

201231098A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の 新規医薬品開発に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 25 年 (2013 年) 3 月

目 次

I.	班員名簿	1
II.	総括研究報告書	3
	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究班	
	研究代表者 山野嘉久	
	(聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授)	
III.	分担研究報告書	
	1. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析	27
	高田 礼子	
	聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授	
	2. 当院における HTLV-I 関連脊髄症の実態調査	74
	菊地 誠志	
	北海道医療センター 院長	
	3. H24 年度の東北大学神経内科における HAM の診療状況	76
	藤原 一男	
	東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 教授	
	4. 関東地方における HAM 患者専門外来の診療状況	80
	長谷川 泰弘	
	聖マリアンナ医科大学神経内科 教授	
	5. 京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況 - 2012 年 -	86
	中川 正法	
	京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授	
	6. 関西地方における HAM 患者の予後因子及び 治療有効性に関する後ろ向き研究	90
	竹之内 徳博	
	関西医科大学微生物学講座 准教授	

7. HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対する ステロイドパルス療法の効果	94
永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 准教授	
8. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者における末梢血 T 細胞動態の検討.....	97
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授	
9. HAM に対するステロイドパルス療法の治療成績.....	99
中村 龍文 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学 准教授	
10. HAM 患者を対象とした予後因子及び 治療有効性に関する後ろ向き研究	105
高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科老年病学 教授	
11. 沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の実態 および治療に関する検討	107
渡嘉敷 崇 琉球大学大学院医学研究科循環器腎臓神経内科学 助教	
12. HTLV-1 関連脊髄症発症関連因子としての HTLV-1 ウイルス型の解析	111
齊藤 峰輝 川崎医科大学医学部微生物学教室 教授	
13. HAM の脊髄病変における治療標的分子の病理学的検討	114
外丸 詩野 北海道大学大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野 准教授	
14. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究.....	117
植田 幸嗣 独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター バイオマーカー探索・開発チーム 上級研究員	

IV. 資 料	
【添付資料 1】	123
「HAM ねっと」(HAM 患者登録システム)	
HAM 患者の生活実態とニーズに関する調査 結果報告書	
【添付資料 2】	133
HAM 手帳	
【添付資料 3】	139
講演資料	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	143
VI. 研究成果の刊行物・別刷	145

I. 班員名簿

平成 24 年度 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授
研究分担者	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	教授
	藤原 一男	東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座	教授
	菊地 誠志	北海道医療センター 神経内科	院長
	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教授
	中川 正法	京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	教授
	中村 龍文	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学	准教授
	竹之内 徳博	関西医科大学 微生物学講座	准教授
	永井 将弘	愛媛大学 医学部附属病院臨床薬理センター	准教授
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科老年病学	教授
	渡嘉敷 崇	琉球大学大学院医学研究科 循環器腎臓神経内科学	助教
	齊藤 峰輝	川崎医科大学医学部 微生物学教室	教授
	高田 礼子	聖マリアンナ医科大学 予防医学教室	教授
	植田 幸嗣	独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター バイオマーカー探索・開発チーム	上級 研究員
	外丸 詩野	北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野	准教授
	上野 隆彦	聖マリアンナ医科大学 医学教育文化部門医学統計学	講師
松本 直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学	教授	
青谷恵利子	北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部	部長	

研究協力者	出雲 周二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野	教授
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科	教授
	法化図 陽一	大分県立病院 神経内科	部長
	松崎 敏男	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野	特別 研究員
	新野 正明	北海道医療センター 臨床研究部	部長
	三須 建郎	東北大学 多発性硬化症治療学	助教
	中島 一郎	東北大学 神経内科	講師
	青木 正志	東北大学 神経内科	教授
	井上 永介	北里大学 薬学部 臨床医学(臨床統計学)	助教
	河野 祐治	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	講師
	松浦 英治	鹿児島大学 神経内科	助教
	野妻 智嗣	鹿児島大学 神経内科	大学院 生
	橋本 充代	聖マリアンナ医科大学 予防医学教室	助教
	石原 誠人	独立行政法人 理化学研究所	特別 研究員
	佐藤 知雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	八木下 尚子	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	新谷 奈津美	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	助教

II. 総括研究報告

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の新規医薬品開発に関する研究

研究代表者 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨：

HTLV-1関連脊髄症（HAM）は、進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、アンメットメディカルニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。本研究は、HAM患者の診療レベルを向上し生活の質を大きく高めるために、画期的な新規医薬品の開発と治療法の確立に向けた研究を推進することを目的とする。本研究では、国内製薬企業と協力して既承認薬である抗CCR4抗体製剤のHAMに対する抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明して特許出願し、薬事承認申請に耐えうる医師主導治験のプロトコールを作成、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言を終了し、医師主導治験を実施出来るレベルを達成した。治験デザインは、HAMが希少難病であることを踏まえ、出来るだけ早期に新薬承認がなされるように、第 I/IIa相試験と工夫した。また将来の検証的試験（第IIb相試験等）に備え、生物統計学的解析に耐えうる複数のHAMの治療効果判定指標を示し、さらにそのエビデンスレベルを高めるために、国内外の研究機関と協力し、予後因子と治療成績に関する後ろ向きおよび前向き共同臨床試験の準備を完了した。さらには次世代の診断・治療薬開発に有用な新規診断マーカー・治療薬候補を同定し、知財化を進めた。

