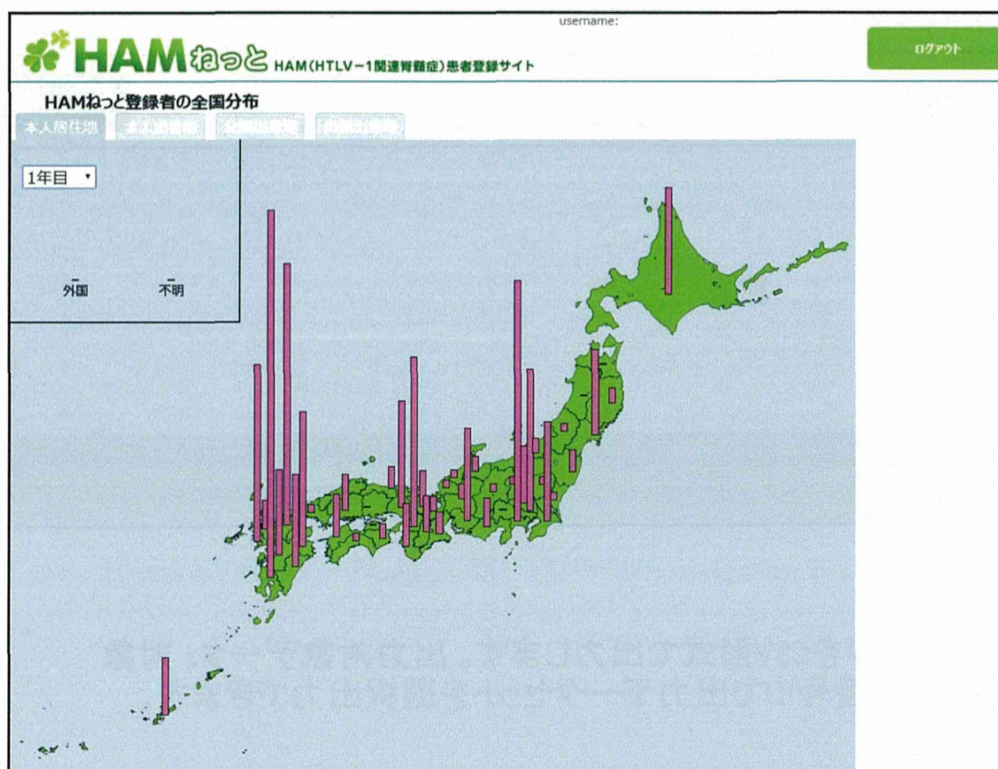
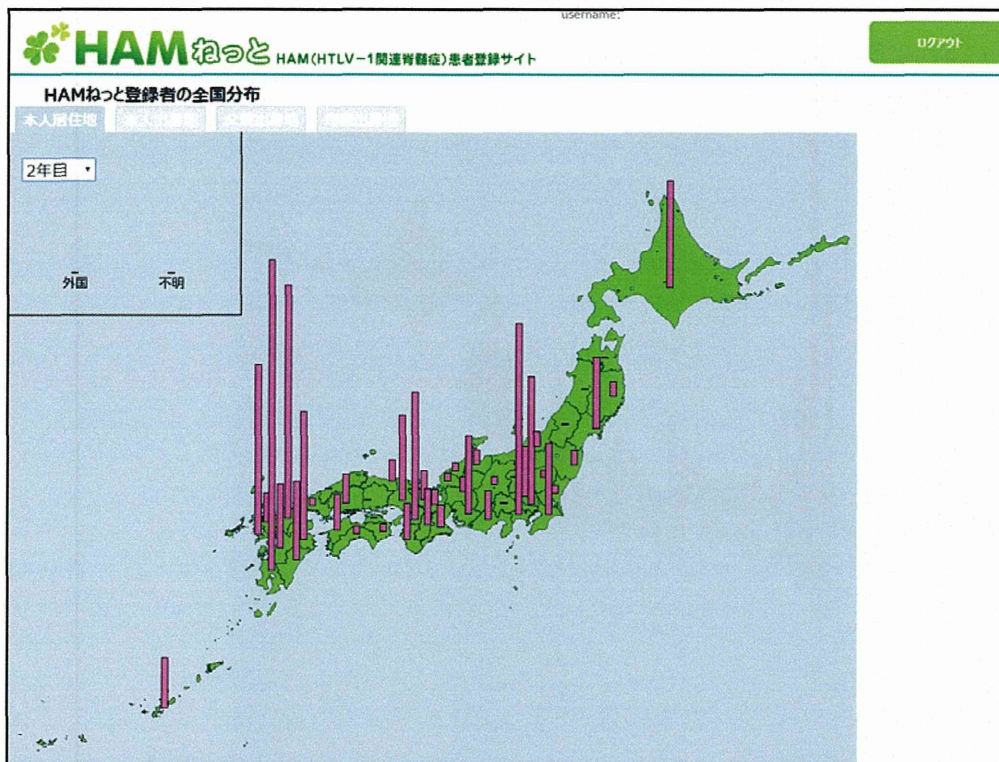


グラフ表示 HAM患者の本人居住地1年目の都道府県分布

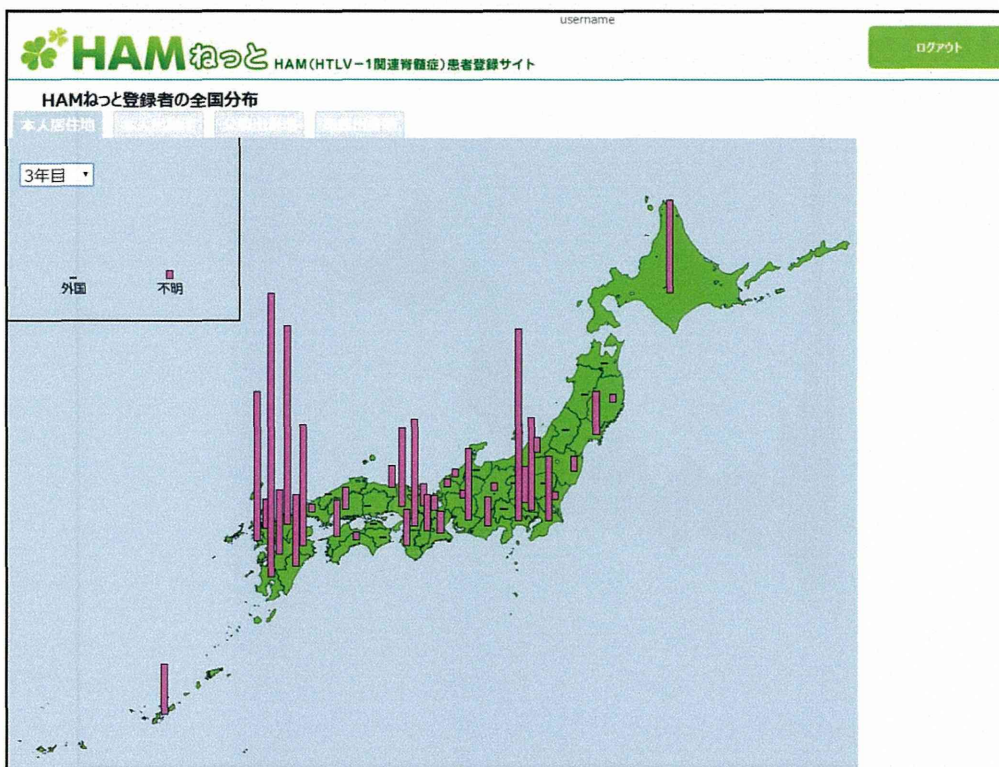


都道府県ごとのHAMねっと登録者の全国分布を表示します。
「本人居住地」、「本人出身地」、「父親出身地」、「母親出身地」のカテゴリから選択し表示できます。「本人居住地」のみ調査回数に応じた分布を表示できます。
棒グラフにカーソルを合わせると、都道府県名と度数がポップします。

