

201324139A

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)

HAM の革新的な治療法となる  
抗 CCR4 抗体療法の  
実用化に向けた開発

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 26 年 (2014 年) 3 月

# 目 次

I.	班員名簿 .....	1	
II.	総括研究報告書 .....	5	
	HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の 実用化に向けた開発		
	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		
	HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析 .....		25
	高田 礼子		
	聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授		
	HAM 患者登録システム「HAM ねっと」のデータシステム構築と 患者満足度調査 .....		48
	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		
	HAM 患者を対象としたステロイド治療の長期的効果に関する 後ろ向き研究 .....		65
	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		
	2013 年度における当院の HTLV-I 関連脊髄症診療 .....		70
	菊地 誠志		
	北海道医療センター 院長		
	東北大学神経内科における HAM の診療状況 .....		72
	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		
	京都府立医科大学神経内科および関連施設における HAM 患者の受診状況 .....		76
	中川 正法		
	京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長		

HAM 患者における IFN 及びステロイド治療の有効性に関する後ろ向き研究 .....	79
竹之内 徳博 関西医科大学微生物学講座 准教授	
HAM 患者における髄液中オステオポンチン値の検討 .....	83
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	
ポリ硫酸ペントサン治療による HAM 患者下肢運動機能改善と血清 sVCAM-1 値の関係 .....	86
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	
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する多施設共同前向き臨床研究の準備研究 .....	91
高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 教授	
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 .....	94
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	
HAM における歩行臨床評価と歩行改善プログラムに関する研究 ...	97
中島 孝 独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長	
HAM の革新的な治療法となる抗 CCR 4 抗体療法の実用化に向けた開発 .....	103
山海 嘉之 筑波大学大学院 システム情報工学研究科 教授	
HAM の病態解明・治療法開発に資する新規モノクローナル抗体の作製 .....	108
齊藤 峰輝 川崎医科大学医学部微生物学教室 教授	
HAM の脊髄病変における IP-10 発現細胞の病理学的検討 .....	113
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	

網羅的膜プロテオーム解析による HAM 分子標的治療薬の開発	118
植田 幸嗣	
独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター 上級研究員	

#### IV. 資 料

【添付資料 1】 「HAM ねっとに関するアンケート」調査票	127
【添付資料 2】 HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/II a 相臨床試験 医師主導治験として実施 キックオフミーティング 資料	133
【添付資料 3】 第 80 回聖マリアンナ医科大学難治性疾患研修会 資料	153
【添付資料 4】 HAM ねっとデータ登録システム	157
【添付資料 5】 新聞記事	161
【添付資料 6】 第 6 回 HTLV-1 対策推進協議会 資料	167
【添付資料 7】 講演資料	173
【添付資料 8】 「HAM 患者を対象として予後因子及び 治療有効性に関する後ろ向き研究」 調査票	177
【添付資料 9】 HAM ねっと通信 vol.3	183
【添付資料 10】 HAM ねっと通信 vol.4	189
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	198
VI. 研究成果の刊行物・別刷	205

# I. 班員名簿

平成 25 年度

HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発班  
班員名簿

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	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教授
	松本 直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学	教授
	菊地 誠志	北海道医療センター 神経内科	院長
	藤原 一男	東北大学多発性硬化症治療学	教授
	中川 正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	病院長
	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
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 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
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座	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
	高田 礼子	聖マリアンナ医科大学 予防医学教室	教授
	中島 孝	独立行政法人国立病院機構新潟病院	副院長
	山海 嘉之	筑波大学大学院 システム情報工学研究科	教授
	齊藤 峰輝	川崎医科大学医学部 微生物学教室	教授
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	
植田 幸嗣	独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター	上級 研究員	

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
	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
	法化 陽一	大分県立病院 神経内科	部長
	松岡 雅雄	京都大学ウイルス研究所	教授
	秋山 久尚	聖マリアンナ医科大学 神経内科	講師
	白石 眞	聖マリアンナ医科大学 神経内科	講師
	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	准教授
	青木 正志	東北大学 神経内科	教授
	近藤 正樹	京都府立医科大学大学院 神経内科学 京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部	
	奥田 求己	京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部	
	瀬尾 和弥	京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部	
	増田 隆司	京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部	
	武澤 信夫	京都府立医科大学大学院 神経内科学 京都府リハビリテーション支援センター	
	久保 俊一	京都府立医科大学附属病院 リハビリテーション部 京都府立医科大学大学院 運動器機能再生外科学	
	池田 巧	京都府立医科大学大学院 運動器機能再生外科学	
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科	教授
	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	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座	助教

