

福岡血液骨髓移植グループ  
Fukuoka Blood & Marrow Transplant Group (FBMTG)

成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール

-ALL/ MRD2014-

多施設共同第Ⅱ相試験概要

研究代表者

Fukuoka Blood & Marrow Transplant Group (FBMTG)代表幹事  
九州大学病院 血液・腫瘍内科 教授 赤司浩一  
e-mail : akashi@med.kyushu-u.ac.jp

研究責任者

nonPh ALL/MRD2014 プロトコール  
久留米大学病院 血液・腫瘍内科 長藤宏司  
e-mail : knagafuji@med.kurume-u.ac.jp

Ph ALL/MRD2014 プロトコール  
九州大学病院別府病院 内科 伊藤能清  
e-mail : qqbx67x9k@jupiter.ocn.ne.jp

研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍内科  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL : 092-642-5229 FAX : 092-642-5315  
宮本敏浩 e-mail : toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp  
加藤光次 e-mail : kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp  
FBMTG 事務局 e-mail : fbmtg@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp (問い合わせ窓口)

2014年4月1日 第2版  
2013年11月12日 第1版

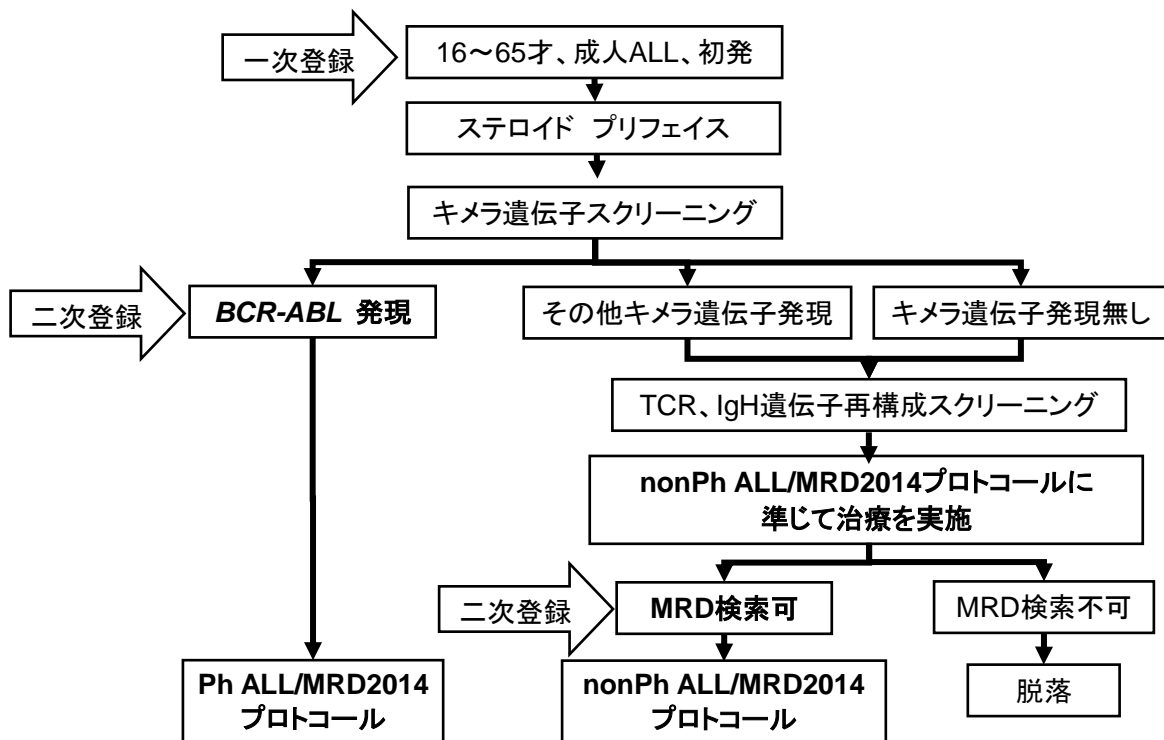
## 1. 目的

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、寛解例の微小残存病変(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、強化療法、維持療法を行う。強化療法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/MRD2014 プロトコール)