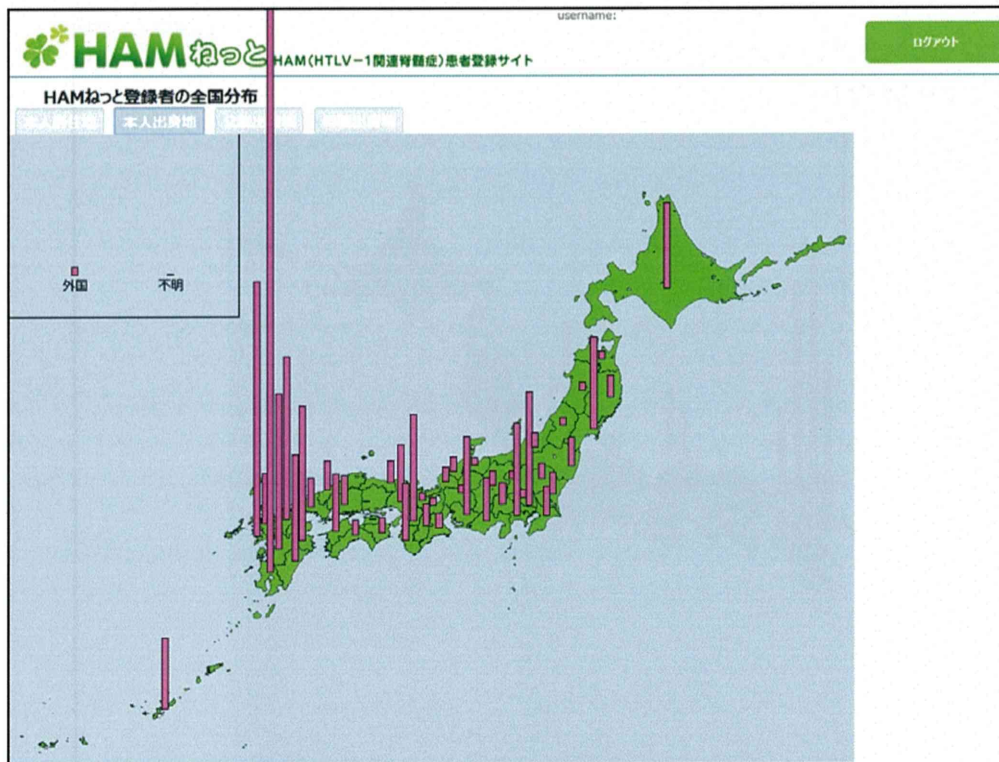
グラフ表示 HAM患者の本人居住地2年目の都道府県分布



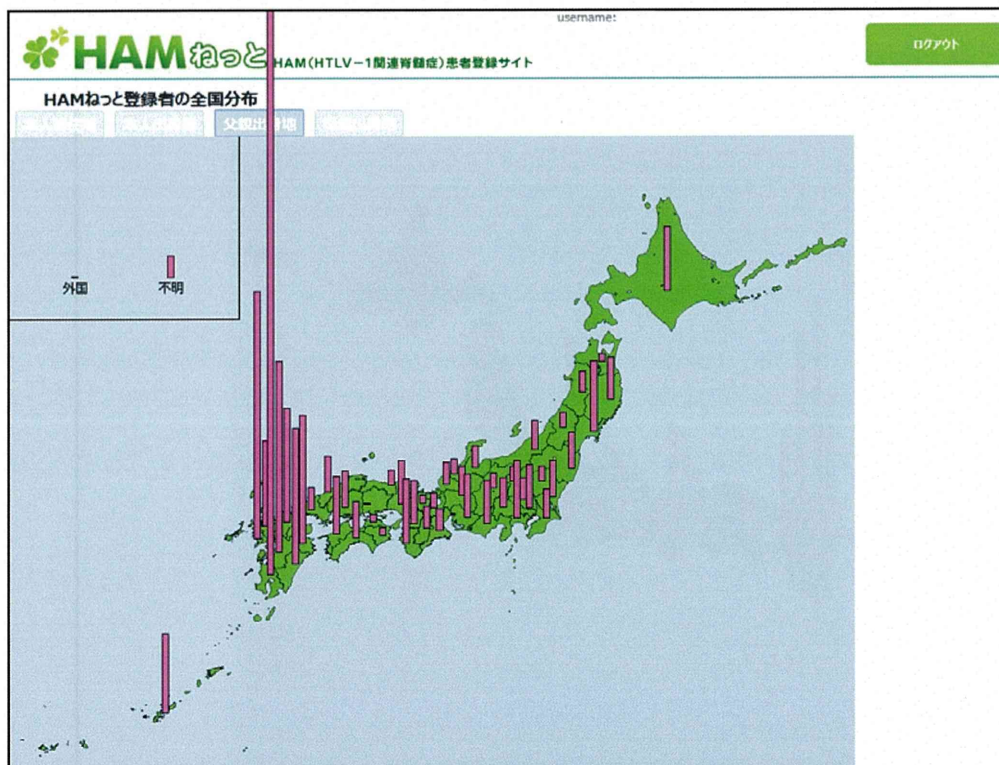
グラフ表示 HAM患者の本人居住地3年目の都道府県分布



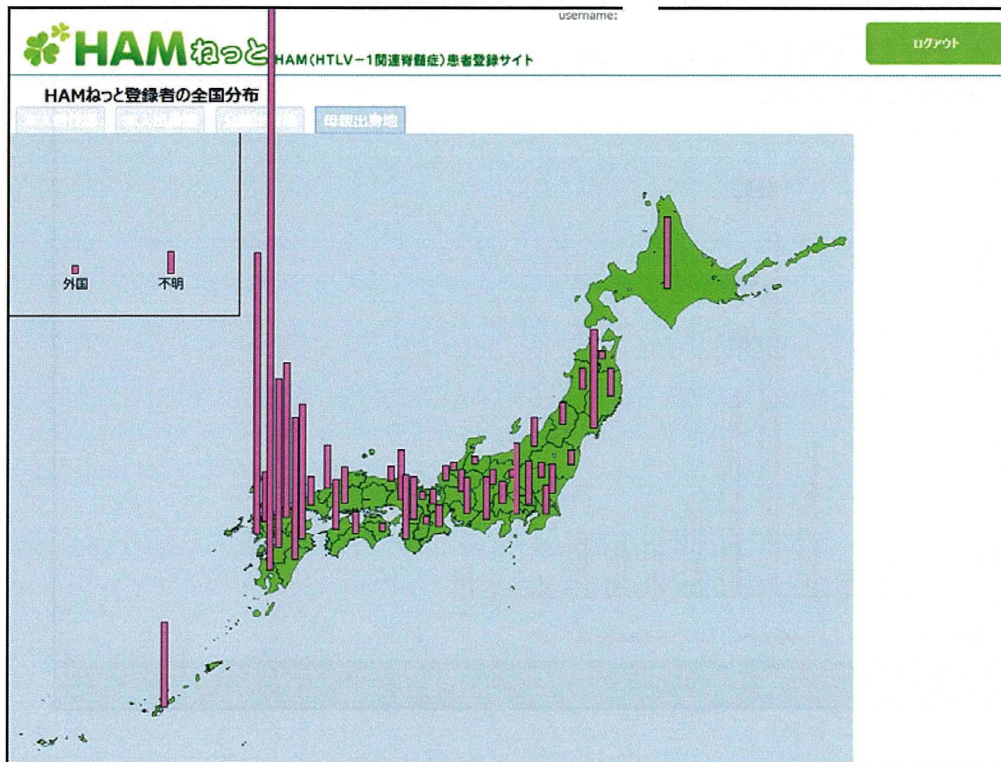
グラフ表示 HAM患者の本人出身地の都道府県分布



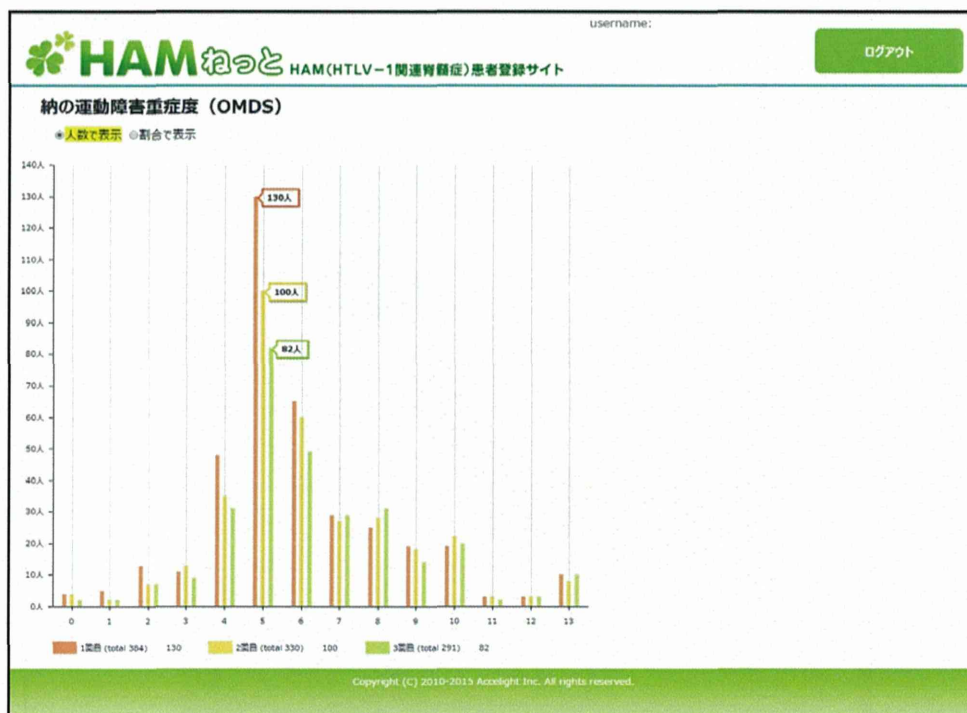
グラフ表示 HAM患者の父親出身地の都道府県分布



グラフ表示 HAM患者の母親出身地の都道府県分布

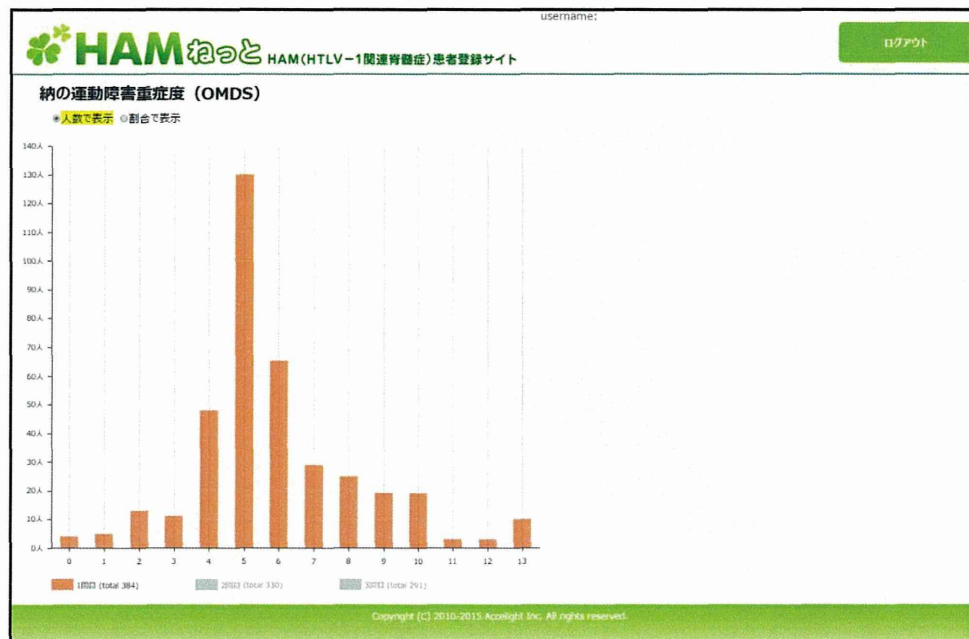