一方で、HAM患者登録システム（HAMねっと）を構築し患者登録を進めた。治験の症例集積性向上と同時に、患者や社会への情報発信等を目的として作られているが、患者より大きな反響があり、全国から389例の登録申し込みがあった。また本システムを利用して臨床情報に関する疫学調査を実施し、治療研究に重要な自然経過や予後因子、ADL、QOL、臨床的評価指標に関する解析を行った。さらに、患者ニーズと実態調査を実施して患者の生活実態をまとめ、患者からの要望を踏まえて患者向けの「HAM手帳」を作成した。

このように本研究では、HAMに対する抗CCR4抗体製剤の治験を主軸として、治療研究推進に必要な情報を収集するための臨床試験の準備や体制構築を完了している。今後、医師主導治験の実施や共同研究遂行により、日本発のHAMの革新的な新薬が創出され、HAMの最適な治療法の確立に結びつくエビデンスが構築されることが期待される。また、HAM患者登録システムを利用して得られる情報は、治療研究の基軸として貢献するのみならず、患者の医療体制、福祉、ケアの改善に向けた行政施策に役立つと思われる。

研究分担者

菊地誠志	北海道医療センター 副院長
藤原一男	東北大学大学院 教授
長谷川泰弘	聖マリアンナ医科大学 教授
中川正法	京都府立医科大学 教授
竹之内徳博	関西医科大学 准教授
永井将弘	愛媛大学 准教授
吉良潤一	九州大学大学院 教授
中村龍文	長崎大学大学院 准教授
高嶋 博	鹿児島大学大学院 教授
齊藤峰輝	川崎医科大学 教授
渡嘉敷崇	琉球大学大学院 助教
松本直樹	聖マリアンナ医科大学 教授
高田礼子	聖マリアンナ医科大学 教授
青谷恵利子	北里大学 部長
上野隆彦	聖マリアンナ医科大学 講師
植田幸嗣	理化学研究所 研究員
外丸詩野	北海道大学大学院 講師

研究協力者

出雲周二	鹿児島大学大学院 教授
野元正弘	愛媛大学大学院 教授
法化図陽一	大分県立病院 部長
松崎敏男	鹿児島大学大学院 研究員
新野正明	北海道医療センター 部長
三須建郎	東北大学大学院 助教
中島一郎	東北大学大学院 講師
青木正志	東北大学大学院 教授
井上永介	北里大学 助教
河野祐治	九州大学大学院 講師
松浦英治	鹿児島大学 助教
野妻智嗣	鹿児島大学 大学院生
橋本充代	聖マリアンナ医科大学 助教
石原誠人	理化学研究所 研究員
佐藤知雄	聖マリアンナ医科大学 講師
八木下尚子	聖マリアンナ医科大学 講師
新谷奈津美	聖マリアンナ医科大学 助教

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者 (キャリア) は全国で約108万人存在し、感染者の一部に難治性のHTLV-1関連脊髄症 (HAM) あるいは成人T細胞白血病 (ATL) を発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題である。これまで歴史的に本邦の研究者がこれら疾病の発見、病態研究などにおいて貢献してきたが、未だHAM患者の機能予後は極めて不良であり、新たな治療薬の開発が急務である。新規治療薬の開発には多くの疾患がそうであるように、病態生理を解明し、それに即した治療薬を一から開発する必要があるが、HAMが希少疾患ゆえに、新規薬剤開発において製薬企業の協力が得にくいなど厳しい状況がある。できるだけ早期にHAMの有効な治療薬を開発するためには、既存の画期的な新薬を対象とした医師主導治験の実施が必要であり、その為には薬事法に基づく承認申請を可能とする治験プロトコルを作成し、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を終了することが求められる。

これまでの研究により、HAMの主病態は、HTLV-1感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症によって脊髄組織の破壊・変性が引き起こされていると考えられており、感染細胞を標的とした薬剤開発はHAMの根本的な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。そこで本研究では、HAMの治験対象薬として、最近ATL治療薬として承認された抗CCR4抗体製剤 (KW-0761) を選択した。抗CCR4抗体製剤は我が国で開発され、ATL細胞を標的とした抗体製剤であるが、我々はHAMにおい

