては PON 併用化学療法を行う。さらにその後、T315I を含む compound mutation などの PON を含む TKI への抵抗性クローン対策として Blina を使用することで、同種移植前の MRD 陰性化を図る。その後根絶的治療として、同種造血幹細胞移植を行うことにより、Ph ALL 全体の予後改善を図る。また、同種移植を行わない症例については、MRD 陰性維持群では、DAS 併用地固め および 維持療法を、MRD 陽性群では、PON・Blina を利用した地固め療法・維持療法を行い MRD のより深い減少もしくは陰性化を図ることで、生命予後の改善を図る。DAS、PONに加え、Blina を使用した Ph ALL 治療の確立を図る。

また初回治療前、治療経過中の骨髓もしくは末梢血由来 DNA の遺伝子異常のプロファイルや特に予後不良因子とされる *IKZF1*^{plus} 変異を、NGS を用いた遺伝子パネル検査、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法等にて解析する。また同遺伝子パネル解析の一つとして薬物動態に関する酵素の遺伝子多型を解析する。

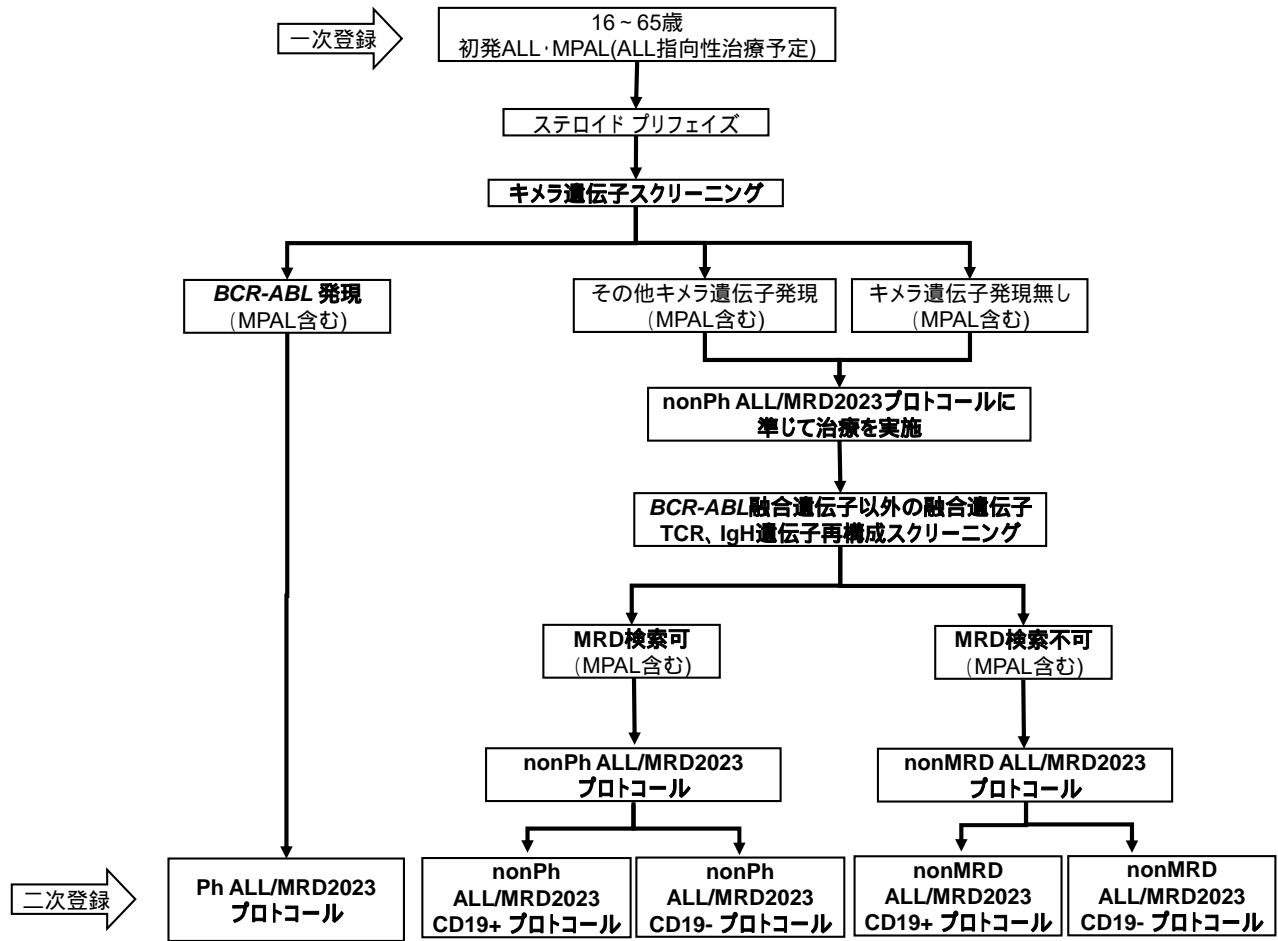
さらに、予後関連との報告がなされつつある clonal hematopoietic Ph ALL(CH+Ph ALL)についても 1細胞解析法を用いて解析する。CH+Ph ALL におけるリンパ芽球集団の減少程度の確認目的で、寛解導入療法後・地固め療法 2 コース施行後の TCR/Ig による MRD 検査を行う。これらの解析結果をもとに、治療反応性・生命予後との関連への影響の解明を図る(Ph ALL/MRD2023 プロトコール)。

主要評価項目は、3年無病生存割合、副次的評価項目は、5年無病生存割合および完全寛解割合およびプロトコール完遂割合、治療関連合併症とする。nonPh ALL/MRD2023 プロトコール、Ph ALL/MRD2023 プロトコールは別個に評価する。

さらに、キメラ遺伝子 mRNA 陰性かつ TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 検索が不可能な症例においても、nonPh ALL/MRD2023 プロトコールによる治療と設定タイムポイントにおける骨髓検体を集積し、症例特異的な遺伝子変異などを用いた新規 MRD 標的の検索とその適正化を目指す(nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール)。