研究協力者	池田 哲彦	独立行政法人国立病院機構新潟病院 神経内科	医長
	遠藤 寿子	独立行政法人国立病院機構新潟病院 神経内科	
	井上 永介	北里大学 薬学部 臨床医学(臨床統計学)	助教
	木村 美也子	聖マリアンナ医科大学 予防医学教室	助教
	本橋 隆子	聖マリアンナ医科大学 予防医学教室	助教
	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
	石原 誠人	独立行政法人 理化学研究所	特別 研究員
	渡辺 敏	聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーション部	技術 課長
	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
	鈴木 弘子	聖マリアンナ医科大学病院 難病相談	看護師



## II. 総括研究報告

## HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発

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:

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は全国で約 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。HAM は進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とし、有効な治療法がなく極めて深刻な難治性疾患であり、画期的な新薬の実用化が急務である。そこで本研究では、HAM に対する有効性が期待される新規医薬品の医師主導治験を実施し、その実用化を推進する。

本研究班では、平成 24 年度までに、我が国で開発されたヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の、HAM における抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明し (特許出願)、HAM に対する KW-0761 の治験プロトコールを作成、PMDA の対面助言を完了した。また、GCP 準拠の治験実施体制を整備した。本研究事業ではその成果を踏まえ、HAM に対する KW-0761 の医師主導治験を実施する。本事業は平成 25 年 9 月に採択され、同年 10 月 10 日に治験審査委員会で承認、11 月 12 日に治験届を提出した。PMDA からの照会事項もなく、11 月 28 日を治験開始日とした (UMIN 000012655)。12 月 5 日から文書同意取得のもと各種検査を開始し、平成 26 年 2 月 4 日に 1 例目、3 月 4 日に 2 例目、3 例目への投与を実施した。これら 3 例に用量制限毒性は認められず、投与レベル 1 の安全性が効果安全性評価委員会で確認され、平成 26 年度 4 月から投与レベル 2 へ移行することができた。予定被験者 (18 例) のリクルートも、本研究班が構築した患者登録システム (HAM ねっと: 既登録 359 例) を活用して順調で、投与基準を満たす患者の待機リストは既に 20 例を超えている。本治験で proof of concept が得られれば、オーファンドラッグ認定を前提とした検証的試験を実施し、企業が薬事申請する予定である。

また将来の検証的試験に備え、生物統計学的解析に耐えうる HAM の有効性評価指標の開発に資する臨床研究を、倫理委員会の承認を得て開始した。さらに、「HAM ねっと」に関する満足度調査を実施して患者のニーズを把握、その内容に応じた情報誌を作成して治験等に関する最新情報を登録患者へ配信した。また「HAM ねっと」を活用した前向き疫学調査を実施し、HAM は発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子であること、しかしながら診断までに長期間を有していること、また、1 年間で臨床的に有意に悪化していること、ステロイド内服療法の継続が有意に悪化を抑制すること、を明らかにし、HAM 患者の長期予後改善には、早期診断・早期治療の実現に向けた全国的な啓蒙・対策の実施と、ステロイド薬の保険承認に向けた治験の実施が重要であることを示した。

このように本研究は、これまで有効な治療法がなかった HAM に対する日本発の革新的な医薬品を創出し、さらに HAM の最適な治療法の確立に結びつくエビデンスの構築を推進することが期待される。

## 研究分担者

長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学 教授  
松本直樹 聖マリアンナ医科大学 教授  
菊地誠志 北海道医療センター 院長  
藤原一男 東北大学 教授  
中川正法 京都府立医科大学附属  
北部医療センター 病院長  
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  
渡嘉敷崇 琉球大学大学院 助教  
高田礼子 聖マリアンナ医科大学 教授  
中島 孝 新潟病院 副院長  
山海嘉之 筑波大学大学院 教授  
齊藤峰輝 川崎医科大学 教授  
外丸詩野 北海道大学大学院 准教授  
植田幸嗣 理化学研究所 上級研究員

## 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  
松岡雅雄 京都大学 教授  
新野正明 北海道医療センター 部長  
三須建郎 東北大学 助教  
中島一郎 東北大学 准教授  
青木正志 東北大学 教授  
近藤正樹 京都府立医科大学大学院  
奥田求己 京都府立医科大学附属病院  
瀬尾和弥 京都府立医科大学附属病院  
増田隆司 京都府立医科大学附属病院  
武澤信夫 京都府立医科大学大学院  
久保俊一 京都府立医科大学附属病院  
池田 巧 京都府立医科大学大学院  
河野祐治 九州大学大学院 講師  
松浦英治 鹿児島大学 助教  
遠藤寿子 新潟病院 医師  
池田哲彦 新潟病院 医長

