

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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 Stage III/IV に対するイサツキシマブ併用化学療法

2026 年 2 月 20 日

所属・氏名：九州大学病院 大場 詩子

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 Isatuximab 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 として説明してください。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ISAKIDS 試験の結果、及び Nelarabine 併用による有効性向上への期待に関する科学的根拠について、ご説明いたします。

まず、ISAKIDS 試験における CR/Cri 割合の閾値設定について、小児血液腫瘍の専門家としての立場から見解を述べさせていただきます。本研究の研究実施計画書 54 頁に記載のとおり、公表されている論文からランダム効果メタアナリシスモデルにより統合した、再発または難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)及び T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)における既存治療での奏効割合は 41.5%(95%信頼区間:29.1%–54.0%)です。この既存治療の奏効割合と比較すると、ISAKIDS 試験で設定された閾値 60%及び期待値 80%は、実臨床の現状よりも高く設定されていたと考えられます。したがって、ISAKIDS 試験が統計学的に Negative 試験と判断されたとしても、CR/Cri 割合の点推定値 45.5%は、既存治療の奏効割合 41.5%と比較して、臨床的に意義のある結果であると考えております。さらに、本先進医療では Nelarabine との併用により、後述の理由から CR/Cri 割合の点推定値は 45.5%を上回ると期待できるため、既存治療の奏効割合を上回ることを示す結果を得ることが期待されます。この見解につきましては、ISAKIDS 試験を実施した当該企業の国内部門及びグローバル部門にもお伝えし、一定の理解を得ております。

次に、Nelarabine を Backbone となる化学療法に追加することで有効性向上が期待できることの根拠を説明いたします。Nelarabine はアラビノフラノシルグアニン(ara-G)の前駆体であり T 細胞腫瘍に選択的に取り込まれる特性は、他の殺細胞性化学療法と異なる重要な点であり、T-ALL 及び T-LBL に対する高い抗腫瘍効果の根拠となります。また、Nelarabine およびその活性体である ara-G は中枢神経移行性が良好です。中枢神経系への浸潤リスクが高い T-ALL に対し、Nelarabine を併用することによって、中枢神経再発の抑制という上乘せ効果が期待できます。初発 T-ALL の小児を対象とした第Ⅲ相

ンダム化比較試験 (Dunsmore KP, et al. J Clin Oncol. 2020、先進医療実施届出書参考論文 11)において、Nelarabine 併用化学療法群の 5 年無病生存率は 88.2%±2.4%と、Nelarabine を含まない化学療法群の 82.1%±2.7%よりも有意に高い(p=0.029)ことが報告されています。

以上より、Nelarabine を Backbone となる化学療法に追加することで予後を改善できることが期待されます。

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。今回このような背景がある中で本試験を先進医療として実施する意義を説明してください。

#### 【回答】

Daratumumab の製造企業様には、本疾患に対する薬剤提供や開発をご相談いたしました。合意を得ることができませんでした。海外で予定されている第 II / III 相試験も医師主導臨床研究であり、必ずしも FDA 承認を目指した試験ではないと理解しております。従って、日本における Daratumumab の適応拡大に向けた明確なロードマップは描けませんでした。

一方、Isatuximab につきましては、当該企業様から、薬剤提供に加え、本先進医療の結果に基づき、T-ALL 及び T-LBL への適応拡大をご検討いただける合意を得ております。

このため、本先進医療が抗 CD38 抗体の薬事承認に向けた最善の道筋であると考えております。

3. 本試験は、先進医療として実施するために主要評価項目を「有効性評価」としているが、本治療法を初めて検討する試験であるため、「安全性評価」が主要評価項目であるべきである。評価項目のさらなる充実を求めるがいかかか。

#### 【回答】

ありがとうございます。本治療法が初めて検討されることを鑑み、安全性の評価を適切かつ網羅的に実施することの重要性を改めて認識いたしました。そのため、評価項目を以下のとおり充実させ、研究計画書及び先進医療実施届出書等を修正いたしました。

