

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/MRD2019 -

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 血液・腫瘍・心血管内科学
TEL : 092-642-5229 FAX : 092-642-5315
e-mail : akashi@med.kyushu-u.ac.jp

赤司 浩一

研究・開発計画支援担当責任者

nonPh ALL/MRD2019 プロトコール研究責任者
久留米大学病院 血液・腫瘍内科
TEL 0942-31-7852 FAX 0942-31-7854
e-mail : knagafuji@med.kurume-u.ac.jp

長藤 宏司

Ph ALL/MRD2019 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
Tel. 099-251-2221 Fax. 099-250-6181
e-mail : yoshikiyo.itou@jiaikai.jp

伊藤 能清

研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科
TEL : 092-642-5229 FAX : 092-642-5315
e-mail : toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

宮本 敏浩

データセンター

JSCT ALL/MRD2019 データセンター
TEL : 042-505-4691 FAX : 0800-800-4855
e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

目次

1. 目的	1
2. 症例登録シエーマ	1
3. 選択基準（初診時一次登録）	2
4. 二次登録適格基準	2
5. 三次登録適格基準	2
5.1. nonPh ALL/MRD2019 CD19+プロトコール	2
5.2. Ph ALL/MRD2019 プロトコール	2
6. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール 治療シエーマ	3
6.1. nonPh ALL/MRD2019 CD19+ プロトコール 治療シエーマ	3
6.2. nonPh ALL/MRD2019 CD19- プロトコール 治療シエーマ	4
7. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール治療計画	5
8. Ph ALL/MRD2019 プロトコール 治療シエーマ	17
9. Ph ALL/MRD2019 プロトコール治療計画	18
10. 同種造血幹細胞移植の方法	27
11. エンドポイント	27
12. 試験期間(予定)	27
13. 目標症例数	27
14. 臨床仮説と登録症例数設定根拠	27
15. MRD 検査と関連検査	27
15.1. 初発骨髄液	27
15.2. MRD 検体について	27
15.3. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール	28
15.4. Ph ALL/MRD2019 プロトコール	28
15.5. 測定後検体保管と二次利用	28
16. 研究の登録	28
17. 研究組織	28
17.1. 研究代表医師	28
17.2. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール研究責任者	28
17.3. Ph ALL/MRD2019 プロトコール研究責任者	28
17.4. 研究事務局	28
17.5. プロトコール作成委員	28
17.6. 効果安全性評価委員	29
17.7. 統計解析担当責任者	29
17.8. 共同研究実施医療機関	29
18. 参加申込書	31

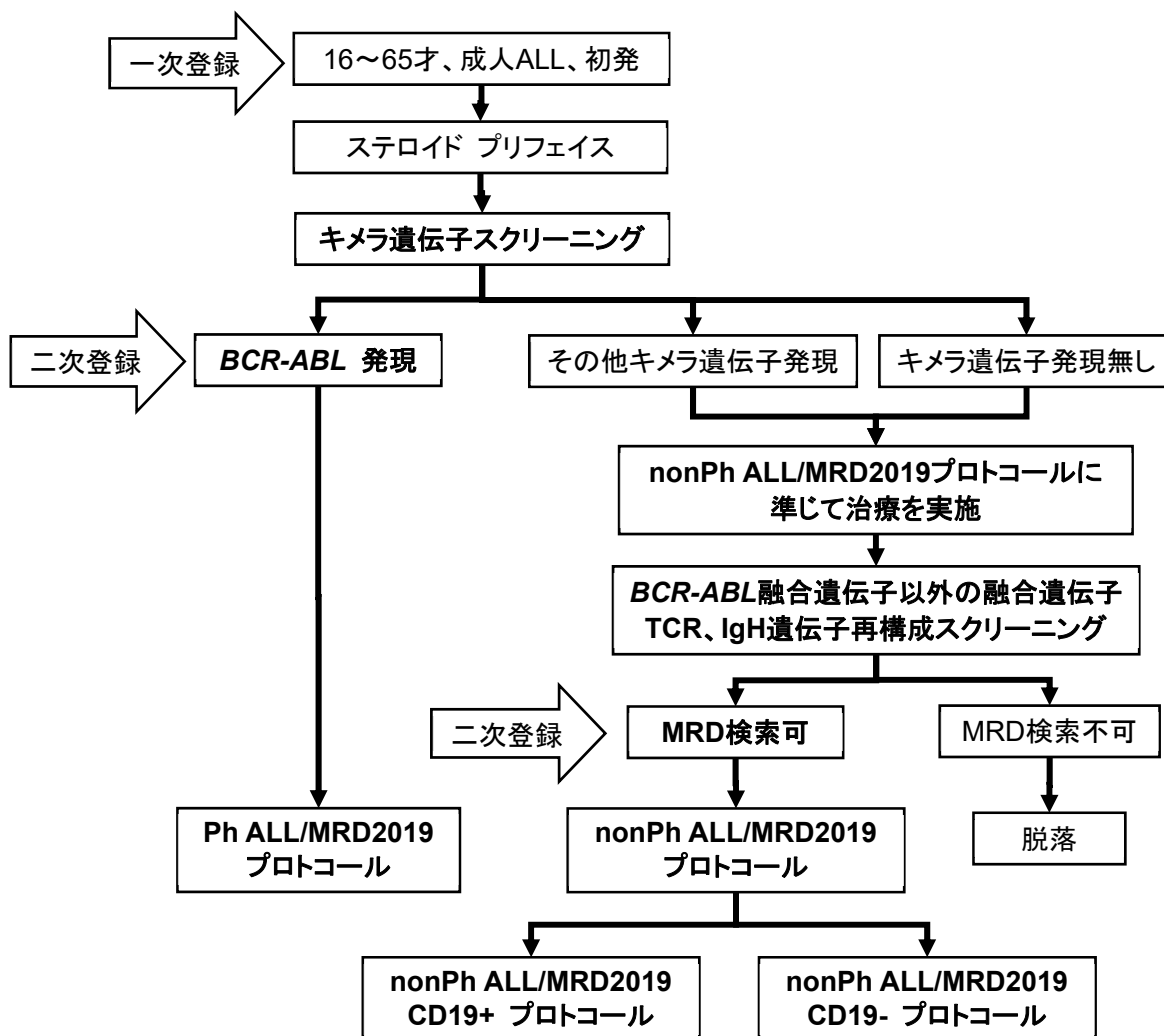
1. 目的

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・微小残存病変(Measurable Residual Disease / Minimal Residual Disease)(MRD)の有無を指標にリスク別の寛解後療法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 は、地固め療法 2 クール目終了時の MRD 陽性群において、blinatumomab を使用し、MRD 陰性化を図る。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。(nonPh ALL/MRD2019 プロトコール)