猪爪陽子 新潟病院 理学療法士長  
石原誠人 理化学研究所 研究員  
井上永介 北里大学 助教  
渡辺 敏 聖マリアンナ医科大学病院  
技術課長  
上野隆彦 聖マリアンナ医科大学 講師  
木村美也子 聖マリアンナ医科大学 助教  
本橋隆子 聖マリアンナ医科大学 助教  
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  
鈴木弘子 聖マリアンナ医科大学病院  
看護師

## A. 研究目的

HAM は、進行性の脊髄障害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、アンメットニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。現在、HAM の治療はステロイドやインターフェロン- $\alpha$  が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分で、また副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、HAM 患者の機能予後は極めて不良であるのが現状で、より効果や長期忍容性に優れ、患者の長期予後の改善に結びつく革新的な新規治療薬開発の要望が強い。HAM の新規治療薬の実用化を実現するには、医師主導治験の実施が必要であり、そのために本研究班では、平成24年度までに、国内企業が開発した薬剤であるヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)の、HAM における抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明し(特許出願)、治験プロトコールの作成、PMDA の対面助言を完了。また、GCP 準拠の治験実施体制を整備し、HAM に対するKW-0761の医師主導治験を実施できるレベルを達成した。本研究事業ではその成果を踏まえ、HAM に対するKW-0761の医師主導治験を実施することを第一の目的とする。

さらに今後、HAM に対する当該新薬の実

用化を実現していくためには、将来の検証的試験に備え、生物統計学的解析に耐える HAM の有効性評価指標に関するデータをできるだけ収集し、そのエビデンスレベルを高めていく取り組みが必須であり、その実施を PMDA から強く推奨されている。そのため本研究では、HAM の有効性評価指標の開発に資する臨床研究を実施する。

また、HAM は希少疾患であるため、治験を滞りなく実施するためには、症例集積性の確保が重要な課題である。本研究班では、患者会と連携して既に HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を構築している。現在、本システムを活用して治験のリクルートは順調であるが、今後、登録システムを発展させていくためには、登録患者の満足度を高め、関心を維持していく活動が極めて重要と考えられる。そこで本研究事業では、登録患者の満足度調査を実施して患者のニーズを把握し、それをもとに登録患者の満足度を高めるための工夫を施し、運営の改善をはかることとした。

さらに「HAM ねっと」では、登録患者の臨床情報について毎年、前向きに聞き取り調査を実施して収集、データベース化している。本研究事業では、これまでに蓄積された膨大なデータベースのさらなる効率的な運用を図るため、データのシステム化を進めると共に、それらの疫学情報を活用して、HAM の臨床的特徴と1年間の患者の状態の変化、投薬状況を明らかにする。

また本研究では、HAM の新薬開発をさらに促進するために、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、将来の治験に繋がるさらなるシーズを同定する研究を進める。

## B. 研究方法

### (1) HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験 (医師主導治験)

本研究では、HAM に対して有効性が期待される、ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の医師主導治験を実施する。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、第 I/IIa 相試験と工夫した。第 I 相では、最初に静脈内投与し (1 週間入院)、その後は 4 週毎に 12 週間観察、抗 KW-0761 抗体が検出されなければ第 IIa 相に移行する。第 IIa 相では、4 週毎に観察し、末梢血中のウイルス量が検出された場合、8~12 週間隔で再投与となり、平成 27 年 10 月まで観察する。対象は、既存治療で効果不十分なステロイド維持療法中の HAM 患者。主要評価項目は安全性で、用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づき、最大耐用量 (MTD) を明らかにし、同時に薬物動態について検討する。また副次的に、抗感染細胞効果と 10m 歩行時間の非増悪期間 (臨床効果) を検討して有効性を探索する。KW-0761 の投与量は、5 段階の投与量レベルからなり、低いレベルから段階的に高いレベルへと移行し、投与量レベル移行の判断は効果安全性評価委員会で諮られる。なお、モニタリング、データマネジメント、安全性情報管理、治験薬管理、生物統計解析 (北里大学臨床研究機構へ委託)、CRC の確保、監査、効果安全性評価委員会など、GCP に準拠した治験実施体制が整備されている。実施施設は、聖マリアンナ医科大学付属病院で、治験審査委員会の承認を得て、治験届を提出した後実施する。また治験薬は企業: 協和発酵キリン (株) より無償提供される。