・主要評価項目への安全性評価の追加: 現行の計画である有効性評価に加え、「研究治療との因果関係が否定できない有害事象の発現割合」を追加いたします。これにより、本治療法の安全性プロファイルを、有効性と並ぶ最も重要な評価指標として位置づけます。

・副次評価項目における安全性評価指標の具体化: 副次評価項目における安全性評価の指標として、「有害事象(研究治療との因果関係を問わない)の発現割合」「研究治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合」と設定いたします。

以上の変更により、安全性について客観的な評価を実施いたします。

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してください。

#### 【回答】

ご指摘のとおり、Isatuximab と Backbone となる化学療法の併用レジメンが初めての Combination であることから、安全性の検討が極めて重要であると認識しております。本試験を増量試験としなかった理由につきまして、以下に説明させていただきます。

まず、Isatuximab 単剤の安全性プロファイルについてご説明いたします。Isatuximab 単剤の第 I 相試験において 0.0001mg/kg から 20mg/kg までの用量で増量試験を実施したところ、用量依存性の毒性増加は認められず、最大耐用量 (MTD) には達しませんでした。(Martin, et al. Blood Cancer J. 2019、先進医療実施届出書の参考論文に追加いたしました。) さらに、母集団薬物動態 (PPK) 解析においても Isatuximab の曝露量 (Cmax) と有害事象の発現割合に明確な関連は認められませんでした。(Isatuximab 審査報告書、令和 7 年 1 月 9 日、独立行政法人医療機器総合機構) これらのデータは、Isatuximab の毒性が用量依存的ではないことを強く示唆しております。

次に、Backbone となる併用化学療法の薬剤、用法・用量の根拠、及び安全性データについて説明いたします。本試験で用いる併用化学療法は、ISAKIDS 試験で採用されたレジメンに Nelarabine を追加したものです。ISAKIDS 試験で用いられた併用化学療法は、再発 T-ALL に対して国際的に広く使用され、薬剤の種類、用法・用量が確立しているレジメンであり (Eckert C, et al. Eur J Cancer. 2021、先進医療実施届出書参考論文 3)、一般診療においてもその安全性は許容できることが実績として示されています。

追加する Nelarabine の用法・用量は、国際的にも我が国においても再発 T-ALL 及び T-LBL の小児に対して用いられる NECTAR 療法 (Nelarabine、Etoposide、Cyclophosphamide の併用) (Witlock et al, Pediatr Blood Cancer, 2022、先進医療実施届出書の参考論文 5)、及び、我が国で実施した T-ALL に対する第 II 相試験 (T-11 試験) (Sato et al, Lancet Haematol, 2023、先進医療実施届出書の参考論文に追加いたしました。) において寛解導入療法及び早期強化療法不応例に対して用いられる多剤併用化学療法 (Nelarabine、Dexamethasone、Daunorubicin、Vincristine、Vindesine、L- asparaginase、Methotrexate、Cyclophosphamide、Etoposide、Cytarabine、Ifosfamide、髄注 (Methotrexate、Cytarabine、Prednisolone) の併用) と同一としております。NECTAR 療法試験では、Nelarabine と Cyclophosphamide の増量試験が行われ、用量制限毒性 (DLT) を評価可能な 21 例中、3 例で DLT が認められました。その全てが末梢神経障害であり、主に Nelarabine に関連するものと考えられています。Grade3 以上の末梢感覚神経障害、末梢運動神経障害の発生頻度はそれぞれ 9% であり Nelarabine 単剤での発生頻度と同程度であったと報告されています。神経毒性以外の主な有害事象として、発熱性好中球減少症、食欲不振、嘔吐、などが報告されましたが、これらは許容範囲内であったと報告されています。両薬剤とも設定された最大用量である Nelarabine 650mg/m<sup>2</sup>、Cyclophosphamide 400mg/m<sup>2</sup> が第 II 相試験推奨用量に決定されております。また、T-11 試験においては、上記多剤併用療法群において、Grade3 以上の主な有害事象として、発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎などがあり、Grade3 以上の末梢感覚神経障害、末梢運動神経障害の発生頻度はそれぞれ 6% と 9% であったと報告されており、毒性は許容可能と判断されています。本試験で Backbone となる併用化学療法は、特に T-11 試験の使用薬剤と類似しております。さらに、本試験では Nelarabine の主要な毒性である神経毒性リスクを最小化す