グラフ表示 納の運動障害重症度 すべて表示

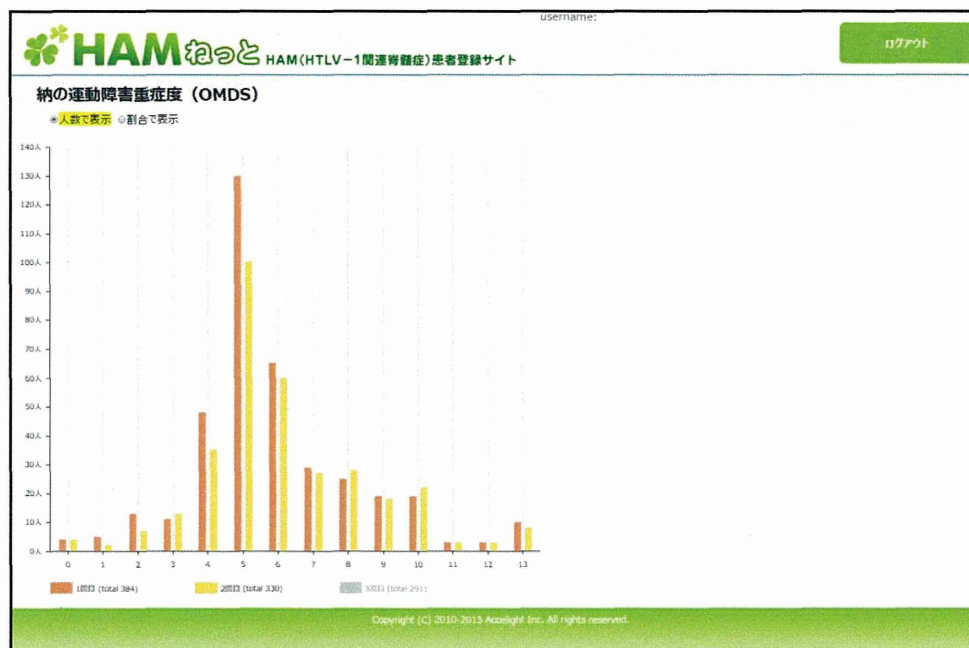


納の運動障害重症度 (OMDS) を人数または割合によってグラフ表示します。グラフにカーソルを合わせると、人数またはパーセンテージがポップします。任意の調査回数を選択してグラフ表示することが可能です。

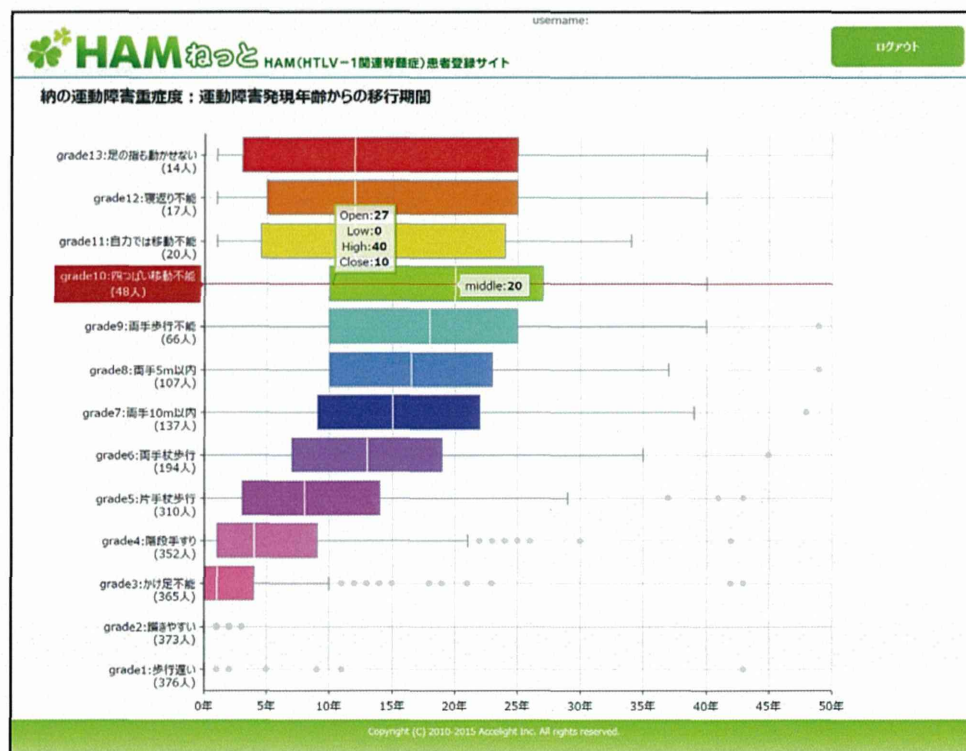
グラフ表示 納の運動障害重症度 1回目のみ表示



グラフ表示 納の運動障害重症度 1回目・2回目表示

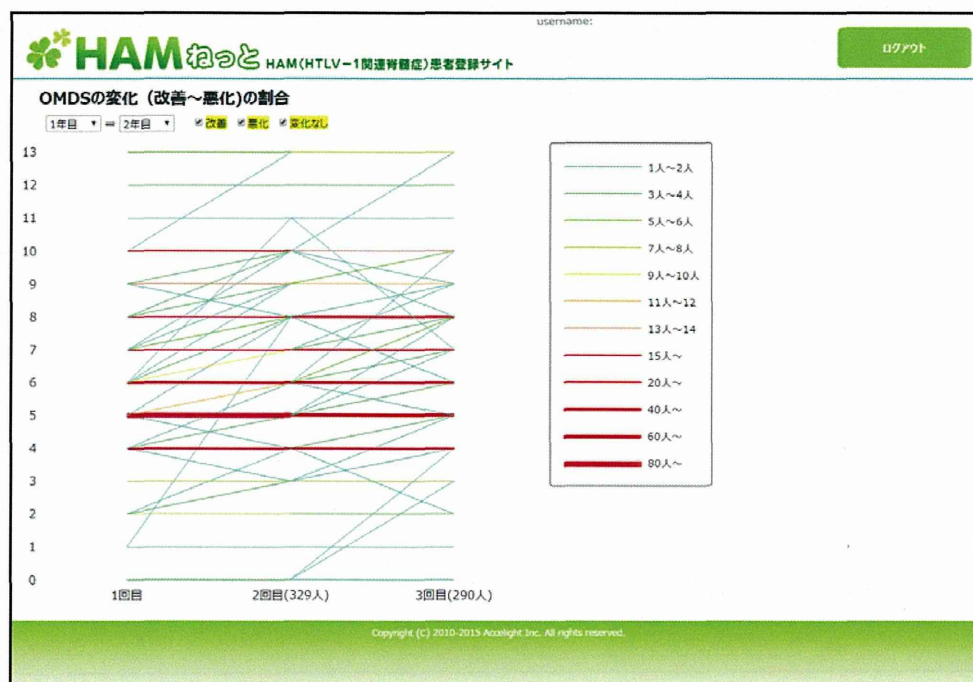


グラフ表示 箱ひげ図(運動障害発現年齢からの移行期間)