また本治験では、第 I 相が終了した後に、付随研究として、髄液中のウイルス定量、各種炎症マーカー、血液中の制御性 T 細胞率、抗 HTLV-1 免疫応答、ATL 前駆細胞率、次世代シーケンサーを用いた感染細胞のクローナリティなどを解析し、KW-0761 の有効性や宿主免疫応答への影響、ATL 発症予防効果などについても詳細に検討する。

## (2) 有効性評価指標の開発

### ① 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

現在、HAM の治療薬として、インターフェロン $\alpha$  やステロイドが一般的に使用されているが、これら薬剤は短期的な治療効果は報告されているが、長期的な治療効果についてのエビデンスに乏しい。そこで本研究では、全国の施設(研究分担者、研究協力者)を対象として、HAM 患者の診療録から患者背景や臨床経過、インターフェロン、ステロイドの使用状況等の診療実態について収集し、治療内容やその有効性について評価する。観察及び評価項目は以下の通り。

#### (a) 患者背景

生年月日、性別、居住地、出身地、婚姻状況、初診年月日、確定診断年月日、歩行障害の発症時期、家族歴、輸血歴及びその時期、合併症、既往歴

#### (b) 臨床所見

歩行障害: 納の運動障害重症度、排尿障害、排便障害、各種検査データ等

#### (c) 治療状況

ステロイド及びインターフェロンの使用状況等

(分担研究報告書: HAM 患者を対象としたステロイド治療の長期的効果に関する後ろ向き研究参照)。

### ② HAM の有効性評価指標に関する多施設共同前向き臨床研究

HAM の有効性評価指標を開発するために、臨床的評価指標の候補に関するデータを多施設共同で前向きに収集して生物統計学的解析を加え、臨床的評価指標としての適切さについて検討する。また、HAM 患者由来のバイオリソースを治療介入前後で前向きに収集し、これまで報告された prognostic marker 候補の測定ならびにオミックス解析を行い、臨床経過との相関性を調べることにより、prognostic marker を同

定する。さらに同定されたマーカーの治療による変動について解析し、治療効果判定指標・治療効果予測因子としての有用性について検討する。

今年度は、研究計画を立案し、本研究班の班会議で内容を討論し、倫理委員会の承認を得る。

### (3) HAM 患者登録システムの充実と疫学調査

#### ① HAM ネットのデータシステム構築

「HAM ネット」により登録患者から取得した情報の、データクリーニング、データバリデーションを実施し、さらに、データベース化をはかって、データを一元管理できるデータシステムの構築を進める。(分担研究報告書: HAM ネットのデータシステム構築と患者満足度調査参照)。

#### ② HAM ネット登録患者の満足度調査

「HAM ネット」登録患者を対象とした満足度調査とニーズ把握のために、①属性、②登録の動機、③電話での聞き取り調査、④広報誌「HAM ネット通信」、⑤ウェブサイト「HAM ネット」、⑥「HAM ネット」全体について、の大きく6項目に分けて調査票を作成した(添付資料1「HAM ネットに関するアンケート」参照)。開設より1年が経過した平成25年7月時点の申し込み患者372名に対して、回答期間を約1.5ヶ月と設定して発送し、返送があったものについて結果を集計した。(分担研究報告書: HAM ネットのデータシステム構築と患者満足度調査参照)。

#### ③前向きを追跡疫学調査

今年度は、登録された全国のHAM患者のうち、1回目調査及びその1年後に実施された2回目調査に参加した297名の患者情報をもとに、HAMの臨床的特徴と1年間の患者の状態の変化、投薬状況を、前向きに

追跡調査し、1 年間の臨床的な変化を明らかにするとともに、その経過に影響する因子について、解析した。(分担研究報告書: HAM ネットを用いた HAM の疫学的解析参照)。

#### (4) 次世代の新規治療薬の開発

本研究班では、HAM 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ている。この収集保存した患者検体を用いて、全国的な研究ネットワークを活用し、創薬につながる分子レベルでの疾患特性の解明研究、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病院の治験審査委員会、あるい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 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験

治験審査委員会承認年月日(平成 25 年 10 月 10 日、整理番号 A2134 大学)。

UMIN 登録完了:

UMIN 試験 ID: UMIN000012655

#### (b) 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 26 年 3 月末日時点で、登録申し込み 433 例、同意書に基づいた登録完了 359 例、電話聞き取り調査完了 325 例。

#### (c) 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。

#### (d) HAM の有効性評価指標に関する多施設共同前向き臨床研究

倫理委員会承認年月日(平成 26 年 1 月 14 日、承認番号 2560 号遺 123)。

UMIN 試験 ID: 000012874

現在の登録状況は、HAM 患者 10 例。

#### (e) 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 26 年 4 月 30 日、承認番号 1646 号遺 74)。

登録状況は、HAM 患者 209 例、control として、HTLV-1 感染非発病者 220 例、ATL 患者 48 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) HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験(医師主導治験)