てHTLV-1感染細胞を標的とした治療効果を示すデータを得ており、2008年に特許を申請済みである。本研究では、国内製薬企業と協力して、プロトコール作成に資する非臨床試験データを作成し、またこれまでに得られた薬物動態や安全性情報などに基づいて、薬事承認申請に耐えうる医師主導治験のプロトコールを作成、PMDAの対面助言を終了することを目的とした。

また、HAMを対象とした質の高い治験を実施して新薬開発を促進していくためには、国際的に標準化された「治療効果評価指標」の確立が求められる。例えば、多発性硬化症ではsurrogate markerとしてMRI所見が用いられ、関節リウマチではアメリカリウマチ学会（ACR）の定めた基準（ACRコアセット）が用いられており、これら指標の改善をエンドポイントとした臨床試験がデザインされ、新薬開発が飛躍的に促進されている。しかしながらHAMは、先進国で患者が多いのは日本のみで、欧米には患者が少ないこともあり、他の難病と比較しても、臨床的評価指標や予後と関連するバイオマーカー等に関する情報やエビデンスに乏しいため、「治療効果評価指標」が確立しておらず、質の高いエンドポイントを用いた臨床試験が実施出来ていないのが現状で、HAMの新薬開発が進展しない大きな原因となっている。そこで本研究では、HAMの「治療効果評価指標」を確立していくことを目指して、まず、今回計画する医師主導治験のプロトコールにおける対象患者の選択基準やエンドポイントなどの設定根拠を示すために、HAMの臨床的・薬力学的指標に関するデータを収集し、予後との関連性

や評価指標としての有用性に関する生物統計学的な解析を実施する。

また、HAMの「治療効果評価指標」を確立することは、今後のHAMの検証的試験のプロトコール作成や実施に不可欠であり、そのためには、予後不良因子やバイオマーカー、臨床的評価指標、それらの治療による変動などに関する経時的なデータを多施設から収集・解析してエビデンスレベルを高め、国際的なコンセンサスを得ることが必要である。そこで本研究では、研究分担者の所属する全国の中核的な医療機関におけるHAM患者の診療実態を把握し、また、国内多施設での後ろ向き臨床試験の計画立案と、国際多施設での前向き共同臨床試験のプロトコール作成を行うこととした。

さらに、希少難病であるHAMの治験を成功させるためには、症例集積性の向上や患者への情報発信を可能とするシステムが必要である。そこで本研究では、患者会と連携して、HAM患者登録システム（HAMねっと）を構築することとした。本研究ではさらにこのシステムを利用して、患者の実態やニーズに関する調査、ならびに経過や臨床的評価指標、ADL、QOLなど、治験のプロトコール作成や治療効果評価指標の確立に役立つデータを収集し、疫学的な解析を行うこととした。さらに、患者の健康管理に関する手引きがないため、患者向けの「HAM手帳」を至急作成する必要があると考えられた。

また本研究では、今後のHAMの新薬開発をさらに加速させるために、将来のさらなる治験につながる新薬のシーズを同定し、知財化を進める必要があるため、これまで

のHAM病態研究に基づいて確立された薬効評価実験系や最先端のプロテオーム解析技術等を駆使して、新薬候補薬剤をスクリーニング・評価・選定し、知財化を進めることとした。

B. 研究方法

(1) 抗 CCR4 抗体製剤の非臨床試験データの作成

HAM に対する抗 CCR4 抗体製剤 (KW-0761) の有効性を検討するために、HAM 患者由来の血液や髄液、脊髄病理組織を用いて、CCR4 陽性細胞に関する詳細な解析を行った。また、抗 CCR4 抗体製剤の抗感染細胞活性、抗炎症活性の有無について解析を行い、知財化を進めると共に、PMDA へ提出する報告書を作成した。

(2) 抗 CCR4 抗体療法の医師主導治験プロトコル作成と PMDA の対面助言

薬事法に基づく承認申請を可能とする治験プロトコルを作成する為に、製薬企業と協力して、研究代表者・分担者・協力者（専門医、臨床薬理、生物統計学者ら）により、抗 CCR4 抗体製剤の非臨床試験データ、治験薬概要書、臨床的特徴や検査データ等を踏まえて医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談、対面助言を実施した。

(3) プロトコル作成に資する臨床的・薬力学的評価指標のデータ収集と解析

治験プロトコルを作成するにあたり、対象患者の選択基準や除外基準、主要評価項目・副次評価項目の有効性判断基準など

の設定根拠を示す為に必要な、HAM の臨床、薬力学的指標に関するデータを収集し、生物統計学的解析を実施した。

さらに、将来の有効性を検証する治験 (Phase IIb 試験等) を見据えて、その適切な試験デザインの設計に必要な、エンドポイントや治療効果判定指標に関するエビデンスレベルを高めるために、国内外の多施設からの臨床、薬力学的指標に関するデータを収集して解析することを可能とする、「予後因子と治療成績に関する後ろ向き国内共同研究」、「予後因子とステロイド治療の有効性に関する前向き国際共同臨床試験」を研究分担者・研究協力者と協力して立案し、プロトコルを作成した。