なお、希少疾患である mixed phenotype acute leukemia (MPAL)に関しては、Ph 陽性 MPAL 症例は Ph ALL/MRD2023 に登録し、同プロトコールで治療を行う。また Ph 陰性 MPAL 症例でかつ ALL 指向性の加療を行う場合は、MRD 設定可能な症例群は nonPh ALL/MRD2023 プロトコールに登録し、同プロトコールで治療を行う。なお、本研究における MPAL の診断基準は WHO 分類(2017年版)を用いる(3.2. MPAL の定義の項を参照)。MRD 設定不可能な症例群は nonMRD ALL/MRD2023 プロトコールに登録し、同プロトコールで治療を行う。MPAL に関する評価も個別におこなう。

2. 症例登録シエーマ



3. 選択基準（初診時一次登録）

適格基準

- ① WHO 分類(2017)で急性リンパ性白血病と診断され骨髄中に芽球を 26%以上認める症例、もしくは、WHO 分類(2017)で混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia: MPAL)と診断され骨髄中に芽球を 26%以上認め、ALL 指向性の化学療法を行う症例。本研究における MPAL の診断基準は WHO 分類(2017 年版)を用いる(13 頁 “3.2. MPAL の定義” の項を参照)。
- ② 化学療法および放射線療法を受けていない初回治療例。
- ③ 年齢 16 歳以上 65 歳以下の症例。
- ④ Performance status (ECOG) : 0~2 の症例。
- ⑤ 重篤な臓器障害のない症例。T. Bil 2.0mg/dL、Cr 2.0mg/dL
- ⑥ 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。

除外基準

- ① 芽球細胞表面免疫グロブリン陽性の Burkitt 白血病。
- ② 活動性の重複癌を有する症例。
- ③ コントロール困難な感染症のある症例。
- ④ 重症の精神障害のある症例。
- ⑤ 妊娠中の症例。
- ⑥ その他、担当医師が不適切と判断した症例。

4. 二次登録適格基準

- ① *BCR::ABL1* mRNA 以外の、キメラ遺伝子 mRNA 陽性、あるいは TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定が可能な場合は、nonPh ALL/MRD2023 プロトコールに登録する(MPAL 症例も含む)。
- ② Major もしくは minor *BCR::ABL1* mRNA 陽性の Philadelphia(Ph)染色体陽性白血病の場合は、Ph ALL/MRD2023 プロトコールに登録する。
Ph ALL/MRD2023 プロトコール症例登録時に下記の適格基準を満たすこと
 1. NYHA (New York Heart Association) 分類 III-IV の心不全の無い症例
 2. 心エコー検査で肺高血圧症がなく左室駆出率 50%以上・虚血性変化による壁運動異常を示す所見がない症例
 3. QTc (補正 QT 時間)延長(QTc >470msec) や先天性 QT 延長症候群(疑い例を含む)の無い症例 (dasatinib 投与開始時に改善していれば登録可)
 4. 1年以内の虚血性心疾患発症 and/or コントロールのされていない心疾患で無い症例
 5. 経口内服が困難で無い症例
- ③ キメラ遺伝子 mRNA 陰性かつ TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 検索が不可の症例は nonMRD ALL/MRD2023 プロトコールに登録する。

5. Ph ALL/MRD2023 プロトコール 三次登録適格基準

寛解導入療法後の【P1】ポイントでの MRD 陽性例や dasatinib 不耐容例では、ponatinib 併用化学療法群に移行する。ponatinib 投与症例では、下記の適格基準を満たすこと。

1. NYHA 分類 III-IV の心不全の無い症例
2. 心エコーで左室駆出率 50%以上・虚血性変化による壁運動異常を示す所見がない、頸動脈エコーで 50%以上の狭窄病変がない、ABI (ankle brachial index)で 0.91 以上、が確認された症例
3. 1年以内の虚血性心疾患発症 and/or コントロール不良の心疾患の無い症例
4. 心疾患/血管閉塞リスクの高いコントロール不良糖尿病/高脂血症の無い症例
5. 膵炎リスク(1年以内の急性膵炎発症歴、慢性膵炎の既往、アルコール乱用、中性脂肪 >450mg/dL)の無い症例

