

強皮症における皮膚潰瘍の臨床

938例の患者

指尖潰瘍(既往)	44%	→ 半数は潰瘍を経験 約1割は治療が必要 1%は重篤化
指尖潰瘍(現在)	8.2%	
壊疽	1.8%	
潰瘍瘢痕	53.1%	→ 後遺症として永続
指切断	7.3%	

Arthritis Care & Research
Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 142-149

1

Clinical feature of digital ulcer in SSc

Total 938

Digital ulcer(history)	44%
Digital ulcer(continuous)	8.2%
Gangrene	1.8%
Ulcer scar	53.1%
Amputation	7.3%

Arthritis Care & Research
Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 142-149

1

潰瘍に対する衝撃波療法の効果

0W 9W 20W



2

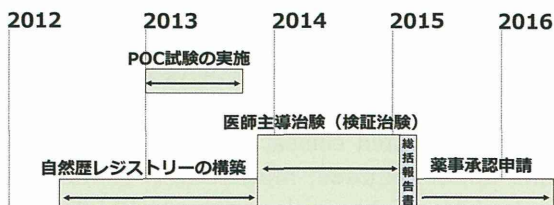
Effect of ESWT on digital ulcer

0W 9W 20W



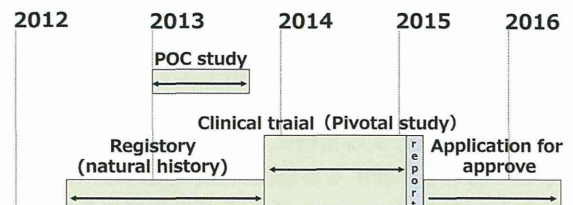
2

開発スケジュール(ロードマップ)



3

Schedule (road map)



3

多発性筋炎・皮膚筋炎への 分岐鎖アミノ酸製剤の 薬事承認に向けた研究



上 阪 等

Hitoshi Kohsaka

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授

Professor at Tokyo Medical and Dental University

BCAA for treatment of underpowered muscles during glucocorticoid healing of polymyositis and dermatomyositis (BTOUGH)

Profile

- 1984年 東京医科歯科大学卒、加州スクリプス研究所、UCSDで研究生生活後に同学に復職
- 2011年 厚生労働省自己免疫班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会長
- 2013年 膠原病・リウマチ内科 教授

Hitoshi Kohsaka graduated from Tokyo Medical and Dental University (TMDU) in 1984 and spent a few years in Scripps Clinic and UCSD for research studies. He has been serving as a division chief of Polymyositis and Dermatomyositis research team of MHLW, Japan since 2011, a professor at TMDU since 2013.

Abstract

多発性筋炎・皮膚筋炎は、自己免疫性の筋炎により筋力低下を来す難病である。治療には、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬が用いられるが、治療によって筋炎を抑制することは出来ても、筋力低下が残り日常生活動作の障害が残る場合も多い。その原因として、筋炎による筋破壊と副腎皮質ステロイドによる筋萎縮（ステロイド筋症）が関与するが、従来の治療は炎症鎮静化だけを目的としており、筋力低下の改善を目的とする治療薬がないのが現状である。

分岐鎖アミノ酸（以下BCAA）は、肝硬変患者の治療薬として安全に用いられており、かつ健常者への投与によって筋力増加が得られる。さらに、我々の非臨床試験においてBCAAが筋炎やステロイドによる筋力低下からの回復に有効であることが示された。

そのため我々は、医師主導治験として、初発・未治療の多発性筋炎・皮膚筋炎患者を対象とし、従来のステロイドや免疫抑制薬による治療に加えてBCAAまたは偽薬を投与して筋力を評価する多施設共同試験BTOUGH試験を開始した。アンメットニーズを満たす薬剤の薬事承認を目指す研究である。