(4) HAM 患者登録システム (HAM ねっど) の構築と疫学調査

治験の症例集積性向上、患者や社会への情報発信、疫学調査等を目的として、患者登録ウェブサイト (<http://hamtsp-net.com>) を立ち上げ、患者会と連携して患者登録を進めた (目標症例数 300)。また本システムを利用して、患者背景、家庭環境、生活状況、家族歴、治療内容、臨床経過、排尿障害、ADL、QOL など、HAM 患者の実態や臨床的評価指標、経過に影響する予後因子などを明らかにするための調査を電話による聞き取り方法によって実施し、疫学専門の研究分担者により解析を進めた。また、HAM 患者の生活実態とニーズに関する調査を実施した。さらに、HAM 患者の健康管理に関する手引きとして、患者向けの「HAM 手帳」を作成した。

なお患者登録の目標症例数は、電話による聞き取り調査の実施に要する時間的な制約等の理由から、本研究では300例とした。

(5) 患者検体の収集保存体制の構築と次世代の新規医薬品のシーズ探索・知財化

科学的レベルの高いHAMの臨床試験を実現するために、患者検体の収集・保存、治療効果判定に重要なバイオマーカー測定、ウイルス免疫学的解析を可能とする、サンプルセンターを構築した。さらに収集保存した患者検体を用いて、薬剤スクリーニングによる新規医薬品候補薬剤の同定、最先端のプロテオーム解析による新規診断マーカー・治療標的分子同定等の解析を実施し、次世代の画期的な新規候補薬のシーズ探索を進めた。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認されている。

(a) HAM患者登録システム

倫理委員会承認年月日（平成24年1月25日、承認番号2044号）。登録状況は、患者登録を平成24年3月1日から開始し、平成24年2月末日現在で、登録申し込み389例、同意書に基づいた登録完了318例、電話聞き取り調査完了304例。

(b) 後ろ向き国内共同調査

倫理委員会承認年月日（平成24年12月13日、承認番号2254号）。現在の登録状況は、HAM患者138例。

(c) 患者検体の収集保存

倫理委員会承認年月日（平成21年12月9

日、承認番号1646号遺74）。

変更申請承認年月日（平成24年10月10日、承認番号1646号遺74）。

登録状況は、HAM患者164例。controlとして、HTLV-1感染非発病者201例、ATL患者43例。

いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

C. 研究結果

(1) 抗CCR4抗体製剤の非臨床試験データの作成

HAM患者における抗CCR4抗体製剤(KW-0761)の抗感染細胞活性、抗炎症活性を示し、効果発現には、KW-0761を0.001mg/kg投与時の血中濃度以上で、HAMに対して有効性が期待されることを明らかにした。この濃度は、現在ATL患者で承認されている投与量(1.0mg/kg)の1000分の1の濃度であり、HAM患者においては、極めて低濃度で有効性が期待されることが示唆された。また、HAM患者においてCCR4陽性細胞が高率にHTLV-1に感染していることは既に我々が報告しているが、本研究では、HAM患者の髄液においてCD4陽性細胞の約70%がCCR4陽性細胞で占められていること、脊髄病変において血管周囲にCCR4陽性細胞が多数浸潤していること、さらにCCR4陽性細胞は炎症性の転写因

子やサイトカイン等を発現しており、炎症起因性の細胞となっていることを示した。また、HAM患者の髄液由来の感染細胞も抗CCR4抗体製剤で破壊されることを示した。これらの結果について、PMDAに提出する資料として非臨床試験データ報告書を作成した。また、新規性の認められる発明内容に関しては、企業と共同で国際特許を出願した（特願：US61/668,686）。

(2) 抗CCR4抗体療法の医師主導治験プロトコール作成とPMDAの対面助言

抗CCR4抗体製剤の非臨床試験データ、治験薬概要書（企業から提供）、HAMの臨床的特徴や検査データ等を踏まえ、特に安全性に十分配慮して、医師主導治験のプロトコールを作成した。治験目的の概要は、HAM患者を対象とした、KW-0761の安全性、PK/PDの評価と、治療概念の証明（POC）とした。試験デザインは、HAMが希少難病であることを踏まえ、出来るだけ早期に新薬承認がなされるように、第I相試験と第IIa相試験を分離せずに、第I / IIa相臨床試験として工夫した。

治験プロトコール作成後、PMDAの事前面談を受け（平成24年8月8日）、対面助言へ進むことを許可された。PMDAの対面助言に向けて、当該治験の背景と展望に関する資料を製造販売承認申請までのデータパッケージも含めて作成し、治験プロトコール、治験薬概要書、その他必要書類を準備して提出した（平成24年10月2日）。その後、PMDAからの照会事項に対して、本研究班で収集した臨床的・薬力学的データの生物統計学的な解析結果をもとに回答を作成して提出