Philadelphia 染色体(Ph)陽性成人急性リンパ性白血病 (Ph ALL) の治療成績は、分子標的薬 dasatinib による寛解導入療法後に、MRD 陽性例は陰性例に比較し予後不良である。そこで、従来のチロシンキナーゼ阻害薬抵抗性をもつ変異を有する ALL 細胞にも有効な ponatinib を MRD 陽性群への地固め療法に併用することにより、同 MRD 陽性群もより深い寛解状態に導入できると想定し、これに引き続き根治的治療として、同種造血幹細胞移植を行うことにより、PhALL の予後改善を図る。dasatinib および ponatinib を併用した寛解導入療法、地固め療法の確立を図る。(Ph ALL/MRD2019 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/MRD2019 プロトコールと Ph ALL/MRD2019 プロトコールは別個に評価する。

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。
- ② 芽球のペルオキシダーゼ陽性率は 3%未満。
- ③ 化学療法および放射線療法を受けていない初回治療例。
- ④ 年齢 16 歳以上 65 歳以下の症例。
- ⑤ Performance status (ECOG) : 0~2 の症例。
- ⑥ 重篤な臓器障害のない症例。T.Bil \leq 2.0mg/dL、Cr \leq 2.0mg/dL
- 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。

除外基準

- ① 芽球細胞表面免疫グロブリン陽性の B-ALL(L3)。
- 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-ABL 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/MRD2019 プロトコールに登録する。
- ② major もしくは minor BCR-ABL mRNA 陽性の Philadelphia (Ph) 染色体陽性白血病の場合は、Ph ALL/MRD2019 プロトコールに移行する。

Ph ALL/MRD2019 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 3-4 の心不全の無い症例
2. 心エコー検査で肺高血圧症の無い症例
3. QTc 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本研究から脱落となる。

5. 三次登録適格基準

5.1. nonPh ALL/MRD2019 CD19+プロトコール

地固め療法 C-1 後の【P2】ポイントでの MRD 陽性例では、blinatumomab 投与群に移行する。

5.2. Ph ALL/MRD2019 プロトコール

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 3-4 の心不全の無い症例
2. 心エコーで左室駆出率(LVEF) 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 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

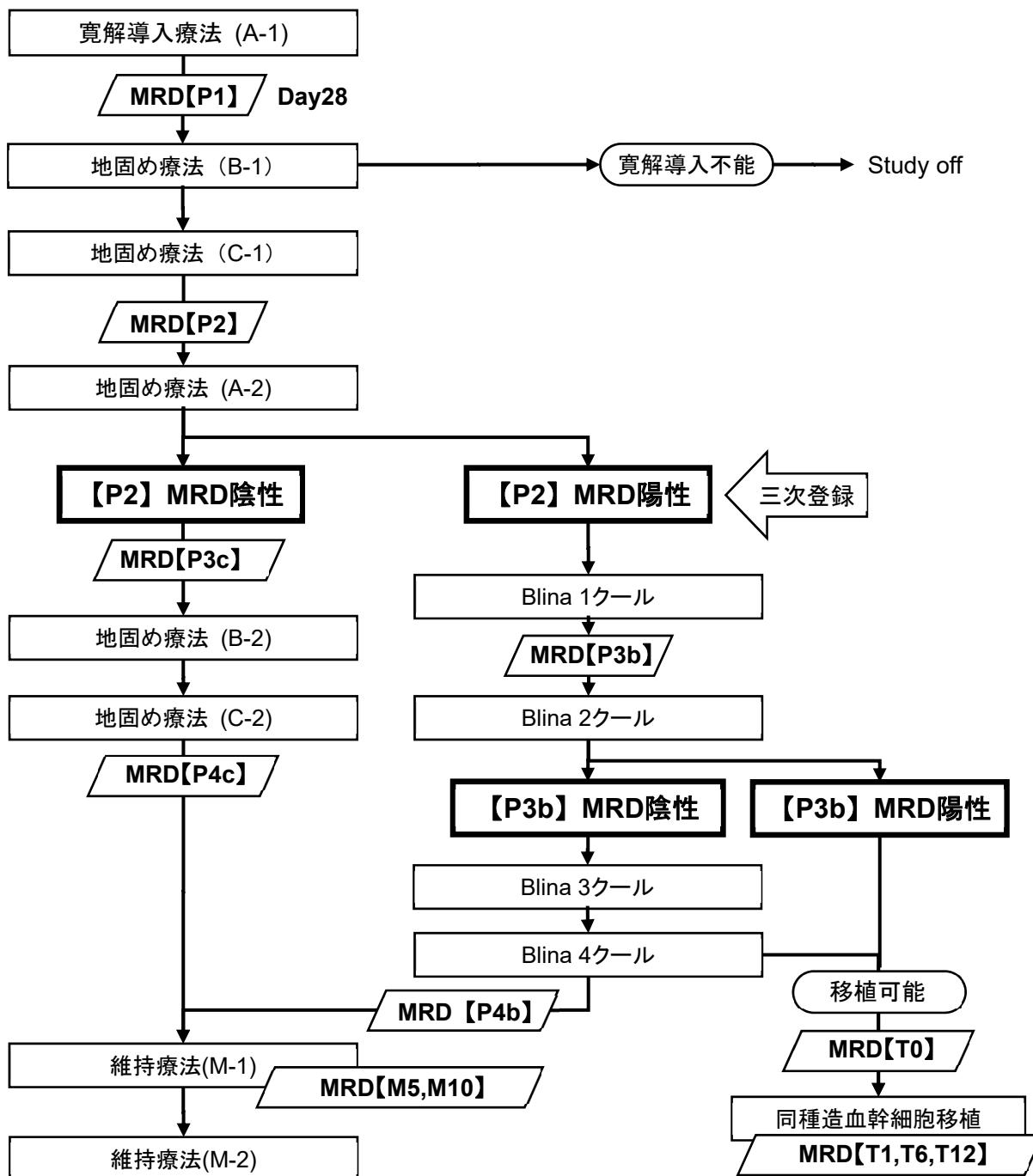
6. nonPh ALL/MRD2019 プロトコル 治療シエーマ

白血病細胞表面の免疫グロブリン陽性の L3 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。

nonPh ALL/MRD2019 プロトコルの治療計画は、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ponsにかかわらず、造血幹細胞移植を推奨する。

