

## B. 研究方法

まず、JSPFAD データベースより、HTLV-1 キャリアで既往症及び登録時治療中の病名が記載されている例を抽出した。記載された病名は非常に多様であり、一方で自己免疫性疾患自体も多様な疾患が含まれることから、今回は便宜的に、記載された病名より、下記3つの領域の疾患群に該当する疾患のみを拾い上げ自己免疫性疾患群とし、男女別に登録時の HTLV-1 プロウイルス量（末梢血単核球中の割合）の分布を検討した。

1. 膠原病関連疾患（慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、SLE、その他のリウマチ性疾患）
2. 甲状腺関連疾患（バセドウ病、橋本病、甲状腺機能低下症）
3. その他の自己免疫疾患（サルコイドーシス、ベーチェット病、潰瘍性大腸炎）

### （倫理面への配慮）

本分担研究において取り扱う情報は、JSPFAD 研究協力施設において既に説明と同意がなされ、個人情報ランダムコードを用いて匿名化されたデータとして JSPFAD 研究総括施設に送付されており、十分な倫理面の配慮がなされている。

## C. 研究結果

2014年10月末時点で、JSPFAD データベースに登録された HTLV-1 キャリア 2,329 名中、839 名は既往症も登録時治療中の病名も無回答であった。残り 1,490 名中、497 名が特記すべき既往症も登録時治療中の病名もなしと回答していた。何らかの病名を記載していた者の中で、上記3つの領域の疾患群に該当する疾患のみを拾い上げたところ、膠原病関連疾患は 35 例、甲状腺関連疾患は 40 例、その他の自己免疫疾患は 17 例の計 92 例であった。いずれも女性の人数が多かった。特記すべき既往症も治療中の病名もないと回答した 497 例を対照として、男女別に登録時の HTLV-1 プロウイルス量の分布を比較すると、男性では、自己免疫疾患群（中央値 8.19%、範囲 0.16～23.9%）のほうが病気の既往のない群（中

央値 1.70%、範囲 0～32.4%）より有意に高値であった（ $P=0.03$ ）。一方、女性では、自己免疫疾患群（中央値 1.33%、範囲 0～41.7%）と病気の既往のない群（中央値 1.20%、範囲 0～56.75%）との間に有意な差は認めなかった（ $P=0.42$ ）。

## D. 考察

HTLV-1 陽性慢性炎症性疾患の HTLV-1 プロウイルス量については、これまでに少数例の報告がある。ブラジルからの報告では（Yakova M, et al, 2005）、12 例の HTLV-1 陽性リウマチ患者（のち 4 例が HAM へ進展）および 6 例の HTLV-1 陽性膠原病患者（のち 2 例が HAM に進展）の HTLV-1 プロウイルス量は、合併のない HTLV-1 キャリアよりも有意に高いと報告している。

西インド諸島からの報告では（Desdouits M, et al, 2013）、13 例の HTLV-1 陽性炎症性筋疾患（2 例 ATL に合併、5 例 HAM に合併、6 例がキャリアに合併）の HTLV-1 プロウイルス量は、合併のないキャリアと比べて ATL と HAM に合併していた症例では高いが、HTLV-1 キャリアの状態に合併した症例では差がなかったと報告している。

今回の解析で、男性でのみ、何らかの自己免疫疾患を罹患した HTLV-1 キャリアのプロウイルス量が有意に高値であったことは新規知見であるが、その理由は不明である。一方、女性の HTLV-1 キャリアにおいては、自己免疫疾患の罹患による有意なウイルス量の増加は認められなかった。しかし、既存のコホートデータベースから得られる自己免疫性疾患の情報は自己申告によって記載された病名のみであり、診断の確実性が乏しいこと、治療に関する情報が得られない、などの限界がある。今後は、研究デザインを詳細に設定し、研究目的に沿った適切なデータ収集を行い、詳細な比較解析を行う必要がある。