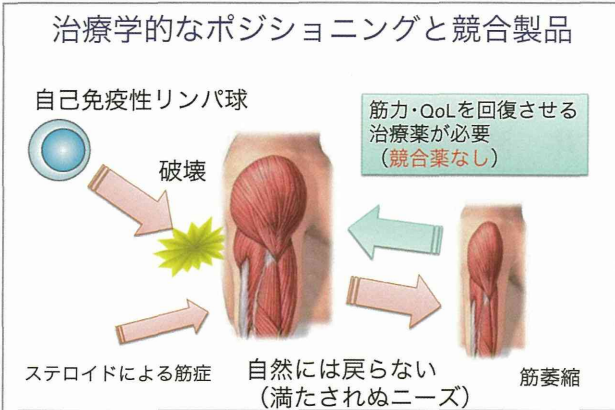
Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are systemic autoimmune diseases that are characterized histologically by chronic inflammation and injury of the striated muscles and clinically by pro-

gressive muscle weakness. Glucocorticoids (GC) and immunosuppressive agents are used for the treatments. Although they are effective for resolving muscle inflammation, they could not always improve muscle strength or activities of daily living (ADL) of the patients. However, there are no therapeutic agents to improve the muscle weakness directly.

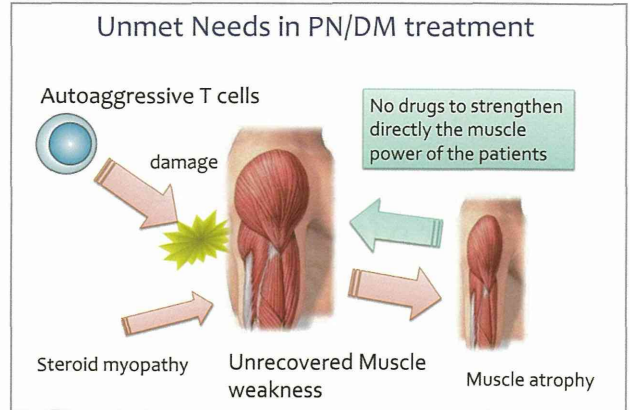
Branched-chain amino acids (BCAAs) are essential amino acids, which promote muscle anabolism and increase muscle mass in healthy subjects, and approved for treatment of patients with liver cirrhosis. Using animal models, we showed that BCAAs improve muscle atrophy and weakness induced by the inflammation and GC.

To investigate the effects of BCAAs for the muscle strength in PM/DM patients, we have started an investigator-initiated clinical trial named BTOUGH. In this double-blinded, multicenter, randomized clinical trial, patients with untreated PM/DM will be randomly assigned to receive either BCAAs or placebo with conventional treatments using GC and immunosuppressive agents, and examined for their muscle strength over the treatment. The results may lead to approval of new drugs that address one of the unmet needs in the PM/DM treatment.