るため、Nelarabine と、Vincristine、Methotrexate、および Methotrexate 髄注の投与間隔をこれまでの臨床試験(COG AALL0434、JCCG ALL-T11 など)のスケジュールを参考に十分に確保しました。

以上より、Backbone となる併用化学療法は許容可能な安全性プロファイルを有しており、Isatuximab の毒性は用量依存性ではないことが示されているため、本試験において増量試験は実施しないことを判断いたしました。安全性を慎重に評価しながら、本試験を実施いたします。

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。そのような体制となっていることがわかるように記載してください。

【回答】

おっしゃるとおり、全症例において安全性に重大な問題が認められた場合には効果安全性評価委員会に速やかに審議を依頼する体制を整えております。この体制は、研究計画書 61 頁「12. 安全性評価委員会 12.2.随時評価」の項目に記載しております。本体制が明確に伝わるよう、研究計画書 7 頁「4.1. デザイン概要」の項目にも明記いたしました。

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、安全性(および既存治療の有効性)の観点から 8 例で本試験の目的が達成できると見込む根拠を研究計画書に記載してください。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。根拠について、以下の内容を研究計画書 53 頁「10.1. 予定症例数とその設定根拠」に記載いたしました。

まず安全性について、Isatuximab の重大な副作用として、Infusion reaction、好中球減少症、感染症が報告されており、それぞれの発現割合は 35.4%、21.3%、35.4%です(Isatuximab 添付文書)。また ISAKIDS 試験でも Infusion reaction、好中球減少症はそれぞれ 43.3%に発現したと報告されています。8 例で検出可能な有害事象の頻度は下記のとおりです。

真の発現頻度	少なくとも 1 例で観察される確率
30%	94%
25%	90%
20%	83%
15%	72%

発現割合についてのこれらの状況を踏まえると、特に注意すべき有害事象に関しては 8 例で実施した場合には検出できる可能性は非常に高いため、十分な安全性評価は可能と考えられます。

有効性の観点からは、既存治療の有効性に関する既報をもとに、試験治療が既存治療に勝る可能性が 85%を超えることを(ベイズ流の統計的方法に基づいて)有効性判断の基準として設定しており、この基準は 8 例中 5 例が奏効した場合には達成されます。

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、すなわち本試験の意義を説明してください。

【回答】

説明文書 6 頁「4.研究の目的」の項目に、ISAKID 試験の治療レジメンに Nelarabine を加えることで追加効果を期待する根拠、及び、安全性についての説明を追記しました。

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、本試験の目的は有効性よりもまずは安全性を評価することである。有効性を強調しすぎる表現となっているため、安全性についての検討についても慎重に記載いただきたい。

【回答】

照会 7 で回答いたしましたとおり、説明文書 6 頁「4.研究の目的」の項目に、ISAKID 試験の治療レジメンに Nelarabine を加えることで追加効果を期待する根拠、及び、安全性についての説明を追記しました。

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。適切な表現に修正いただきたい。

【回答】

ご助言ありがとうございます。説明文書 12 頁及び 16 頁「5.研究の方法」の項目に Isatuximab の投与方法の説明を追加しました。

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、明確に説明する必要があると考える。適切に修正いただきたい。

【回答】

説明文書 19 頁「7.予測される効果と、起こるかもしれない副作用および不利益について」の項目に、本試験の治療法はこれまで行われたことがなく、安全性についてわかっていないこと、そのため慎重に安全性を確認しながら治療を行い、安全性を評価することを明記しました。

