

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B154）

評価委員 主担当： 蓮沼
副担当： 掛江 副担当： 平川 技術専門委員： 南

先進医療の名称	小児・AYA 世代の再発および難治性のT細胞性急性リンパ性白血病またはT細胞性リンパ芽球性リンパ腫 StageⅢ/Ⅳに対するイサツキシマブ併用化学療法
申請医療機関	九州大学病院
医療技術の概要	<p>T細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）とT細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）はWHO分類において同一疾患スペクトラムと位置付けられ、同じ治療を用いることが標準となっている。再発・難治性のT-ALLおよびT-LBLに対して、様々な組み合わせの多剤併用化学療法が行われており、近年、ネララビンを含む多剤併用化学療法レジメンが一定の治療効果を示しているものの、長期生存率は40%未満と極めて予後不良である。先行研究では再発・難治性の小児白血病（B-ALL、T-ALL、AML）に対し、イサツキシマブと多剤併用化学療法（ネララビンは含まない）の併用が有効性を示唆し（T-ALLの寛解率45.5%）、安全性も示された。本研究では、先行研究で用いたイサツキシマブ併用化学療法のレジメンに、ネララビンを加えることで有効性の向上が期待される。</p> <p>本研究治療の有効性が示されれば、奏効率向上、予後の改善につながることを期待される。</p> <p>○主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究治療（寛解導入療法＋強化療法）後の奏効割合 <p>奏効の定義：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発および難治（寛解導入不能）症例：CR または CRi/CRu ・難治（MRD陽性）症例を含むT-ALL全例：MRDの陰性化 <p>上記それぞれについて、奏効割合のベイズ事後確率を算出し、研究治療の有効性が既存治療の成績を上回る可能性を推定する。</p> <p>○副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・寛解導入療法後の奏効割合 ・有害事象 <p>○予定症例数：8症例</p> <p>○予定試験期間：jRCT公開後から1年6か月（予定登録期間：12か月）</p>

【実施体制の評価】 評価者： 蓮沼

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>研究計画書の内容について委員からの質問への回答及びそれに伴う修正は適切になされていると考えます。また本疾患の関連学会である日本小児血液・がん学会と計画早期から密に検討されていること、当該医薬品企業とも連携し薬事戦略を立てていること、さらに本疾患の希少性、難治性を鑑み本研究計画の実施は妥当だと判断します。</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>			

【実施体制の評価】 評価者： 南

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>（1） Isatuximab は本疾患に対して、単剤での効果は限定的で、ISAKIDS 試験では他の抗がん剤との併用効果も限定的である。ISAKIDS 試験では CR/CRi 割合の期待値を 80%、閾値を 60%として Isatuximab を本疾患において評価したが、CR/CRi 割合の点推定値は 45.5%で Negative 試験に終わり企業はさらなる開発を断念しているようである。それにもかかわらず本試験を実施するにあたり、Backbone となる化学療法を Nelarabine に変えれば有効性が期待できるという根拠の説明が不足している。Nelarabine の細胞周期停止・Apoptosis 誘導等の作用機序は他の殺細胞性抗がん薬でも同様である。Nelarabine は核酸代謝を阻害するというだけでは理論的根拠として弱く、ISAKIDS 試験の化学療法では示せなかった Isatuxumab による化学療法の増感効果を Nelarabine との併用では期待できる科学的根拠を、本試験の Rationale として説明する必要があると考える。</p> <p>（2） Isatuximab と同様の作用機序を有する Daratumumab を Nelarabine を含む化学療法に追加する意義を検証する第 II/III 相試験が海外で行われ（ようとして）いる。この試験に参加、あるいはこの試験の結果を日本に外挿するような臨床試験の方が意義が大きいのではないか。</p> <p>（3） 本試験は、この治療法を始めて検討する試験であるため、主要目的を「有効性を評価」することではなく「安全性の評価」とすべきである。</p> <p>（4） CD38 に対する抗体薬とはいえ、Isatuximab にも骨髄抑制や発熱性好中球減少など殺細胞性抗がん薬と同様の副作用が知られている。本研究で採用するレジメンは初めての Combination であり、本来なら増量試験のデザインを採用すべきである。Backbone となる併用化学療法の薬剤、用法・用量の根拠およびその安全性のデータを示し、増量試験としない理由を説明する必要がある。</p>			

(5) 最初の3例の安全性を効果安全性委員会で確認し症例を追加するデザインとなっているが、4例目以後でも死亡例等がみられた場合は効果安全性委員会で検討すべきと思われる。

(6) 実施可能性の観点からのみで症例数を決めているようだが、8例で本試験の目的が達成できると見込む根拠を示す必要がある。

(7) 説明文書の「研究の目的」で、ISAKIDSでIsatuximabの追加効果がみられなかったにも関わらず、Nelarabineを含む化学療法で追加効果を期待する根拠、すわなち本試験の意義を説明する必要がある。

(8) 説明文書の「研究の目的」の最後に、「この研究は、・・・治療法の安全性と有効性を評価することを目的」としているが、本試験の位置づけはあくまでも安全性の検討である。有効性を強調しすぎる表現となっている。