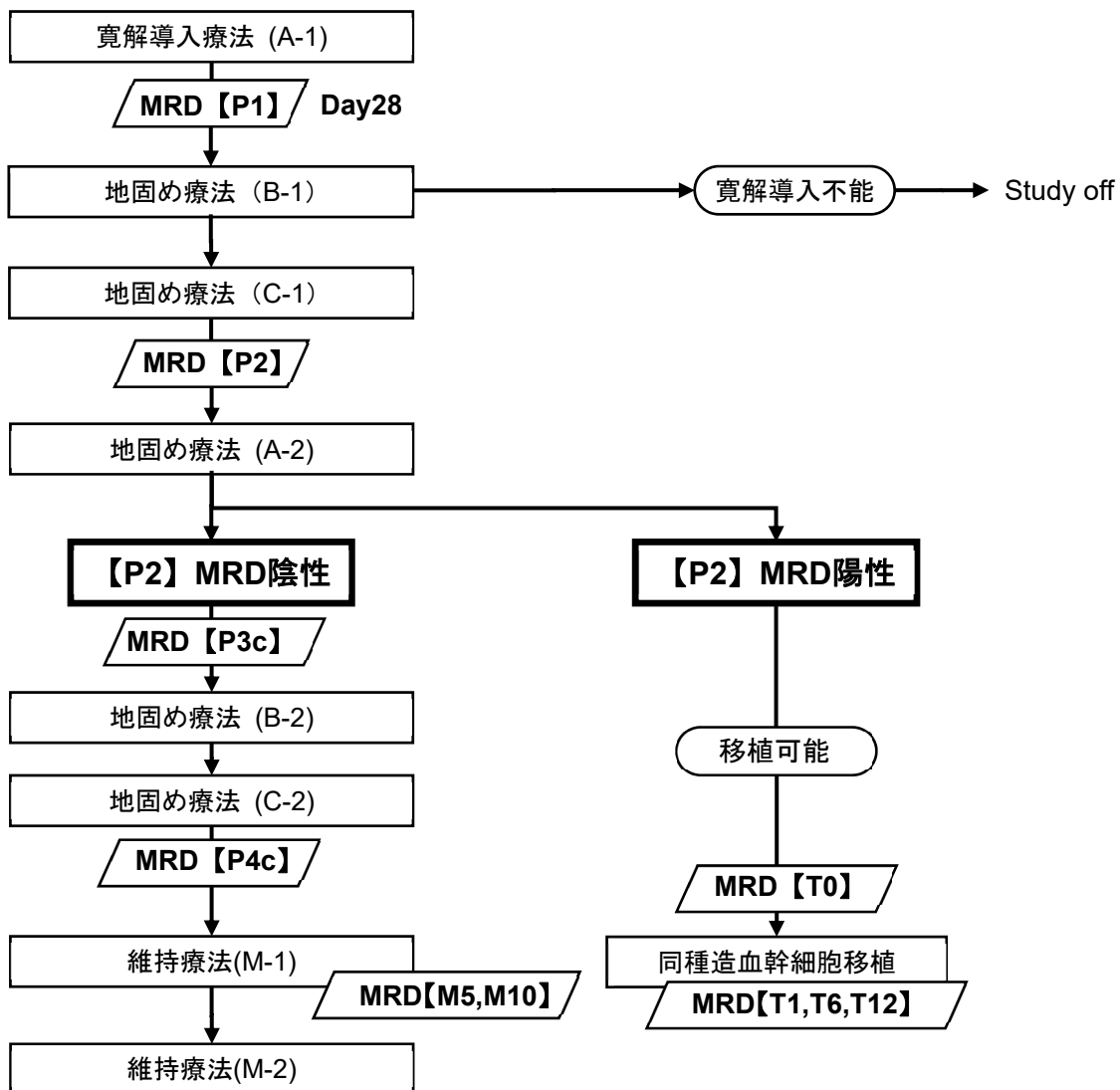
6.1. nonPh ALL/MRD2019 CD19+ プロトコル 治療シエーマ



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【P3c】、地固め療法(C-2) 終了後【P4c】にMRDを測定とする。各治療終了後、正常造血が回復したときとする。

- ② 【P2】でMRD陽性の場合、blinatumomab投与する。
- ③ blinatumomab投与1クール後【P3b】、blinatumomab投与4クール後【P4b】にMRDを測定する。【P3b】でMRD陽性の場合、造血幹細胞移植を行う。
- ④ MRD陽性でドナー不在の場合は、化学療法を続行し、ドナーが見つければ、造血幹細胞移植を行う。
- ⑤ 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 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。
- ⑦ KMT2A(MLL)関連B-ALL以外では、【P3b】でMRD陽性で造血幹細胞移植を実施する場合、blinatumomabの投与回数を規定しない。
- ⑧ 維持療法(M-1)実施の場合は、維持療法開始後5,10回後【M5,M10】にMRDを測定する。

6.2. nonPh ALL/MRD2019 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【P3c】、地固め療法(C-2)終了後【P4c】にMRDを測定とする。各治療終了後、正常造血が回復したときとする。
- ② 【P2】でMRD陽性の場合、造血幹細胞移植を行う。MRD陽性でドナー不在の場合は、化学療法を続行し、ドナーが見つければ、造血幹細胞移植を行う。
- ③ 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。
- ④ 維持療法(M-1)実施の場合は、維持療法開始後5,10回後【M5,M10】にMRDを測定する。

7. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール治療計画

ステロイド プリフェイス

		Day	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone (プレドニゾール®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT								
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT				-----				

