

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/MRD2025 -

多施設共同第Ⅱ相試験研究計画概要書

研究代表医師

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

赤司 浩一

nonPh ALL/MRD2025、nonMRD ALL/MRD2025 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

Ph ALL/MRD2025 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

迫田 哲平

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

今村総合病院 血液内科

長藤 宏司

伊藤 能清

2025 年 5 月 1 日 第 1 版

目次

1. 目的	1
2. 症例登録シエーマ	2
3. 選択基準（初診時一次登録）	2
4. 二次登録適格基準	3
5. エンドポイント	3
6. 研究期間	3
7. 目標症例数	3
8. nonPh ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療シエーマ	4
8.1. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL プロトコール 研究治療シエーマ	4
8.2. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール 研究治療シエーマ	5
9. nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療シエーマ	6
9.1. nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL プロトコール 研究治療シエーマ	6
9.2. nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール 研究治療シエーマ	7
10. nonPh ALL/MRD2025 ・ nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療計画	8
10.1. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL ・ nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL	8
10.2. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL ・ nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL	12
11. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療計画	17
11.1. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療シエーマ	17
11.2. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 薬剤投与計画	18
12. 同種造血幹細胞移植の方法	21
13. 同種造血幹細胞移植後維持療法	21
14. 研究治療期間	21
14.1. nonPh ALL/MRD2025、nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール	21
14.2. Ph ALL/MRD2025 プロトコール	21
15. MRD 検査と関連検査	21
15.1. 初発骨髄液	21
15.2. MRD 検体について	21
15.3. nonPh ALL/MRD2025 プロトコール	21
15.4. nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール	22
15.5. Ph ALL/MRD2025 プロトコール	22
15.5. asparaginase 活性測定	23
16. 研究組織	23
別添：参加申込書	24

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)の有無を指標としたリスク層別化を行い治療する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。また、研究対象年齢の上限を先行研究の「65歳まで」から「70歳まで」に引き上げ、かつ高齢者の治療成績もMRDの有無を指標としたリスク層別化を行い治療することによって改善すると想定し、若年者と同様に寛解導入療法、地固め療法、維持療法を行う。また各治療タイムポイントにおける骨髄細胞由来 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。

CD19陽性 non Ph ALL においては blinatumomab (Blina)を治療早期から導入し、迅速なMRDの陰性化とその維持を図る。

CD19陰性 ALL では、地固め療法 C-1 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、MRDの有無を指標としたリスクに応じた移植適応の確立を図る。また治療に用いる薬剤の一つである asparaginase 製剤を従来の L-asparaginase から欧米を中心に用いられている Pegaspargase に原則変更し、同時に asparaginase 活性をモニタリングすることで ALL 治療における asparaginase 製剤の至適投与量の設定・安全性の確認と、本邦における Pegaspargase を使用した ALL 治療の確立を目指す。

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)や Blina の登場により安全性や有効性の改善が得られており、これらの新規治療薬を積極的に使用し、移植前に *BCR::ABL1* mRNA によるMRDを陰性化した上で、基本的には同種造血幹細胞移植を行うことによって改善すると想定した治療を行う。また、高齢者で増加する Ph ALL にも新規治療薬は有用性が高いことが予想されるため、non Ph と同様に、研究対象年齢の上限を先行研究の「65歳まで」から「70歳まで」に引き上げる。

具体的には、完全寛解導入療法として、ponatinib(PON) + prednisolone(PSL)療法を施行。その後の寛解後療法として Blina / PON 交互療法を治療早期から導入。さらに中枢神経再発予防効果の高い PON 併用細胞障害性抗がん剤治療を行った上で、基本的には同種造血幹細胞移植を行い、Ph ALL 治療の確立を図る。移植非施行群は、例えば *BCR::ABL1* mRNA 早期陰性化が得られ、陰性化維持が持続し、かつ非 *IKZF1*^{plus} 群などが考えられる。

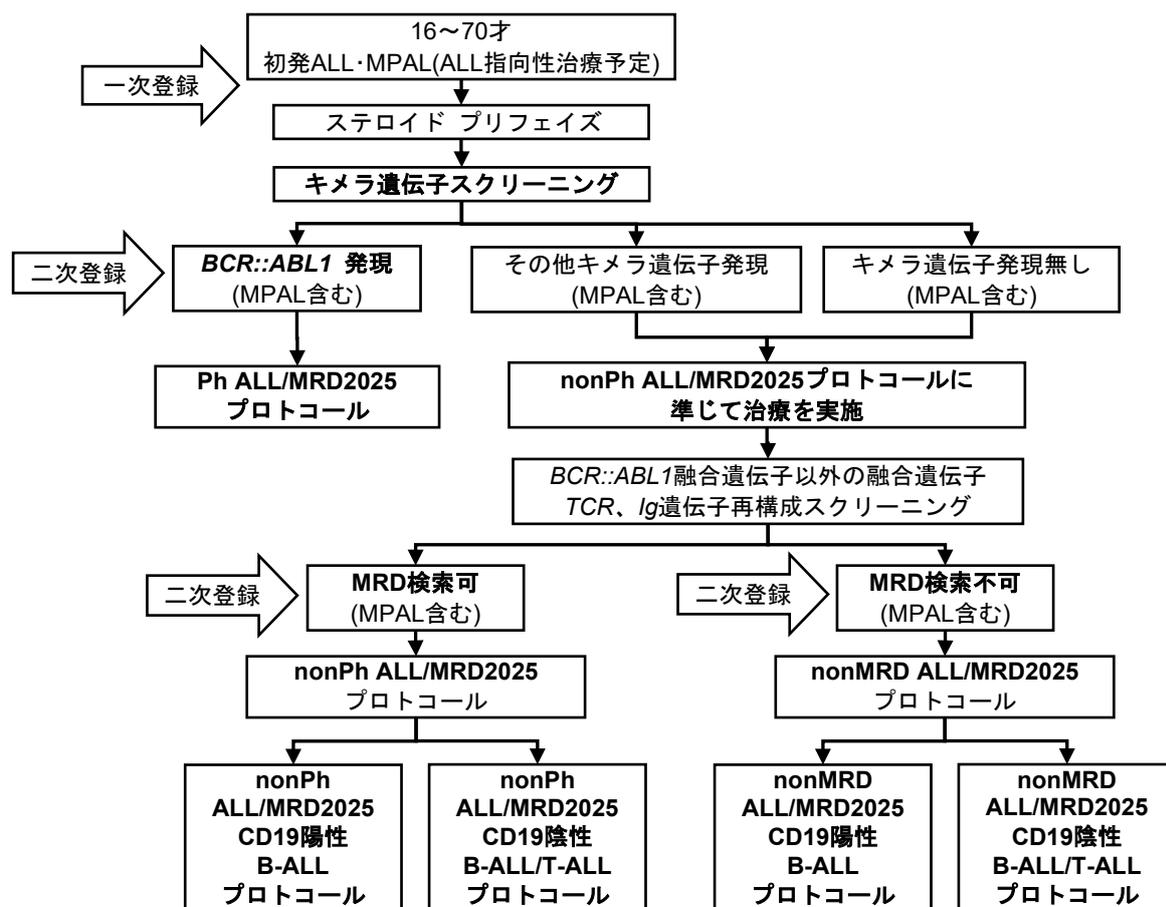
なお、新たな予後予測因子探索目的として、初回治療前、治療経過中の骨髄もしくは末梢血検体を保存し、遺伝子異常のプロファイル等を解析する。また同遺伝子パネル解析の一つとして薬物動態に関する酵素の遺伝子多型を解析する。なお、将来的には *TCR/Ig* 遺伝子再構成も次世代シーケンシング(NGS)を使用したMRD検索が有用との報告もあり、後方視的に評価可能なように検体を保管する。これらの解析結果をもとに、治療反応性・生命予後との関連への影響の解明を目指す(Ph ALL/MRD2025 プロトコール)。