し、対面助言を受けた（平成24年11月6日）。対面助言の前に、PMDAからの意見に対する回答を複数回実施したが、その内容については省略する。その後、PMDAと意見交換を重ね、対面助言記録が完成し（平成24年12月20日）、治験プロトコールの内容に関して基本的合意に達した。

(3) プロトコール作成に資する臨床的・薬力学的評価指標のデータ収集と解析

プロトコールを作成する上で、臨床的・薬力学的な評価指標に関する設定根拠を示す必要があり、これまでに収集した情報をもとに、以下の項目などに関して生物統計学的な解析を加え、PMDAへ示した。

(a) 臨床的評価指標

HAMの臨床評価指標としては、「10m歩行時間」が臨床的な適切さ、客観性、定量性、連続性、感度などの点で優れており、将来の検証的試験の主要評価項目の候補として有用であることを示した。

例えば、10m歩行時間のデータを世界4カ国（日本、アメリカ、イギリス、ブラジル）の患者から収集して解析し、10m歩行時間は定量性、連続性などの面で優れており、その有用性について示した。また、10m歩行時間の経時的なデータから、10m歩行時間を指標とした治験の中止基準に関する設定根拠を示した。さらに、10m歩行時間を主要評価項目とした場合、プラセボ群と比較して検出力80%で20%以上改善を有意としたら1群で22例、検出力90%で20%以上改善を有意としたら1群で30例の患者が必要と算出された。

(b)薬力学的評価指標

HAM患者の薬力学的評価指標としては、**prognostic marker**として、髄液のネオプテリン濃度、CXCL10濃度、細胞数と、末梢血のウイルス量、可溶性IL-2受容体濃度が有用である可能性について示した。

治療歴のないHAM患者53例において、症状悪化群と症状安定群を抽出し、ウイルス量や炎症性マーカーなどの様々な薬力学的評価指標について、後ろ向きの解析を実施し、HAMの**prognostic marker**として、髄液のCXCL10濃度、ネオプテリン濃度が最も相関性が強いことが示された。末梢血ウイルス量、可溶性IL-2受容体濃度は、統計学的な有意差は示されたものの、相関性は比較的弱かった。

また、髄液ネオプテリン濃度に関しては、5 pmol/ml以下の患者では病状が安定していることが示され、治験対象患者の選択(除外)基準に髄液ネオプテリン濃度を用いることが可能であることを示した。また、髄液ネオプテリン濃度の経時的な変動について解析し、治療内容に変更がなければ髄液ネオプテリン濃度は2年間にわたりほとんど変動がないこと、また、変動幅に関しては、2回の測定で2SD (55%) 以内の変化であれば変動のない患者として選択が可能であることを示した。

今回計画したHAMに対する抗CCR4抗体製剤を用いた第I/IIa試験の仮説は、「ウイルス量の減少によるHAMの改善」であり、ウイルス量(感染細胞)の有意な減少を持続可能であるかが重要となる。そのため、末梢血プロウイルス量の有意な減少レベルを決定することが重要となるが、これまで、

HAM患者でウイルス量を明確に減少できる治療薬が存在しなかったため、臨床的な効果が得られるために必要なウイルス量の減少率に関するデータは存在しない。そこで、HAM患者の末梢血プロウイルス量の経時推移データを解析したところ、ウイルス量は疾患の経過中においてほとんど変動しないことが示され、ウイルス量の有意な減少率については2SDの60%以上と算出した。これは、第II相試験における再投与の基準として用いられた。

このように、プロトコール作成に資する臨床的・薬力学的評価指標に関するデータ収集と解析を進めたが、さらに、今後の課題についてPMDAと協議し、本剤の開発計画について、PMDAから以下のようなコメントが示された。

<対面助言記録から抜粋>

下肢身体機能に係る評価指標を主要評価項目とし、適切な試験デザイン(先行する試験結果等から適切に見積もられた、下肢身体機能に係る評価指標のeffect size等に基づく症例数設定を含む)により実施された臨床試験成績に基づき、本剤の有効性を示す必要があると考える。

そのためには、本剤の第I/IIa相試験の実施と並行して、臨床試験(現在計画中の予後因子とステロイドの有効性に関する前向き国際共同臨床試験、及び現在計画中の予後因子とステロイド・インターフェロン(IFN)の治療効果に関する後ろ向き国内共同研究等)において、以下の情報についても検討すべきである。

a) HAM患者の10 m歩行時間(及びその他

の下肢身体機能)に関するデータを収集。

b) HAMの疾患活動性や両下肢痙性不全麻痺の進行と、末梢血及び髄液中の様々な薬力学的指標の変動との関係を検討。

c) 末梢血及び髄液中の様々な薬力学的指標がHAMの両下肢痙性不全麻痺の進行の程度等の長期的予後の予測因子となり得るか、引き続き検討。

このように、将来の検証的試験(第IIb相試験等)に備え、またHAMの質の高い治験の実施を実現していくために、HAMの治療効果判定指標に関するデータをできるだけ収集し、さらにそのエビデンスレベルを高めていく取り組みが今後も必要であるという認識で一致した。