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。適切に修正いただきたい。

【回答】

説明文書 19 頁「7.予測される効果と、起こるかもしれない副作用および不利益について」の項目に、薬剤と組み合わせることで、それぞれの薬剤の既知の副作用が増強する可能性があることを明記しました。

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。適切に修正いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書 3 頁「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」の項目に、実際に行っている治療法の例を記載しました。

13. 説明文章の「この研究に関する情報について」で、Isatuzimab 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良いと考える。適切に修正いただきたい。

【回答】

説明文書 28 頁「11.この研究に関する情報について」の項目に、Isatuximab だけでなく、本試験で用いる全ての薬剤、ならびに、本試験の治療法に類似する組み合わせの治療法に関して新しい情報を入手した場合にはお伝えするように修正いたしました。

14. 多すぎるのですべては列挙しないが、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。説明文書全体を通じて研究対象者である患者にもわかるように適切に修正いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書全体を見直し、専門用語を一般の方にわかりやすい表現に修正いたしました。

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」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。適切な表現に修正いただきたい。

【回答】

4 例目以降の説明文書の 16 頁「6.この研究を実施する予定の期間と患者さんの数」の項目について、ご指摘のとおり、適切な表現に修正しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名: 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 Stage III/IV に対するイサツキシマブ併用化学療法

2026 年 2 月 20 日

所属・氏名: 九州大学病院 大場 詩子

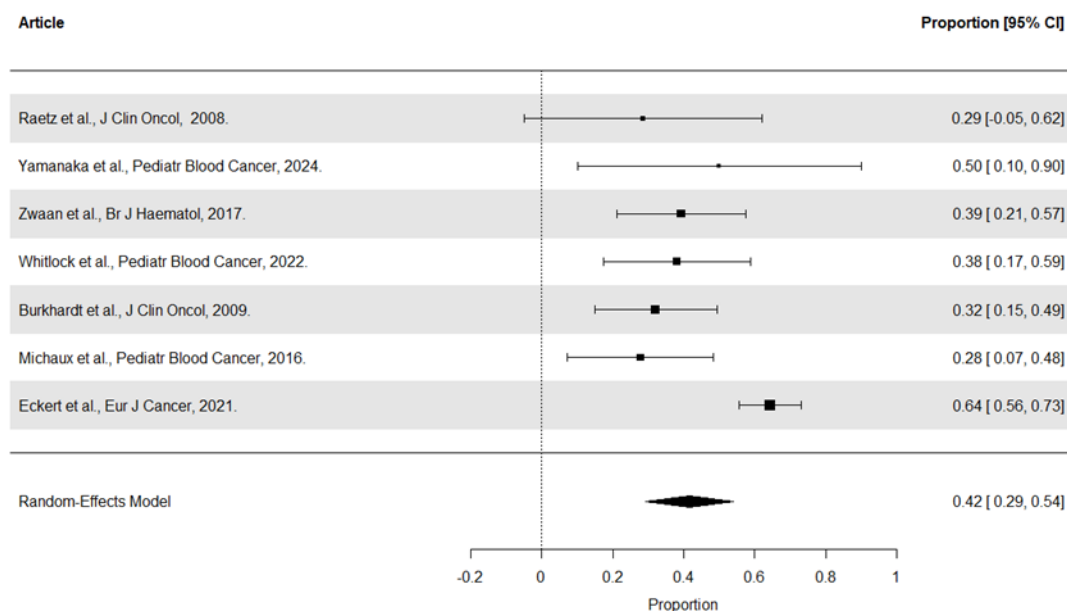
1. 先進医療会議構成員からの照会事項に対する回答 3 を踏まえて、試験実施計画書に、すべての主要評価項目及び副次的評価項目における期待・閾値奏効率とその設定根拠、事前分布とその設定根拠、ベイズ流デザインに基づく有効性評価の判断基準、及び当該有効性評価基準で判断する場合の第一種の過誤確率を記載してください。