主要評価項目は、3年無事象生存割合、副次的評価項目は、3年および5年全生存割合、5年無事象生存割合、完全寛解割合[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、治療関連合併症とする。nonPh ALL/MRD2025 プロトコール、Ph ALL/MRD2025 プロトコールは別個に評価する。

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/MRD2025 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髄検体を集積し、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/MRD2025 プロトコール)。

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/MRD2025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/MRD2025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(第5版)を用いる。MRD設定不可能な症例群はnonMRD ALL/MRD2025プロトコールに登録し、同プロトコールで治療を行う。MPALに関する評価も別個に行う。

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(第 5 版)で急性リンパ性白血病と診断され骨髄中に 25%以上の芽球を認める症例、もしくは、WHO 分類(第 5 版)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 25%以上の芽球を認め、ALL 指向性の化学療法を行う症例。
- ② 化学療法および放射線療法を受けていない初回治療例。診断が確定し、prephase 開始までの腫瘍量コントロール目的での Hydroxyurea の使用や leukapheresis の施行は可能とする。
- ③ 診断時において年齢 16 歳以上 70 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 \leq 2.0mg/dL、Cr \leq 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(18 歳未満)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 下記の適格基準を満たす。

1. 経口内服が困難でない症例。
2. NYHA (New York Heart Association) 分類 III-IV の心不全の無い症例
3. 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、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
4. 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
5. 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が無い症例
6. 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
7. 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、空腹時中性脂肪 >500mg/dL)の無い症例

② 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/MRD2025 プロトコールに登録する(MPAL 症例も含む)。

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/MRD2025 プロトコールに登録する。

5. エンドポイント

nonPh ALL/MRD2025 プロトコール、Ph ALL/MRD2025 プロトコールは別個に評価する。

主要評価項目：3年無事象生存割合

副次評価項目：3年・5年全生存割合、5年無事象生存割合、寛解割合[完全寛解 (complete remission with full recovery: CR)、MRD 陰性(MRD_{neg})]、研究治療完遂割合、治療関連合併症

6. 研究期間

研究期間：約9年間(jRCT公表日～2034年7月31日)

登録期間：約3年間(jRCT公表日～2028年7月31日)

観察期間：約5年間(jRCT公表日～2033年7月31日)

7. 目標症例数

一次登録目標症例数：250例(内、一次登録後不適格15例)

二次登録目標症例数：nonPh ALL/MRD2025 プロトコール 126例

二次登録目標症例数：Ph ALL/MRD2025 プロトコール 94例

二次登録目標症例数：nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール 15例

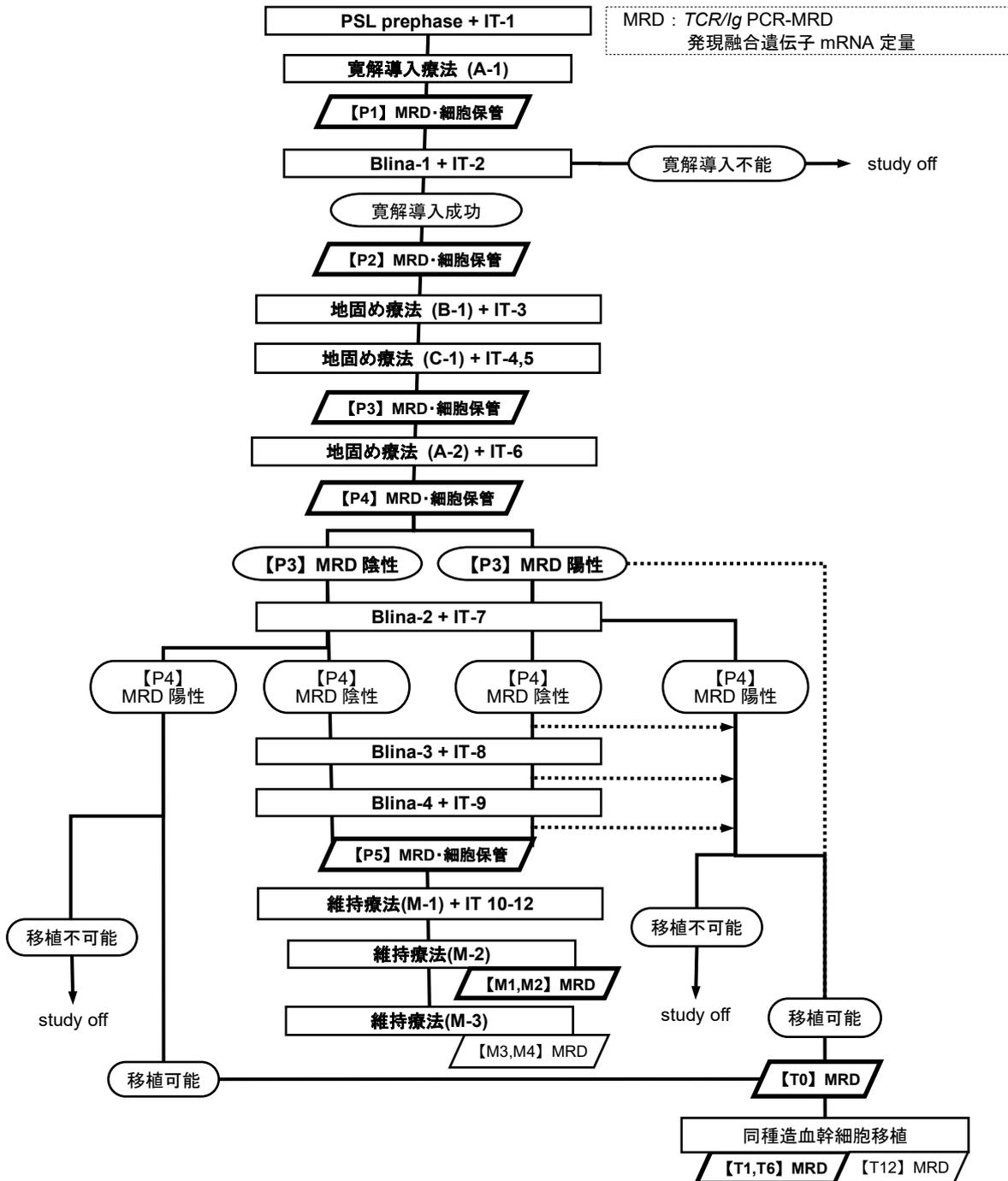
8. nonPh ALL/MRD2025 プロトコル 研究治療シエーマ

nonPh ALL/MRD2025 プロトコルの研究治療計画は、B-ALL の確定診断(WHO 分類:第 5 版)に加えフローサイトメトリー検査において初診時腫瘍細胞の 20%以上が CD19 を発現している「CD19 陽性 B-ALL」と、B-ALL の診断は確定している(WHO 分類:第 5 版)が初診時腫瘍細胞の CD19 の発現が 20%未満、もしくは T-ALL の確定診断(WHO 分類:第 5 版)が確定している「CD19 陰性 B-ALL/T-ALL」に分割される。