本研究では当初から、「予後因子と治療成績に関する後ろ向き国内共同研究」と、「予後因子とステロイド治療に関する前向き国際共同臨床試験」を計画して準備を進めており、「後ろ向き国内多施設共同研究」は倫理委員会の承認を完了、研究分担者において調査の実施を開始し、「前向き国際多施設共同臨床試験」については、プロトコール作成を完了した。本試験の概要は、各種バイオマーカーを最初に測定し、その結果にかかわらず臨床経過を観察し、その後の経過に基づいて、急速進行群、緩徐進行群、進行停滞群に分類、その後、経過に応じて治療内容が決定となり、ステロイド治療の有効性について検証する計画である。緩徐進行群に対しては、低用量ステロイド治療のプラセボ対照ランダム化試験とした。本試験により、各種バイオマーカーの初期値とその後の進行度との比較検討ができる

ので、予後不良因子の前向きな解析が可能となる。

(4) HAM患者登録システム(HAMねつと)の構築と疫学調査

平成24年3月1日から全国のHAM患者への広報活動、および登録書類の申し込み受付を開始し、平成25年2月末時点で全国各地から389名の登録希望患者からの申し込みがあった。そのうち、登録を完了し、電話での聞き取り調査を完了した304名の患者データについて統計解析を行った(研究分担者報告書:「HAMねつとを用いたHAMの疫学的解析」参照)。また解析結果の一部は、PMDAとの対面助言の資料としても用いられた。

登録HAM患者の平均年齢は62.4歳、男女比1:2.8、平均発症年齢44.2歳、平均診断年齢は51.4歳で、発症から診断までに約7年が経過していた。初発症状は歩行障害(81.9%)、排尿障害(35.5%)、下肢の感覚障害(13.5%)などで、このうち排尿障害は女性に有意に多く認められた。登録患者の中で、HAMの家族歴がある者は9.5%(29名、27家系)、ATL家族歴は6.6%と多く、HAM家族歴のある患者は発症年齢が有意に低かった。また、輸血歴がある者は全体の21.5%で、そのうち1986年以前の輸血歴が大部分を占めた。歩行障害の進行は、症状出現から片手杖歩行まで8年(中央値)、両手杖歩行まで13年(中央値)、歩行不能まで18年(中央値)と、本邦のHAM患者における経過の詳細な情報が判明した。さらに、経過には個人差が極めて大きいことが示され、特に、発症から2年以内に片手

杖歩行レベルまで進行が全体の18.8%、両手杖歩行レベルまで進行が5.5%存在した。

このような急速進行群は発症年齢が有意に高く、また現在の重症度も有意に高かった。

HAM患者のADLについてHAQ (Health Assessment Questionnaire)を用いて解析した結果、HAQは運動障害重症度と相関しており、HAMのADL評価指標として有用であることが示された。一方、HAMの排尿障害についてOABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOLを用いて評価した結果、OABSS、I-PSSはHAMの排尿障害症状をよく反映していることが示され、ICIQ-SF、N-QOLでは排尿障害に関連したQOLの低下も認められた。またSF-36を用いたHAMのQOL評価では、8つの下位尺度全てで日本人の国民標準値を下回っており、特に身体機能の低下が著しく、HAMが患者のQOL低下に大きな影響を及ぼしていることが示された。

また、「HAM患者の生活実態とニーズに関する調査」では、254名の患者からの回答について結果をまとめた(添付資料1)。現在の暮らしの経済的な状況については、「大変苦しい」が30名(12%)、「やや苦しい」が80名(32%)であり、半数近くが経済的な困難さを回答していた。何らかの医療費の控除を受けているのは145名(57%)であり、その多くは身体障害者手帳の2級以上による助成であった。また、現在就労していない患者は205名(80.7%)であり、そのうち、症状が重くて就労や求職活動が困難であったのが86名(34%)存在した。さらに、現在のストレスや悩みの原因は、「自分の病気や介護」が189名(74.4%)と最も多かった。

HAMねっとでの調査を通して、患者から「健康管理に関する手引き」の要望が多く寄せられ、研究分担者や研究協力者の協力のもと、「HAM手帳」を作成した(添付資料2)。