## E. 結論

自己免疫疾患既往・罹患中の HTLV-1 キャリアの HTLV-1 プロウイルス量は、病気の既往のない

HTLV-1 キャリアと比べて、男性では有意に高く、女性では差がなかった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 【論文】

- 1) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Oml, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(2): 587-96.
- 2) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 入田和男, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 岩永正子, 浜口功, 清川博之. HTLV-1 キャリアが産生するウイルス構造蛋白質に対する抗体と末梢血中のプロウイルス量に関する解析. *日本輸血細胞治療学会誌*. 2014; 60(6): 592-9.
- 3) Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2014; 105(9): 1160-9.
- 4) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med*. 2014; 6(6): 46.
- 5) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with

clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2851-61.

##### 【学会発表】

- 1) Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014.
- 2) Iwanaga M, Soda M. Time Trend and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence of Patients with Adult T-Cell Leukemia in a Population-Based Study in Japan, 1991-2010. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition. 2014.
- 3) Firouzi S, Yamochi T, Lopez Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. Monitoring clonal composition of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第37回日本分子生物学会年会. 2014.
- 4) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 浜口功, 相良康弘, 清川博之. HTLV-1 PVL と HLA Class I 結合 peptide の乖離時間との関連. 第62回日本ウイルス学会学術総会. 2014.
- 5) Nakashima M, Yamochi T, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. CD30 expressing cells in HTLV-1 carriers reveal abnormal nuclear morphology resembling flower cells. 第76回日本血液学会学術集会. 2014.
- 6) Firouzi S, Yamochi T, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.
- 7) Firouzi S, Yamochi T, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. A new high-throughput

method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

8) 岩永正子, 早田みどり. 長崎県における ATL 罹患率の Age-Period-Cohort 解析: 1986~2010 年. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

9) 中武彩子, 小林行治, 中畑新吾, 西片一朗, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡栄三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

10) 武本重毅, 岩永正子, ポルンクナ・ラティオン, 相良康子, 鵜澤耕治, 守田和樹, 渡邊俊樹. HTLV-1 キャリアの可溶性 CD30 血中濃度と成人 T 細胞白血病発症リスク: 症例対照研究. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究

c. ATL、HAM 発症例を中心とした専門医診療に関する全国調査研究

(1) HTLV-1 関連眼疾患に関する全国調査研究

担当責任者：鴨居功樹 東京医科歯科大学眼科・講師

研究要旨：HTLV-1 関連眼疾患における診療の質を高めるため、全国の眼科施設に現在の診療状況についてアンケート調査を行い、眼科診療における問題点を把握し、今後の診療に必要な情報を得る。

A. 研究目的

HTLV-1 関連眼疾患における診療の質を高めるためのエビデンスを構築するため、全国の眼科施設における現在の HTLV-1 関連眼疾患の診療状況を把握する。

B. 研究方法

全国のすべての大学病院(分院を含む)の眼科と、日本眼炎症学会に所属している眼炎症治療に力を入れている施設、計 115 施設に現在の HTLV-1 関連眼疾患診療状況についてアンケート調査(添付文書参照)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。当該臨床研究の実施計画については、東京医科歯科大学倫理審査委員会に付議され、承認を得ている。

C. 研究結果

現在までに回収できたアンケート調査の結果、眼炎症性疾患を診断する際に、HTLV-1 抗体価を測定していない施設があるなど、HTLV-1 関連眼疾患に

関する診断が十分にできておらず、診療の質が施設によって保たれていないことが明らかになった。

D. 考察

HTLV-1 関連眼疾患の診察の際、全国の施設間で診療の質にばらつきがあると考えられるため、今後アンケート調査の解析を進め、問題点を抽出していく必要がある。

E. 結論

HTLV-1 関連眼疾患の診療の質を高めるために、HTLV-1 関連眼疾患の情報を各施設間で十分に共有することで、さらに質の高い診療が期待できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