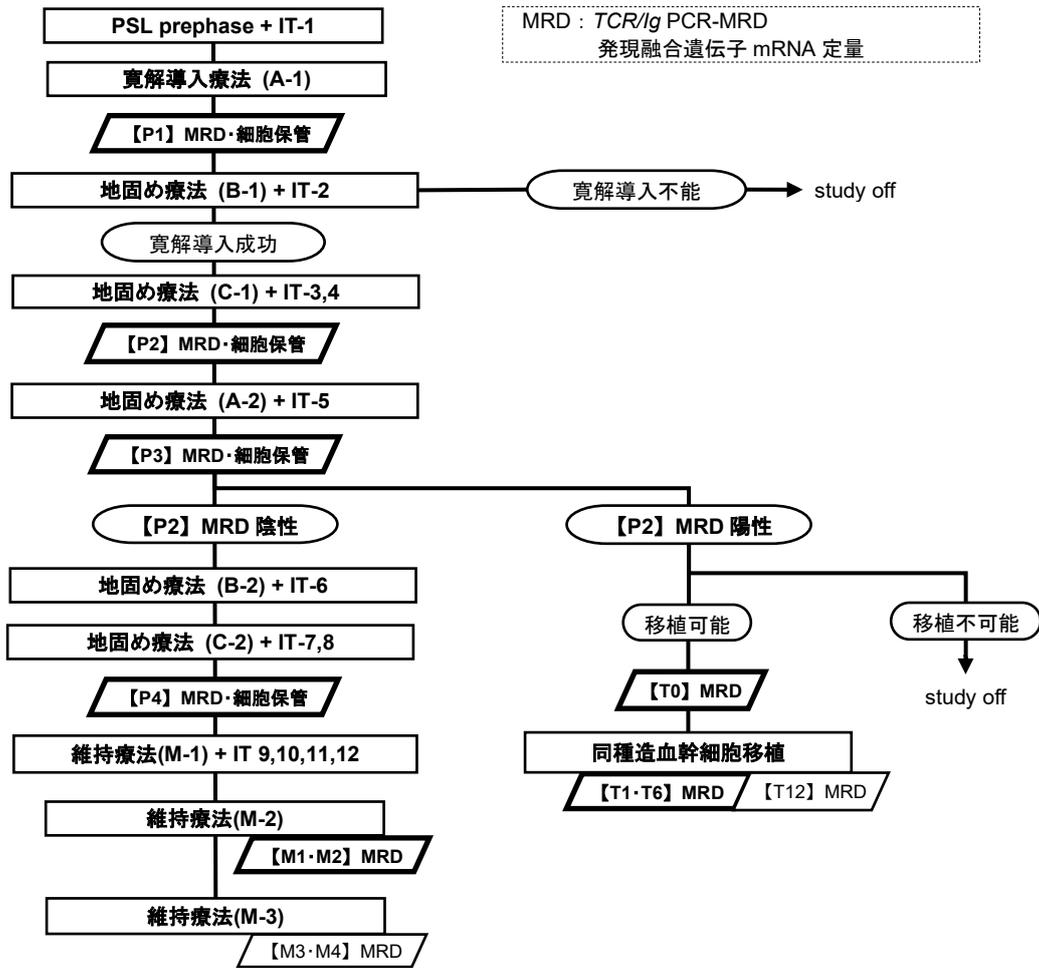
各々のプロトコルは年齢 16 歳以上 39 歳以下、40 歳以上 54 歳以下、55 歳以上 70 歳以下により分割されている。

MPAL に関しては B-ALL に準じた治療を行うと主治医が判断し、上記条件を満たす場合、CD19 陽性 B-ALL プロトコルで治療を行い、それ以外は CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコルで治療を行う。

8.1. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL プロトコル 研究治療シエーマ



8.2. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール 研究治療シエーマ



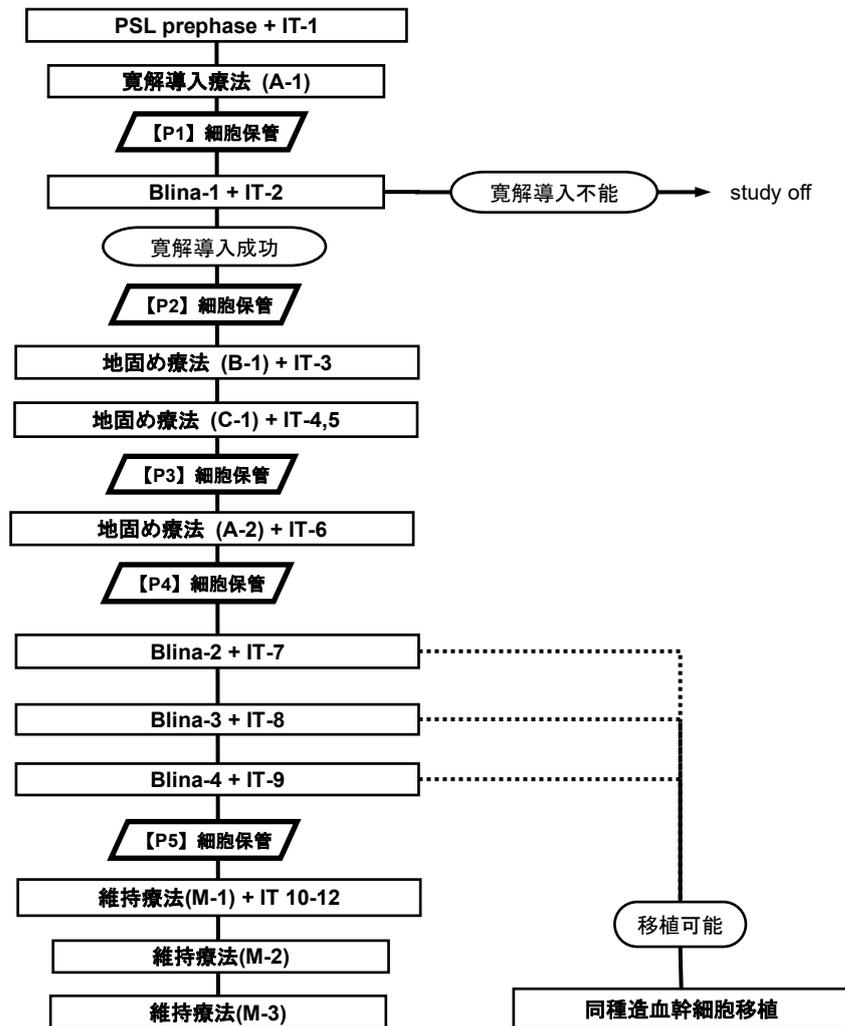
9. nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療シエーマ

nonMRD ALL/MRD2025 プロトコールの研究治療計画は、B-ALL の確定診断(WHO 分類:第 5 版)に加えフローサイトメトリー検査において初診時腫瘍細胞の 20%以上が CD19 を発現している「CD19 陽性 B-ALL」と、B-ALL の診断は確定している(WHO 分類:第 5 版)が初診時腫瘍細胞の CD19 の発現が 20%未満、もしくは T-ALL の確定診断(WHO 分類:第 5 版)が確定している「CD19 陰性 B-ALL/T-ALL」に分割される。