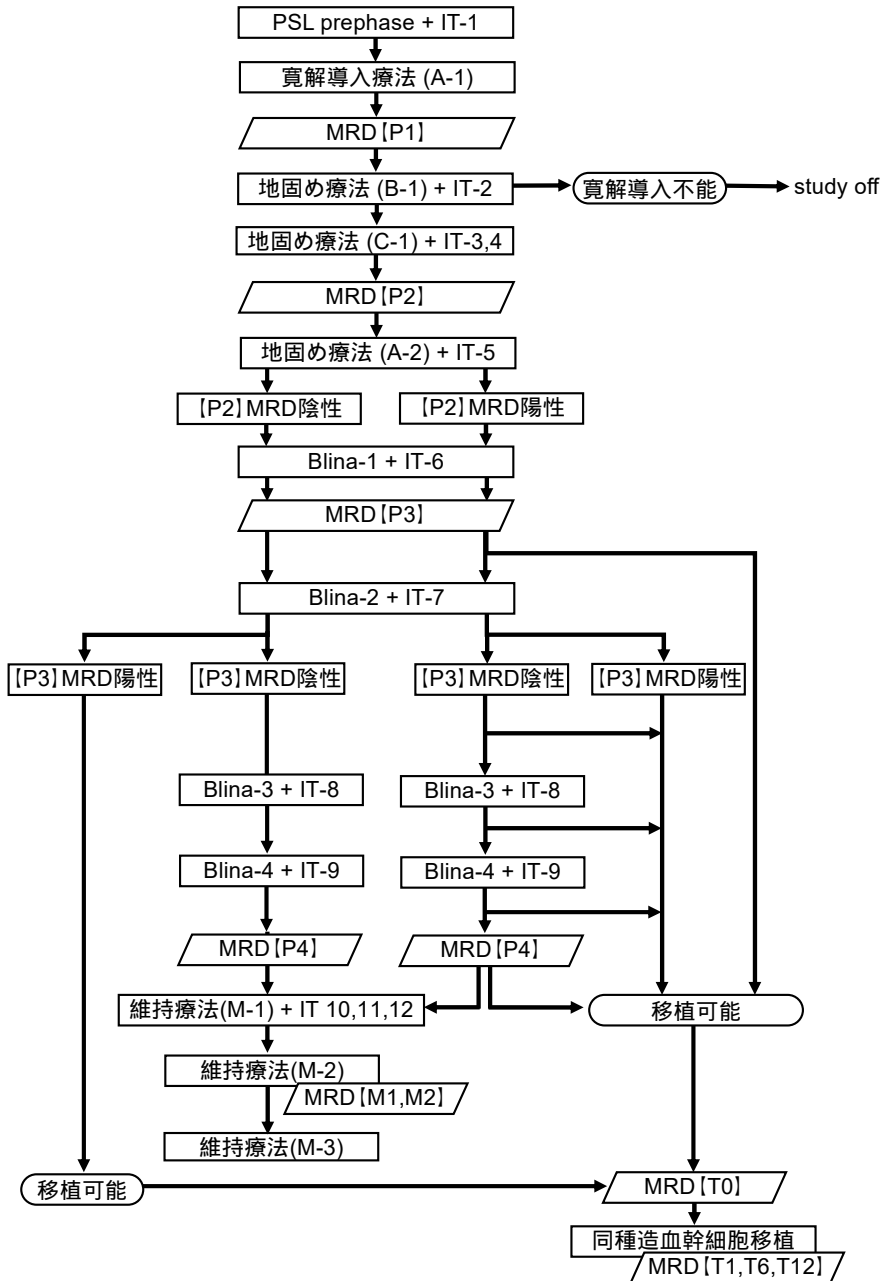
6. nonPh ALL/MRD2023 プロトコール 治療シエーマ

芽球細胞表面免疫グロブリン陽性の Burkitt 白血病を除く ALL を対象とする。年齢 16 歳以上 65 才以下を対象とする。

nonPh ALL/MRD2023 プロトコールの治療計画は、CD19 陽性と CD19 陰性、および年齢 16 歳以上 35 歳以下、36 歳以上 55 歳以下、56 歳以上 65 歳以下により分割されている。

KMT2A(MLL)関連の ALL については、MRD レスポンスに関わらず造血幹細胞移植を推奨する。

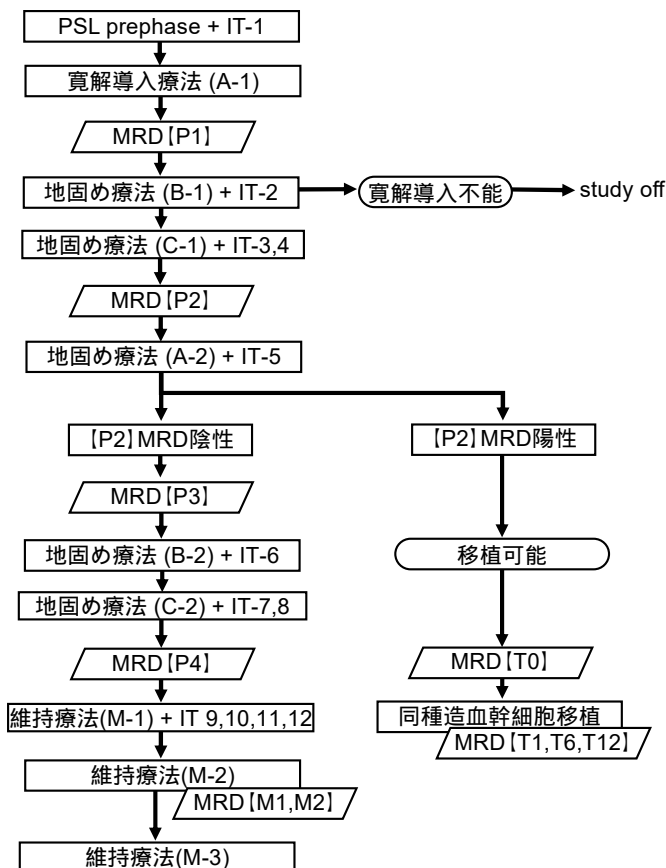
6.1. nonPh ALL/MRD2023 CD19+ プロトコール 治療シエーマ



- ① 寛解導入療法および地固め療法(B-1)終了時点で血液学的寛解に至らなかった症例は study off とする
- ② 寛解導入療法および地固め療法施行中は、寛解導入療法(A-1) 終了後【P1】、地固め療法(C-1) 終了後【P2】に MRD を測定とする。各治療終了後、正常造血が回復したタイミングでの検査とする。

- ③ 【P2】でのMRDの結果に関わらず、blinatumomab (Blina) 1クール目を投与し、治療終了後【P3】にMRDを測定する。
- ④ 【P2】MRD陰性群においてBlina 1クール後【P3】でMRD陰性が維持できていればBlina投与を継続し、Blina 4クール後【P4】にMRDを測定する。ただし【P3】でMRD陽性化した場合、造血幹細胞移植を行う。
- ⑤ 【P2】MRD陽性群においてBlina 1クール後【P3】でもMRD陽性で、適格ドナーが見つければ速やかに造血幹細胞移植を行う。適格ドナー不在の場合やドナー準備までのbridgingの治療の有無・治療レジメンに関しては主治医判断に一任する。
- ⑥ 移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】にMRDを測定する。
- ⑦ KMT2A(MLL)関連 B-ALLで、【P2】でMRD陽性の場合、直ちに造血幹細胞移植も可とする。
- ⑧ KMT2A(MLL)関連 B-ALL 以外では、【P2】でMRD陽性で造血幹細胞移植を実施する場合、2クール目以降のBlina投与回数は規定しない。
- ⑨ 維持療法実施の場合は、維持療法(M-2)開始後2,7ヶ月後【M1,M2】にMRDを測定する。
- ⑩ 維持療法中に臨床的な再発をした場合は、本プロトコルを中止する。
- ⑪ 維持療法中にMRD陽性となった場合の対応は規定しない。各施設判断に委ねる。造血幹細胞移植を施行した場合は移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】にMRDを測定する。