本研究事業は平成 25 年 9 月に採択されたが、一日でも早く患者に新薬を届けることを目指して、治験開始までの手続きを出来るだけ早く進めた。同年 10 月 10 日に治験審査委員会での承認を受け、11 月 12 日に治験届を提出した。PMDA からの照会事項もなく、11 月 28 日を治験開始日とした(UMIN 000012655)。早速、12 月 5 日から文書同意取得のもと各種検査を開始し、平

成 26 年 2 月 4 日に 1 例目、3 月 4 日に 2 例目、3 例目への投与を実施した。これら 3 例に用量制限毒性 (DLT) は認められず、投与レベル 1 の安全性が効果安全性評価委員会で確認され、平成 26 年度 4 月から投与レベル 2 へ移行できる状態を達成した。

予定被験者 (18 例) のリクルートも順調で、本研究班が構築した患者登録システム (HAM ねっと: 既登録 359 例) を活用して、投与基準を満たす患者の待機リストは既に 20 例を超えている。

また、治験関係者への教育・研修活動も重要であるため、治験分担医師、効果安全性評価委員、院内の看護師、薬剤師、理学療法士、院内 CRC、CRO、SMO、外注検査会社等を対象とし、キックオフミーティング (添付資料 2) を、平成 25 年 12 月 5 日に聖マリアンナ医科大学難病治療センター内会議室において実施した。

さらに、HAM 患者や社会への広報活動として、HAM ねっとを活用して、治験情報をウェブ上で公開し、また HAM ねっと登録患者に対しては情報誌を通じて案内した。また、平成 26 年 1 月 16 日に、患者、一般、医療関係者等を対象として、聖マリアンナ医科大学で治験に関する講演会を実施した (添付資料 3)。

治験の実施体制 (図 1) は、治験実施施設が聖マリアンナ医科大学病院で、神経内科のスタッフが治験分担医師として対応する。院内の CRC は、5 名が直接治験を担当し、別途 2 名が安全性情報に関して担当する。さらに、SMO から 3 名の CRC の協力を得るようにした。CRO 業務は、北里大学臨床試験コーディネーティング部が担当し、症例登録、データマネジメント、モニタリング、安全性情報ハンドリング、統計解析等の機能について、第三者機関に委託することによって、治験の透明性、客観性をもたせるようにした。さらに、効果安全性委員会 (3 名) を別途設けており、投与レベルの移行の可否など、安

全性や有効性の判断を、外部委員会に諮ることによって、治験の客観性、透明性を高めるようにしている。その他の体制については、図 1 を参照されたい。

## (2) 有効性評価指標の開発

### ① 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

全国の 5 施設において倫理委員会で承認され、全部で 110 例の患者情報を収集した。そのうち、データ欠損のない 99 例の患者情報について、ステロイドの治療継続の有無と臨床経過に関する解析を実施した。

その結果、ステロイド治療を継続していた群 (平均治療期間: 3.5 年 ± 3.1 年) では、未治療群 (平均観察期間: 3.2 年 ± 2.4 年) と比較して、OMDS の改善・不変を示した患者の割合が高い一方、悪化した患者の割合が低いという傾向が示され ( $p = 0.083$ )、ステロイド治療の継続は長期的な治療効果を有する可能性が示唆された。

### ② HAM の有効性評価指標に関する多施設共同前向き臨床研究

平成 25 年 11 月 24 日、研究班班会議において、試験計画案について議論し、研究内容を確定した。その後、生命倫理委員会へ諮り、平成 26 年 1 月 14 日に承認された。聖マリアンナ医科大学以外においても、3 施設で既に倫理委員会の承認を得ており、症例登録を進めた。

## (3) HAM 患者登録システムの充実と疫学調査

### ① HAM ねっとのデータシステム構築

はじめに、データ取得手順を再度確認し、経年変化する項目、経年で比較すべき項目、新規に取得すべき項目の整理を行った。さらにそれぞれの情報の特性に応じて必須入力か否か、択一選択か複数選択か、数値データかテキストデータか、などを考慮

した入力インターフェースを構築し、入力時の単純ミスや形式的な論理チェックを行えるようにデータシステムを設計した。またデータの出力は、調査ごと、対象年月ごと、対象者ID ごとなど、複数の切り口で出力できるように設計した。