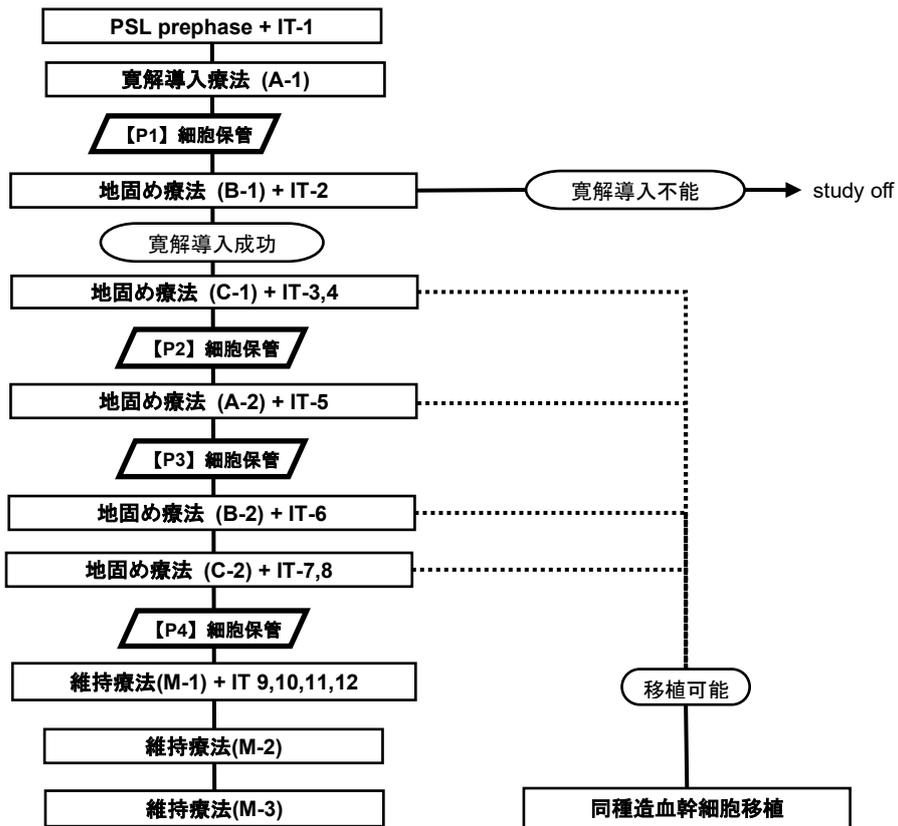
各々のプロトコールは年齢 16 歳以上 39 歳以下、40 歳以上 54 歳以下、55 歳以上 70 歳以下により分割されている。

MPAL に関しては B-ALL に準じた治療を行うと主治医が判断し、上記条件を満たす場合、CD19 陽性 B-ALL プロトコールで治療を行い、それ以外は CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコールで治療を行う。

9.1. nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL プロトコール 研究治療シエーマ



9.2. nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール 研究治療シエーマ



10. nonPh ALL/MRD2025 ・ nonMRD ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療計画

10.1. nonPh ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL ・ nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陽性 B-ALL

10.1.1. Prednisolone (PSL) prephase : : CD19 陽性 B-ALL プロトコール (全年齢)

		Day	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Methotrexate (MTX)	15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT				↓ (anytime)				

10.1.2. 寛解導入療法(A-1) : : CD19 陽性 B-ALL プロトコール

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
Cyclophosphamide (CPM)	16-54	1000 mg/m ² 1 hr div																								
	55-70	500 mg/m ² 1 hr div																								
Daunorubicin (DNR)	16-39	40 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓																				
	40-70	30 mg/m ² 30 min div																								
Vincristine (VCR)	16-39	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv																								
	40-70	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv																								
PEG-Asp	16-39	1500 U/m ² div																								
	40-54	1000 U/m ² div																								
	55-70	omit																								
Prednisolone (PSL)	16-54	60 mg/m ²		↓
	55-70	(max100mg)iv/po		↓
Filgrastim (G-CSF)		150µg sc/300µg div																								
Asp sampling																										

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
crisantaspase (Erwinase)	16-39	12000 U/m ² im/div																								
	40-54	6000 U/m ² im/div																								
	55-70	omit																								
Asp sampling																										

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
L-asparaginase	16-39	6000 U/m ² 4hr div																								
	40-54	3000 U/m ² 4hr div																								
	55-70	omit																								

10.1.3. Blina1 サイクル : : CD19 陽性 B-ALL プロトコール (全年齢)

1 サイクル目のみ(全年齢共通)

	Body weight		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (MTX)		15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)		3.3 mg IT								
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	5µg/m ² civ								
	≥ 45 kg	9µg civ								
	< 45 kg	15µg/m ² civ								
	≥ 45 kg	28µg civ								
Dexamethasone (DEX)		19.8mg iv								

10.1.4. 地固め療法(B-1) AraC 大量療法 : CD19 陽性 B-ALL プロトコール

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
Methotrexate (MTX)	15 mg IT													
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT		↓											
	16-39	10 mg/m ² 30 min div												
Mitoxantrone (MIT)	40-54	10 mg/m ² 30 min div		↓	↓									
	55-70	7 mg/m ² 30 min div												
	16-39	2000 mg/m ² /3hr x 1 div												
Cytarabine (AraC)	40-54	1000 mg/m ² /3hr x 1 div	↓	↓	↓	↓								
	55-70	500 mg/m ² /3hr x 1 div												
	16-39	1000 U/m ² div												
PEG-Asp	40-54	750 U/m ² div						↓						
	55-70	750 U/m ² div												≧
Filgrastim (G-CSF)	150µg sc/300µg div								↓	>	(until ANC 5,000)		
		Asp sampling												○ ○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
	16-39	20000 U/m ² im/div												
crisantaspase (Erwinase)	40-54	12000 U/m ² im/div						↓						
	55-70	12000 U/m ² im/div												
		Asp sampling												○ ○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
	16-39	10000 U/m ² 4hr div												
L-asparaginase	40-54	6000 U/m ² 4hr div						↓						
	55-70	6000 U/m ² 4hr div												

10.1.5. 地固め療法(C-1) CNS 予防 : CD19 陽性 B-ALL プロトコール

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
Methotrexate (MTX)	15 mg IT											
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT		↓									↓
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓									↓
	16-39	2000 mg/m ² 24 hr div										
Methotrexate (MTX)	40-54	1500 mg/m ² 24 hr div	↓									↓
	55-70	1000 mg/m ² 24 hr div										
Leucovorin (CF)	15 mg/m ² iv rescue x 8					↓						↓
	16-39	750 U/m ² div										
PEG-Asp	40-54	500 U/m ² div				↓						↓
	55-70	500 U/m ² div										
		Asp sampling										○ ○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
	16-39	12000 U/m ² im/div										
crisantaspase (Erwinase)	40-54	6000 U/m ² im/div				↓						↓
	55-70	6000 U/m ² im/div										
		Asp sampling										○ ○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
	16-39	6000 U/m ² 4hr div										
L-asparaginase	40-54	3000 U/m ² 4hr div				↓						↓
	55-70	3000 U/m ² 4hr div										

10.1.6. 地固め療法(A-2) : CD19 陽性 B-ALL プロトコール

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
Methotrexate (MTX)		15 mg IT																								
Dexamethasone (DEX)		3.3 mg IT			↓																					
Cyclophosphamide (CPM)	16-54	1000 mg/m ² 1 hr div			↓																					
	55-70	500 mg/m ² 1 hr div																								
Daurorubicin (DNR)	16-39	40 mg/m ² 30 min div			↓	↓	↓																			
	40-70	30 mg/m ² 30 min div																								
Vincristine (VCR)		1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv			↓						↓							↓							↓	
	16-39	1500 U/m ² div																								
PEG-Asp	40-54	1000 U/m ² div									↓															
	55-70	1000 U/m ² div																								
Prednisolone (PSL)	16-54	60 mg/m ²			↓	↓ → tapering
	55-70	(max 100 mg) iv/po			↓	↓ → tapering
Filgrastim (G-CSF)		150 μg sc/300 μg div						↓	↓ (until ANC ≥ 5,000)
		Asp sampling																								○ ○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
crisantaspase (Erwinase)	16-39	12000 U/m ² im/div																								
	40-54	6000 U/m ² im/div									↓		↓		↓			↓			↓		↓		↓	
	55-70	6000 U/m ² im/div																								
		Asp sampling																								○ ○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