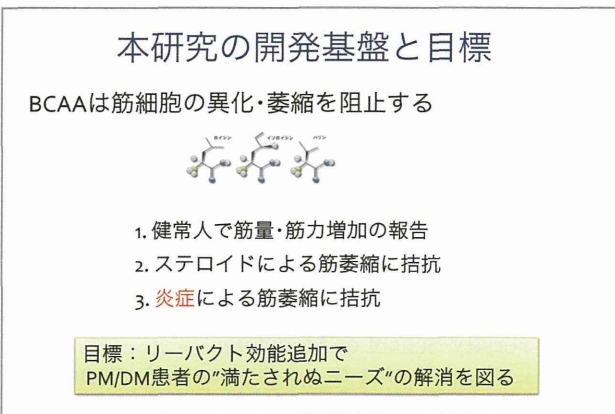
Presentation slide



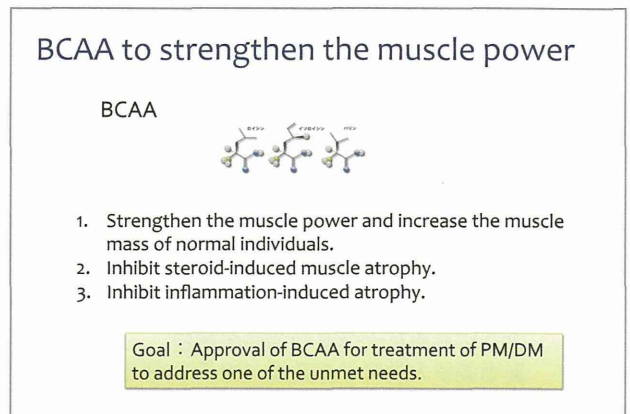
1



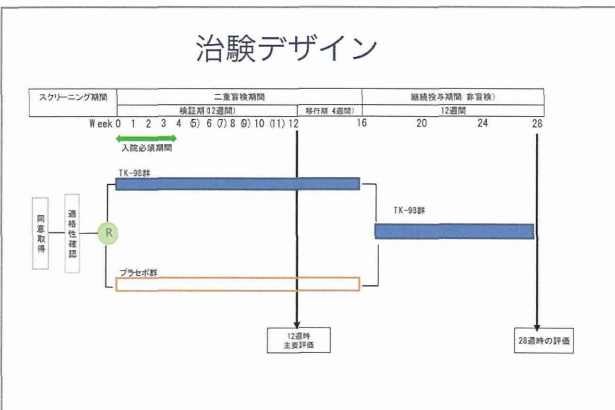
1



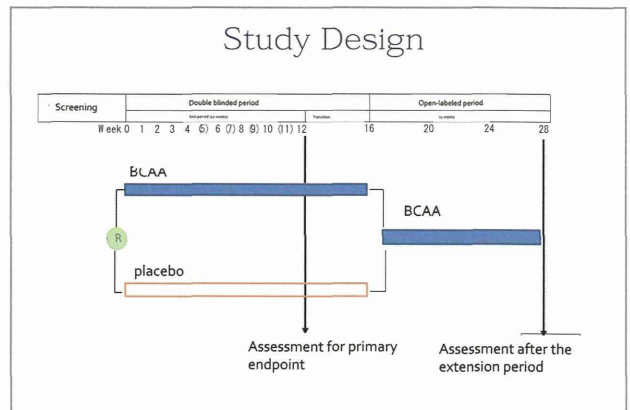
2



2



3



3

難治性クローン病に対する 神経難病治療薬 OCH-NCNP の 有用性および安全性の検証



金井 隆典

Takanori Kanai

慶應義塾大学医学部 消化器内科

Keio University School of Medicine

Validation of safety and efficacy of
OCH-NCNP for refractory Crohn's disease

Profile

1992年 慶應義塾大学医学部助手（内科学）
1992年 清水市立総合病院内科
1995年 ハーバード大学Beth Israel Medical Center,
Division of Viral Pathogenesis留学
1997年 （財）慶応がんセンター内科助手
2000年 東京医科歯科大学医学部附属病院助手（第一内
科学）
2001年 東京医科歯科大学医学部附属病院助手（消化器
内科学）
2004年 東京医科歯科大学医学部附属病院講師（消化器
内科学）
2008年 慶應義塾大学医学部准教授（内科学）
東京医科歯科大学医学部臨床教授
2013年 慶應義塾大学医学部教授（内科学[消化器]）
2013年 慶應義塾大学病院免疫統括医療センター長
現在に至る

1989 Instructor of Medicine, Keio University
-1998 School of Medicine
1998 Instructor of Medicine, Keio Cancer Center
-2000
2000 Instructor of Medicine, Tokyo Medical and
Dental University
2003 Assistant Professor of Medicine, Tokyo Medi-
cal and Dental University
2005 Committee of Harvard Medical Institute Edu-
cational Program, TMDU
2006 Inflammatory Bowel Diseases, Section Editor
2007 Associate Professor of Medicine, Keio Uni-
versity School of Medicine
2008 Clinical Professor of Medicine (Visiting), To-
kyo Medical and Dental University
2009 J Gastroenterology, Associate Editor
2011 Am J Physiol Gasrointest & Liver Physiol,
Editorial Board member
2013 Professor of Medicine, Keio University School
of Medicine