Philadelphia 染色体陽性成人急性リンパ性白血病 (Ph ALL) の治療成績は、新規分子標的薬 dasatinib を寛解・強化療法に併用することにより、従来の治療に比べ寛解導入が容易になり、かつ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、予後が改善すると想定する。dasatinib を併用した寛解・寛解後療法の確立を図る。(Ph ALL/MRD2014 プロトコール)

主要評価項目は、3年無病生存率、副次的評価項目は、5年無病生存率、完全寛解率、プロトコール完遂率、および治療関連合併症とする。nonPh ALL/MRD2014 プロトコールと Ph ALL/MRD2014 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 15 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 妊娠あるいは授乳中の症例。
- ⑥ その他、担当医師が不適切と判断した症例。

### 4. 二次登録

- 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/MRD2014 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/MRD2014 プロトコールに移行する。

Ph ALL/MRD2014 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. 心電図検査で QTc 450msec 以下
  2. 胸部レントゲンで胸水を認めない
  3. 治療薬吸収に大きく影響する可能性のある消化管機能障害/消化器疾患がない
- ③ キメラ遺伝子 mRNA 陽性および 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. 目標症例数と登録期間

初診時一次登録目標症例数は 100 例とし、症例登録期間は 6 年間（2014 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）とする。

尚、最終症例の登録から 3 年後と 5 年後に、全症例を対象として転帰情報等について一斉調査を実施する。

### 6. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID : UMIN000012382

登録研究名 : 成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール-ALL/ MRD2014-

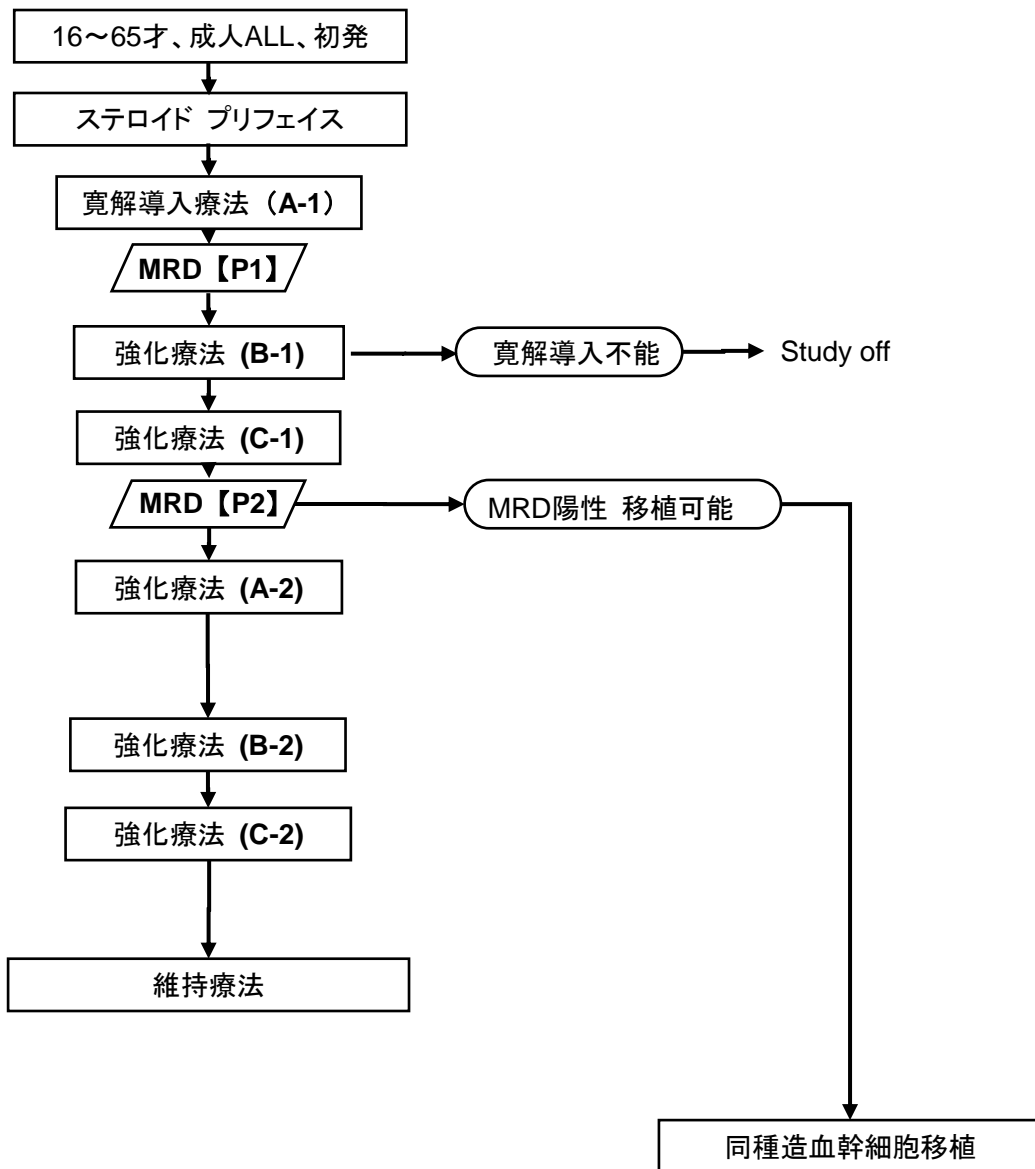
### 7. 附随研究

本研究の nonPh ALL/MRD2014 プロトコールでは、寛解導入療法 (A-1) 終了後、強化療法 (C-1) 終了後に MRD を測定するが、附随研究として、nonPh ALL/MRD2014 プロトコールでの強化療法 (A-2) 終了後、強化療法 (C-2) 終了後、維持療法施行症例は開始後、3,6,12,18,24 ヶ月、造血幹細胞移植施行症例は移植前、移植後 3,6,12,18,24 ヶ月に MRD を測定する。

8. nonPh ALL/MRD2014 プロトコール 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/MRD2014 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。



- ① 寛解導入療法、および強化療法施行中は、寛解導入療法(A-1)終了後【P1】、強化療法(C-1)終了後【P2】、2回 MRD 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。
- ③ 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。

9. nonPh ALL/MRD2014 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 <sup>2</sup> (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。

**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 (シクロホスファミド®):CPM	1000 mg/m <sup>2</sup> 1 hr div		↓													
Daunorubicin (ダウノルビシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓											
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓					↓			↓					↓
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓	
Prednisolone (プレドニゾール®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)		↓	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	↓ ⇨ tapering
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタラビン®):AraC	2000 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m <sup>2</sup> 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

強化療法 (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 <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコボリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div			↓		↓

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