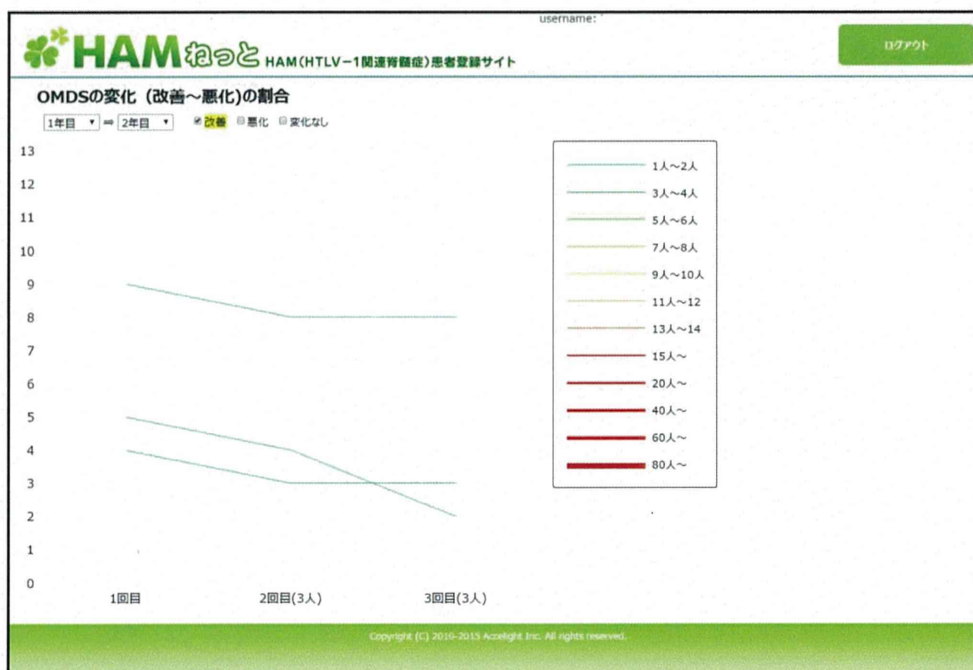
運動障害発現年齢から現在のOMDSまでの移行期間を表示します。グラフにカーソルを合わせると、最大値、最小値、中央値などがポップアップ表示されます。

グラフ表示 OMDS変化

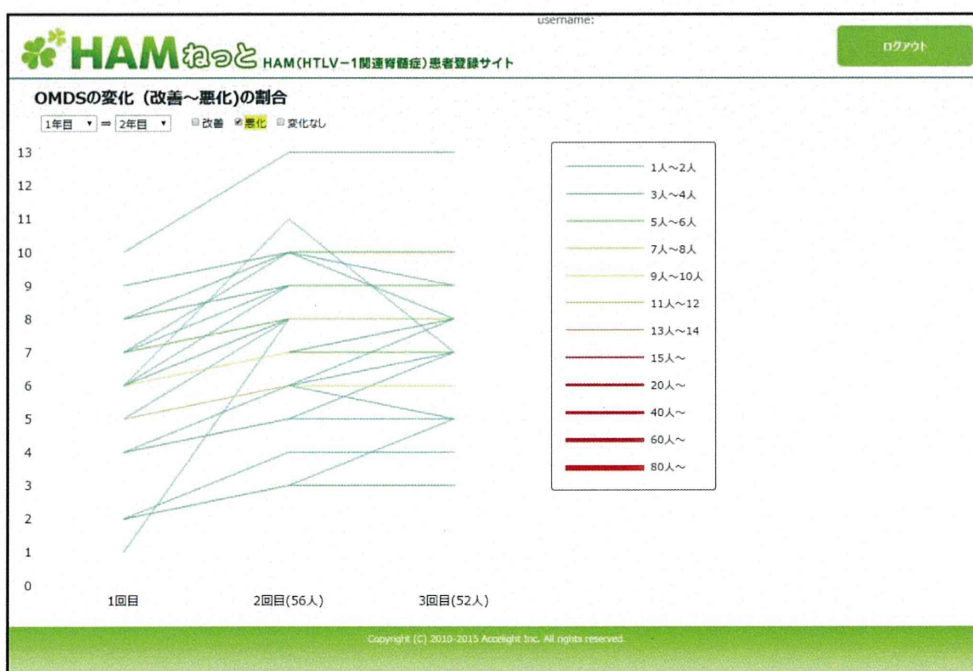


OMDSの変化をグラフ表示します。
「改善」、「悪化」、「変化なし」の変化を任意に選択することが可能です。
比較したい調査回数の始点と終点を選択し、始点と終点における変化に該当するケースの推移状況を表示します

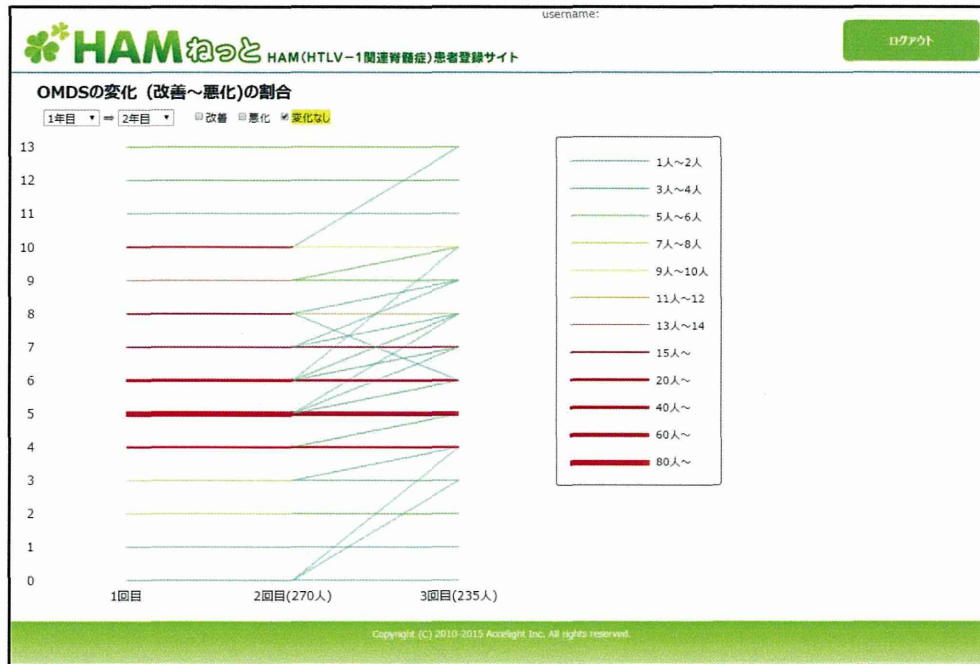
グラフ表示 OMDS変化 改善のみ表示(始点1回目、終点2回目)



グラフ表示 OMDS変化 改悪のみ表示(始点1回目、終点2回目)



グラフ表示 OMDS変化 変化なしのみ表示(始点1回目、終点2回目)



【添付資料 3】

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

日 時： 平成 25 年 12 月 5 日(木)