【回答】

ご指摘をいただいた通り、以下の内容を研究計画書 55 頁「10.4.解析項目及び内容」の項目に追記いたしました。

・主要評価項目(1): 再発および難治(寛解導入不能)症例における奏効割合

公表されている文献<sup>5,7,9,11,27-29</sup>の奏効割合に関してランダム効果メタアナリシスモデルにより統合した結果、奏効割合は 41.5%(95%信頼区間: 29.1% - 54.0%)と推定された(下図)。これを踏まえ、既存治療の奏効割合の事前分布は平均が 0.415、2.5%点<sup>g</sup>が 0.291、97.5%点<sup>g</sup>が 0.540 であるベータ分布 Beta(24.5,34.5)とする。



研究治療の有効性を判断する基準として、8 例中 5 例が奏効することと設定する。この設定根拠は、8 例中 5 例が奏効した場合、研究治療の奏効割合が既存治療のそれを上回る事後確率は 86.6%となるためである。当該事後確率が 85%を上回することは、限られた症例数における探索的臨床研究として、有効

性を判断する上で妥当かつ十分な根拠を示すものとする。この判断基準のもとで仮想的な試験を 10000 回反復する数値シミュレーションを行った結果、試験治療と既存治療の奏効割合に差がないにもかかわらず有効と判断する確率は 19.6%となる。また、試験治療の真の奏効割合が 60%、65%、70%である場合に有効と判断できる確率はそれぞれ 59.7%、70.2%、81.0%となる。

・主要評価項目(2):難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例における奏効割合  
公表されている文献<sup>5</sup>における奏効割合は 28.3%(95%信頼区間:17.3% - 42.5%)であった。これを踏まえ、既存治療の事前分布は平均が 0.283、2.5%点が 0.173、97.5%点が 0.425 であるベータ分布 Beta(13.4,34.0)とする。

再発および難治(寛解導入不能)症例における奏効割合と同様に、事後確率が 85%を上回る場合に有効と判断する。8 例中 4 例が奏効した場合事後確率は 90.4%となるため、4 例以上が奏効すればこの基準が満たされる。この判断基準のもとで仮想的な試験を 10000 回反復する数値シミュレーションを行った結果、試験治療と既存治療の奏効割合に差がないにもかかわらず有効と判断する確率は 16.0%となる。また、試験治療の真の奏効割合が 50%、55%、60%である場合に有効と判断できる確率はそれぞれ 64.0%、74.4%、82.9%となる。

・寛解導入療法終了後の奏効割合

本試験治療は寛解導入療法および強化療法から構成されるが、寛解導入療法単体でも寛解する可能性が考えられることから、寛解導入療法終了後の奏効割合を副次評価項目として設定した。主要評価項目の解析において比較対照としている既存治療は必ずしも試験治療における寛解導入療法・強化療法の骨格ではなく、一般的な化学療法レジメンのエビデンスを統合したものであるため、寛解導入療法単体の比較対照としても妥当なものと考えられる。したがって、既存治療の奏効割合に関する事前分布および有効性判断基準は主要評価項目と同じものを用いることとする。

以上

### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：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 Stage III/IV に対するイサツキシマブ併用化学療法

2026 年 2 月 27 日

所属・氏名：九州大学病院 大場 詩子

1. 指摘事項1の回答は Nelarabine を Backbone とする化学療法の根拠にはなりますが、これに単剤としての効果が限定的な Isatuximab を上乗せする根拠とはなりにくいように考えます。本試験の Rationale をご説明ください。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の Rationale について、ISAKIDS 試験の結果も踏まえ、本試験で Nelarabine を含む化学療法に Isatuximab を併用する意義をご説明いたします。

本試験は、再発・難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)および T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)に対して、T 細胞性腫瘍に対して高い活性を有する Nelarabine-containing chemotherapy を Backbone とし、これに抗 CD38 抗体 Isatuximab を追加することで、既存治療を上回る治療効果を得ることを目的としています。