	Age		Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
L-asparaginase	16-39	6000 U/m ² 4hr div									↓		↓		↓			↓			↓		↓		↓	
	40-54	3000 U/m ² 4hr div																								
	55-70	3000 U/m ² 4hr div																								

10.1.7. Blina2~4 サイクル : : CD19 陽性 B-ALL プロトコール (全年齢) 2~4 サイクル目(全年齢共通)

	Body weight		Day	1	28	29
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	15 μg/m ² civ				↓ > ↓
	≥ 45 kg	28 μg civ					
Dexamethasone (DEX)		19.8 mg iv				↓	
Methotrexate (MTX)		15 mg IT					
Dexamethasone (DEX)		3.3 mg IT					↓

10.1.8. 維持療法(M-1) : CD19 陽性 B-ALL プロトコール

	Age		
Methotrexate (MTX)		15 mg IT	
Dexamethasone (DEX)		3.3 mg IT	x 1 day
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眼前 po	
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眼前 po	x 28 days
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眼前 po	
Methotrexate (MTX)		20 mg/ m ² /week 1x 眼前 po	x 28 days
Vincristine (VCR)		1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv	x 1 day
PEG-Asp	16-39	1000 U/m ² div	
	40-54	750 U/m ² div	x 1 day
	55-70	750 U/m ² div	
Prednisolone (PSL)		60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po	x 5 days

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

		Age		
crisantaspase (Erwinase)	16-39	20000 U/m ² im/div		x 1 day
	40-54	12000 U/m ² im/div		
	55-70	12000 U/m ² im/div		

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

		Age		
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div		x 1 day
	40-54	6000 U/m ² 4hr div		
	55-70	6000 U/m ² 4hr div		

10.1.9. 維持療法(M-2) : CD19 陽性 B-ALL プロトコール
4 週間毎に計 7 コース行う。

		Age		
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		x 28 days
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		
Methotrexate (MTX)		20 mg/ m ² /week 1x 眠前 po		x 28 days
Vincristine (VCR)		1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv		x 1 day
PEG-Asp	16-39	1000 U/m ² div		x 1 day
	40-54	750 U/m ² div		
	55-70	750 U/m ² div		
Prednisolone (PSL)		60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		x 5 days

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は、以下の投与方法とする。

		Age		
crisantaspase (Erwinase)	16-39	20000 U/m ² im/div		x 1 day
	40-54	12000 U/m ² im/div		
	55-70	12000 U/m ² im/div		

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は、以下の投与方法とする。

		Age		
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div		x 1 day
	40-54	6000 U/m ² 4hr div		
	55-70	6000 U/m ² 4hr div		

10.1.10. 維持療法(M-3) : CD19 陽性 B-ALL プロトコール
4 週間毎に計 10 コース行う。

		Age		
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		x 28 days
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眠前 po		
Methotrexate (MTX)		20 mg/ m ² /week 1x 眠前 po		x 28 days

10.2 nonPh ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL ・ nonMRD ALL/MRD2025 CD19 陰性 B-ALL/T-ALL

10.2.1. Prednisolone (PSL) prephase : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

		Day	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Methotrexate (MTX)	15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT				↓ (anytime)				

10.2.2. 寛解導入療法(A-1) : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
Cyclophosphamide (CPM)	16-54	1000 mg/m ² 1 hr div																							
	55-70	500 mg/m ² 1 hr div																							
Daunorubicin (DNR)	16-39	40 mg/m ² 30 min div																							
	40-70	30 mg/m ² 30 min div																							
Vincristine (VCR)	16-39	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv																							
	40-54	1000 U/m ² div																							
PEG-Asp	16-54	60 mg/m ²																							
	55-70	(max100mg)iv/po																							
Prednisolone (PSL)	16-54	60 mg/m ²																							
	55-70	(max100mg)iv/po																							
Filgrastim (G-CSF)		150µg sc/300µg div																							
		Asp sampling																							

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
crisantaspase (Erwinase)	16-39	12000 U/m ² im/div																							
	40-54	6000 U/m ² im/div																							
	55-70	omit																							
		Asp sampling																							

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
L-asparaginase	16-39	6000 U/m ² 4hr div																							
	40-54	3000 U/m ² 4hr div																							
	55-70	omit																							

10.2.3. 地固め療法(B-1) AraC 大量療法 : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
Methotrexate (MTX)	15 mg IT													
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT													
Mitoxantrone (MIT)	16-39	10 mg/m ² 30 min div												
	40-54	10 mg/m ² 30 min div												
	55-70	7 mg/m ² 30 min div												
Cytarabine (AraC)	16-39	2000 mg/m ² /3hr x 1 div												
	40-54	1000 mg/m ² /3hr x 1 div												
	55-70	500 mg/m ² /3hr x 1 div												
PEG-Asp	16-39	1000 U/m ² div												
	40-54	750 U/m ² div												
	55-70	750 U/m ² div												
Filgrastim (G-CSF)	150µg sc/300µg div													
		Asp sampling												

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
crisantaspase (Erwinase)	16-39	20000 U/m ² im/div												
	40-54	12000 U/m ² im/div								↓				
	55-70	12000 U/m ² im/div												
										Asp sampling			○	○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div												
	40-54	6000 U/m ² 4hr div								↓				
	55-70	6000 U/m ² 4hr div												

10.2.4. 地固め療法(C-1) CNS 予防 : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16		
Methotrexate (MTX)	15 mg IT											↓		
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT											↓		
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv											↓		
Methotrexate (MTX)	16-39	2000 mg/m ² 24 hr div												
	40-54	1500 mg/m ² 24 hr div										↓		
	55-70	1000 mg/m ² 24 hr div												
Leucovorin (CF)	15 mg/m ² iv rescue x 8											↓		
PEG-Asp	16-39	750 U/m ² div												
	40-54	500 U/m ² div										↓		
	55-70	500 U/m ² div												
										Asp sampling			○	○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16		
crisantaspase (Erwinase)	16-39	12000 U/m ² im/div												
	40-54	6000 U/m ² im/div										↓		
	55-70	6000 U/m ² im/div												
										Asp sampling			○	○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
L-asparaginase	16-39	6000 U/m ² 4hr div										
	40-54	3000 U/m ² 4hr div										↓
	55-70	3000 U/m ² 4hr div										

10.2.5. 地固め療法(A-2) : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
Methotrexate (MTX)	15 mg IT																								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT									↓															
Cyclophosphamide (CPM)	16-54 1000 mg/m ² 1 hr div 55-70 500 mg/m ² 1 hr div									↓															
Daurorubicin (DNR)	16-39 40 mg/m ² 30 min div 40-70 30 mg/m ² 30 min div									↓	↓	↓													
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv									↓							↓							↓	
PEG-Asp	16-39 1500 U/m ² div 40-54 1000 U/m ² div 55-70 1000 U/m ² div																								
Prednisolone (PSL)	16-54 60 mg/m ² 55-70 (max100mg)iv/po									↓
Filgrastim (G-CSF)	150µg sc/300µg div																							
	Asp sampling																								○ ○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とす。

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23		
crisantaspase (Erwinase)	16-39 12000 U/m ² im/div 40-54 6000 U/m ² im/div 55-70 6000 U/m ² im/div																									
	Asp sampling																									○ ○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	...	5	...	8	9	...	11	...	13	...	15	16	...	18	...	20	21	22	23	
L-asparaginase	16-39 6000 U/m ² 4hr div 40-54 3000 U/m ² 4hr div 55-70 3000 U/m ² 4hr div																								