ステロイド プリフェイス中に MTX 髄注を行う。キメラ遺伝子による *BCR-ABL* の有無で、治療方法を選択する。

原疾患、およびステロイド投与により、DIC を発症した場合は、DIC が終息するまで、髄注は延期する。寛解導入療法期間中までに施行すること。

16 歳以上 35 歳以下の症例

寛解導入療法 (A-1)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	1000 mg/m ² 1 hr div		↓													
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓											
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					↓			↓					↓
L-asparaginase (ロイテール®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓	
Prednisolone (プレドニゾール®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----												↓⇒tapering
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----								→(give until ANC≥5,000)

地固め療法 (B-1) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	10 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キロサイト®):AraC	2000 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイテール®):L-Asp	10000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-1) CNS 予防

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	3000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイテール®):L-Asp	10000 U/m ² 4 hr div			↓		↓

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (A-2)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22	
Cyclophosphamide (イントキサン®):CPM	1000 mg/m ² 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓				↓				↓					↓	
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓			
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----												↓⇒tapering	
Filgrastim (グラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div					↓	-----										→(give until ANC≥5,000)

地固め療法 (B-2) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	10 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キロサイト®):AraC	2000 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (グラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-2) CNS 予防

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	3000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m ² 4 hr div			↓		↓

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

維持療法 (M-1) 4 週間毎に、10 回行う

6-Mercaptopurine (ロイケリン®):6-MP	50 mg/ m ² /day 1x 眠前
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv x 1 days
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m ² im x 1 days
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg) x 5 days

6MP 高感受性の NUDT15 遺伝子のホモ多型患者 (Cys/Cys) では、6MP を 10mg/m² に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイケリン®):6-MP	50 mg/ m ² /day 1x 眠前
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前

6MP 高感受性の NUDT15 遺伝子のホモ多型患者 (Cys/Cys) では、6MP を 10mg/m² に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

16歳以上 35歳以下の症例

CD19 陽性 nonPh ALL MRD【P2】 陽性、blinatumomab の投与方法
 BiTE (CD19/CD3-bispecific T cell engaging) 抗体
 28日間持続点滴、14日間休薬のサイクルで行う。

体重 45kg 未満

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	5 μ g/m ² civ 15 μ g/m ² civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv			↓		↓	

2 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

3 サイクル目

		Day	1	28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓	

4 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

16歳以上 35歳以下の症例

体重 45kg 以上

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	9µg civ 28µg civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv			↓		↓	

2 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

3 サイクル目

		Day	1	28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓	

4 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

36歳以上 55歳以下

寛解導入療法 (A-1)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22	
Cyclophosphamide (イントキサン®):CPM	1000 mg/m ² 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					↓				↓				↓	
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m ² 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----												↓⇒tapering	
Filgrastim (グラーソ®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----									→(give until ANC≥5,000)

地固め療法 (B-1) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	10 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キオサイト®):AraC	2000 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (グラーソ®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-1) CNS 予防

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div			↓		↓

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (A-2)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22	
Cyclophosphamide (イントキサン®):CPM	1000 mg/m ² 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					↓				↓				↓	
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m ² 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----												↓⇒tapering	
Filgrastim (グラーソ®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----									→(give until ANC≥5,000)

地固め療法 (B-2) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	10 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタリジン®):AraC	2000 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (グレコ®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-2) CNS 予防

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div			↓		↓

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

維持療法 (M-1) 4 週間毎に、10 回行う

6-Mercaptopurine (ロイカリン®):6-MP	40 mg/ m ² /day 1x 眠前				
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前				
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv	x 1 days			
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² im	x 1 days			
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)	x 5 days			

6MP 高感受性のNUDT15 遺伝子のホモ多型患者(Cys/Cys)では、6MP を 10mg/m²に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイカリン®):6-MP	40 mg/ m ² /day 1x 眠前
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前

6MP 高感受性のNUDT15 遺伝子のホモ多型患者(Cys/Cys)では、6MP を 10mg/m²に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

36歳以上 55歳以下

CD19 陽性 nonPh ALL MRD 【P2】 陽性、blinatumomab の投与方法
 BiTE (CD19/CD3-bispecific T cell engaging) 抗体
 28日間持続点滴、14日間休薬のサイクルで行う。

体重 45kg 未満

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	5 μ g/m ² civ 15 μ g/m ² civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv			↓		↓	

2 サイクル目

		Day	1			28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓				
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT						↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT						↓

3 サイクル目

		Day	1			28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓			

4 サイクル目

		Day	1			28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓				
Methotrexate (メソトレキセート®):MTX	15 mg IT						↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT						↓

36 歳以上 55 歳以下

体重 45kg 以上

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	9µg civ 28µg civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv			↓		↓	---

2 サイクル目

		Day	1			28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	---	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓				
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT						↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT						↓

3 サイクル目

		Day	1			28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	---	---
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓			

4 サイクル目

		Day	1			28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	---	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓				
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT						↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT						↓

56歳以上 65歳以下

寛解導入療法 (A-1)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	500 mg/m ² 1 hr div		↓													
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓											
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓				↓				↓					↓
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m ² 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----				↓⇨tapering								
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----								→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (B-1) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	7 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタラビン®):AraC	1500 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-1) CNS 予防

		Day	1	2		15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓			↓	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓	
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div			↓		↓	

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (A-2)

		Day	1	2	3	5	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	500 mg/m ² 1 hr div		↓													
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m ² 30 min div		↓	↓	↓											
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓				↓				↓					↓
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m ² 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----				↓⇨tapering								
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----								→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (B-2) AraC 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓					
Mitoxantrone (ミトキサントロン®):MIT	7 mg/m ² 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタリジン®):AraC	1500 mg/m ² /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイパゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div						↓	
Filgrastim (グレコ®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

地固め療法 (C-2) CNS 予防

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコフルリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイパゼ®):L-Asp	6000 U/m ² 4 hr div			↓		↓

L-Asp 投与前に、hydrocortisone 100mg iv を投与する

維持療法 (M-1) 4 週間毎に、10 回行う

6-Mercaptopurine (ロイカリン®):6-MP	30 mg/ m ² /day 1x 眠前	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/ m ² (max 2 mg) iv	x 1 days
L-asparaginase (ロイパゼ®):L-Asp	6000 U/m ² im	x 1 days
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)	x 5 days

6MP 高感受性のNUDT15 遺伝子のホモ多型患者 (Cys/Cys) では、6MP を 10mg/m² に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイカリン®):6-MP	30 mg/ m ² /day 1x 眠前
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m ² /week 1x 眠前