以上のように設計したデータシステムは、すべての通信が SSL により暗号化され、かつログイン ID に応じて操作可能な権限がコントロールされる環境下でウェブサーバ上に構築した(添付資料 4 「HAM ねっとデータ登録システム」参照)。

## ② HAM ねっと登録患者の満足度調査

登録患者 372 名に対して発送したうち、254 名より返送、回答率は 68.3%であった。登録の動機については、治療や病気に関する正しい情報がほしかった、研究の推進に役立ちたかったという回答が多かった。電話での聞き取り調査は、満足しているという回答が多数を占めた。広報誌である「HAM ねっと通信」については、まだ不十分な印象が多いことが判明し、特に、治験の情報に関する要望の高いことが判明した。ウェブサイトに関しては、約 6 割の登録患者が閲覧できないことが判明し、ウェブサイトからの情報発信には限界があり、紙媒体での情報発信に対する要望が高いことが判明した。

## ③前向き追跡疫学調査

HAM ねっとに登録され、電話での聞き取り調査を完了し、さらにその 1 年後に同様の調査に参加した 297 名の患者データについて解析を行った。運動障害発現から OMDS のグレード 6 への移行年数が 2 年以下に該当する、急速進行の経過を示す患者(15 名)は非該当患者に比べ、運動障害発現年齢、診断年齢、2 回目調査時の納の運動障害重症度(OMDS)、Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)が有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間は有意

に短かった。運動障害発現から OMDS のグレード 5 への移行年数が 2 年以下に該当する患者(54 名)も同様の結果がみられ、発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子であることが示された。

1 年の前向き追跡調査では、OMDS の平均は、1 回目調査時が 5.9(±2.3)、2 回目調査時が 6.2(±2.4)であり、2 回目の方が有意に悪化していた(P<0.001)。OMDS に変化がみられなかったのは 240 名(81%)で、53 名(18%)に悪化が、4 名に(1%)に改善が見られた。また、HAQ-DI は 1 回目調査時に比べ 2 回目調査時の得点は有意に高くなっており(P<0.001)、身体機能障害が重症化していることが示された。このような臨床的な悪化に關与する因子に関する解析では、年齢や性別などの属性に関しては特に有意な因子は特定されなかったが、ステロイド内服、ステロイドパルス投与、インターフェロン投与の治療状況と OMDS の変化の關連解析において、1 回目調査時及び 1 回目から 2 回目調査時までステロイドの内服を継続していなかった患者は、同期間に継続して内服していた患者に比べ、有意に OMDS の悪化が認められた(P=0.041)。

## (4)次世代の新規治療薬の開発

本研究班では、CXCL10-CXCR3 interaction による悪性炎症ループが HAM の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、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という成果を報告した(Brain 2013)。また、OX40 は HAM の新たな治療標的分子であり、抗 OX40 モノクローナル抗体は HAM に対する新規抗体医薬の候補となりうることを示した(Saito M. Retrovirology 2013、分担研究報告書：HAM の病態解明・治療法開発に資する新規モノクローナル抗体の作製参照)。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、HAM 患者感染細胞特異的に発現の亢進が観測される細胞表面分子を 4 タンパク質同定することに成功した(分担研究報告書:網羅的膜プロテオーム解析による HAM 分子標的治療薬の開発参照)。

#### D. 考案

HAM において HTLV-1 感染細胞数は長期予後と相関することが報告されており、感染細胞を標的とした薬剤開発は、根本的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。本研究は、世界で初めてその開発を進めるものであり、我が国で開発された医薬品を用い、世界初の HAM の感染細胞を標的とした根本的治療となりうる医薬品の医師主導治験を実施し、実用化に向けた開発を推進する。

本研究事業は、平成 25 年 9 月に採択され、同年の 11 月 28 日には治験開始を達成し、速やかに治験までの手続きを進めることが出来た。その要因としては、①PMDA の対面助言を踏まえてプロトコルを修正し、内容の最終確認まで完了していたこと、② GCP 準拠の治験実施体制の整備を完了していたこと、③治験実施施設である聖マリアンナ医科大学病院では治験の実績が豊富で、院内の CRC の高い経験値に基づいた治験実施体制が整備されていること、④ HAM は希少疾患であるが、関東で唯一の専門外来の開設ならびに HAM 患者登録システムの充実により症例集積性の向上に普段から努めていたこと、などが考えられる。このような背景から、治験開始後も順調に進捗しており、治験の成功には、事前の準備や治験実施体制の整備状況が極めて重要であることが改めて示された。

本治験では、データの客観性や透明性を確保するために、データセンター、モニタリング、統計解析などの業務を、ARO(北里大

学臨床試験コーディネーティング部)に委託している。また、効果安全性評価委員会も外部委員会として設置している。このように第三者的な機関や組織からチェックを受けながら治験を実施することは、患者の安全性や治験の質の確保につながると思われる。