Abstract

クローン病は若年に発症し慢性的に炎症が持続する難治性腸疾患であり、免疫異常が疾患の発症や症状の持続に関与していると考えられている。現在、難治性クローン病の中心的な治療法は抗TNF α 抗体製剤であるが、投与継続中に治療効果が減弱する二次無効例が30-40%に存在し、その対策が急務となっている。本プロジェクトで用いるOCH-NCNPは、NKT細胞を刺激しIFN- γ よりIL-4を優先的に産生する特徴を有する。抗TNF α 抗体製剤とは全く異なる機序で炎症を抑制することで、抗TNF α 抗体製剤による治療効果のない症例でも有効性が期待される。

今年度は慶應義塾大学病院および国立精神・神経医療センターの連携体制のもと、免疫担当細胞であるNKT細胞をターゲットとしたOCHのクローン病患者に対する薬事承認を得るために、安全性および有用性を検証するための医師主導治験を行うための製剤確保、プロトコール作成を行ってきた。基礎的研究として腸炎モデルでのOCHの有用性の確認をおこない、また治験にむけてOCHの品質保証試験施行、対象疾患をクローン病に設定、本研究の適切な投与量設定をおこなった。平成26年10月にプロトコール作成し、平成27年2月薬事戦略相談事前面談を施行予定である。次年度中には治験届を提出し治験開始予定である。

Crohn's disease is one of intractable diseases characterized by chronic relapsing inflammation of the digestive tract. Although TNF- α inhibitors currently play a central role of the treatment, 30-40 % of the patients experience the second failure in the course of the treatment. In this project, we focused on OCH-NCNP, which preferentially induces IL-4 rather than IFN- γ through NKT cells to modulate immune balance and suppress the activity of inflammation, for the clinical application for Crohn's disease. In the Step 1 of the first year, we secured a supply of OCH-NCNP as GCP level for the Phase I clinical trail for 10 patients of refractory Crohn's disease to validate the safety and efficacy in the coming year. We demonstrated that the OCH-NCNP suppressed the development of acute DSS colitis by our hands in dose-dependent manner. Finally, we finished to make the protocol for the first trial, and will consult with PMDA in Feb. 2015. We will start the clinical trial within the next year after the approval from ethical committees and the enrollment of clinical trail in UMIN.

試験物の概要と位置づけ

試験物の名称

OCH-NCNP (糖脂質アルファガラクトシルセラミド類似物)

画期性と市場における位置づけ

・NKT細胞を標的とした薬剤は、未だに上市されておらず、新たな作用機序の薬剤である

・OCHは経口薬であり、比較的安全性が高いことからクローン病の第1選択薬となり得る

想定される治療学的ポジション

既存治療抵抗例・効果不十分例
(特に生物学的製剤効果不十分例・減弱例に対する治療法)

1

Summary of OCH

The medication in this study

OCH-NCNP

Characteristics and novel advantages of OCH

- There has been few therapies targeting for NKT cells for patients with Crohn's disease.(CD)
- OCH can be candidate of primary therapy for CD because it is orally treated, and safe

Estimated therapeutic indication

Refractory patients for 5-ASA, steroids, elemental diet treatment
Biologic refractory/intolerant patients

1

臨床試験の概要

試験内容: 医師主導型試験, 炎症性腸疾患でのFirst-in-human試験
非対照非盲検オープンラベル試験

試験実施施設 慶應義塾大学病院

対象疾患: 活動性クローン病

対象薬・投与量 OCH-NCNP 1mgまたは3mg 朝食前経口投与 週1回

設定症例数 クローン病 10例(各コホート5例ずつ)

試験期間: 12週間(週1回 13回投与)

主な選択基準: 同意取得時の年齢 20歳以上

既存治療抵抗例

登録時 CDAI 150以上

主評価項目 有害事象および副作用の発現頻度(安全性評価)

副次評価項目 (1)有効性評価項目

- ・ CDAIまたはDAIの推移
- ・ 臨床的寛解導入率、改善率
- ・ 血清CRP、IL-4、TNF α 、IFN γ の推移

(2)血中薬物動態

2

Summary of clinical trial to assess the safety and clinical efficacy of OCH in patients with Crohn's disease