6.2. nonPh ALL/MRD2023 CD19- プロトコル 治療シエーマ



- ① 寛解導入療法および地固め療法(B-1)終了時点で血液学的寛解に至らなかった症例は study off とする
- ② 寛解導入療法および地固め療法施行中は、寛解導入療法(A-1) 終了後【P1】、地固め療法(C-1) 終了後【P2】、地固め療法(A-2) 終了後【P3】、地固め療法(C-2) 終了後【P4】にMRDを測定とする。各治療終了後、正常造血が回復したタイミングでの検査とする。

- ③ 【P2】でMRD陽性の場合、適格ドナーが見つければ速やかに造血幹細胞移植を行う。適格ドナー不在の場合やドナー準備までのbridgingの治療の有無・治療レジメンに関しては主治医判断に一任する。
- ④ 移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】にMRDを測定する。
- ⑤ 維持療法実施の場合は、維持療法(M-2)開始後1,6ヶ月後【M1,M2】にMRDを測定する。
- ⑥ 維持療法中に臨床的な再発をした場合は、本プロトコールを中止する。
- ⑦ 維持療法中にMRD陽性となった場合の対応は規定しない。各施設判断に委ねる。造血幹細胞移植を施行した場合は移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】にMRDを測定する。

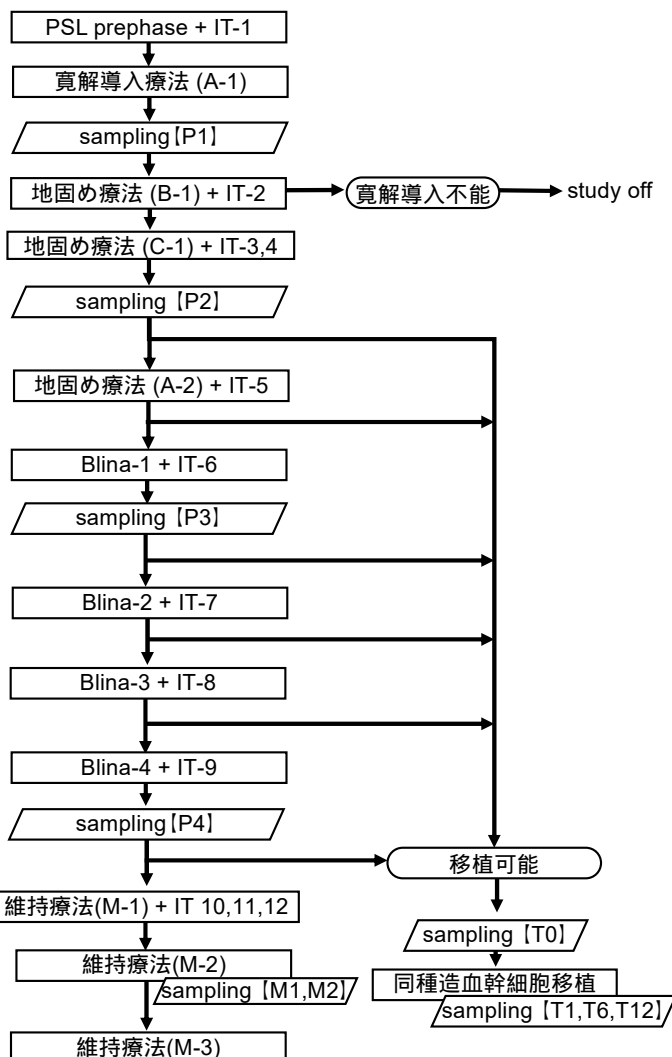
7. nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール 治療シエーマ

芽球細胞表面免疫グロブリン陽性のBurkitt白血病を除くALLを対象とする。年齢16歳以上65歳以下を対象とする。

nonMRD ALL/MRD2023 プロトコールの治療計画は、CD19陽性とCD19陰性、および年齢16歳以上35歳以下、36歳以上55歳以下、56歳以上65歳以下により分割されている。

KMT2A(MLL)関連のALLについては、造血幹細胞移植を推奨する。

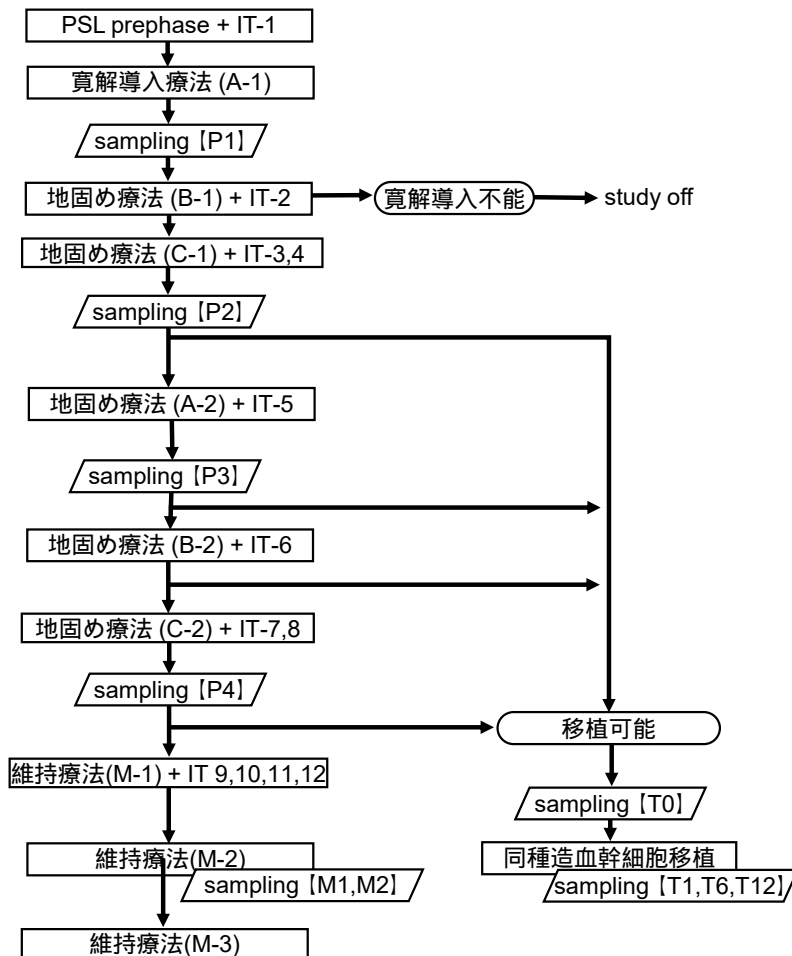
7.1. nonMRD ALL/MRD2023 CD19+ プロトコール 治療シエーマ