17:00～18:30

場 所： 聖マリアンナ医科大学

難病治療研究センター 4 階会議室

HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験
医師主導治験として実施
キックオフミーティング

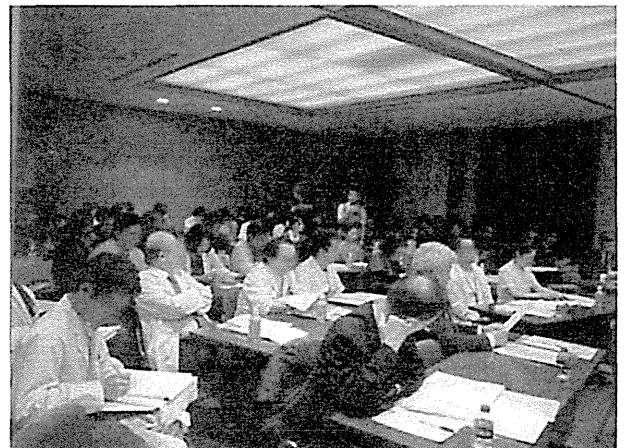
主催：平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発」(山野班)

日 時：平成 25 年 12 月 5 日(木) 17:00~18:30

場 所：聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 4 階会議室

— プログラム —

- 16:40~17:00 受付
- 17:00~17:05 ご挨拶 厚生労働省 疾病対策課 田中桜 様
- 17:05~17:10 ご挨拶 聖マリアンナ医科大学病院 病院長 幕内晴朗 教授
- 17:10~17:30 各グループの自己紹介
効果安全性評価委員 (山口一成 先生、宇都宮與 先生)
神経内科学教室 (長谷川泰弘教授)、8 階南病棟、8 階東病棟、内科外来
聖マリアンナ医科大学病院 治験管理室、薬剤部、臨床検査部、
リハビリテーション部、医事課
聖マリアンナ医科大学 研究推進課、薬理学教室 (松本直樹教授)、
北里大学臨床試験コーディネーティング部
アタライフ (株)
協和発酵キリン (株)
SRL メディサーチ (株)、東レリサーチセンター
- 17:30~17:50 HAM に対する KW-0761 医師主導治験の背景・全体像・附随研究について
山野嘉久 発表 20 分
- 17:50~18:05 HAM に対する KW-0761 医師主導治験の実施体制等について
青谷恵利子 発表 15 分
- 18:05~18:15 治験の流れと分担医師の役割について 治験管理室 増原直子 師長
- 18:15~18:25 KW-0761 に関する安全性情報について 協和発酵キリン (株)
- 18:25~18:30 ご挨拶 難病治療研究センター センター長 遊道和雄 教授



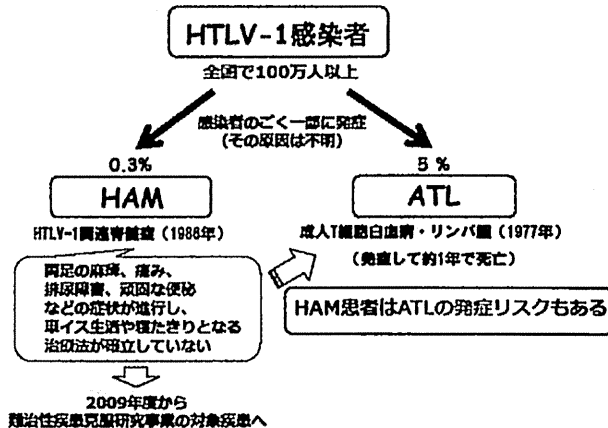
厚生労働科学研究
難治性疾患克服研究事業
(H25-難治等(難)一般-023)

「HAMに対するKW-0761医師主導治験の
背景・全体像・附随研究について」
第1回 キックオフミーティング

治験責任医師
慶マリアナ医科大学
難病治療研究センター
山野嘉久

2013年12月5日(木) 神奈川

HAMについて



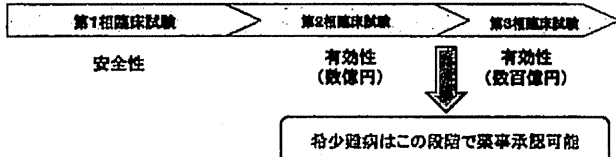
希少難病HAMの「保険承認される治療薬」を開発するために

＜薬事承認を得るためには＞

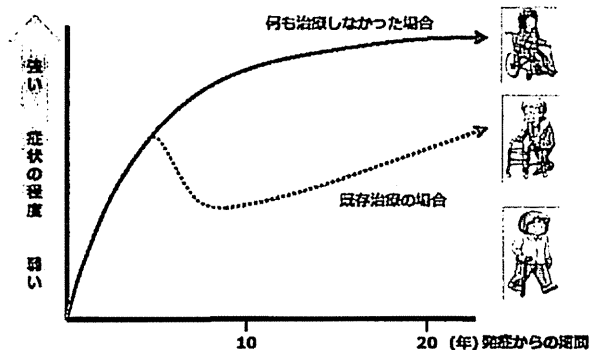
- 公知申請・・・海外での治療エビデンス、あるいはレベルの高い治療エビデンス
- 薬事承認に對える治療の実施・・・企業主導治験、医師主導治験

＜そのために必要なこと＞

- 多くの患者さんの協力が得られる体制が必要・・・「HAMねっと」を構築
- 医師主導治験(安全性の検証、有効性の探索・検証)の実施が必要
- 検証的試験に重要な「有効性評価指標」の開発が必要
- 次世代の新薬候補の開発研究が必要



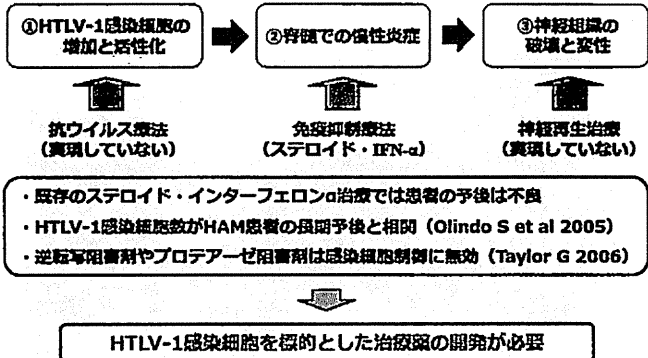
HAMの既存治療薬による治療経過の現状



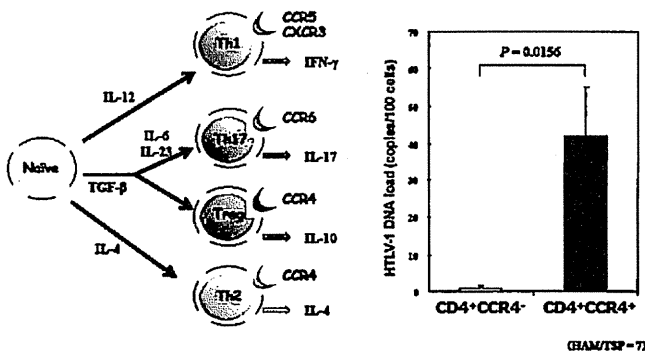
ステロイド治療等により改善が得られても、減量によって症状が戻ることが多く、また治療を継続しても症状は次第に進行する例が多いのが現状

背景：HAMの病態を踏まえた治療戦略

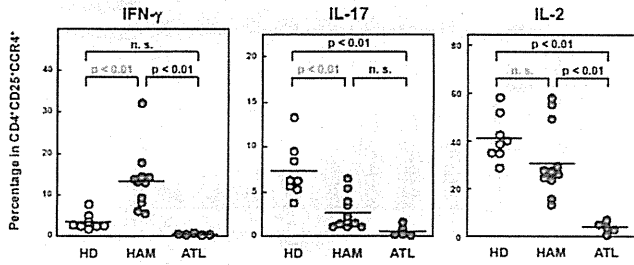
HAMはアンメットニースの古い仕組みで難治性の希少疾患で、新薬開発の要望が強い



HAM患者においてHTLV-1はCD4⁺CCR4⁺T細胞に主に感染



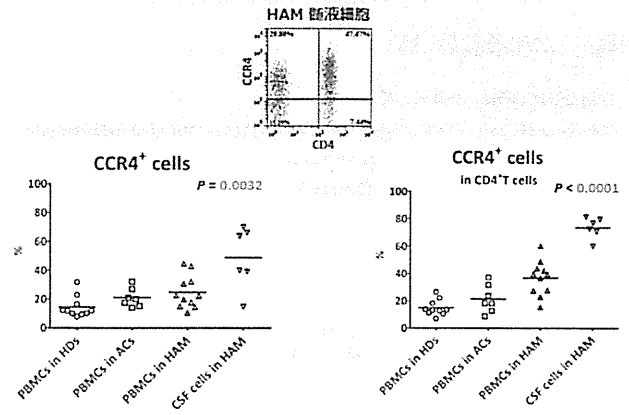
HAM 患者の CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ T 細胞における IFN- γ の増加と IL-17 の減少