強化療法 (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 <sup>2</sup> 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓					↓			↓					↓	
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓			
Prednisolone (プレドニソ®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)		↓	-----												↓ ⇨tapering	
Filgrastim (ケラン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----									→(give until ANC≥5,000)

#### 強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタラビン®):AraC	2000 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m <sup>2</sup> 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

#### 強化療法 (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 <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロイコボリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓			↓
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m <sup>2</sup> 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	40 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds	
Vincristine (オンコビン®):VCR	1.3 mg/ m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv	x 1 days
L-asparaginase (ロイナゼ®):L-Asp	10000 U/m <sup>2</sup> im	x 1 days
Prednisolone (プレドニソ®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)	x 5 days

#### 維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイケリン®):6-MP	40 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds

**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 (エンドキサン®):CPM	1000 mg/m <sup>2</sup> 1 hr div		↓														
Daunorubicin (タウマイシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オノヒビン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓				↓				↓					↓	
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓			
Prednisolone (プレドニン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)		↓	-----												↓ ⇨tapering	
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----									→(give until ANC≥5,000)

**強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キトサイト®):AraC	2000 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 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

**強化療法 (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 (オノヒビン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div			↓		↓

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

**強化療法 (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	1000 mg/m <sup>2</sup> 1 hr div		↓														
Daunorubicin (タウマイシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オノヒビン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓				↓				↓					↓	
L-asparaginase (ロイターゼ®):L-Asp	3000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div							↓	↓	↓		↓	↓	↓			
Prednisolone (プレドニン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)		↓	-----												↓ ⇨tapering	
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----									→(give until ANC≥5,000)