10.2.6. 地固め療法(B-2) AraC 大量療法 : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19												
Methotrexate (MTX)	15 mg IT																									
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT																									
Mitoxantrone (MIT)	16-39 10 mg/m ² 30 min div 40-54 10 mg/m ² 30 min div 55-70 7 mg/m ² 30 min div																									
Cytarabine (AraC)	16-39 2000 mg/m ² /3hr x 1 div 40-54 1000 mg/m ² /3hr x 1 div 55-70 500 mg/m ² /3hr x 1 div																									
PEG-Asp	16-39 1000 U/m ² div 40-54 750 U/m ² div 55-70 750 U/m ² div																									
Filgrastim (G-CSF)	150µg sc/300µg div																									
	Asp sampling																									○ ○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19												
crisantaspase (Erwinase)	16-39 20000 U/m ² im/div 40-54 12000 U/m ² im/div 55-70 12000 U/m ² im/div																									
	Asp sampling																									○ ○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は L-Asp に関しては以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	12	19
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div												
	40-54	6000 U/m ² 4hr div								↓				
	55-70	6000 U/m ² 4hr div												

10.2.7. 地固め療法(C-2) CNS 予防 : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール(全年齢)

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
Methotrexate (MTX)	15 mg IT											
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT											↓
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv											↓
Methotrexate (MTX)	16-39	2000 mg/m ² 24 hr div										
	40-54	1500 mg/m ² 24 hr div										↓
	55-70	1000 mg/m ² 24 hr div										
Leucovorin (CF)	15 mg/m ² iv rescue x 8											↓
PEG-Asp	16-39	750 U/m ² div										
	40-54	500 U/m ² div										↓
	55-70	500 U/m ² div										
Asp sampling											○	○

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
crisantaspase (Erwinase)	16-39	12000 U/m ² im/div										
	40-54	6000 U/m ² im/div										↓
	55-70	6000 U/m ² im/div										
Asp sampling											○	○

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age	Day	1	2	4	5	9	15	16
L-asparaginase	16-39	6000 U/m ² 4hr div										
	40-54	3000 U/m ² 4hr div										↓
	55-70	3000 U/m ² 4hr div										

10.2.8. 維持療法(M-1) : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

4 週間毎に計 4 コース行う。髄注のタイミングは各コースの day -7~各コース開始日とする。凝固異常がなく、血小板 5 万/ μ L 以上であることを確認する。

	Age		
Methotrexate (MTX)	15 mg IT		
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT		x 1 day
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	x 28 days
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
Methotrexate (MTX)	20 mg/ m ² /week 1x 眠前 po		x 28 days
Vincristine (VCR)	1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv		x 1 day
PEG-Asp	16-39	1000 U/m ² div	
	40-54	750 U/m ² div	x 1 day
	55-70	750 U/m ² div	
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		x 5 days

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age		
crisantaspase (Erwinase)	16-39	20000 U/m ² im/div	x 1 day
	40-54	12000 U/m ² im/div	
	55-70	12000 U/m ² im/div	

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age		
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div	x 1 day
	40-54	6000 U/m ² 4hr div	
	55-70	6000 U/m ² 4hr div	

10.2.9. 維持療法(M-2) : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

4 週間毎に計 6 コース行う。

	Age		
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	x 28 days
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
Methotrexate (MTX)		20 mg/ m ² /week 1x 眠前 po	x 28 days
Vincristine (VCR)		1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv	x 1 day
PEG-Asp	16-39	1000 U/m ² div	x 1 day
	40-54	750 U/m ² div	
	55-70	750 U/m ² div	
Prednisolone (PSL)		60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po	x 5 days

PEG-Asp の代替薬として Erwinase を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age		
crisantaspase (Erwinase)	16-39	20000 U/m ² im/div	x 1 day
	40-54	12000 U/m ² im/div	
	55-70	12000 U/m ² im/div	

PEG-Asp の代替薬として L-Asp を用いる際は以下の投与方法とする。

	Age		
L-asparaginase	16-39	10000 U/m ² 4hr div	x 1 day
	40-54	6000 U/m ² 4hr div	
	55-70	6000 U/m ² 4hr div	

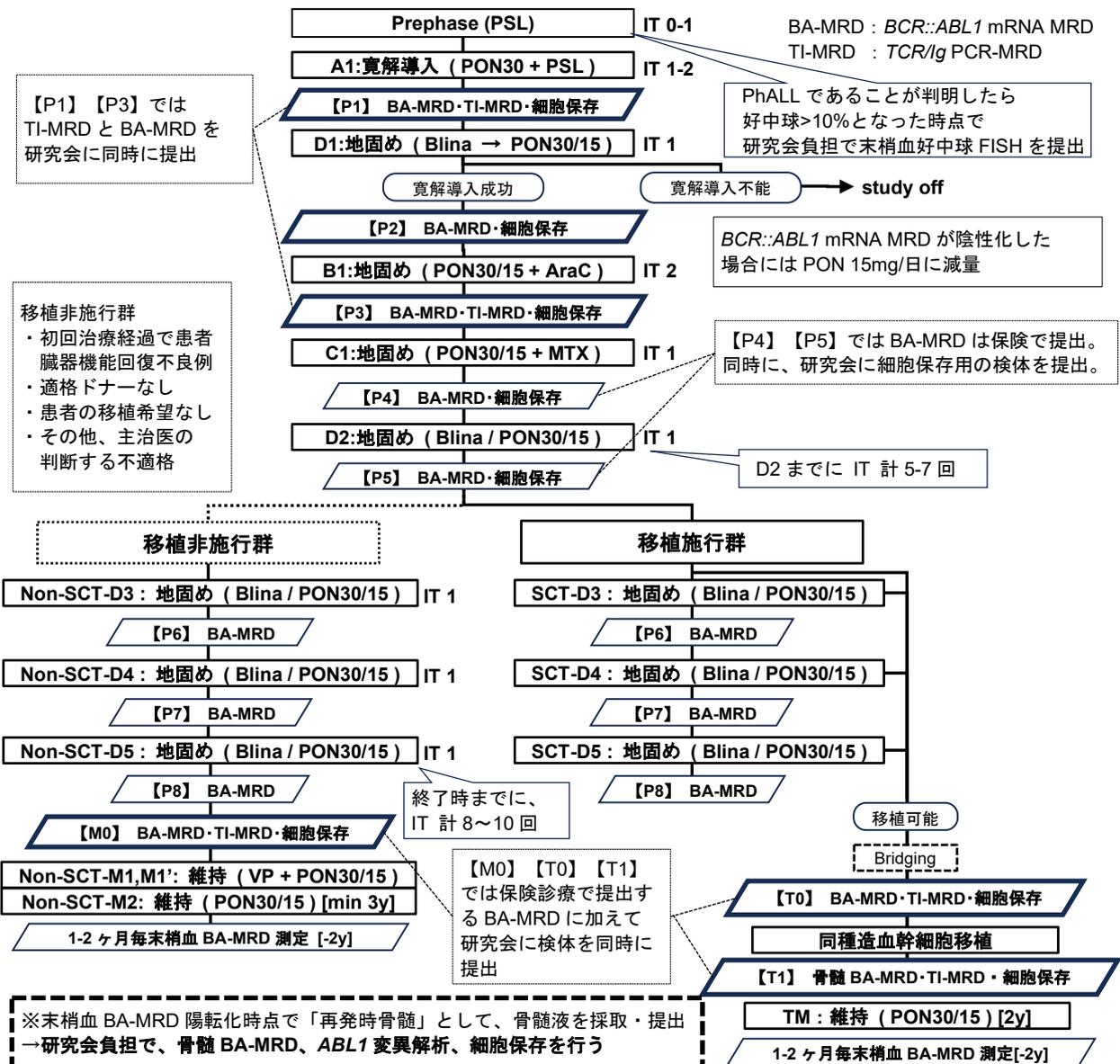
10.2.10. 維持療法(M-3) : CD19 陰性 B-ALL/T-ALL プロトコール (全年齢)