HD (healthy donor) : n = 8
HAM (HAM/TSP) : n = 11
ATL: n = 5

(Yamano Y. et al. PLoS One 2009)

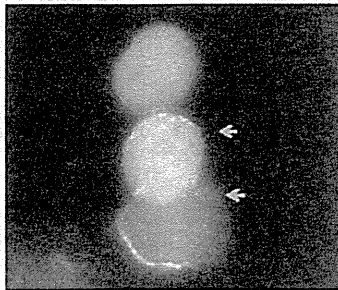
HAM 患者の髄液細胞には CCR4⁺細胞が極めて多い



Statistical significance, $P < 0.05$ by Kruskal-Wallis test

(Araya N et al. submitted)

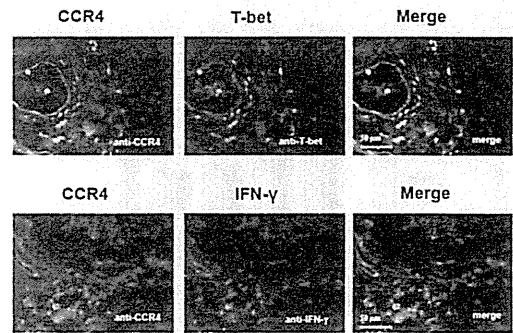
HAM 患者髄液中の CCR4⁺細胞における HTLV-1 感染の証明



緑: CCR4
赤: HTLV-1

(Araya N et al. submitted)

HAM 患者の脊髓病変部における CCR4⁺細胞の浸潤と炎症促進因子の共発現



(Araya N et al. submitted)

HAM患者における CCR4⁺ T 細胞の特徴

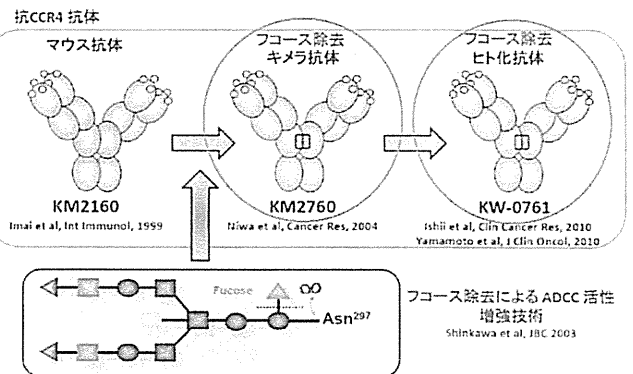
HAM患者で、

- HTLV-1は主に CCR4⁺ T細胞に感染して増加している
- CCR4⁺ T細胞は中枢神経系に多数認められる
- CCR4⁺ T細胞は炎症性サイトカインを産生する細胞へと変化

HAM患者で CCR4 を標的とした治療が有効である可能性

ヒト化抗 CCR4 抗体製剤 (Mogamulizumab) を用いて in vitro で検討

ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の開発



(協和発酵キリン(株)から供与)

引用:
第4回 HTLV-1 研究会チーム会議議事録
名古屋国立大学大学院医学研究科特任教授
名古屋市病院長 上田龍三

方法

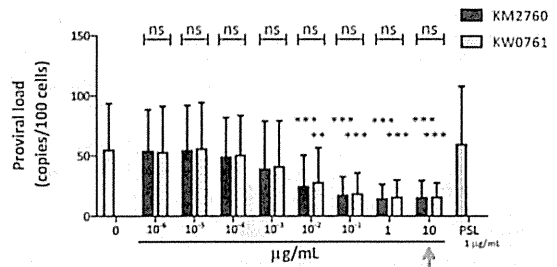
対象： HAM患者11例

末梢血単核球細胞 (PBMC) を、
抗CCR4抗体 (KW-0761 or KM-2760 : 10.0 µg/mlからの10倍段階希釈)
あるいはプレドニゾン1.0 µg/ml (コントロール) の存在下で、
抗原刺激なしに培養し、培養7日目の細胞を用いて、

- ① real-time PCR法にてプロウイルス量定量測定
- ② 細胞増殖応答を³H-thymidine 取り込みで測定
- ③ 上清中の各種サイトカイン (IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-10, TNF) 濃度をcytometric beads array (CBA) 法で測定

KW-0761 はHAM患者由来PBMCにおけるウイルス量を有意に減少

ウイルス感染細胞の破壊効果

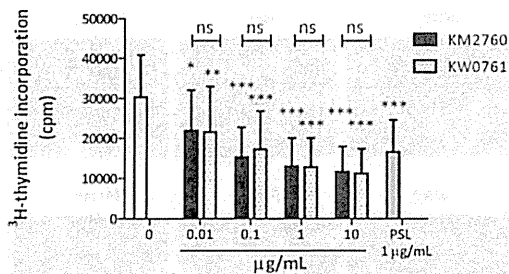


P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001
ns: not significant
(n=11)

↑
ATL患者投与量
での血中濃度

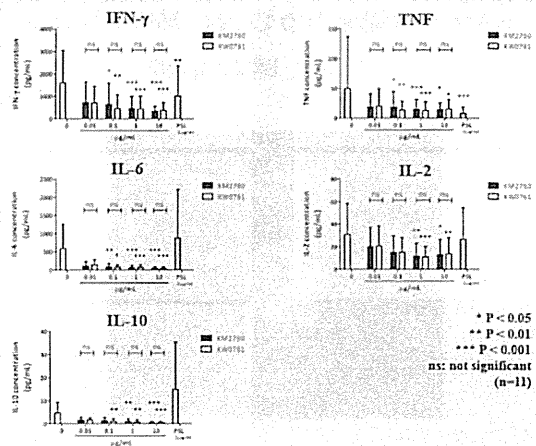
KW-0761 はHAM患者由来PBMCの自発的細胞増殖応答を抑制

炎症反応の抑制効果



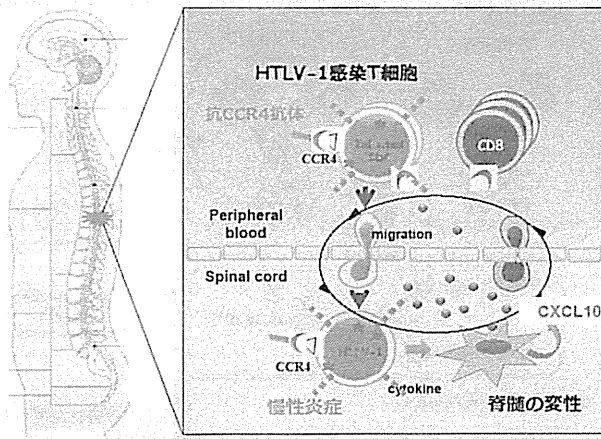
P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001,
ns: not significant
(n=11)