ISAKIDS 試験では、Isatuximab を既存の多剤併用化学療法に追加する形で評価されましたが、期待された治療効果には至りませんでした。しかしながら、この結果は、抗 CD38 抗体戦略そのものの有効性を完全に否定するものではなく、特に再発・難治性 T-ALL/T-LBL という極めて難治性の疾患においては、どのような Backbone 治療と組み合わせるかが重要であると考えられます。具体的には、T 細胞性腫瘍に対して十分に最適化された Backbone 治療が必要と考えております。

本試験では、Backbone として Nelarabine を含む治療を採用しています。Nelarabine はプリンヌクレオシドアナログであり、T 細胞系腫瘍に対して選択的な抗腫瘍活性を有することが知られており、再発・難治性 T-ALL/T-LBL において臨床の有効性が確立されています。すなわち、本試験は、T 細胞性腫瘍に対して最も活性の高い薬剤群の一つである Nelarabine-containing regimen を治療の基盤としたうえで、さらに化学療法とは異なる作用機序を有する抗 CD38 抗体を追加する治療戦略です。

Isatuximab は、CD38 を発現する腫瘍細胞に対して、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、補体依存性細胞傷害(CDC)など、化学療法とは異なる免疫学的機序を介して抗腫瘍効果を発揮します。再発・難治性 T-ALL/T-LBL では、化学療法感受性を有する腫瘍細胞が治療初期に減少した後も、化学療法抵抗性を有する細胞や微小残存病変(minimal residual disease: MRD)が残存し、再発の原因となることが知られています。このため、これらの残存細胞に対して、化学療法とは異なる作用機序による追加的制御が重要です。T-ALL 白血病細胞の 90%以上が CD38 陽性であり、化学療法後も発現強度が維持されていることが報告されていることから、化学療法後に CD38 陽性残存細胞に対して Isatuximab による免疫学的排除を加えることには合理性があると考えられます。

実際に、血液腫瘍領域では、抗体療法は単剤よりも化学療法との併用によって治療効果が向上することが広く示されています。例えば、抗 CD20 抗体 Rituximab は CHOP 療法との併用によりびまん性大

細胞型 B 細胞リンパ腫の予後を改善し、現在の標準治療となっています。また、抗 CD38 抗体である Isatuximab や Daratumumab も、多発性骨髄腫において多剤併用療法との併用により奏効率および生存率の改善が示されています。これらはいずれも、化学療法による直接的細胞傷害と、抗体療法による免疫学的機序を組み合わせることで、単剤では得られない抗腫瘍効果が得られることを示しています。

さらに、本試験では強化療法においても Nelarabine を組み込んでいます。これは、治療後半に残存する化学療法抵抗性クローンや MRD に対して、他剤とは異なる作用機序を持つ Nelarabine および Isatuximab を用いて多面的な抗腫瘍効果を維持することを目的とした設計です。

なお、Isatuximab は CD38 を標的とするモノクローナル抗体であり、target-mediated drug disposition (TMDD)を示すことが報告されています。多発性骨髄腫における population PK 解析では、腫瘍量減少に伴い Isatuximab のクリアランスが低下することが示されており、標的抗原量や腫瘍量が薬物動態に影響し得る可能性が示唆されています。したがって、本試験において T 細胞性腫瘍に高い活性を有する Nelarabine-containing regimen を Backbone として採用したことは、抗体療法をより合理的な病勢条件下で併用する観点からも妥当な設計であると考えています。

以上より、本試験は、

- ① 再発・難治性 T-ALL/T-LBL に対して高い活性を有する Nelarabine-containing regimen を基盤とし、
  - ② 化学療法とは異なる免疫学的作用機序を有する抗 CD38 抗体 Isatuximab を追加し、
  - ③ 化学療法抵抗性クローンおよび MRD に対して多面的な抗腫瘍効果を期待する、
- という合理的な治療戦略に基づくものであり、再発・難治性 T-ALL/T-LBL に対する新たな治療選択肢となり得ると考えます。

