

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 小児急性リンパ性白血病に対するブリナツモマブの初回治療への適応拡大を目指した医師主導治験のプロトコル作成

(英語) Protocol production for blinatumomab usage as front line treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 加藤元博

(英語) Motohiro Kato

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター・診療部長

(英語) Head, Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

II 研究開発の概要

<和文>

本研究は、急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績の向上を目的とし、再発・難治 ALL に承認されている免疫療法薬剤であるブリナツモマブ（抗 CD3-CD19 二重抗体）の適応を拡大し、初発の ALL 患者に対し広く保険適用とするための医師主導治験に向けて取り組むものである。小児 ALL の治療成績は向上しているものの、化学療法の強化は限界に達し、その一方で強力な多剤併用化学療法に起因する晩期合併症の回避も必要である。強化療法にてブリナツモマブを用いることで安全に再発の低下をもたらすことができ、相反するこれらの課題を同時に解決できると考えた。

医師主導治験のコンセプトを確定させるべく、現在の国内での初発 ALL に対する標準治療を確認したのちに、国外の臨床試験グループが実施している初発 ALL に対する臨床試験の戦略を踏まえ、ALL の治療開発戦略におけるブリナツモマブの位置づけについて議論を行った。

これらの情報をもとに、医師主導治験のプロトコル作成に向け、研究開発代表者・分担者（生物統計家を含む）を中心に、日本小児がん研究グループ（JCCG）の ALL 小委員会委員も招聘し、研究開発実施期間中（令和2年4月1日～令和3年3月31日）に計10回の Web 会議を実施し、最適な治験デザインや症例数設計の試算に基づく実行可能性、必要資金の見積もりなどについて議論を重ねた。

事前に実施した PMDA の RS 総合相談にて事前面談を勧められたところから、2020年7月28日に研究開発代表者・分担者らの出席のもと PMDA 事前面談を行った。主要エンドポイント（3年無イベント生存

率を想定) の臨床的意義や、急性リンパ性白血病の国内外の治療開発戦略の全体図を提示したうえで、医師主導治験で計画している試験デザインについて、対面助言での質問事項について整理するための議論を行った。事前面談の結果を踏まえ、適用拡大に向け、より適切な試験デザインの再検討が必要と判断し、ARO として名古屋医療センター臨床研究支援部の支援を得つつ、製薬会社の担当者とも議論を重ね、対象とするリスク群を絞った治験デザインを選択肢として考えた。リスク群の選定や適切な治療骨格については、参加予定の施設の医師からも意見をヒアリングした。これらの検討の結果を踏まえて 2020 年 12 月 10 日に実施した事前面談では、あらためて本研究の目指すブリナツモマブの適用拡大の意義が高いことを確認した。そのうえで論点の整理を行い、治験実施に向けた手順としては対面助言が妥当であろうとの結論になった。

並行して、医師主導治験の研究計画書・CRF の準備を進めている。さらに、対面助言にむけた資料を作成し、製薬会社との調整のもと臨床データパッケージの議論を重ねている。2021 年度以降の治験開始に向け、確実な進捗が得られている。

<英文>

This study aims to expand indication of blinatumomab, which has been approved only for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL), for treatment of front line ALL in children. Blinatumomab is a bi-specific antibody for CD3 and CD19, which is expected to contribute to improve outcomes of pediatric ALL. To formulate a concept of investigator-initiated study, based on information of standard therapy for ALL including ongoing clinical trials of international study groups, we discussed the role of blinatumomab on development strategy of pediatric ALL. A total of ten times meeting had been held to make a protocol of the study, focusing on the optimal design, statistical issues, and required budget. As recommended by RS consult, we applied pre-interview of PMDA at 28th July, and discussed what to be discussed in the consultation meeting. Based on the results of the pre-interview, we changed targeted risk group in the study, and we further discussed optimal design. After the second pre-interview at 10th Dec, we are ready to proceed consultation meeting of PMDA. We also prepare protocol and case report form of the study.