**強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div	↓	↓		
Cytarabine (キタラビン®):AraC	2000 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1	↓	↓	↓	↓
L-asparaginase (ロイネーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 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

#### 強化療法 (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 (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv	↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div	↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8		↓		↓
L-asparaginase (ロイネーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 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	30 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds	
Vincristine (オンコヒン®):VCR	1.3 mg/ m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv	x 1 days
L-asparaginase (ロイネーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> im	x 1 days
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)	x 5 days

#### 維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイケリン®):6-MP	30 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds



**56 歳以上 65 歳以下**

**寛解導入療法 (A-1)**

		Day	1	2	3	5	7	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	500 mg/m <sup>2</sup> 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オノコヒン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓					↓				↓					↓
L-asparaginase (ロイナセ®):L-Asp	3000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (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

**強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キトサイト®):AraC	1500 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロイナセ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 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

**強化療法 (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 (オノコヒン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓			↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓			↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓	
L-asparaginase (ロイナセ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div			↓		↓	

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

**強化療法 (A-2)**

		Day	1	2	3	5	7	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CPM	500 mg/m <sup>2</sup> 1 hr div		↓														
Daunorubicin (ダウノマイシン®):DNR	50 mg/m <sup>2</sup> 30 min div		↓	↓	↓												
Vincristine (オノコヒン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓					↓				↓					↓
L-asparaginase (ロイナセ®):L-Asp	3000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div								↓	↓	↓		↓	↓	↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (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

**強化療法 (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 <sup>2</sup> 30 min div			↓	↓			
Cytarabine (キタラビン®):AraC	1500 mg/m <sup>2</sup> /3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
L-asparaginase (ロアスパラギナーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 4 hr div							↓
Filgrastim (グレラン®):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

#### 強化療法 (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 (オノコヒン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓			↓
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓			↓
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
L-asparaginase (ロアスパラギナーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> 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	30 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds	
Vincristine (オノコヒン®):VCR	1.3 mg/ m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv	x 1 days
L-asparaginase (ロアスパラギナーゼ®):L-Asp	6000 U/m <sup>2</sup> im	x 1 days
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)	x 5 days