6MP 高感受性のNUDT15 遺伝子のホモ多型患者 (Cys/Cys) では、6MP を 10mg/m² に減量する。アロプリノール併用時は、6MP を 50%減量する。フェブキソスタットは併用禁忌とされる。

56 歳以上 65 歳以下

CD19 陽性 nonPh ALL MRD 【P2】 陽性、blinatumomab の投与方法
 BiTE (CD19/CD3-bispecific T cell engaging) 抗体
 28 日間持続点滴、14 日間休薬のサイクルで行う。

体重 45kg 未満

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	5 μ g/m ² civ 15 μ g/m ² civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv			↓		↓	

2 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

3 サイクル目

		Day	1	28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓	

4 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	15 μ g/m ² civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

56 歳以上 65 歳以下

体重 45kg 以上

1 サイクル目

		Day	-1	1	7	8	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓				
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓				
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	9µg civ 28µg civ			↓	---	↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8m iv			↓		↓	

2 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

3 サイクル目

		Day	1	28
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓	

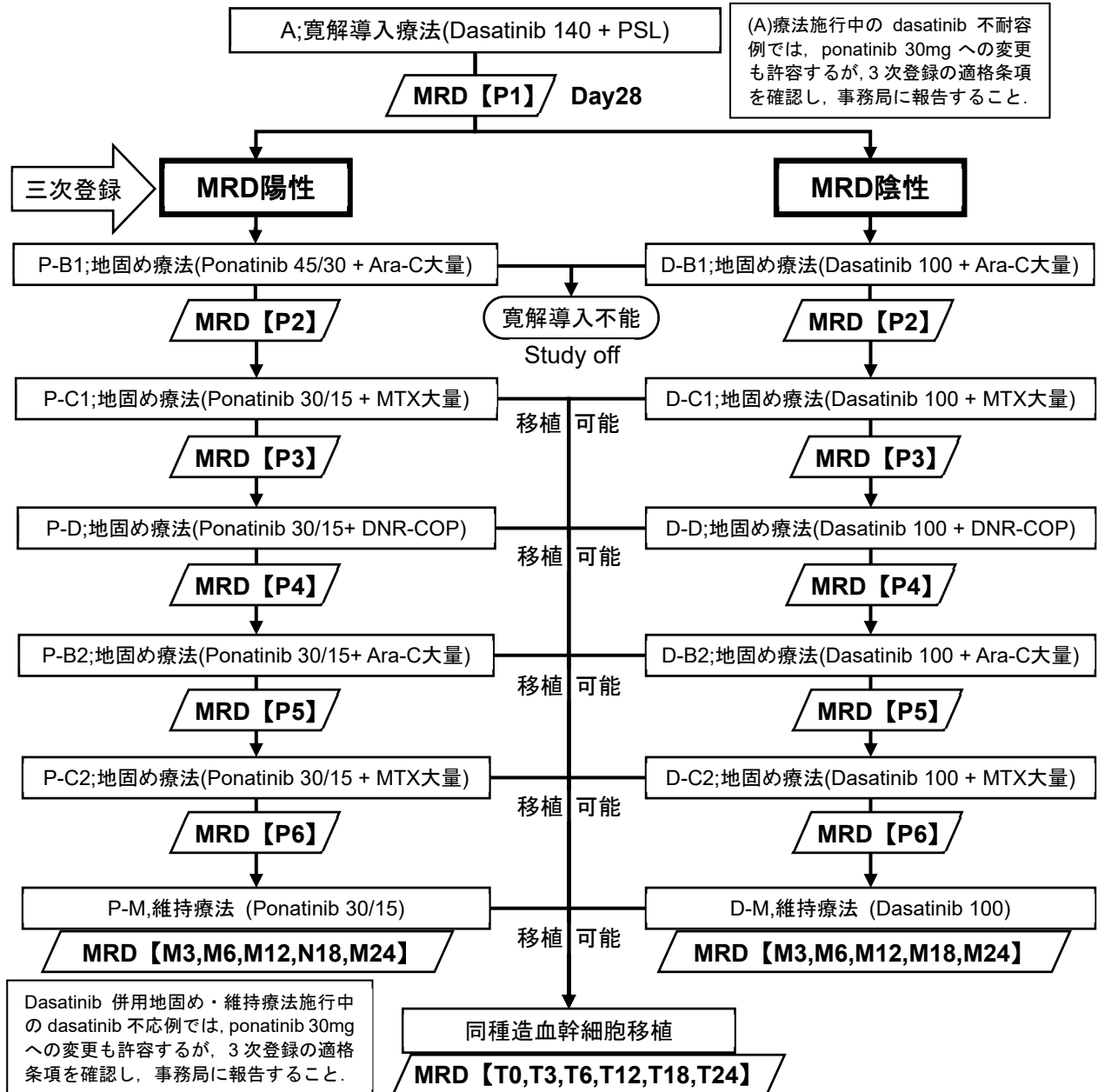
4 サイクル目

		Day	1	28	29
Blinatumomab (ヒールンサイト®):Blina	28µg civ		↓	---	↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	19.8mg iv		↓		
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT				↓

8. Ph ALL/MRD2019 プロトコール 治療シエーマ

BCR-ABL 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/MRD2019 プロトコールの治療計画は、年齢 16 歳以上 55 歳以下、56 歳以上 65 歳以下の 2 群に分割されている。

Ph ALL は、ドナーが見つければ、同種造血幹細胞移植を行う。



- ① 【P1】 【P2】 のポイントの 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。
- ② 【P1】 は dasatinib 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 or P-B1 コース開始までは dasatinib 140mg を継続する。
- ③ 【P2,P3,P4,P5,P6】 は ponatinib あるいは dasatinib 併用強化療法後の正常造血が回復したときに MRD 測定する。
- ④ ponatinib あるいは dasatinib 併用強化療法終了後の維持療法施行時は、維持療法開始後 3,6,12,18,24 カ月 【M3,M6,M12,M18,M24】 に MRD を測定する。
- ⑤ ponatinib あるいは dasatinib 併用強化療法 C-1 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 カ月 【T3,T6,T12,T18,T24】 に MRD を測定する。