(5) 患者検体の収集保存体制の構築と次世代の新規医薬品のシーズ探索・知財化

HAMにおける脊髄炎症が慢性化する機構の主軸を明らかにし、その鍵となる分子標的治療の有用性を証明した。具体的には、HAMの脊髄慢性炎症病変形成には持続的な細胞浸潤が重要であるが、本研究ではその遊走にCXCL10が極めて重要であることが示された。CXCL10により遊走するCXCR3+細胞は、その一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にCXCL10が重要な役割を果たしていることが示された。また、患者脊髄病変部ではIFN- γ 産生性CD4+T細胞による刺激を受けたastrocyteがCXCL10を過剰産生することを示した。以上よりHAM患者では、CXCL10-CXCR3 interactionによる悪性炎症ループが炎症の慢性化機構の主軸であることを初めて明らかにした。また、抗CXCL10阻害抗体がこの炎症ループを特異的かつ効率的に遮断し、HAMの炎症遷延化を抑制する分子標的治療法に結びつく成果が示され、特許を出願した(特願2011-268019、分担研究報告書参照)。

さらに、HAM患者におけるHTLV-1感染細胞のプロテオーム解析により、17タンパク質をHAM、ATL治療・診断薬標的候補分子として同定し、特許出願した(特願2012-189318)。また、HAM患者の髄液のプロテ

オーム解析により、治療標的・バイオマーカー標的分子として、14タンパク質を選出した（分担研究報告書参照）。

HAMの中枢神経組織内で、病因となる新規細胞を同定しその発生機構を証明（論文作成中）、本細胞は、HAMの有力な治療標的細胞であり（本細胞に対する抗CCR4抗体の有効性は証明済み）、かつ新規診断マーカーとなる可能性がある。

D. 考案

HAMの新薬開発が進展しない原因として、以下の4つの点が考えられる。

- ① 治験が実施されていない。
- ② 治療効果評価指標が未確立で、そのために必要な疫学的、臨床的、薬力学的な情報収集や解析がなされていない。
- ③ 希少疾患であり症例集積性に乏しい。
- ④ 治験につながる新薬のシーズに乏しい。

先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、これらの問題解決における我が国の責務は大きく、本研究はその問題を克服すべく開始された。

まずはHAMの医師主導治験であるが、HAMはこれまでの研究により、その主病態は、HTLV-1感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症によって脊髄組織の破壊・変性が引き起こされていると考えられており、感染細胞を標的とした薬剤開発はHAMの根本的な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。本研究では、我が国で開発された抗CCR4抗体製剤のHAMにおける抗感染細胞活性ならびに

抗炎症効果を非臨床試験レベルで証明し（特許申請）、HAMの根本的な治療薬となる可能性のある薬剤開発を進めるものである。さらに、製薬企業と協力して医師主導治験のプロトコールを作成、PMDAの対面助言を終了しており、HAMに対する抗CCR4抗体療法の医師主導治験を実施出来るレベルを達成した。なお、HAMが希少難病であることを踏まえ、出来るだけ早期に承認申請がなされるよう治験デザインをPhase I/IIa試験と工夫した。また、HAM患者はATLの発症リスクを抱えており、末梢血中の感染細胞数（ウイルス量）はATLの発症リスクと相関することが報告されているので、HAM患者における抗CCR4抗体療法は、患者の機能的な長期予後の改善のみならず、ATL発症予防という生命予後の改善にもつながると期待される。またHAM患者における安全性や有効性が証明されれば、将来は発病リスクの高いHTLV-1キャリアへの応用へと発展し、ATLやHAMの発症を予防できる可能性を秘めている。HTLV-1キャリアは全国で約108万人存在し、感染者の一部に難治性のHAMあるいはATLを発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題であり、その意味でも意義深い。

質の高い「治療効果評価指標」を確立することは、HAMの真に有効な薬剤を開発し、また新薬開発を促進するために必要不可欠であるが、これまでHAMの治療効果評価指標について検証された報告は皆無である。そのため本研究では、臨床的・薬力学的評価指標について検討した。

これまでに HAM の臨床試験に関する論文で使用された臨床的評価指標としては、運動障害の評価指標として、納の運動障害重症度 (OMDS)、EDSS、IPEC1、10m 歩行時間がある。いずれも客観的かつ定量的であるが、OMDS, EDSS, IPEC1 は重症度が段階的に分割されているので、これらの尺度では重症度の小さな変化が見落とされることがあり、すなわち感度が低いという欠点がある。その点、10m 歩行時間は HAM 患者の歩行状態を感度良く連続変数として定量的に反映することができること、生物統計学的な解析に用いやすいことが本研究で示された。これまで HAM の臨床試験で生物統計学的な根拠に基づいてカットオフ値や必要症例数を設定して実施されたものは存在せず、10m 歩行時間を用いることでそのようなアプローチが可能になると考えられる。