4 週間毎に計 10 コース行う。

	Age		
6-Mercaptopurine (6-MP)	16-39	50 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	x 28 days
	40-54	40 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
	55-70	30 mg/ m ² /day 1x 眠前 po	
Methotrexate (MTX)		20 mg/ m ² /week 1x 眠前 po	x 28 days

11. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療計画

11.1. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 研究治療シエーマ



年齢 16 歳以上 70 歳以下かつ major または minor *BCR::ABL1* 陽性 ALL を対象とする。micro *BCR::ABL1* や、稀な e6a2・e8a2・e18a2 の breakpoint を有する Ph ALL が疑われる場合は本プロトコールを中止する。

Ph ALL/MRD2025 プロトコールの研究治療計画は、PON、Blina を早期に使用し、同種造血幹細胞移植を施行することで治療成績の向上を図ることとする。なお、CD19 陽性 Ph ALL MPAL は、Ph ALL/MRD2025 に登録するが別個に評価する。

登録時年齢ごとに年齢 16 歳以上 39 歳以下、40 歳以上 54 歳以下、55 歳以上 70 歳以下の 3 群に分割されている。

Ph ALL は、基本的には、同種造血幹細胞移植適格性があれば、同種造血幹細胞移植を行うことを推奨する。極めて予後良好が想定される状況、すなわち、Ph 以外の *IKZF1*^{PLUS} などの予後不良付加的遺伝子異常がない、寛解導入療法 TKI+PSL で *BCR::ABL1* mRNA MRD (BA-MRD)陰性化、のような症例は、同種造血幹細胞移植を行わないことが積極的に考慮される。

地固め療法施行後も BA-MRD 陰性化しない場合、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨される。大半の症例は、上記のどちらにも属さない“予後中間群”になることが予想される。この場合、同種造血幹細胞移植を行うか否かは、患者および担当医の判断に委ねる。

治療反応性が悪い、患者年齢が若い、場合に積極的に同種造血幹細胞移植が考慮され、治療反応性が良い、患者年齢が高齢の場合は、同種造血幹細胞移植を行わないことが考慮される。特に 55 歳以上の“高齢者”においては、その適応は慎重に考慮する。

11.2. Ph ALL/MRD2025 プロトコール 薬剤投与計画

11.2.1. Prednisolone (PSL) prephase

Prednisolone (PSL) prephase (全年齢)

		Day	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Methotrexate (MTX)	15 mg IT					↓ (anytime)			
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT								

11.2.2. 寛解導入療法(A1) (全年齢)

Ponatinib (PON) + Prednisolone (PSL)

		Day	1	...	7	8	...	14	...	21	22	...	28
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	...	↓	↓	...	↓	...	↓	↓	...	↓ → tapering
Ponatinib(PON)	30mg 1x		↓	...	↓	↓	...	↓	...	↓	↓	...	(continue)
Methotrexate (MTX)	15 mg IT					↓							↓
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT												

11.2.3. 地固め療法(D1) 1 サイクル目

Blinatumomab(Blina) / Ponatinib (PON)交互療法(全年齢)

	Body weight	Day	0	1	...	7	8	...	28	29	...	42
Methotrexate (MTX)	15 mg IT											
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT			↓								
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	5μg/m ² civ				↓	...	▶	↓			
	≥ 45 kg	9μg civ										
	< 45 kg	15μg/m ² civ						↓	...	▶	↓	
	≥ 45 kg	28μg civ										
Dexamethasone (DEX)	19.8mg iv			↓			↓					
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos) 15mg 1x po (MRDneg)											↓ ≥ 14days until B1 day-1

11.2.4. 地固め療法(B1)

Ponatinib (PON) + Cytarabine (AraC)大量療法

	Age	Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (MTX)	15 mg IT							
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT			↓				
Cytarabine (AraC)	16-39	2000 mg/m ² /3hr x 1 div						
	40-54	1000 mg/m ² /3hr x 1 div		↓	↓	↓	↓	
	55-70	500 mg/m ² /3hr x 1 div						
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos) 15mg 1x po (MRDneg)			↓	(continue)
Filgrastim (G-CSF)	150μg sc/300μg div						↓	...

11.2.5. 地固め療法(C1)

Ponatinib (PON) + Vincristine(VCR) / Methotrexate(MTX)大量療法

	Age	Day	1	2	...	15	16
Methotrexate (MTX)	15 mg IT			↓			↓	
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT							
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓				↓	
Methotrexate (MTX)	16-39	2000 mg/m ² 24 hr div						
	40-54	1500 mg/m ² 24 hr div		↓			↓	
	55-70	1000 mg/m ² 24 hr div						
Leucovorin (CF)	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓			↓	
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos)		↓	(continue)
	15mg 1x po (MRDneg)							

11.2.6. 地固め療法(D2) 2 サイクル目

Blinatumomab(Blina) / Ponatinib(PON)交互療法 (全年齢)

	Body weight	Day	1	28	29	30	42
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	15µg/m ² civ					↓▶	↓
	≥ 45 kg	28µg civ							
Dexamethasone (DEX)	19.8mg iv		↓						
Methotrexate (MTX)	15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT						↓		
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos)						↓	≥ 13days	
	15mg 1x po (MRDneg)							until next cycle day-1	

11.2.7. 移植施行群：地固め療法(SCT-D3-5) 3-5 サイクル目

- ・ 基本的には、同種造血幹細胞移植適格性があれば、同種造血幹細胞移植を行うことを推奨する。
- ・ 極めて予後良好が想定される状況、すなわち、Ph 以外の *IKZF1*^{PLUS} などの予後不良付加的遺伝子異常がない、寛解導入療法 TKI+PSL で BA-MRD 陰性化、のような症例は、同種造血幹細胞移植を行わないことが積極的に考慮される。
- ・ 地固め療法施行後も BA-MRD 陰性化しない場合、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨される。
- ・ 大半の症例は、上記のどちらにも属さない“予後中間群”になることが予想される。この場合、同種造血幹細胞移植を行うか否かは、患者および担当医の判断に委ねる。治療反応性が悪い、患者年齢が若い、場合に積極的に同種造血幹細胞移植が考慮されるし、治療反応性が良い、患者年齢が高齢の場合は、同種造血幹細胞移植を行わないことが考慮される。特に 56 歳以上の“高齢者”においては、その適応は慎重に考慮する。
- ・ 移植までの bridging 治療として *BCR::ABL1* mRNA による MRD の減少・陰性化を図る目的として(SCT-D3~D5)を施行する。ドナーコーディネートが成立すれば、(SCT-D3~D5)を施行せず、あるいは中断し、移植を施行することは許容する。

3-5 サイクル目 Blinatumomab (Blina) / Ponatinib (PON)交互療法(全年齢)

	Body weight	Day	1	28	29	30	42
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	15µg/m ² civ					↓▶	↓
	≥ 45 kg	28µg civ							
Dexamethasone (DEX)	19.8mg iv		↓						
Methotrexate (MTX)	15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT						↓		
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos)						↓	≥ 13days	
	15mg 1x po (MRDneg)							until next cycle day-1	

11.2.8. 移植非施行群 地固め療法(Non-SCT-D3-5) 3-5 サイクル目

移植非施行群基準

- ① 移植前の研究治療で患者臓器機能悪化による移植不適格例
- ② 適格ドナーなし
- ③ 患者移植希望なし
- ④ その他主治医の判断する移植不適格例

3-5 サイクル目 Blinatumomab (Blina) / Ponatinib (PON)交互療法 (全年齢)

