

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：成人 T 細胞性白血病／リンパ腫（ATLL）に対する NY-ESO-1+AS15ASCI のモガムリズマブ併用での安全性と有効性探索のための医師主導治験（第 I / II 相）
2. 研究開発代表者： 金倉 譲（大阪大学）
3. 研究開発の成果

本研究は、難治性で予後不良な ATLL に対して NY-ESO-1+ AS15ASCI のワクチン療法とモガムリズマブによる抗体療法を併用した新規がん免疫療法の開発を目的とするものである。医師主導治験を実施するために、初年度申請時、既に PMDA との対面助言を終了していたが、金倉班班員によるプロトコル委員会においてプロトコルの変更を行い、また、新たに統計解析責任者として生物統計専門家東京大学生物統計学大庭幸治教授を班員に迎え、プロトコルの助言を得た。変更プロトコルにて再度 PMDA との相談を実施した。

一方、医師主導治験の準備においては、CRO の選定・契約を行い、事務局業務・モニタリング・文書の作成・薬剤の管理など実施体制を整備し、治験の標準業務手順書を作成した。申請当初、医師主導治験の代表実施機関は大阪大学医学部附属病院とし、分担施設は名古屋市立大学病院、今村病院分院、福岡大学病院、国立がん研究センター東病院を予定していたが、平成 27 年度より琉球大学を加え、また、班員の移動により福岡大学から鹿児島大学に施設を変更し、6 施設での実施体制を組んだ。CRO により、各実施施設の治験実施体制に関する調査をおこない、治験実施可能性について確認した。また、各実施施設の CRC と責任医師に対して説明を行い、IRB への申請準備を行った。

薬剤の準備について、申請の 2 年前より、グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK）との間で MTA を締結し、薬剤提供についての約束ができていた。GSK とはプロトコルの内容についてのディスカッションを数回にわたって行い、医師主導治験の実施についての合意を得ていた。PMDA との対面助言にも GSK の社員が参加し、プロトコル、薬事についての相談を行っていた。しかし、平成 26 年（当研究初年度）12 月終わりに GSK とノバルティスファーマ株式会社との業務提携により薬剤提供延期となる旨の申し入れがあった。治験薬提供ができ次第、治験を開始できるよう、準備を進めていたが、平成 27 年 5 月、GSK より NY-ESO-1+AS15ASCI の提供ができない旨通告された。そのため、NY-ESO-1 の開発元である Ludwig Institute for Cancer Research(LICR)と交渉を行い、LICR は同薬とアジュバント Poly-ICLC を治験薬として使用すること、また、新たな治験プロトコルが決定し次第、MTA を締結し、治験を実施することに同意した。平成 27 年 12 月に新たな治験薬での対面助言を実施した。PMDA から新規治験薬に関する動物実験の追加を勧告されたため、安全性に関する動物での反復投与実験を実施した。

NY-ESO-1 の発現についての診断は、慢性型、及び白血病型では末梢血の検体を用いた PCR による検索、リンパ腫型では病理組織標本を用いた免疫染色による検索が必要である。末梢血検体では、現在 PCR による発現検索を行っているが、感度を上げるための条件最適化を大阪大学 血液腫瘍内科学教室と免疫学フロンティア研究センター実験医学教室と国立がん研究センター東病院で進めた。病理組織標本を用いた診断については、免疫染色による診断の感度を上げるため、蛍光免疫染色の手法を含め、条件の最適化を大阪大学と東京医科大学との共同研究にて実施した。セカンダリーエンドポイントである抗体価の測定においては、新たに国立がん研究センター東病院で実施することとなり、その立ち上げを行った。

GSK からの治験薬提供中止により治験実施が約 1 年遅れることになったが、平成 28 年 3 月に医師主導治験が実施できる体制が整った。しかし、この時点で AMED の委託事業が終了することになったため、医師主導治験の開始が不可能となっている。