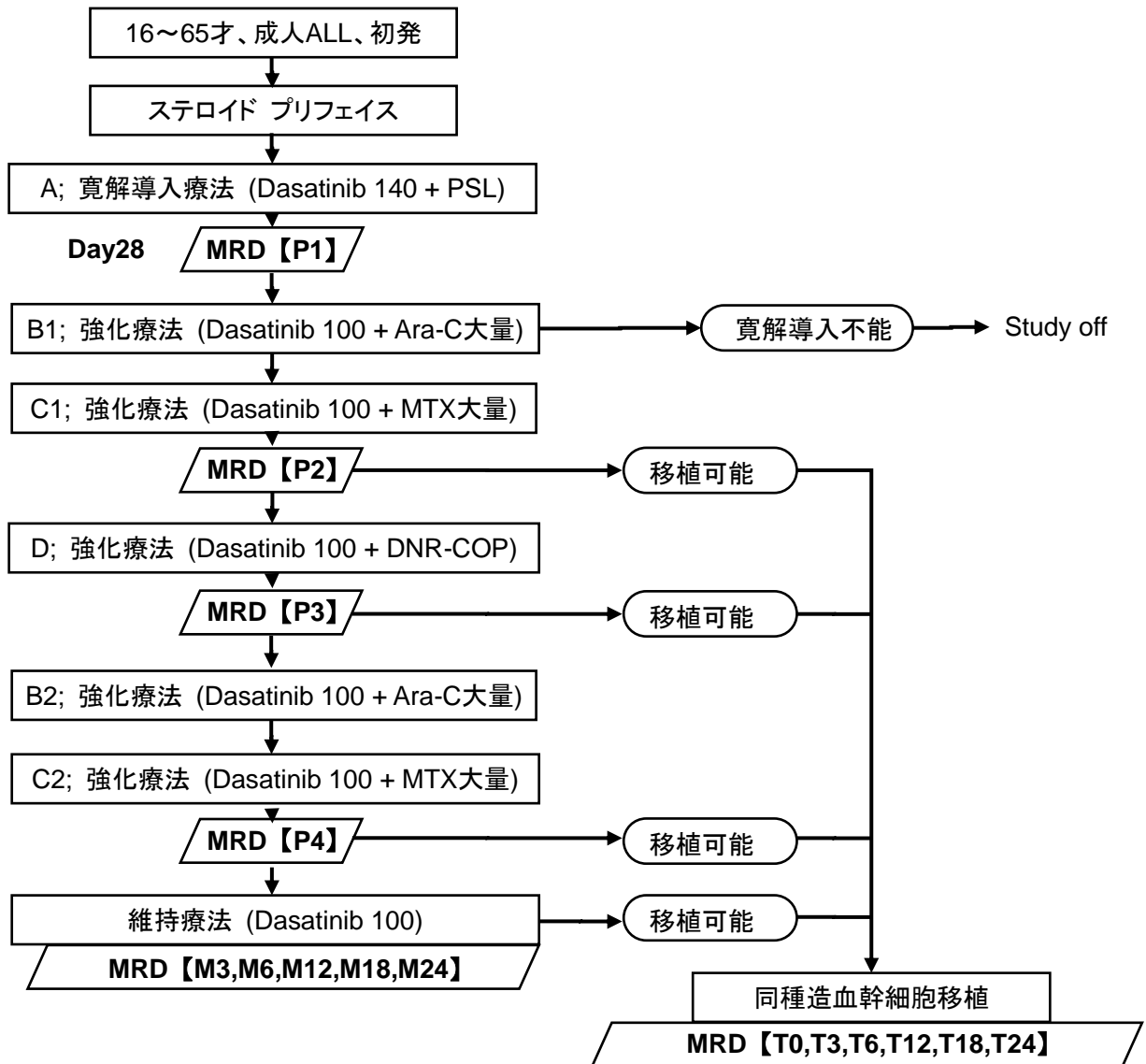
#### 維持療法 (M-2) 10 ヶ月間行う

6-Mercaptopurine (ロイケリン®):6-MP	30 mg/ m <sup>2</sup> /day 1x vds
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	20 mg/ m <sup>2</sup> /week 1x vds

## 10. Ph ALL/MRD2014 プロトコール 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 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/MRD2014 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 Dasatinib 併用寛解導入療法および強化療法施行中は、【P1】を除き、以下の各治療終了後の正常造血が回復したときに MRD を測定する。
  1. 【P1】 A コース開始後 28 日目。(休日などでは±2 日の範囲での変動は許容する。)
  2. 【P2】 C1 終了後、D 開始前。
  3. 【P3】 D 終了後、B2 開始前。
  4. 【P4】 C2 終了後、維持療法開始前。
  5. 【T0】 各治療終了後、移植前処置開始前。
- ② Dasatinib 併用強化療法終了後に dasatinib 維持療法群となったときは、維持療法開始後、3,6,12,18,24 ヶ月【M3,M6,M12,M18,M24】に MRD を測定する。
- ③ 維持療法は Dasatinib 単独療法とする。
- ④ Dasatinib 併用強化療法後に造血幹細胞移植施行群は、移植後 3,6,12,18,24 ヶ月【T3,T6,T12,T18,T24】に MRD を測定する。

11. Ph ALL/MRD2014 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 <sup>2</sup> (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。

16 歳以上 55 歳以下

Dasatinib+PSL 寛解導入療法(A)

		Day	1	7	14	21	28
Prednisolone (プレドニゾール®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)		↓	-----	↓, tapering		
Dasatinib (ダサチニブ®)	140mg qd po		↓	-----	-----	-----	↓

強化療法(B-1) 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 (シタラビン®):AraC	2000mg/m <sup>2</sup> 3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (ダサチニブ®)	100mg qd po		↓	-----	-----	-----	-----	(continue)
Filgrastim (フィグラーチム®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	-----→(give until ANC≥5,000)