KW0761はHAM患者PBMCの炎症性サイトカイン産生を抑制



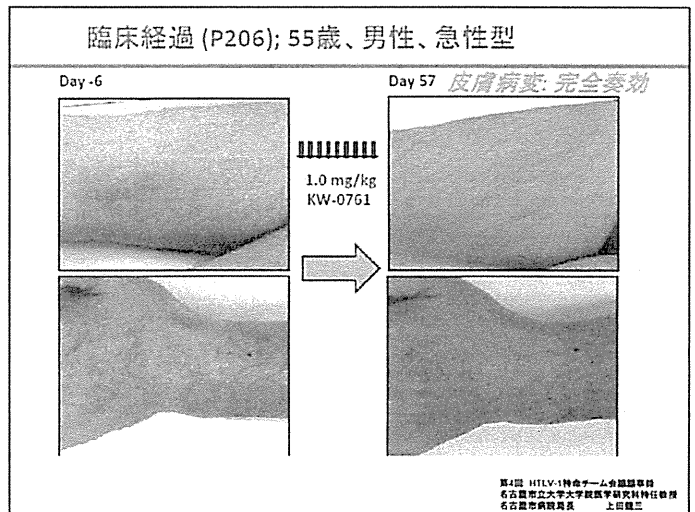
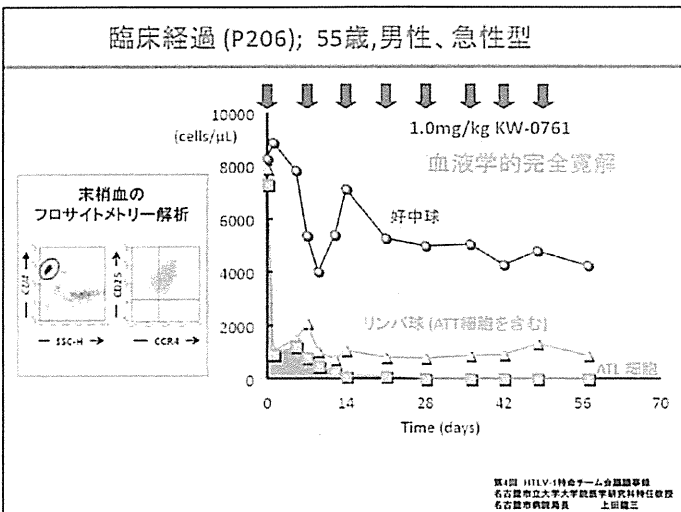
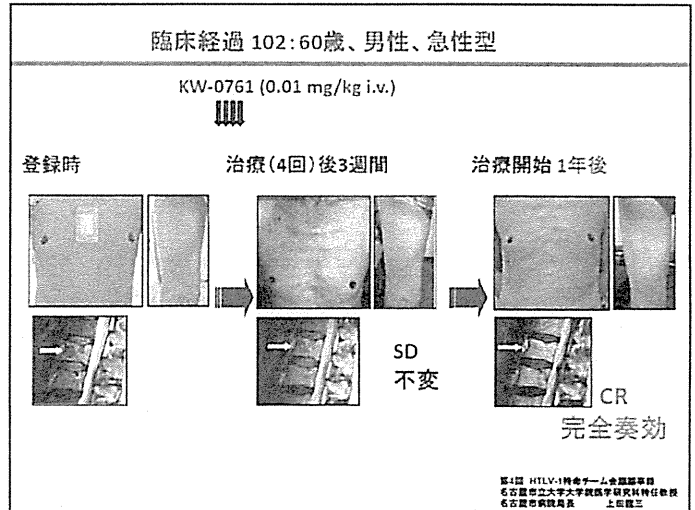
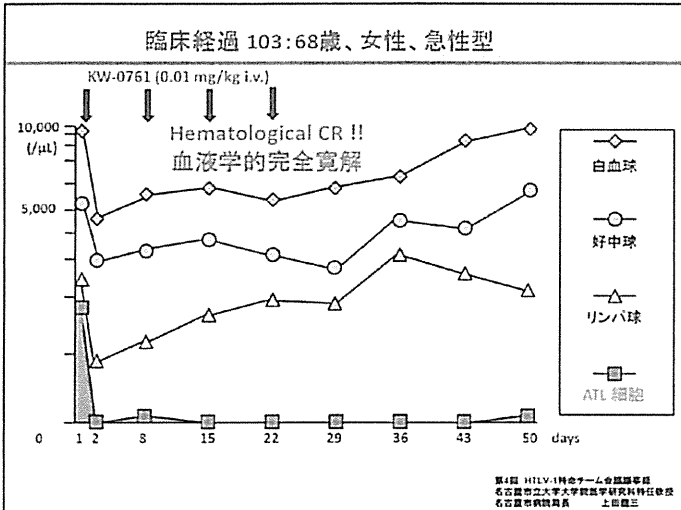
* P < 0.05
** P < 0.01
*** P < 0.001
ns: not significant
(n=11)

HAMにおいてKW-0761の抗感染細胞効果・抗炎症効果を証明



抗CCR4抗体製剤 (KW0761) の先行臨床試験成績

試験の種類	安全性・忍容性
健康成人又はアレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第1相臨床試験 (0761-EU-001) (0.0001, 0.0003, 0.001, 0.003mg/kg, 単回静脈投与)	健康成人(32名)において鼻咽喉炎、下痢、咽頭痛等が発現したが、全ての投与量の忍容性が確認された
CCR4陽性の再発・再燃ATL患者及びPTCL患者を対象とした国内第1相臨床試験 (0761-0501) (0.01, 0.1, 0.5, 1.0mg/kgを1週間隔で4回静脈内投与)	患者16名に投与され、1.0mg/kg群の1例にDLTに該当する有害事象が認められたが、6名中1名であったため、推奨用量は1.0mg/kgとなった。帯状疱疹と発疹、再発患者で、B型肝炎が認められた。抗KW-0761抗体は全例で認められなかった。
CCR4陽性の再発・再燃ATL患者を対象とした国内第2相臨床試験 (0761-002): 多施設共同非盲検試験 (1.0mg/kgを1週間隔で8回静脈内投与)	有害事象: Stevens-Johnson症候群、発疹、発熱を主徴とする注入に伴う反応、リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、抗KW-0761抗体は全例で認められなかった。

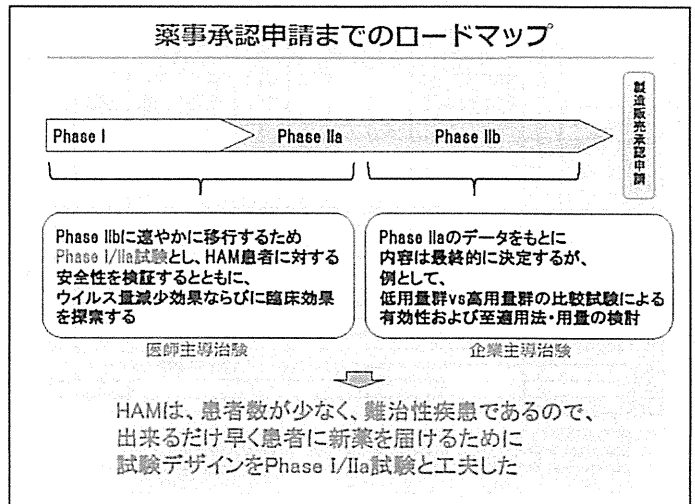


HAM患者におけるKW-0761治験プロトコール作成を

抗CCR4抗体製剤 (KW-0761) は、

- HAM患者において抗感染細胞効果・抗炎症効果を認めた
- 先行臨床試験で安全性の情報が得られている
- 先行臨床試験でATL患者におけるCCR4陽性細胞への有効性が証明

抗CCR4抗体療法は、これまで実現されなかったHAMの感染細胞を標的とした新規の分子標的治療薬として有望であると考えられ、医師主導治験を実施して、日本発のHAMの革新的な新薬の創出につなげる為に、治験プロトコール作成を進めた。



HAM に対するKW-0761医師主導治験プロトコル骨子

背景とrationale

- HAMはアンメットニーズの高い、極めて難治性の希少疾患である
- ウイルス感染細胞数がHAM患者の長期予後と相関 (Olindo S et al, 2005)
- KW-0761のHAMに対する抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明 (非臨床試験)

研究機関：聖マリアンナ医科大学病院

目標症例数：18~33例

試験デザイン：Phase I/IIa

対象：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：

- 安全性 (用量制限毒性の発現状況に基づき最大用量を明らかにする)
- PKの評価

副次評価項目：

- Phase I: 抗感染細胞効果
- Phase II: 抗感染細胞効果の持続期間、10m歩行時間の非増悪期間

附属研究：

- 随液中のプロウイルス絶対値、各種免疫系への影響、
- 血清・髄液の炎症マーカー、など

安全性の確保、適格基準

毒性の防止法、毒性発生後の救済方法など

- 本剤は、中毒性剥離皮膚病 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与後に皮膚等が認められた場合は、皮膚科と連携し、適切な処置を行う。
- ATLの治験において、再投与後にB型肝炎の再活性化が認められたことから、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤の治療期間中及び治療終了後は、粗篩して肝臓検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。

適格基準

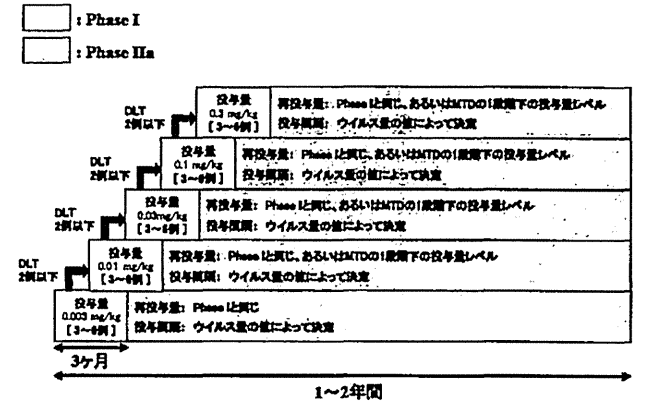
- a) WHOの診断基準を満たすHAM患者
- b) HAMを発症してから1年以上経過している患者
- c) ステロイドによる維持療法中、かつ下記に該当するHAM患者
 - ・プレドニゾン換算で10mg/ day以下を3か月以上継続投与
 - ・投与のネオプテリン濃度が5pmol/ml以下の改善が得られていない
 - ・投与3か月以上の期間において血液ネオプテリン量の増減が60%の範囲内であった患者。
- d) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- e) 末梢血のHTLV-1プロウイルス定量化出可能な患者
- f) 登録日前3か月以上、運動障害重症度のグレードに変化がない患者
- g) 同意取得時に歩行補助具の着用に関係なく10m以上歩行可能な患者
- h) KW-0761投与終了1週間前まで入院可能な患者
- i) 主たる臓器機能が保持されている患者
- j) 本試験への参加について本人から自由意思による文面同意が得られている患者