2. 指摘事項4の回答に関して、T-11 試験と類似した Regimen を Backbone として採用し、T-11 では「Grade 3 以上の主な有害事象として、発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎などが」あるとの説明です。一方、Isatuximab の重大な副作用としても骨髄抑制がリストされています。今回は T-11 レジメンに「類似した」レジメンを用いるとのことですが、これに Isatuximab を併用しても one dose の試験で安全性が担保されると見込まれる根拠をご説明ください。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験が Isatuximab を含む初めての 3 剤構成、すなわち Isatuximab、Nelarabine、ALLR3 類似レジメンの併用であることから、安全性、とくに骨髄抑制および感染症リスクについて慎重な検討が必要である点は十分に認識しております。その上で、本試験を増量試験ではなく one dose の試験とした理由、および本試験治療が安全に実施可能と考える根拠についてご説明いたします。

#### 1. Isatuximab の薬理特性

ご指摘の通り、Isatuximab の重大な副作用として骨髄抑制が報告されています。しかし、Isatuximab の骨髄抑制は、殺細胞性抗がん薬とは異なる機序によるものであり、用量依存性ではありません。実際に Isatuximab の添付文書上も、血液毒性に対しては、血球回復までの投与延期、G-CSF 等の支持療法、感染症に対する適切な予防・治療を行うことを基本的な管理方針とし、投与量の減量は推奨しないことが明記されています(米国 FDA 添付文書、欧州 EMA Product information)。このため、Isatuximab

は、段階的な用量探索によって安全用量を決定する薬剤というより、既定用量で投与し、血液毒性が出現した場合には投与延期・支持療法により管理する薬剤と位置づけられます。

## 2. Backbone となる化学療法と Isatuximab の併用による毒性管理

本試験で Backbone として用いる化学療法は、既に小児再発 ALL/T-ALL 領域で使用経験のある ALLR3 レジメンおよび T-11 試験の治療要素を基盤としており、このレジメンで発生する骨髄抑制は、標準的支持療法のもとで許容可能と判断されています。一方で、Backbone となる化学療法と Isatuximab の併用により、それぞれの既知の副作用である骨髄抑制が重複し、頻度や重症度が、単独療法よりも高くなる可能性があります。

Isatuximab は、前述のとおり有害事象の発生が用量非依存性であることから、本試験の安全性評価の本質は、各薬剤の用量漸増による最大耐用量の探索ではなく、併用により生じる骨髄抑制が、休薬や支持療法により可逆的に回復しながら治療実施が可能であることを確認する点にあります。

具体的には、以下の安全性管理を行います。

第一に、次コース開始基準として、好中球数 500/ $\mu$ L 以上、かつ血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を設定し、十分な造血回復を確認したうえで治療を継続します。基準を満たさない場合には治療を延期し、血球回復を待ってから次治療に進みます。

第二に、発熱性好中球減少症、感染症、粘膜障害、その他の有害事象により研究薬投与が臨床的に不適切と判断される場合には、研究治療の休薬を許容します。14 日間を超える休薬を要する場合には、統括管理者へ照会し、個々の症例における治療継続の可否を慎重に判断するとともに、必要に応じて効果安全性評価委員会で審議します。

第三に、G-CSF、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、輸血等の支持療法を、各施設の標準診療およびプロトコール規定に基づいて適切に実施します。特に、Isatuximab 併用により感染症リスクが上昇し得ることを踏まえ、発熱性好中球減少症および重症感染症については重点的にモニタリングします。

第四に、重篤な感染症、遷延する骨髄抑制、重篤な神経毒性、または研究治療継続が不適切と判断される有害事象が生じた場合には、研究治療を中止し、効果安全性評価委員会に報告・審議を依頼します。