- ① 寛解導入療法および地固め療法(B-1)終了時点で血液学的寛解に至らなかった症例は study off とする。

- ② 寛解導入療法および地固め療法施行中は、寛解導入療法(A-1) 終了後【P1】、地固め療法(C-1) 終了後【P2】に骨髄検体採取とする。各治療終了後、正常造血が回復したタイミングでの検査とする。
- ③ 地固め療法(A-2) 終了後は blinatumomab (Blina) 1クール目を投与し、治療終了後【P3】に骨髄検体採取とする。
- ④ Blina は計4クール投与とし、4クール目の治療終了後【P4】に骨髄検体採取とする。
- ⑤ C1 終了後も Blina の継続を行うか、造血幹細胞移植を行うかは各主治医の判断に委ねる。また、造血幹細胞移植を行う場合は2クール目以降の Blina 投与回数は規定しない。
- ⑥ 移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】に骨髄検体採取とする。
- ⑦ 維持療法実施の場合は、維持療法(M-2)開始後2,7ヶ月後【M1,M2】に骨髄検体採取とする。
- ⑧ 維持療法中に臨床的な再発をした場合は、本プロトコールを中止する。

7.2. nonMRD ALL/MRD2023 CD19- プロトコール 治療シエーマ



- ① 寛解導入療法および地固め療法(B-1)終了時点で血液学的寛解に至らなかった症例は study off とする。
- ② 寛解導入療法および地固め療法施行中は、寛解導入療法(A-1) 終了後【P1】、地固め療法(C-1) 終了後【P2】、地固め療法(A-2) 終了後【P3】、地固め療法(C-2) 終了後【P4】に骨髄検体採取とする。各治療終了後、正常造血が回復したタイミングでの検査とする。
- ③ C-1 終了後に化学療法を継続するか、造血幹細胞移植を行うかは各主治医の判断に委ねる。造血幹細胞移植のタイミングも問わない。
- ④ 移植前【T0】、移植後1,6,12ヵ月移植後【T1,T6,T12】に骨髄検体採取とする。
- ⑤ 維持療法実施の場合は、維持療法(M-2)開始後1,6ヶ月後【M1,M2】に骨髄検体採取とする。
- ⑥ 維持療法中に臨床的な再発をした場合は、本プロトコールを中止する。