除外基準

5) 除外基準

- a) 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の既往がある患者
- b) 結核の既往、もしくは活動性の結核を有している患者
- c) 登録日前12か月以内に心筋梗塞を発生した患者
- d) 過去に抗体薬投与によりアレルギー症状を発症した患者
- e) 登録日前6か月以内に免疫抑制剤、インターフェロンの投与を受けた患者
- f) 登録日前4週以内に生ワクチンまたは弱毒性ワクチン、不活化ワクチンを接種した患者
- g) 重篤な合併症 (心不全、肺疾患、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病) を有する患者
- h) KW-0761の投与によりその症状が悪化すると思われる疾患の患者 (痔瘻、感染症、自己免疫疾患)
- i) 癌の既往、合併している患者
- j) ATLを合併している患者
- k) 妊娠、授乳および妊娠している可能性がある患者、または妊娠希望のある患者
- l) 登録日前2週以内にビタミンB12 (アリナミン、ビタミンC) 及び以下のサプリメント (プロコイダン、カテキン、ポリフェノール) の投与を受けた患者
- m) 治験追加同意書が4か月以内に他の治験薬の投与を受けたことがある患者
- n) 精神障害、重度アルコール症、黄色肝硬変化症などの神経症治療薬を合併している患者
- o) 精神障害、てんかん発作、投薬症を有する患者
- p) Hbs抗原、あるいはHbc抗体、HBV-DNA (リアルタイムPCR法) 陽性の患者
- q) HCV抗体が陽性またはHIV抗体が陽性の患者
- r) その他治験責任医師または治験分担医師により本試験への参加が不適切と判断された患者

Phase I/IIa 試験全体のデザインの概要



検査について(第I相) 1/2

	登録開始日時	入試期間 (72日) : DLT管理期間中						中止
		Day 0 (初日)	Day 1 (2日目)	Day 2 (3日目)	Day 4 (5日目)	Day 7 (8日目)	Day 15 (16日目)	
生化学検査								
血清学検査								
PCR検査、HTLV抗体、HBV抗体、HCV抗体、HIV抗体、Hbc抗体、HbE抗体、Hbs抗体								
HTLV-DNA								
髄液検査 (CSF PCR)								
尿検査								
便検査								
胸部レントゲン								
心電図 (ECG)								
脳波 (EEG)								
神経伝達速度測定								
臨床検査								

検査について(第I相) 2/2

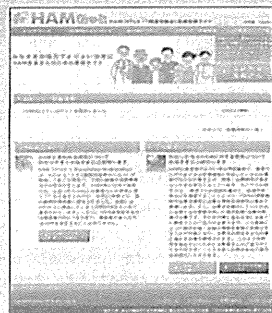
	登録開始日時	入試期間 (72日) : DLT管理期間中						中止
		Day 0 (初日)	Day 1 (2日目)	Day 2 (3日目)	Day 4 (5日目)	Day 7 (8日目)	Day 15 (16日目)	
10メートル歩行時間								
その他の臨床検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								
血清学検査								

*1: 登録日28日以内 *2: 登録後14日以内 *3: 登録日84日以内
 *4: KW-0761投与日は投与前(-1時間前)、投与中、投与終了後(+10分前)、および投与終了後30分(+10分前)の4回実施する。ただし投与中の観測はレベルSのみ。

*1: 登録日28日以内 *2: 登録後14日以内 *6: -1時間前 *7: +10分前
 *5: その他の臨床検査: 歩行速度評価、Modified Ashworth scale (MAS)、下肢クローレスの評価、下肢しびれ評価 (VASによる)、F指握力評価 (VASによる)、全般的評価 (VASによる)、N-QOL, OABSS、I-PSS, ICIQ-SF、6分間歩行距離、2分間歩行距離、Time up and goテスト

患者さんは、新薬を待ち望んでいます！

治験への患者リクルートを確保するためにも、HAM 患者登録システム (HAMねっと) を開設



わずか半年で約400名の患者から申し込み

全国のHAM患者の切実な願いを反映



HAM患者を対象としたKW-0761

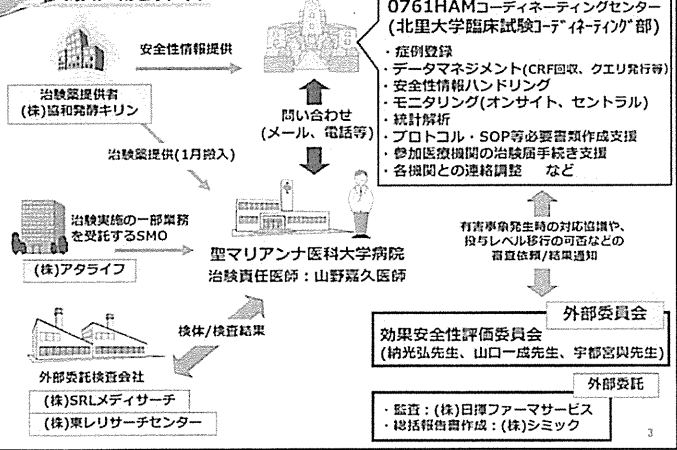
第 I / II a相臨床試験

0761HAMコーディネーティングセンター
北里大学 臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部
青谷恵利子
野中 美和 村上 妙子 高橋 まりも
織田 千歳 齋藤 純子 宮田 かおる

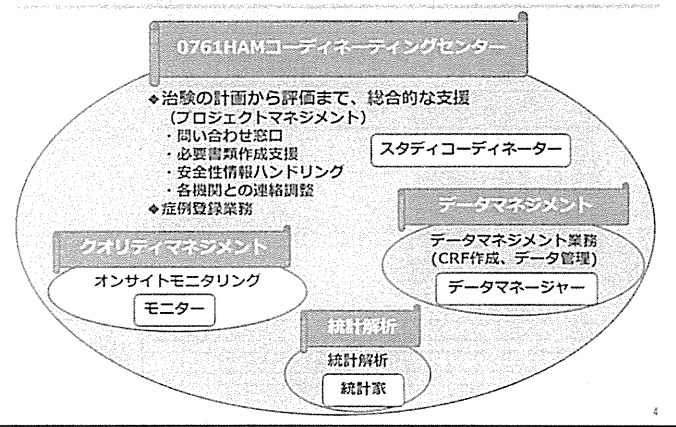
本日の内容

1. 試験実施体制
2. 本試験における0761HAMコーディネーティングセンター（北里）の業務
3. 治験全体の流れ(第I相→第IIa相へ)
4. 第I相、第IIa相の目的
5. ①第I相の実施
②第IIa相の実施
6. 検査について
7. 安全性情報の取り扱い
8. 効果安全性評価委員会
9. 症例報告書 (CRF) について
10. モニタリングについて
11. 本治験実施上の注意点

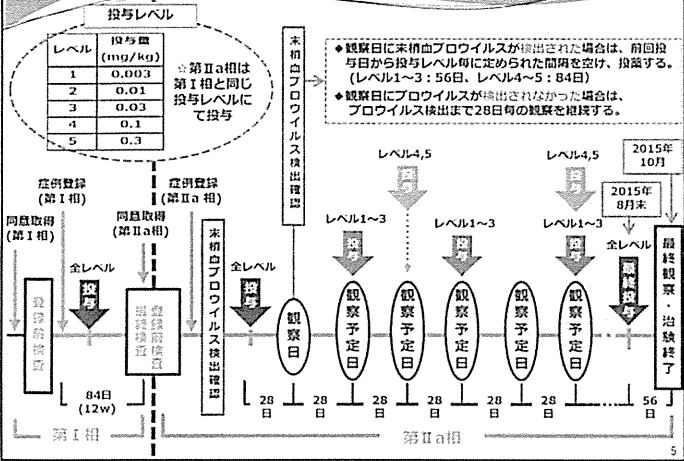
1. 試験実施体制



2. 本試験における0761HAMコーディネーティングセンターの業務



3. 治験全体の流れ(第I相→第IIa相へ)



4. 第I相、第IIa相の目的(1/2)