さらに、本治験の主要評価項目は安全性であるが、医師主導治験という特性を活かして、附随研究という形で、詳細なウイルス・免疫学的解析を実施し、有効性や宿主免疫応答への影響、ATL 発症予防効果などについて詳細に検討することになっており、この点は、本治験の大きな特徴になると思われる。末梢血中の感染細胞数(ウイルス量)は ATL や HAM の発症リスクと相関することが報告されているので、HAM 患者における安全性や有効性が証明されれば、将来は発症リスクの高い HTLV-1 キャリアへの応用へと発展し、ATL や HAM の発症予防薬の開発につながる可能性を秘めている。HTLV-1 キャリアは全国で 100 万人以上存在し、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、その対策は我が国の厚生行政の上でも重要課題であり、本研究の成果は、非常に意義深いものになることが期待される。

HAM は深刻な病気であり、患者数も限られることから、適切な治験デザインを実施することにより、早期に薬事承認申請を受け実用化することが可能である。本研究が成功すれば、有効な治療法がない神経難病 HAM に対する日本発の画期的な治療技術となり、患者の生活の質を大きく向上させ、さらには HTLV-1 感染者に対する発症予防法の開発にもつながり、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。また HTLV-1 感染症および HAM や ATL の問題は先進国の中では日本特有であることから、日本が主導的に研究開発を行わなければ解決されない問題であり、この研究成果は日本のみならず、感染者や患者の多い発

展途上国などの地域にも恩恵をもたらし、国際的な貢献も可能となるであろう。

一方、本研究班では、全国的な HAM 患者登録システム(HAM ねっと)を構築しており、それを活用して、前向きの疫学調査を実施している。疫学調査は平成 24 年度から実施し、今年度は、1 年間経過した後の追跡調査が行われた。その結果、驚くべきことに、追跡可能であった HAM 患者 297 名のうち、実に 53 名(18%)において 1 年間で OMDS の悪化が認められた。OMDS は歩行障害の重症度を簡易に評価するために開発された、重症度を段階的にグレード化した指標であるため、評価指標としては感度が低く、重症度の小さな変化は反映されない。その為、OMDS の悪化は、臨床的に有意な悪化と考えられる。実際、本調査では ADL の評価指標である HAQ においても悪化していることから、この一年間でこれらの患者は有意に悪化していると考えられる。さらに本研究では、これらの悪化に影響する要因について検討され、その結果、「ステロイド治療の継続」が、臨床的な悪化を有意に抑制する効果を持つことが示された。さらに本研究では、医療機関を対象とした治療内容に関する全国的な後ろ向き調査においても、「ステロイド治療の継続」が、臨床的な悪化を抑制する効果を持つ傾向が示された。これらの結果は、ステロイド内服療法の継続が、HAM の長期予後改善に有用である可能性を示唆している。

これまで、HAM に対するステロイド内服療法の有効性については古くから報告されており(Osame ら, 1990)、規模の大きな報告では、HAM 患者 131 例を対象として経口プレドニゾロンが 81.7%に有効、特に納の運動障害重症度で 1 段階以上改善した症例が 69.5%と、高い有効率が示されている(Nakagawa ら, 1996)。しかしながらこれらの報告は、いずれも後ろ向きのケース・コントロール研究によって、短期的な効果を示し

たものであった。今回、前向きの全国的な疫学調査、ならびの全国的な後ろ向き実態調査によって、長期予後改善効果が示唆されたことは、HAM に対する本薬剤の有用性に関するエビデンスレベルを高める結果と考えられる。

しかし、極めて重要な問題点として、HAM に対してステロイド治療は保険承認されていない点が挙げられ、これは患者の安全性の観点等からも問題である。現在、このように臨床的に重要性の高い薬剤の保険承認を目指す方法としては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に申請して公知申請を目指す方法があり、実際、平成 25 年度に、日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、ならびに HAM 患者会から、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対して、ステロイドの保険承認に関する要望書が提出された。しかしながら、この検討会議では、海外の先進国で承認されていることが条件として求められている。HAM は、先進国で患者が多いのは日本のみであるため、欧米の先進国における臨床試験のエビデンスに乏しく、海外で承認されている薬剤は存在しないのが現状である。よって、このような我が国特有の問題を抱える疾患に対する治療に関しては、特別に検討できるような機会を設けることが、本邦での厚生労働行政において、重要な検討事項であると考ええる。