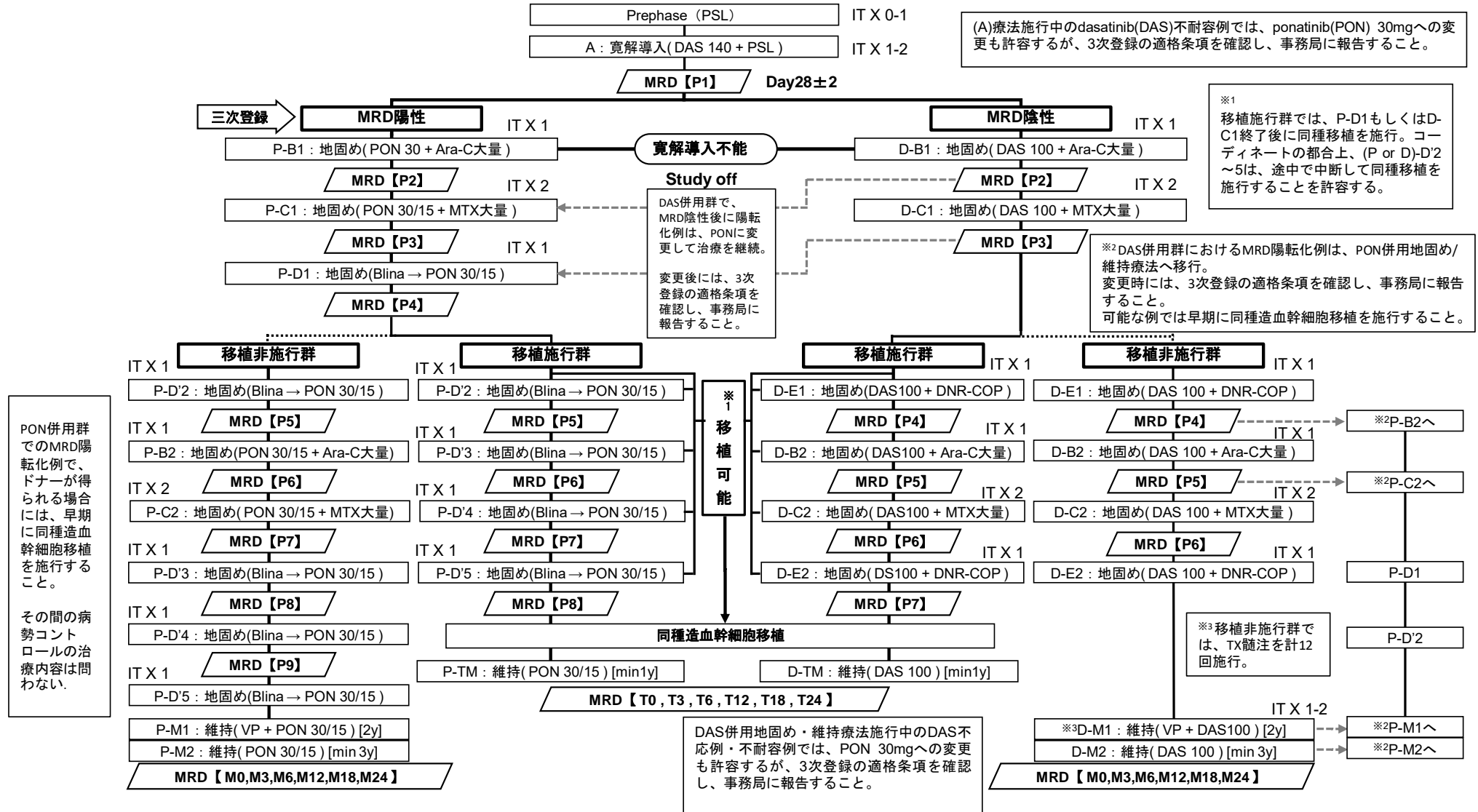
8. Ph ALL/MRD2023 プロトコール治療計画

Major または minor *BCR::ABL1* 陽性 ALL を対象とする。年齢 16 歳以上 65 歳以下を対象とする。Ph ALL/MRD2023 プロトコールの治療計画は、年齢 16 歳以上 35 歳以下、36 歳以上 55 歳以下、56 歳以上 65 歳以下の 3 群に分割されている。

Ph ALL は、ドナーが確保され、主治医が必要と判断すれば、同種造血幹細胞移植を行うことを推奨する。

- ① 治療開始前の検体を用いて、major もしくは minor *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%) モニタリングに使用できるかを確認する。モニタリングに使用できない場合は、major もしくは minor *BCR::ABL1* mRNA *GAPDH* 補正 (報告単位:コピー/μgRNA)にて治療効果判定を行う。
- ② 【P1】 【P2】 【P3】 のポイントの *BCR::ABL1* mRNA による MRD 測定は本研究の研究費で実施する。それ以降は各施設で保険診療として実施する。【P1】 【P3】 では TCR/Ig による MRD 検査も施行するがこの結果をもった治療方針選択は規定しない。
- ③ 【P1】 は dasatinib (DAS)併用寛解導入療法後 28 日目に MRD を測定する。(休日などでは±2 日の範囲での変動は許容する。) (D-B1)もしくは(P-B1)開始までは DAS 140mg を継続する。
- ④ 【P1】 MRD の結果により以降の治療を決定する。MRD 陰性(MRD_{neg})を確認した場合には、DAS 併用地固め療法(D-B1)、MRD 陽性(MRD_{pos})の場合には、ponatinib(PON)併用地固め療法(P-B1)を施行する。
- ⑤ 【P2,P3,P4,P5,P6,P7,P8,P9】 は、DAS あるいは PON 併用地固め療法後の正常造血が回復(好中球数>1,000/mm³、血小板数≥100,000/mm³)したときに MRD 測定する。
- ⑥ DAS あるいは PON 併用強化療法終了後の維持療法施行時は、維持療法開始前【M0】、維持療法開始後 3,6,12,18,24 ヶ月【M3,M6,M12,M18,M24】に骨髓検体で MRD を測定する。
- ⑦ DAS 併用強化療法もしくは PON 併用化学療法に引き続いての blinatumomab(Blina) / PON 交代療法後に同種造血幹細胞移植施行時は、移植前【T0】、移植後 3,6,12,18,24 ヶ月【T3,T6,T12,T18,T24】に MRD を測定する。
- ⑧ 【M0】 は維持療法開始 7 日前～当日(抗がん剤開始前)まで、【T0】 は移植前処置開始 7 日前～当日(抗がん剤開始前)に測定する。なお、上記タイミングが【P4～9 までのいずれか】と同タイミングであれば代用を許容する。
- ⑨ 強化療法終了後の維持療法もしくは同種造血幹細胞移植後の維持療法期間中は、major または minor *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正(報告単位%)での MRD 評価可能な群においては、各維持療法の各コース開始前かつ⑤・⑥の骨髓検査での MRD 測定月以外は、末梢血検体で MRD 測定を行うが、その測定頻度は各施設の判断に委ねる。
- ⑩ 骨髓もしくは末梢血 MRD 検査において分子生物学的再発(14 頁 “3.3.5. 分子生物学的再発の定義”の項を参照)が生じた場合、下記を行う。
 - 1) DAS 併用地固め療法もしくは維持療法施行中に生じた場合、PON 併用もしくは Blina/PON 交代療法を行い、可能な場合、MRD 減少・陰性化を図った上で同種造血幹細胞移植を行う。
 - 2) PON 併用地固め療法もしくは維持療法施行中に生じた場合、可能な場合、同種造血幹細胞移植を行う。
- ⑪ 移植後に分子生物学的再発(14 頁 “3.3.5. 分子生物学的再発の定義”の項を参照)を生じた場合の対応は規定しない。各施設判断に委ねる。

9. Ph ALL/MRD2023 プロトコル 治療シエーマ



10. 同種造血幹細胞移植の方法

ドナーソース、移植前治療、graft versus host disease(GVHD)予防等は参加施設に一任する。Ph ALLにおいては、移植前治療開始前日までに DAS もしくは PON は中止する。

11. 同種造血幹細胞移植後維持療法(Ph ALL)

同種移植後に移植前に使用していた DAS もしくは PON を原則投与することを推奨する。

[開始条件] 以下を推奨するが、各施設の判断に委ねる。

- ① 血球数回復(好中球数 500/mm³ 以上、血小板数 50,000/mm³ 以上)。
- ② 時期；移植後 30 日以降。
- ③ 重篤な GVHD がない。

[開始用量] 以下を推奨するが、各施設の判断に委ねる。

- ① DAS 20mg/日より開始。開始投与量・投与日間隔については、各施設判断に委ねる。
- ② PON 15mg/日より開始。開始投与量・投与日間隔については、各施設判断に委ねる。