9. Ph ALL/MRD2019 プロトコール治療計画

ステロイド プリフェイス

		Day	1	2	3	4	5	6	7
Prednisolone (プレドニゾ®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT				-----				
Dexamethasone (デキサメタゾン®):DEX	3.3 mg IT								

ステロイド プリフェイス中に MTX 髄注を行う。キメラ遺伝子による *BCR-ABL* の有無で、治療方法を選択する。

原疾患、およびステロイド投与により、DIC を発症した場合は、DIC が終息するまで、髄注は延期する。寛解導入療法期間中までに施行すること。

寛解導入療法(A) Dasatinib + PSL

		Day	1	7	14	21	28
Prednisolone (プレドニゾ®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	-----		↓, tapering	
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	140mg 1x		↓	-----			↓

Dasatinib 140mg、1日1回 + PSL で不耐容の場合、Ponatinib 30mg、1日1回 + PSL に変更し寛解導入を継続し、地固め療法(P-B1)への移行を可とする。

MRD 陽性の基準:SRL 社 *BCR-ABL* mRNA 定量検査

- ・SRL 社結果報告書の *BCR-ABL* mRNA の実測値が、指数表記で 1 μ gRNA 中のコピー数が報告されている場合は、MRD 陽性(MRD positive: MRD_{pos})と判断する。(例: 5.4 \times 10² コピー/ μ gRNA)
- ・SRL 社結果報告書の *BCR-ABL* mRNA の実測値が「5.0 \times 10¹ 未満」と報告されている場合は、MRD 陽性(MRD_{pos})と判断する。
- ・SRL 社結果報告書の *BCR-ABL* mRNA の定量値と実測値が、「検出せず」と報告されている場合は、MRD 陰性(MRD negative: MRD_{neg})と判断する。
- ・SRL 社結果報告書の GAPDH 実測値が「1.0 \times 10⁶ 未満」以下の場合は、サンプル中の mRNA の変性が考えられる。*BCR-ABL* mRNA の実測値が「検出せず」と報告されている場合は、MRD 陰性とは判断できない。再度、骨髓液を採取して SRL 社に提出すること。

	MRD 陽性 (MRD _{pos})	MRD 陽性 (MRD _{pos})	MRD 陽性 (MRD _{pos})	MRD 陽性 (MRD _{pos})	MRD 陰性 (MRD _{neg})	判定不可 再提出
<i>BCR-ABL</i> mRNA 定量値	指数表記 (例 4.1 \times 10 ²)	空欄	空欄	空欄	検出せず	空欄
<i>BCR-ABL</i> mRNA 実測値	指数表記 (例:5.4 \times 10 ²)	指数表記 (例:5.4 \times 10 ²)	5.0 \times 10 ¹ 未満	5.0 \times 10 ¹ 未満	検出せず	検出せず
GAPDH 実測値	1.0 \times 10 ⁶ 以上	1.0 \times 10 ⁶ 未満	1.0 \times 10 ⁶ 以上	1.0 \times 10 ⁶ 未満	1.0 \times 10 ⁶ 以上	1.0 \times 10 ⁶ 未満

【P1】MRD 陽性もしくは dasatinib 不耐容で 16 歳以上 55 歳以下の症例

MRD 陽性で、ponatinib に変更する場合は、45mg/day、1 日 1 回(d1-14)、30mg/day、1 日 1 回(d15-)で投与開始とする。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day、1 日 1 回に減量する。

dasatinib 不耐容例で、ponatinib に変更する場合は、30mg/day で開始とする。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day に減量する。MRD 陰性から陽性、もしくは 1 log 以上の増悪を認めた場合、ponatinib 最大 45mg/day、1 日 1 回まで増量した地固め療法・維持療法を許容する。

地固め療法(P-B1) Ponatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6	14	15
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓							
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓							
Cytarabine (キタリジン®):AraC	2000mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓				
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	45/30mg 1x		↓	-----	45mg (d1-14)	-----				↓30mg (d15-) continue)
Filgrastim (ケラシ®):G-CSF	150µg sc/300µg div								↓	-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(P-C1) Ponatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----		-----)(continue)

地固め療法(P-D) Ponatinib + DNR-COP 療法

		Day	1	7	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		
Daunorubicin (ダウノルビシン®):DNR	50mg/m ² 30min div		↓		
Cyclophosphamide (シクロホスファミド®):CPM	1000mg/m ² 1hr div		↓		
Vincristine (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60mg/m ² (max 100mg)		↓	----	↓, tapering
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----	-----)(continue)

地固め療法(P-B2) Ponatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キロサト®):AraC	2000mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	------(continue)				
Filgrastim (ゲラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(P-C2) Ponatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2		15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロイコリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓			↓
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	------(continue)			

維持療法(P-M) : 維持開始より 2 年間, 再発(分子生物学的再発を含む) まで継続する。

		Day	1	2	3	4	5	30
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	------(continue)				

上記治療後は, 再発(分子生物学的再発を含む) まで ponatinib 単独療法を継続する。

【P1】MRD 陽性もしくは dasatinib 不耐容で 56 歳以上 65 歳以下の症例

MRD 陽性で、ponatinib に変更する場合は、45mg/day、1 日 1 回(d1-14)、30mg/day、1 日 1 回(d15-)で投与開始とする。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day、1 日 1 回に減量する。

dasatinib 不耐容例で、ponatinib に変更する場合は、30mg/day、1 日 1 回で開始とする。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day、1 日 1 回に減量する。MRD 陰性から陽性、もしくは 1 log 以上の増悪を認めた場合、ponatinib 最大 45mg/day、1 日 1 回まで増量した地固め療法・維持療法を許容する。

地固め療法(P-B1) Ponatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6	14	15
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓							
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓							
Cytarabine (キタリジン®):AraC	1500mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓				
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	45/30mg 1x		↓	-----	45mg (d1-14)	-----			↓30mg (d15-)	continue)
Filgrastim (ケラシ®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓	-----	(give until ANC≥5,000)

地固め療法(P-C1) MTX 大量療法

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		↓	
Vincristine (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----	-----	(continue)

地固め療法(P-D) DNR-COP 療法

		Day	1	7	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		
Daunorubicin (ダウノルビシン®):DNR	50mg/m ² 30min div		↓		
Cyclophosphamide (シクロホスファミド®):CPM	500mg/m ² 1hr div		↓		
Vincristine (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60mg/m ² (max 100mg)		↓	----	↓, tapering
Ponatinib (アイクルシグ®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----	(continue)