HAM は進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるため、HAM に対して長期予後の改善が期待されるステロイド治療は、医療上の必要性が極めて高いと考えられる。先進国で唯一患者が多い我が国において、現状の我が国の制度を考慮すると、HAM に対するステロイド剤の保険承認を目指した治験の実施が、早急な検討課題として極めて重要であろう。

さらに本研究では、次世代の HAM の治験候補となる新薬のシーズ探索を進め、抗

CXCL10 抗体、抗 OX40 抗体、感染細胞膜特異的分子に対する薬剤などを特定している。今後これらのシーズに関しては、国の創薬支援戦略室等を活用するなどして、治験への発展性について検討を進めていくことが求められる。

以上のように本研究は、これまで有効な治療法がなかった HAM に対する日本発の革新的な医薬品を創出し、さらに HAM の最適な治療法の確立に結びつくエビデンスの構築を推進することが期待される。

## E. 結論

このように本研究では、HAM に対するヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の医師主導治験を主軸として、治療研究の推進に必要なエビデンスを構築するための全国的な臨床研究や疫学調査、ならびに次世代の新薬候補のシーズ開発研究を進めている。

特に抗 CCR4 抗体療法は、これまで有効な治療法が確立していない神経難病である HAM の画期的な治療薬となり、HAM の治療にパラダイムシフトをもたらす可能性が期待され、また関連疾患に対しても大きなインパクトを与えると思われる。本研究班では、客観的かつ安全に医師主導治験を実施できる体制を構築して、速やかな開始を達成しており、また患者のリクルートも順調で、今後も安全性に十分に配慮しながら治験を進めることで、日本発の HAM の革新的な新薬の実用化に結びつくエビデンスの創出につながることを期待される。

また、HAM ネットを活用した疫学調査や臨床研究から得られる情報は、HAM の治療研究の基軸として貢献するのみならず、HAM の最適な治療法の確立に結びつくエビデンスの構築に役立ち、それは結果として、患者の医療、福祉、ケアの改善に向けた行政施策にも役立つと思われる。

(図 2: 本研究のロードマップ参照)。

なお、HAM の本格的な治療研究を目的

とした本研究班の活動はマスコミなどでも取り上げられ、その推進に対する社会的な関心の高さがうかがえた(添付資料 5)。また、本研究班の内容は、厚生労働省で開催された第 6 回 HTLV-1 対策推進協議会(平成 26 年 3 月 13 日)にて取り上げられた(添付資料 6)。さらに、患者会や関連研究班と連携して、HAM の特徴や研究内容に関する講演・シンポジウムを各地で実施し、本研究の成果に関する患者や社会への情報公開に努めた(添付資料 7)。

## F. 健康危惧情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9):2876-2887, 2013.
2. Ishihara M., Araya N., Sato T., Tatsuguchi A., Saichi N., Utsunomiya A., Nakamura Y., Nakagawa H., Yamano Y., Ueda K. Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121(21): 4340-4347, 2013.
3. Sato T., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamauchi J., Inoue E., Ueno T., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Izumo S., Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and

- Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013.
4. Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol.*, 58(3): 584-6, 2013.
  5. Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol.*, 190(8):4382-4392, 2013.
  6. 山野嘉久. ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症. *神経関連感染症 最新医学 別冊*, 200-205/251, 最新医学社, 2014.
  7. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. *血液内科*, 68(1)30-35, 2014.
  8. 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. *臨床評価 別冊*, 41(3):504-508, 2014.
  9. 宇都宮與, 山野嘉久. 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した症例. *血液フロンティア*, 23(3): 5-10, 2013.
  10. 山野嘉久, 佐藤知雄 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー *日本臨牀*, 71(5):870-875, 2013.
  11. 山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮與. 白血病 非定型白血球および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). *別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版)*, 23(III): 195-199, 2013.
  12. 山内淳司, 八木下尚子, 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, Ariella, Coler-Reilly, 今井直彦, 中澤龍斗, 佐々木秀郎, 柴垣有吾, 安田隆, 力石辰也, 木村健二郎, 山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013.
  13. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog.*, 9(9):e1003630, 2013.
  14. 中川正法. レトロウイルスと神経疾患. *Annual review 神経* 2014, 121-132, 2014.
  15. 田中正和, 和田直樹, 橋本岩雄, 竹之内徳博, 津田洋幸, 藤澤順一, 三輪正直. HTLV-1 の Tax 発現リンパ腫のウシラクトフェリンによる腫瘍増殖抑制効果. *ラクトフェリン* 2013. 43-50, 2013.
  16. Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N, Fujisawa JI. An animal model of adult T-cell leukemia-humanized