(9) 説明文書で、Isatuximabの点滴をゆっくり開始し、副作用がみられない時は徐々に投与速度を速めることを説明しておいた方が良いと思われる。

(10) 説明文書の不利益の説明で、この治療の安全性は全く分かっていないこと、安全性をこの試験で調べている段階であることを、はっきりと説明する必要がある。

(11) 説明文書の副作用の説明で、「これまでに見られていない新しい副作用が生じる可能性」ばかりでなく、既知の副作用が増強する可能性も説明すべきである。

(12) 説明文書の「この研究に参加しない場合の治療法について」で、詳細は「3. あなた（またはあなたのお子さん）の病気と治療について」をご参照ください、とあるが、「3. あなた（またはあなたのお子さん）の病気と治療について」には具体的な治療が説明されていない。実際に行っている治療を簡単に説明しておいた方が良い。

(13) 説明文章の「この研究に関する情報について」で、Isatuximabの副作用などに関する新しい情報は知らせると説明しているが、説明文書で説明している他の薬剤も添付文書の副作用情報が改訂された場合は伝えた方がよくはないか？

(14) 説明文書にStage、CNS-3、バイタルサイン、血算、FCM-MRD、ニューロパチーなど一般の方には難解な用語が多く使用されている（多すぎるので列挙しません）。

(15) 4例目以後の説明文書の「この研究を実施する予定の期間と患者さんの数」で、3名の患者さんに治療を行い、「安全性と有効性を確認し」とあるが、3例のみなので有効性はおろか、安全性すら「確認し」たとは言えない。「おおきな安全性

の懸念はみられませんでした」程度が妥当な説明と思われる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 補償の内容につきましては、別紙「補償の概要」にて丁寧に説明されていることを確認いたしました。			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 現在の研究計画については、そのリスク及びベネフィット等について適切に説明されていることを確認しているが、研究計画自体の科学性及び適切性について議論があることから、説明同意文書は研究計画についての議論を踏まえ、最終的に評価が必要であると考えます。			

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 平川

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験では、「再発および難治（寛解導入不能）症例」集団と、「難治（MRD 陽性）症例を含む T-ALL 全例」集団のそれぞれにおいて 8 例を目標症例数とし、ベイズ流に有効性評価を行うことが計画されている。なお、各集団の定義に基づくと、両集団に含まれる症例も存在することに留意する必要がある。 ベイズ流有効性評価について、その第一種の過誤確率（※設定された有効性判定ルールの下での偽陽性確率）は「再発および難治（寛解導入不能）症例」集団において 19.6%、「難治（MRD 陽性）症例を含む T-ALL 全例」集団において 16.0%であり、一般的な有意水準 5~10%を大きく上回る。第一種の過誤確率を 10%未満にした場合			

の必要症例数は、それぞれ 27 例、12 例であるが、これらの例数を登録するには数年以上必要との見込みから、実施可能性が低いことが説明されている。

いずれの集団においても 8 例という少数例下で有効性に関する統計的評価を行うことは困難であり、第一種の過誤が生じている可能性を否定できない。したがって、有効性評価については「不適」と判断せざるを得ない。

他方で、照会回答（先進医療会議構成員からの指摘事項に対する回答 1）にあるように、（有効性のエビデンスを得ることよりも）「患者さんへの新規治療の早期提供」が優先されるのであれば、本試験を実施することは可能であると判断する。

なお、6～9については専門外の内容となるため評価しておりません。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上述のとおり、「患者さんへの新規治療の早期提供」が優先されるのであれば、本試験を実施することは可能であると判断します。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
予定症例数	8 例		予定試験期間	jRCT 公開日～1年6か月

実施条件：下記コメントを参照のこと。

再発・難治性の T-ALL および T-LBL に対し、様々な組み合わせの多剤併用化学療法が行われており、ネララビンを含む多剤併用化学療法レジメンが一定の治療効果を示しているものの、長期生存率は 40%未満と極めて予後不良とのことである。先行研究ではイサツキシマブと多剤併用化学療法（ネララビンは含まない）の併用が有効性を示唆し（T-ALL の寛解率 45.5%）、安全性も示されたとのことで、本研究では、この先行研究で用いたイサツキシマブ併用化学療法のレジメンに、ネララビンを加えることで有効性の向上が期待されるとしている。

本疾患の関連学会である日本小児血液・がん学会と計画早期から密に検討されていること、当該医薬品企業とも連携し薬事戦略を立てていることから実施体制については問題ないと判断する。

一方、評価委員からは、医療技術の有用性に「不適」、有効性及び安全性の評価で「不適」との判断が出た。今回の計画書の主要評価項目では有効性を見ることになっているが、8 例という少数例下で有効性に関する統計的評価を行うことは困難であり、有効性評価については「不適」と判断せざるを得ない、との判断であった。また本治療の有用性についても専門委員から再考の提案が出ている。

上記評価のもと、総合評価は「不適」としたが、本疾患の希少性、難治性を鑑み研究計画を今一度再考していただくことを期待する。