[継続期間]

1年以上は継続すること。中止については、各施設の判断に委ねる。

[その他]

DAS 不耐容例では、PON に変更することを許容する。

DAS もしくは PON 中にこれらの治療薬に関連した重篤な有害事象(消化管出血、肺高血圧、膵炎、心血管系有害事象など)が生じた場合、ただちに同薬を休薬し、回復後に変更・減量しての再投与などを考慮する。PON については、(56 頁 "10.8. Ponatinib 有害事象と投与量調節基準" の項を参照)の減量・再開推奨方法も参考にする。

12. プロトコール治療期間

12.1. nonPh ALL/MRD2023、nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール

維持療法(M-3)を終了した時点、同種造血幹細胞移植群では移植前治療開始日の前日までをプロトコール治療とする。

12.2. Ph ALL/MRD2023 プロトコール

維持療法(P-M2)、または維持療法(D-M2)を終了した時点、同種造血幹細胞移植群では移植前治療開始日の前日までをプロトコール治療とする。

13. エンドポイント

主要評価項目：3年無病生存割合

副次評価項目：3年・5年全生存割合、5年無病生存割合、3年・5年完全寛解割合、寛解割合 [完全寛解 (complete remission with full recovery: CR)、MRD 陰性 (MRD_{neg})]、プロトコール完遂割合、治療関連死亡(treatment related mortality: TRM)割合、有害事象発生割合

14. 試験期間

試験期間：9年間 (2023年1月1日～2031年12月31日)

登録期間：3年間 (2023年1月1日～2025年12月31日)

観察期間：5年間 (2026年1月1日～2030年12月31日)

15. 目標症例数

一次登録目標症例数：210例

二次登録目標症例数：nonPh ALL/MRD2023 プロトコール 120例

二次登録目標症例数：Ph ALL/MRD2023 プロトコール 80例

二次登録目標症例数：nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール 10例

16. MRD 検査と関連検査

16.1. 初発骨髄液

キメラ遺伝子スクリーニング検査と、TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定系の構築(TCR/Ig MRD 測定系構築)を、SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。また、初発時の骨髄液の核酸(DNA,RNA)抽出と細胞保管を研究会負担検査として SRL 社で実施する。細胞と核酸は一定期間 SRL 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に送付される。キメラ遺伝子スクリーニング検査で、major *BCR::ABL1* mRNA の発現が確認された場合は、major *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%)を、minor *BCR::ABL1* mRNA の発現が確認された場合は、minor *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%)を、SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。なお、初診時に骨髄が dry tap の症例では末梢血検体および骨髄生検検体を用いることは可とする。MRD 設定・測定に十分な白血病細胞(芽球割合が 25%以上)の提出が重要であることに留意すること。

16.2. MRD 検体について

高感度の MRD 検査を行うためには、良好な検体が不可欠である。MRD 検体採取においては、骨髄穿刺の初回吸引検体(通常 2-3ml 程度)の中から 1ml を MRD 測定用骨髄液として提出する。それ以上の骨髄液を吸引して、分注すること、初回の吸引は骨髄塗抹標本に使用し、二回目以降の吸引を MRD 検体に提出することは不可である。末梢血が混入した検体は、MRD 検査結果の意義を損なうことに留意する。

16.3. nonPh ALL/MRD2023 プロトコール

TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定(PCR-MRD)、あるいは real-time PCR によるリンパ性白血病のキメラ遺伝子スクリーニング検査で発現が確認されたキメラ遺伝子の mRNA を real-time PCR により定量測定を実施し【P1,P2,P3,P4】【T0,T1,T6,T12】【M1,M2】のポイントで MRD を評価する。MRD 設定可能な MPAL 症例は本プロトコールに組み入れる。全てのポイントの MRD 測定は、SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。

初発時の骨髄液から抽出した DNA を TCR/Ig の MRD 測定系構築では 4.2μg、MRD 測定では 2.4μg を使用する。初発骨髄液からの抽出した DNA 量が少なかった場合や、再検査等で DNA を追加で使用した場合は、予定していた全ポイントの MRD 測定ができない場合がある。

【P2,P3,P4】(CD19-の場合 P3 は未採取)【T0,T1,T6,T12】の MRD 採取ポイントと、blinatumomab 耐性獲得時、再発時の骨髄液の細胞保管を研究会負担検査として SRL 社で実施する。細胞は一定期間 SRL 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に送付される。

16.4. nonMRD ALL/MRD2023 プロトコール

TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定系が構築不能、あるいは real-time PCR によるリンパ性白血病のキメラ遺伝子スクリーニング検査で発現が確認されない症例において、nonPh ALL/MRD2023 と同様の【P2,P4】【T0,T1,T6,T12】【M1,M2】のポイントで骨髄液の採取を行う。MRD 設定不可能な MPAL 症例は本プロトコールに組み入れる。

MRD 設定不可能な ALL を含めた ALL の全体像や特性を明らかにするとともに、将来的に NGS を用いた MRD 評価が行える状況が整った際に、NGS ガイド下の MRD 評価の妥当性を後方視的に評価する。【P2,P3,P4】(CD19-の場合 P3 は未採取)【T0,T1,T6,T12】のポイントと、blinatumomab 耐性獲得時、再発時の骨髄液の細胞保管を研究会負担検査として SRL 社で実施する。細胞は一定期間 SRL 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に送付される。

16.5. Ph ALL/MRD2023 プロトコール

キメラスクリーニング検査にて major *BCR::ABL1* mRNA あるいは minor *BCR::ABL1* mRNA の発現が確認された症例は、発現キメラ遺伝子パターンの mRNA を、major *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%) もしくは minor *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%) を実施し MRD を評価する。