地固め療法(P-B2) Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キオサト®):AraC	1500mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----(continue)				
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(P-C2) MTX 大量療法

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		↓	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----(continue)		

維持療法(P-M) : 維持開始より 2 年間, 再発(分子生物学的再発を含む) まで継続する。

		Day	1	2	3	4	5	28
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					
Prednisolone (プレドニソン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	
Ponatinib (アイクルシク®):Pona	30mg 1x (MRD _{pos}) 15mg 1x (MRD _{neg})		↓	-----(continue)				

上記治療後は, 再発(分子生物学的再発を含む) まで ponatinib 単独療法を継続する。

【P1】MRD 陰性で 16 歳以上 55 歳以下の症例

dasatinib 併用地固め療法・維持療法施行中に、MRD 陰性から陽性、もしくは 1log 以上の増悪を認めた場合、ponatinib 45mg/day、1 日 1 回(d1-14)、30mg/day、1 日 1 回(d15-)併用化学療法への変更を許可する。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day、1 日 1 回に減量する。

地固め療法(D-B1) Dasatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キタリド®):AraC	2000mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (スダチン®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				
Filgrastim (グラーソ®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(D-C1) Dasatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2		15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓			↓
Dasatinib (スダチン®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)			

地固め療法(D-D) Dasatinib + DNR-COP 療法

		Day	1	7	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50mg/m ² 30min div		↓		
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	1000mg/m ² 1hr div		↓		
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60mg/m ² (max 100mg)		↓	---- ↓, tapering	
Dasatinib (スダチン®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)	

地固め療法(D-B2) Dasatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キタラビン®):AraC	2000mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(D-C2) Dasatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)		

維持療法(D-M) : 維持開始より 2 年間, 再発(分子生物学的再発を含む) まで継続する。

		Day	1	2	3	4	5	28
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				

上記治療後は, 再発(分子生物学的再発を含む) まで dasatinib 単独療法を継続する。

【P1】MRD 陰性で 56 歳以上 65 歳以下の症例

dasatinib 併用地固め療法・維持療法施行中に、MRD 陰性から陽性、もしくは 1log 以上の増悪を認めた場合、ponatinib 45mg/day、1 日 1 回(d1-14)、30mg/day、1 日 1 回(d15-)併用化学療法への変更を許可する。治療経過中に MRD 陰性が確認できた時点で 15mg/day、1 日 1 回に減量する。

地固め療法(D-B1) Dasatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キタリジン®):AraC	1500mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (スダチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				
Filgrastim (グレコスタミン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(D-C1) Dasatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2		15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓	
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓			↓
Dasatinib (スダチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)			

地固め療法(D-D) Dasatinib + DNR-COP 療法

		Day	1	7	28
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓		
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓		
Daunorubicin (ダウノルビシン®):DNR	50mg/m ² 30min div		↓		
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	500mg/m ² 1hr div		↓		
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60mg/m ² (max 100mg)		↓	---- ↓, tapering	
Dasatinib (スダチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)	

地固め療法(D-B2) Dasatinib + Ara-C 大量療法

		Day	1	2	3	4	5	6
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓					
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓					
Cytarabine (キタラビン®):AraC	1500mg/m ² 3hr × 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div							↓-----→(give until ANC≥5,000)

地固め療法(D-C2) Dasatinib + MTX 大量療法

		Day	1	2	15	16
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	15 mg IT		↓			↓
Dexamethasone (デキサメタゾン):DEX	3.3 mg IT		↓			↓
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m ² 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m ² iv rescue x 8			↓		↓
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)		

維持療法(D-M) : 維持開始より 2 年間, 再発(分子生物学的再発を含む) まで継続する。

		Day	1	2	3	4	5	28
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m ² (max 2 mg) iv		↓					
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m ² (max 100 mg)		↓	↓	↓	↓	↓	
Dasatinib (ダサチニブ®):Dasa	100mg 1x		↓	------(continue)				

上記治療後は, 再発(分子生物学的再発を含む) まで dasatinib 単独療法を継続する。

10. 同種造血幹細胞移植の方法

ドナーソース、移植前治療、GVHD 予防等は参加施設に一任する。

PhALL では、移植前治療開始前日に dasatinib もしくは ponatinib は中止する。同種移植後の dasatinib、ponatinib 使用については各施設に一任する。

11. 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 (CR、MRD_{neg})、プロトコール完遂割合、治療関連死亡(TRM)割合、有害事象発生割合

12. 試験期間(予定)

試験期間：11 年間 (2019 年 10 月 1 日～2030 年 9 月 30 日)

登録期間：5 年間 (2019 年 10 月 1 日～2024 年 9 月 30 日)

観察期間：10 年間 (2019 年 10 月 1 日～2029 年 9 月 30 日)

13. 目標症例数

一次登録目標症例数：200 例

二次登録目標症例数：nonPh ALL/MRD2019 プロトコール 120 例

二次登録目標症例数：Ph ALL/MRD2019 プロトコール 80 例

先行研究の FBMTG ALL/MRD2014 において、九州地区だけで年間約 28 例の症例登録があった。本研究では参加施設を全国拡大して実施を予定しており、年間約 50 例の症例登録があると見込んでおり、登録期間 5 年で一次登録目標症例に達するのは容易である。ALL/MRD2014 の経験より ALL 初診時登録のうち約 40%が Ph 陽性と推定される。初診時の一次登録の目標症例数は 200 例とし、そのうち 80 例が Ph ALL/MRD2019 プロトコールに、120 例が nonPhALL/MRD2019 プロトコールに二次登録される見込みである。

14. 臨床仮説と登録症例数設定根拠

Ph ALL/MRD2019 プロトコールでは、3 年後に無病で生存していることを成功と定義して、期待成功割合を 70%、閾値成功割合 55%、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.20$ とし正規近似による二項検定に基づいて本研究の必要症例数を計算すると 70 例となる。ここで登録後の脱落率を 10% と見積ると、プロトコールの二次登録目標数は 78 例より多くの症例数が必要となる。

nonPh ALL/MRD2019 プロトコールでは、3 年後に無病で生存していることを成功と定義して、期待成功割合を 70%、閾値成功割合 58%、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.20$ とし正規近似による二項検定に基づいて本研究の必要症例数を計算すると 102 例となる。ここで登録後の脱落率を 10% と見積ると、プロトコールの二次登録目標数は 113 例より多くの症例数が必要となる。以上から一次登録目標症例数を 200 例とした。