強化療法(C-1) 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 (ビクリスチン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
Dasatinib (ダサチニブ®)	100mg qd po		↓	-----	-----	-----

強化療法(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 <sup>2</sup> 30min div		↓		
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CY	1000mg/m <sup>2</sup> 1hr div		↓		
Vincristine (ビクリスチン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾール®):PSL	60mg/m <sup>2</sup> (max 100mg)		↓	----	↓, tapering
Dasatinib (ダサチニブ®)	100mg qd po		↓	-----	-----

強化療法(B-2) 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 (キロサイト®):AraC	2000mg/m <sup>2</sup> 3hr x 1	↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po	↓	------(continue)				
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓ —————→(give until ANC≥5,000)

強化療法(C-2) 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 <sup>2</sup> (max 2 mg) iv	↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	2000 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div	↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8		↓		↓
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po	↓	------(continue)		

維持療法

Dasatinib(スダチニブ®) 100mg qd po

他の治療法を選択する場合以外は、血液学的再発まで継続する。

56 歳以上 65 歳以下

Dasatinib+PSL 寛解導入療法(A)

	Day	1	7	14	21	28
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60 mg/m <sup>2</sup> (max 100 mg)	↓	-----	↓, tapering		
Dasatinib (スダチニブ®)	140mg qd po	↓	-----			↓

強化療法(B-1) 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 (キロサイト®):AraC	1500mg/m <sup>2</sup> 3hr x 1	↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po	↓	------(continue)				
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓ —————→(give until ANC≥5,000)

強化療法(C-1) 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 (オノコピン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po		↓	------(continue)		

強化療法(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 (ダウノマイシン®):DNR	50mg/m <sup>2</sup> 30min div		↓		
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CY	500mg/m <sup>2</sup> 1hr div		↓		
Vincristine (オノコピン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		
Prednisolone (プレドニゾン®):PSL	60mg/m <sup>2</sup> (max 100mg)		↓	---- ↓, tapering	
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po		↓	------(continue)	

強化療法(B-2) 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 (キロサイト®):AraC	1500mg/m <sup>2</sup> 3hr x 1		↓	↓	↓	↓		
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po		↓	------(continue)				
Filgrastim (グラーン®):G-CSF	150µg sc/300µg div						↓	————→(give until ANC≥5,000)

強化療法(C-2) 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 (オノコピン®):VCR	1.3 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg) iv		↓		↓	
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	1500 mg/m <sup>2</sup> 24 hr div		↓		↓	
Leucovorin (ロイコホリン®):CF	15 mg/m <sup>2</sup> iv rescue x 8			↓		↓
Dasatinib (スダチニブ®)	100mg qd po		↓	------(continue)		

維持療法

Dasatinib(スダチニブ®) 100mg qd po

他の治療法を選択する場合以外は、血液学的再発まで継続する。

## 12. 同種造血幹細胞移植の方法

### 移植前治療

移植前治療は、CY/TBI を原則とするが、詳細は参加施設に一任する。

		Day	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI	2 Gy x6		↓↓	↓↓	↓↓				
Cyclophosphamide (エンドキサン®):CY	60 mg/kg 3 hr div					↓	↓		

G-CSF は day5 より好中球生着まで投与を行う。G-CSF 製剤は Filgrastim (グラン®) を保険適応にもとづいて使用する。

### 免疫抑制療法

GVHD 予防は、以下の方法を推奨するが、詳細は参加施設に一任する。

HLA 一致同胞では CyA + sMTX で GVHD 予防を行う。

Cyclosporine (サテイミュ®):CyA	3mg/kg div/day from day -1
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	10 mg/m <sup>2</sup> iv day1, 7mg/m <sup>2</sup> iv day3, day6

HLA 一座不一致血縁ドナー、非血縁移植では、FK506 + sMTX で GVHD 予防を行う

Tacrolimus (プロgraf®) FK506	0.03mg/kg civ from day -1
Methotrexate (メトトレキサート®):MTX	10 mg/m <sup>2</sup> iv day1, 7mg/m <sup>2</sup> iv day3, day6, day 11