Minor *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%)では、e13a3 融合 mRNA が、major *BCR::ABL1* mRNA *ABL1* 補正 (報告単位:%)では、e13a3 および e14a3 を検出できないことが知られている。この場合、それぞれ major あるいは minor *BCR::ABL1* mRNA *GAPDH* 補正 (報告単位:コピー/μgRNA) 検査で MRD を評価する。【P1,P2,P3】のポイントの発現している *BCR::ABL1* キメラ遺伝子での MRD 測定は、SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。【P1,P3】のポイントで TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定(PCR-MRD)を SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。なお、TCR/Ig-MRD の結果は各施設に返却するが、本プロトコルでは同結果での治療方針の規定は行わない。地固め療法の【P4】以降、同種造血幹細胞移植前後の【T0】【T3】～【T24】、維持療法施行前後の【M0】【M3】～【M24】の骨髄での MRD 測定は保険診療として実施する。上記以外の保険診療として実施する MRD の測定方法は参加施設に一任する。なお、初診時検体を用いて *IKZF1*^{plus} をはじめとする付加遺伝子変異や、CH+Ph ALL を評価する。【P3,P6】【T0,T1,T6,T12】の MRD 測定ポイントと blinatumomab/ponatinib 耐性獲得時、再発時の骨髄液の細胞保管を研究会負担検査として SRL 社で実施する。細胞は一定期間 SRL 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に送付される。

17. 研究組織

研究代表医師

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 赤司 浩一

Ph ALL/MRD2023 プロトコル研究責任者

公益財団法人慈愛会 今村総合病院 血液内科 伊藤 能清

nonPh ALL/MRD2023、nonMRD ALL/MRD2023 プロトコル研究責任者

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 病態修復内科 島 隆宏

プロトコル作成委員長

金沢大学附属病院 血液内科 宮本 敏浩

プロトコル作成委員

北海道大学病院 血液内科	小野澤 真弘
虎の門病院 血液内科	山本 久史
岐阜市民病院 血液内科	北川 順一
京都府立医科大学附属病院 血液内科	塚本 拓
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	諫田 淳也
岡山大学病院 血液・腫瘍内科	浅田 騰
広島赤十字・原爆病院 血液内科	今中 亮太
愛媛大学医学部附属病院 血液・免疫・感染症内科	谷本 一史
九州医療センター 血液内科	吉田 周郎
久留米大学病院 血液・腫瘍内科	森重 聡
九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	菊繁 吉謙
九州大学大学院医学研究院 プレシジョン医療学	前田 高宏

研究事務局

久留米大学病院 血液・腫瘍内科 長藤 宏司

JSCT 研究会 代表幹事

唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根

データマネジメント担当機関

JSCT ALL/MRD2023 データセンター データマネージャー 河野 豊廣

研究実施施設

斗南病院 血液内科
 愛育病院 血液病センター
 北海道大学病院 血液内科
 市立札幌病院 血液内科
 北海道がんセンター 統括診療部
 札幌北楡病院 血液内科
 市立函館病院 血液内科
 帯広厚生病院 血液内科
 北見赤十字病院 内科
 市立旭川病院 血液内科
 仙台医療センター 血液内科
 宮城県立がんセンター 血液内科
 南相馬市立総合病院 血液内科
 虎の門病院 血液内科
 虎の門病院分院 血液内科
 埼玉医科大学総合医療センター 血液内科
 愛知医科大学病院 血液内科
 岐阜大学医学部附属病院 血液・感染症内科
 岐阜市民病院 血液内科
 北野病院 血液内科
 住友病院 血液内科
 日本生命病院 血液・化学療法内科
 兵庫県立尼崎総合医療センター 血液内科
 大阪国際がんセンター 血液内科
 関西医科大学附属病院 血液腫瘍内科
 和歌山県立医科大学附属病院 血液内科
 天理よろづ相談所病院 血液内科
 近畿大学奈良病院 血液内科
 近江八幡市立総合医療センター 内科
 京都第二赤十字病院 血液内科
 京都府立医科大学附属病院 血液内科
 京都第一赤十字病院 血液内科
 京都大学医学部附属病院 血液内科
 小松市民病院 血液内科
 恵寿金沢病院 内科
 石川県立中央病院 血液内科
 金沢医療センター 血液内科
 金沢大学附属病院 血液内科
 金沢医科大学病院 血液免疫内科
 富山県立中央病院 血液内科
 富山赤十字病院 血液内科
 滋賀医科大学医学部附属病院 無菌治療部
 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科
 姫路赤十字病院 血液・腫瘍内科
 兵庫医科大学病院 血液内科
 広島赤十字・原爆病院 血液内科部
 中国中央病院 血液内科
 岡山赤十字病院 血液内科
 岡山大学病院 血液・腫瘍内科
 岡山ろうさい病院 内科
 岡山医療センター 血液内科
 岡山市立市民病院 血液内科
 徳島大学病院 血液内科
 高知医療センター 血液内科・輸血科
 高知大学医学部附属病院 血液内科
 松山赤十字病院 血液内科
 愛媛県立中央病院 血液内科
 愛媛大学医学部附属病院 血液・免疫・感染症内科
 原三信病院 血液内科
 福岡赤十字病院 血液腫瘍内科
 九州がんセンター 血液・細胞治療科
 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科
 浜の町病院 血液内科
 済生会福岡総合病院 血液内科
 福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科
 九州医療センター 血液内科
 北九州市立医療センター 内科
 JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科
 産業医科大学病院 血液内科
 久留米大学病院 血液・腫瘍内科
 聖マリア病院 血液内科
 佐賀県医療センター好生館 血液内科
 熊本医療センター 血液内科
 大分県立病院 血液内科
 大分大学医学部附属病院 血液内科
 九州大学病院別府病院 内科
 宮崎県立宮崎病院 血液科
 宮崎大学医学部附属病院 血液内科
 今村総合病院 血液内科

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

FAX : 0800-800-4855

JSCT 研究会 事務局 行

成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール
- ALL/MRD2023 -

ALL/MRD2023 多施設共同臨床研究への参加申込書

ALL/MRD2023 多施設共同臨床研究に参加いたします。

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
(_____ @ _____)