	Body weight	Day	1	...	28	29	30	...	42
Blinatumomab (Blina)	< 45 kg	15 μ g/m ² civ							
	\geq 45 kg	28 μ g civ	↓	...	▶	↓			
Dexamethasone (DEX)		19.8mg iv	↓						
Methotrexate (MTX)		15 mg IT							
Dexamethasone (DEX)		3.3 mg IT				↓			
Ponatinib(PON)		30mg 1x po (MRDpos)							
		15mg 1x po (MRDneg)					↓	\geq 13days	until next cycle day-1

11.2.9. 移植非施行群：維持療法(Non-SCT-M1)、維持療法(Non-SCT-M1') (Non-SCT-M1, M1')で満2年間、有害事象なければ継続する。

Vincristine (VCR) + Prednisolone (PSL) + Ponatinib (PON) [髄注あり] (全年齢)

		Day	1	2	3	4	5	...	28
Methotrexate (MTX)	15 mg IT								
Dexamethasone (DEX)	3.3 mg IT		↓						
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓						
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	↓	↓	↓	↓		
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos)		↓						
	15mg 1x po (MRDneg)		↓	(continue)

- ・ 髄注は初回から通算し、合計 15 回、施行する。

Vincristine(VCR) + Prednisolone (PSL) + Ponatinib(PON) [髄注なし] (全年齢)

		Day	1	2	3	4	5	...	28
Vincristine (VCR)	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓						
Prednisolone (PSL)	60 mg/m ² (max 100 mg) iv/po		↓	↓	↓	↓	↓		
Ponatinib(PON)	30mg 1x po (MRDpos)		↓						
	15mg 1x po (MRDneg)		↓	(continue)

11.2.10. 移植非施行群：維持療法(Non-SCT-M2)

Ponatinib(PON)単独療法 (全年齢)

(Non-SCT-M1')治療終了後は、有害事象なければ PON 単独療法(Non-SCT-M2)を最低 3 年間継続する。

12. 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 PON を中止する。

13. 同種造血幹細胞移植後維持療法

nonPh ALL においては、移植後の維持療法は行わない。Ph ALL では PON を投与することを推奨する。

14. 研究治療期間

14.1. nonPh ALL/MRD2025、nonMRD ALL/MRD2025 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施行群では移植前治療開始日の前日までを研究治療とする。

14.2. Ph ALL/MRD2025 プロトコール

同種造血幹細胞移植非施行群では維持療法(M2)を終了した時点、同種造血幹細胞移植施行群では移植前治療開始日の前日までを研究治療とする。

15. MRD 検査と関連検査

15.1. 初発骨髓液

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(TI-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、初発時の骨髓液の核酸(DNA)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(DNA)は一定期間 SRL 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に細胞と核酸(DNA)が、久留米大学病院 血液・腫瘍内科に核酸(DNA)が送付される。なお、初診時に骨髓が dry tap の症例では末梢血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)の提出が必要である。

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 社でキメラ遺伝子スクリーニング検査時に抽出している残余 mRNA を利用し研究会負担検査として実施する。

また、キメラ遺伝子スクリーニング検査で、major もしくは minor-*BCR::ABL1* mRNA 発現が確認された例では、末梢血好中球 *BCR-ABL1*(FISH)検査を研究会負担検査として SRL 社で実施する。

15.2. 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、骨髓穿刺の初回吸引検体(通常 2-3mL 程度)の中から 1mL を MRD 測定用骨髓液として提出する。

それ以上の量の骨髓液を吸引して分注することや、初回の吸引液を骨髓塗抹標本のみを使用し引き続き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。

15.3. nonPh ALL/MRD2025 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(TI-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,P5】(CD19 陰性の場合 P5 は未採取)【T0,T1,T6,T12】【M1,M2,M3,M4】のポイントで MRD を評価する。MRD 設定可能な MPAL 症例は本研究に組み入れる。【P1,P2,P3,P4,P5】【T0,T1,T6】【M1,M2】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。【T12】【M3,M4】のポイントの MRD 測定は、保険診療として実施する。

初発時の骨髄液から抽出した DNA を TI-MRD 測定系構築では 4.2 μ g、MRD 測定では 2.4 μ g 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。

【P1,P2,P3,P4,P5】(CD19 陰性の場合 P5 は未採取)の MRD 採取ポイントと、Blina 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。

15.4. nonMRD ALL/MRD2025 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 測定系が構築不能かつ、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/MRD2025 と同様の【P1,P2,P3,P4,P5】のポイントで骨髄液の採取を行う。MRD 設定不可能な MPAL 症例は本研究に組み入れる。

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。【P1,P2,P3,P4,P5】(CD19 陰性の場合 P5 は未採取)のポイントと、Blina 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。

15.5. Ph ALL/MRD2025 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、以下の検査を行う。

① *BCR::ABL1* mRNA による MRD (BA-MRD)

発現キメラ遺伝子パターン 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/ μ gRNA) 検査で MRD を評価する。

キメラスクリーニング検査にて major *BCR::ABL1* mRNA と minor *BCR::ABL1* mRNA の双方の発現が確認された場合は、発現量の多いキメラ遺伝子で 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。

地固め療法の【P4,P5,P6,P7,P8】、同種造血幹細胞移植前後の【T0,T1】、維持療法施行前の【M0】の骨髄での *BCR::ABL1* mRNA MRD(BA-MRD)測定は保険診療として実施する。

同種造血幹細胞移植後の【T1】以降、維持療法施行後は末梢血での *BCR::ABL1* mRNA MRD(BA-MRD)測定を 1~2 ヶ月毎に保険診療として実施し陽転化時点で、再発時骨髄検査として骨髄 BA-MRD、*ABL1* 変異解析、細胞保管を SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。

上記以外の保険診療として実施する MRD の測定方法(末梢血 or 骨髄・測定頻度)は参加施設に一任する。

② TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査 (TI-MRD)

【P1,P3】【M0】【T0,T1】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(TI-MRD)測定を SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。

③ 末梢血好中球 *BCR-ABL1*(FISH)

ICC 分類による Ph ALL のサブタイプ分類の区別を目的として、「末梢血好中球 *BCR-ABL1* t(9;22)転座 FISH」検査を SRL 社に提出し研究会負担検査として実施する。

④ 細胞保管について

【P1,P2,P3,P4,P5】 【M0】 【T0,T1】 の MRD 測定ポイントと Blina / PON 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。

⑤ IKZF1^{PLUS} 関連遺伝子

初発時の骨髄液または末梢血から抽出した DNA を利用し IKZF1^{PLUS} 関連遺伝子を久留米大学病院 血液・腫瘍内科で研究会負担検査として実施する。

15.5. asparaginase 活性測定

asparaginase 活性が測定可能な症例に関しては、PEG-Asp 投与 7 日後(Erwinase 投与 2 日後)および PEG-Asp 投与 14 日後(Erwinase 投与 3 日後)のポイントの血清 1mL 以上を BML 社に提出し、研究会負担検査として実施する。残余血清は一定期間 BML 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。抗 asparaginase 抗体の存在が疑われる症例に関しては抗 asparaginase 抗体の測定を研究会負担検査として SRL 社で一括測定として実施する。

16. 研究組織

研究代表医師

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

赤司 浩一

nonPh ALL/MRD2025、nonMRD ALL/MRD2025 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

e-mail : shima.takahiro.993@m.kyushu-u.ac.jp

島 隆宏

Ph ALL/MRD2025 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

e-mail : sakoda.teppey.476@m.kyushu-u.ac.jp

迫田 哲平

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

今村総合病院 血液内科

長藤 宏司

伊藤 能清

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/MRD2025 データセンター データマネージャー

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

e-mail : jsct-office@hp-jsct.jp

河野 豊廣