以上のように、本試験では、Isatuximab の増量試験ではなく、既に臨床使用されている用量の Isatuximab を、既存の小児再発 T-ALL/T-LBL 治療を基盤とした Backbone に追加した際の安全性と有効性を、厳格な休薬・延期・中止基準および支持療法のもとで評価する試験として設計しています。ご指摘のとおり、三者併用により骨髄抑制や感染症の頻度が増加する可能性はありますが、そのリスクは本試験において予測可能かつ重点的に管理すべきリスクとして明確に位置づけており、治療開始基準、次コース開始基準、休薬規定、中止基準、効果安全性評価委員会による監視体制を設けることで、安全性を慎重に確認しながら実施する計画です。このため、本試験においては段階的用量漸増による安全域探索よりも、既定用量での併用成立性および安全性評価を優先する設計が科学的に妥当であると考えます。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：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

2026 年 2 月 27 日

所属・氏名：九州大学病院 大場 詩子

1. 本試験では、FAS として全 8 例の登録を予定されているものと考えますが、「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 例登録する予定であるのか、説明してください。  
また、研究計画書に記載されているとおり、いずれの集団においても 8 例で統計的評価を行う場合、「再発および難治(寛解導入不能)症例」と、「難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例」の包含関係を明確にした上で、  
各集団における FAS を明確に定義し、さらに集団ごとに 8 例を登録する旨を研究計画書に明記してください。

### 【回答】

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 例を対象として評価を行う予定です。各集団の構成は以下の通りです。

- 再発および難治(寛解導入不能)症例は、以下の症例を指す。
  - T-ALL のうち、再発症例:(1)
  - T-ALL のうち、初回治療後に血液学的非寛解となった症例:(2)
  - T-LBL の全症例:(3)
- 難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例は、以下の症例を指す。
  - T-ALL のうち、再発症例:(1)
  - T-ALL のうち、初回治療後に血液学的非寛解となった症例:(2)
  - T-ALL のうち、初回治療後に血液学的寛解したが MRD 陽性となった症例:(4)

したがって両集団は完全な包含関係にはなく、(1)(2)は両集団に含まれる一方、(3)は前者に、(4)は後者にのみ含まれます。

ご指摘に従い、それぞれの集団に対して FAS を定義するとともに(ただし、FAS の定義自体は両集団で同じ内容といたします)、集団ごとに 8 例を登録することを目標登録症例数に明記いたします。

2. 「再発および難治(寛解導入不能)症例」、及び「難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例」における主要評価項目の統計的評価に関して、  
第一種の過誤確率が 10%未満になる症例数を算出し、当該症例数に変更することを検討してください。

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。それぞれの集団における主要評価項目について、試験治療が既存治療に優越する事後確率が 85%を超えることを成功基準とした場合の第一種の過誤確率を、仮想的な試験を 10000 回反復する数値シミュレーションにより計算しました。その結果、第一種の過誤確率を 10%未満に抑えるためには、「再発および難治(寛解導入不能)症例」の評価においては少なくとも 27 例、「難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例」の評価においては少なくとも 12 例が必要と見積もられました。

症例数の変更については慎重に検討いたしました。本試験が対象とする小児・AYA 世代における再発または難治性の T-ALL の年間発生数は 10 例程度、再発または難治性の T-LBL の年間発生数は 5 例程度と極めて稀な疾患であり、前述の症例数を登録するためには数年以上の期間を要します。本先進医療の目的は、再発または難治性の T-ALL、T-LBL に対する安全性と有効性を改めて評価し、Isatuximab の適応拡大に向けた治験実施につなげることです。したがって、本試験の目的と希少疾患という特性を鑑み、本試験は 8 例で実施する計画といたしました。

その場合に第一種の過誤確率が 19.6%(再発および難治(寛解導入不能)症例)、16.0%(難治(MRD 陽性)症例を含む T-ALL 全例)となることに十分留意し、本試験で有効性を示唆する結果が得られた場合にも、第一種の過誤確率が高いことに起因する偽陽性のリスクを考慮し、結果の解釈は慎重に行います。そして、その後の開発段階でエビデンスを構築していく方針です。

以上