Content of clinical trial: Physician initiative
First-in-human for IBD patients
unblinded, open label

Institution: Keio University Hospital

Subject: Active Crohn's disease (CDAI \geq 150)

Medication: OCH-NCNP 1mg or 3mg, daily

Number of patients: 10 patients (5 patients in each cohort)

Duration of clinical trial: 12weeks

Main inclusion criteria: age \geq 20
refractory to present treatments
CDAI \geq 150

Primary endpoint: the incidence of adverse effects

Secondary endpoint: significance of CDAI
rate of clinical remission, clinical response
significance of serum CRP, IL-4, TNF α , IFN γ

2

クローン病に対する試験実施 今後3年間のロードマップ

平成27年度 (2015)	平成28-29年度 (2016-2017)	
試験準備	試験実施期間	
対面助言	患者抽出	統計解析
プロトコル固定	FPI~LPO	総括報告書
試験実施体制構築	治療薬有効性バイオマーカーの検討	試験終了届
委託先検討/契約	腸内細菌叢評価により治療機序の解明	監査
試験薬製造		
IRB/試験届		
非臨床試験の実施		

3

Road Map

2015	2016-2017	
Preparation of trial	Clinical trial	
Interview with PMDA	Recruitment for patients	Statistical analysis
Fixation of protocol	FPI~LPO	Submission of Recapitulation Report
Construction of hospital ward for the clinical trial	Investigation of biomarkers for clinical efficacy of OCH	Submission of completion report
Research/contraction of outsourcing	Investigation of basic mechanism of efficacy	Inspection
Manufacture of medication		
IRB/Registration of clinical trial		
Pre-clinical trial		

3

多発性硬化症に対する 新規経口薬の医師主導治験



山 村 隆

Takashi Yamamura

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部 部長

Director of the Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP

Investigator initiated clinical trial of a novel oral drug for multiple sclerosis

Profile

1980年京都大学医学部卒業。現在国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部部長。専門領域は多発性硬化症の病態解析、およびトランスレーショナルリサーチによる免疫学的治療法の開発。

Director of the Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP. He graduated Kyoto University, Faculty of Medicine in 1980. His main interests are the immunological pathogenesis of multiple sclerosis and development of new treatment options by use of translational approach.

Abstract

多発性硬化症 (MS) は若年で発症する難治性自己免疫性神経疾患である。終生におよぶ治療が必要になるにもかかわらず、現行の治療薬には有効性、安全性、アドヘレンスなどにおいて問題が残されている。我々は免疫制御細胞であるNKT細胞を活性化させる合成糖脂質の中から、NKT細胞の選択的なIL-4産生を誘導して、Th1細胞介在性の自己免疫応答を抑制する糖脂質リガンドOCHを同定した (Nature 2001)。OCHの経口投与により、MS、炎症性腸疾患、I型糖尿病などの動物モデルの発症が有意に抑制されることが明らかにされている。我々はOCHの再発・寛解型MS治療薬としての実用化を目指し、2012年11月より国立精神・神経医療研究センターにおいてOCHのFirst in Human試験を医師主導試験として開始した。成人健常者15名を対象としたPhase I試験におけるバイオマーカー解析の結果、OCHの経口投与によって、MSの病態に深く関わるIFN- γ 産生Th1細胞やGM-CSF産生T細胞が減少すること、自己免疫反応に関与する遺伝子群の発現変化がもたらされることが明らかとなった。また薬物動態解析によりOCHの開発に有用な情報を取得した。これらの実績を踏まえ、患者を対象とするPhase I試験を進めており、さらにPhase II試験の実施へ向けた準備を進めている。

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease affecting the central nervous system. Current treatment for MS has limitations in efficacy, safety and usefulness, although most patients need life-long treatment. We have previously identified a synthetic glycolipid called OCH that would induce selective production of IL-4 from invariant NKT cells (Nature 2001). Animal models for autoimmune diseases, including experimental autoimmune encephalomyelitis, DDS-induced colitis and NOD type 1 diabetes, were successfully suppressed by oral injection of OCH. These results encouraged us to challenge the development of OCH as a standard oral drug for MS. In the first in human trial, initiated by the investigators in NCNP, we have already evaluated the alterations of biomarkers in healthy individuals given a single oral OCH. The results of flow cytometric analysis revealed that T cells producing interferon-gamma and those producing GM-CSF are significantly reduced in number after OCH injection. Furthermore, DNA microarray analysis has indicated that autoimmunity-related genes are also altered by OCH. Based on these results, we are now conducting Phase 1 study in patients with MS, and preparing for Phase 2 study.