15. MRD 検査と関連検査

15.1. 初発骨髄液

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、キメラ遺伝子の mRNA の発現が確認をする。キメラ遺伝子スクリーニング検査は、株式会社エスアールエルに提出し、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学の研究費で実施する。

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、major-BCR-ABL mRNA あるいは minor-BCR-ABL mRNA の発現が確認されない症例は、TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査による MRD 測定構築(TCR/Ig MRD 測定系構築)は、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学の研究費で株式会社エスアールエルで実施する。

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、骨髄穿刺の初回吸引検体 2-3ml を提出する。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。

15.3. nonPh ALL/MRD2019 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、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 MRD を評価する。

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。

全てのポイントの MRD 測定は、株式会社エスアールエルに提出し、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学の研究費で実施する。

15.4. Ph ALL/MRD2019 プロトコール

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、major-BCR-ABL mRNA あるいは minor-BCR-ABL mRNA の発現が確認された症例は、発現キメラ遺伝子の mRNA を real-time PCR により定量測定を実施し MRD を評価する。【P1】【P2】のポイントのキメラ遺伝子 mRNA 定量測定は、株式会社エスアールエルに提出し、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学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。

15.5. 測定後検体保管と二次利用

初発骨髄液のキメラ遺伝子スクリーニング検査、TCR および Ig 遺伝子の症例特異的 PCR 検査に測定系構築後、MRD 測定後の DNA と mRNA は、株式会社エスアールエルで一定期間保管された後、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で検体保管を行うこととする。将来別の臨床研究に二次利用場合は、試験代表者の承認の元、該当する研究倫理指針を遵守する研究計画書を作成し、倫理審査委員会の審議を経て医療機関の長の承認を得て実施する。

16. 研究の登録

jRCT 臨床試験登録(認定臨床研究審査委員会申請・情報公開システムへの登録)

jRCT ID :

登録試験名：成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/MRD2019-

UMIN-CTR 臨床試験登録システム

UMIN 試験 ID : UMIN000037626

登録試験名：成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/ MRD2019-

17. 研究組織

17.1. 研究代表医師

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科病態修復内科 赤司 浩一

17.2. nonPh ALL/MRD2019 プロトコール研究責任者

久留米大学病院 血液・腫瘍内科 長藤 宏司

17.3. Ph ALL/MRD2019 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

17.4. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科内科 宮本 敏浩

17.5. プロトコール作成委員

北海道大学病院 血液内科 杉田 純一

虎の門病院 血液内科	内田 直之
岐阜市民病院 血液内科	笠原 千嗣
富山県立中央病院 内科	奥村 廣和
広島赤十字・原爆病院 血液内科	片山 雄太
岡山大学病院 血液・腫瘍内科	浅田 騰
松山赤十字病院 血液内科	藤崎 智明
愛媛大学医学部附属病院 血液・免疫・感染症内科	谷本 一史
原三信病院 血液内科	青木 孝友
九州大学病院 遺伝子細胞療法部	前田 高宏
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	沼田 晃彦
浜の町病院 血液内科	吉田 周郎
九州医療センター 血液内科	高瀬 謙
JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科	小川 亮介
久留米大学病院 血液・腫瘍内科	森重 聡
大分県立病院 血液内科	宮崎 泰彦
今村総合病院 血液内科	小田原 淳

17.6. 効果安全性評価委員

千早病院 内科	原田 直樹
福岡東医療センター 血液・腫瘍内科	黒岩 三佳

17.7. 統計解析担当責任者

琉球大学医学部 保健学科基礎看護学講座生物統計学分野	
先端医学研究センター生物統計分野	米本 孝二

17.8. 共同研究実施医療機関

斗南病院 血液内科	滋賀医科大学医学部附属病院 無菌治療部
愛育病院 血液病センター	姫路赤十字病院 血液・腫瘍内科
手稲溪仁会病院 血液内科	兵庫医科大学病院 血液内科
北海道大学病院 血液内科	広島市立広島市民病院 血液内科
市立札幌病院 血液内科	広島赤十字・原爆病院 血液内科
北海道がんセンター 血液内科	中国中央病院 血液内科
札幌北楡病院 血液内科	岡山赤十字病院 血液内科
市立函館病院 血液内科	岡山大学病院 血液・腫瘍内科
帯広厚生病院 血液内科	岡山ろうさい病院 内科
北見赤十字病院 内科・総合診療科	岡山医療センター 血液内科
市立旭川病院 血液内科	岡山市立市民病院 血液内科
仙台医療センター 血液内科	徳島大学病院 血液内科
宮城県立がんセンター 血液内科	高知医療センター 血液内科・輸血科
新潟大学医歯学総合病院 高密度無菌治療部	松山赤十字病院 内科
虎の門病院 血液内科	愛媛県立中央病院 血液内科
虎の門病院分院 血液内科	愛媛大学医学部附属病院 血液・免疫・感染症内科
埼玉医科大学総合医療センター 血液内科	四国がんセンター 血液腫瘍内科
愛知医科大学病院 血液内科	原三信病院 血液内科
岐阜大学医学部附属病院 血液・感染症内科	福岡赤十字病院 血液腫瘍内科
岐阜市民病院 血液内科	九州がんセンター 血液内科
住友病院 血液内科	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科
関西医科大学附属病院 血液腫瘍内科	浜の町病院 血液内科
京都第二赤十字病院 血液内科	福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科
京都第一赤十字病院 血液内科	九州医療センター 血液内科
京都大学医学部附属病院 血液内科	北九州市立医療センター 内科
金沢医科大学病院 血液免疫内科	JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科
富山県立中央病院 内科(血液)	産業医科大学病院 血液内科
富山赤十字病院 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

九州大学病院別府病院 内科
宮崎県立宮崎病院 血液科
今村総合病院 血液内科
鹿児島大学病院 血液・膠原病内科

18. 参加申込書

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/MRD2019 -**

ALL/MRD2019 多施設共同臨床試験への参加申込書

ALL/MRD2019 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 (_____ @ _____)