しかしながら、10 m 歩行時間については、それ以外の下肢身体機能の評価指標 (6 フィート歩行時間、6 分間歩行距離、Time up and go など) との比較解析や、10 m 歩行時間 (及びその他の下肢身体機能) の進行と、末梢血及び髄液中の様々な薬力学的指標の変動との関係に関する検討についてもまだ実施できていない。その意味で、「前向き国際多施設共同臨床試験」を本研究で計画した意義は極めて大きく、その実施によって、HAM の臨床的評価指標の確立に資する貴重なエビデンスが得られると期待される。

また HAM の排尿障害に関して、国際的なコンセンサスのある排尿障害の評価指標 (OABSS, I-PSS, ICIQ-SF, N-QOL) を用

いて比較検討したのは、今回の HAM ねつとでの解析が初めてである。OABSS と I-PSS が HAM の排尿障害の症状をよく反映していることが示されたのは興味深い。これら排尿障害の指標については、QOL 指標との多変量解析を実施し、また前向き多施設共同臨床試験でも比較検討する予定であり、さらなる解析によって適切な HAM の排尿障害評価指標の確立につながると考えられる。

HAM の薬力学的な評価指標については、True end point との相関が重要である。HAM の True end point (治療の最終目標) は、長期予後の改善である。しかし、HAM の経過は数十年と長いとため、True end point を対象に治験をデザインすることは非現実的であり、True end point と統計学的に相関し、かつ定量性の高い surrogate end point (代替エンドポイント) を設定できることが理想である。しかしながら、surrogate end point を証明するためには、surrogate marker に対する治療効果が True end point に対する効果と相関していることを示す必要があり、通常はメタアナリシスか大規模なランダム化試験が必要であるので、HAM に関しては surrogate marker は現状では確立されていない。そこで本研究ではまず、surrogate marker の候補となる、予後と相関する因子 (prognostic marker) に関して比較解析を行った。これまで、末梢血のウイルス量に関して、フランスのグループから長期予後との相関性が報告されている (Olindo S, 2005)。しかし、相関性は必ずしも強くなく、また、他の指標との比較解析が実施されていない。本研

究では、retrospective な解析であるが、ウイルス量と他の炎症マーカーの予後との相関について同時に比較解析し、ウイルス量は弱い相関を示したが、髄液のネオプテリン濃度と CXCL10 濃度が予後と強い相関を示すことが判明し、prognostic marker としてより有用であることが示された。この結果は、ウイルス量の減少が長期予後の改善につながることを否定するものではないが、髄液の炎症レベルの改善が長期予後の改善にとって、より重要であることを示唆している。したがって、ウイルス量の減少が髄液の炎症レベルの改善、ひいては臨床症状の改善につながることを示すことが、抗 CCR4 抗体製剤の治験においても重要であることが示唆された。よって、治験のプロトコールにおいては、これらの薬力学的指標の推移について、できるだけ多くの情報を収集できるように工夫した。

これら薬力学的指標の prognostic marker としてのエビデンスレベルを高めるために、本研究では cross validation まで実施しているが、今後は、多施設での検証、さらに、前向き臨床試験における検証が必要であり、そのために、「後ろ向き国内多施設共同調査」と、「予後因子とステロイド治療の有効性に関する前向き国際共同臨床試験」を計画した。後ろ向き調査では、発症早期の検査結果と長期予後との関連性について検討できる可能性があり、また前向き調査では、ステロイドによる脊髄炎症マーカーへの治療効果が、予後に対する効果と相関するか検討できる。また、今回計画した抗 CCR4 抗体療法の治験では、ウイルス量に対する治療効果が予後に対する

効果と相関するか検討が可能である。このように、本研究で準備が完了した臨床試験・治験の遂行により、レベルの高いエビデンスが積み重ねられ、HAM の薬力学的な評価指標の確立が飛躍的に推進されると考えられ、その成果を医療現場に還元するためにも、できれば検査に関する保険承認も視野に入れた研究の実施が望まれる。

HAM は希少疾患であるため、治験の実施にあたって症例集積性の問題が懸念され、本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を構築して、研究分担者・研究協力者・患者会と連携して登録を進めた。目標症例数を 300 名としたが、わずか半年で目標を達成し、1 年足らずで 389 名からの申し込みを得ており、患者の新薬開発に対する切実な願いを反映していると思われる。HAM の患者数は、最近の疫学調査により全国で約 3600 名と推定されており (本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策、H20-22 年度、山口一成)、全国の患者の約 10% の患者に関する情報を収集できる体制が構築された。

本研究では、このシステムを利用して 304 名の HAM 患者の臨床情報に関する疫学調査を実施した。患者の平均年齢は 62.4 歳、男女比 1:2.8、平均発症年齢 44.2 歳と、これまでの報告と相違点はなく、患者の集積に大きな偏りはないことが伺える。しかしながら、今回は患者会と協力して実施したためにバイアスが生じている可能性は否定できない。今後、登録患者数を増やす必要性がでてくる場合は、全国の病院や神経内科専門医へ広報活動を実施することによ