〔講演会場②〕

糖尿病性腎症の糖鎖 プロファイリングによる 新規バイオマーカーの同定



和田 淳

Jun Wada

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学 准教授

Associate Professor, Okayama University Graduate School of
Medicine

Identification of novel biomarkers for
diabetic nephropathy using lectin
microarray

Profile

1992-1996年 ノースウェスタン大学医学部病理学教室
Research Associate
1997-2005年 岡山大学医学部第三内科助手
2005-2009年 岡山大学病院講師
2006-2008年 文部科学省研究振興局学術調査官(兼任)
2010年-現在 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科准教授・岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内
科診療科長
専門領域: 内科学・腎臓病学・糖尿病学

1992 Research Associate, Department of Pathology,
-1996 Northwestern University Medical School,
Chicago IL, U.S.A
1997 Assistant Professor, Okayama University
-2005 Graduate School of Medicine
2005 Lecturer, Okayama University Hospital
-2009
2006 Program Officer, Scientific Research Senior
-2008 Specialist, Research Promotion Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan
2010- Present : Associate Professor, Okayama University Graduate School of Medicine

Specialties : Nephrology and Metabolism

Abstract

健常人と糖尿病性腎症患者の濃縮した尿サンプルをAgilentマルチプルアフィニティ除去システムで6種の主要蛋白を除去しレクチンアレイによって45種のレクチンへの結合性を測定した。*a* 2-6結合シアル酸関連レクチン(SNA,SSA,TJA-1)への結合性が腎症の病期の進行に従って上昇した。さらにSSAレクチンカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製したサンプルをLC-MS/MSにより解析したところfetuin-Aとorosomuroidを同定した。糖尿病性腎症患者737名のコホートを確立し尿中fetuin-A排泄量を測定した。尿中fetuin-A排泄量、HbA1c、拡張期血圧、HDLコレステロール、LDLコレステロールを独立変数とし、eGFRを従属変数としてステップワイズ重回帰分析を施行した。すべての独立変数が投入されたモデルではいずれも有意差をもって独立した説明変数であることが示された。さらにステップワイズ重回帰分析によって尿中fetuin-A排泄量のみが有意な独立変数として採択された。従って尿中fetuin-Aは糖尿病性腎症の新規尿中バイオマーカーであると考えられる。



The alterations in glycochains in urine samples in the patients with diabetes possibly link to the progression of diabetic nephropathy, which may lead to

the identification for more reliable markers for the prediction of prognosis and new therapeutic targets. The concentrated urine samples were subjected to the removal of major 6 proteins by Agilent Multiple Affinity Removal System. Glycoproteins (20 μ g) were subjected to LecChip containing 45 different lectins and the binding to lectins was quantified by evanescent-field excitation scanner, GlycoStation Reader 1200. Increased signals of urine samples were noted in Sia *a* 2-6Gal/GalNAc-binding lectins (SNA, SSA, TJA-1) during the progression of diabetic nephropathy. We next tried to isolate the specific glycoproteins by using affinity chromatography using SSA lectin sepharose. Purified glycoproteins were subjected to shot-gun analysis of LC-MS/MS and we identified 28 glycoproteins including fetuin-A and orosomuroid. The stepwise regression analysis using urinary fetuin-A, HbA1c, systolic blood pressure, HDL-C and LDL-C as independent variables revealed that only urinary fetuin-A was employed as a significant variable to predict eGFR in the cohort of 737 patients with diabetes. Collectively, urinary fetuin-A may be a novel biomarker for diabetic nephropathy.