【論文】

- 1) Kamoi K, Mochizuki M. Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar

- cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2014; 40 (11): 1764-7.
- 2) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Takeshi Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(2): 120-30.
- 3) Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, Miyanaga M, Takase H, Sugita S, Mochizuki M. Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(1): 75-80.
- 4) Takase H, Kubono R, Yukiko Terada Y, Imai A, Fukuda S, Tomita M, Miyanaga M, Kamoi K, Sugita S, Miyata K, Mochizuki M. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(6): 473-82.
- 4) 鴨居功樹, 寺田裕紀子, 宮田和典, 望月學. HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.
- 5) 軽部央子, 鴨居功樹, 堀江真太郎, 高瀬博, 大野京子, 望月學. アダリムマブ導入でベーチェット病のぶどう膜炎を抑制できた一例. 第48回日本眼炎症学会. 2014.
- 6) 福地麗, 宮永将, 高瀬博, 鴨居功樹, 横田眞子, 赤尾信明, 望月學. 東京医科歯科大学における眼トキソカラ症の検討. 第25回日本臨床寄生虫学会. 2014.
- 7) 鈴木さやか, 鴨居功樹, 高瀬博, 大野京子, 富澤大輔. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の経過中に眼内浸潤がみられた1例. 第118回日本眼科学会総会. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

#### 【学会発表】

- 1) Kamoi K, Terada Y, Miyata K, Mochizuki M. Association of HTLV-1 uveitis with systemic inflammatory diseases and adult T cell leukemia. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. 2014.
- 2) 川口龍史, 尾碇憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹, 高瀬博, 杉田直. 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症 PCR の有用性. 第68回日本臨床眼科学会. 2014.
- 3) 寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチにおける生物学的製剤の使用で HTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

2. HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究  
(1) HAM に対する重症度別ステロイド治療の国際共同臨床試験（HAMLET-P）  
— 医師主導治験プロトコール作成と実施体制の整備 —

担当責任者：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  
井上永介 国立成育医療研究センター生物統計室・室長

研究協力者：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

研究要旨： HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、進行性の脊髄性麻痺を特徴とする疾病で、治療法が確立されておらず、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。また HAM は、先進国で患者が多いのは日本のみであり、欧米先進国で患者が少ないことが大きく影響し、他の難病と比較して治療やバイオマーカーに関する質の高いエビデンスが極端に少なく、そのため HAM 患者の国際的標準治療は確立しておらず、診療の質は極めて低いのが現状である。この問題を解決していくためには、先進国で唯一、患者の多い我が国が主導して質の高い臨床試験を実施し、良質なエビデンスを創出する必要性が高い。

HAM は、発症様式や経過、疾患活動性の異なる集団から構成されており、進行性の経過を示す活動性の高い患者群と、活動性の低い患者群（非進行群）に分類される。さらに活動性の高い患者は、急速に進行する患者群（急速進行群）と、緩徐な進行を示す患者群（緩徐進行群）が存在する。最近我々は、後ろ向き研究によって、髄液の CXCL10 とネオプテリン濃度がこれら進行度と強い相関を示すことを証明しており、その前向き研究での検証が強く求められる。また治療に関しては、重症度別にデザインされた臨床試験はこれまでなく、有用なエビデンスが存在しない。

そこで本研究では、世界の HAM 研究者と協力し、進行度予測因子の前向き検証も含んだ、重症度別ステロイド治療に関する国際共同臨床試験のプロトコールを作成し、全国の治験実施施設を決定し体制を整備した。さらに本邦での保険承認を視野にプロトコールを翻訳し、緩徐進行群に対するステロイド治療のランダム化比較試験の必要症例数を設計するためにデータ解析を行った。主要評価項目である 10m 歩行時間は、6 か月間のステロイド治療により 2.49m 減少していた。無治療相当の患者をプラセボ群と考えて 6 か月間の変化量を推定すると、5.15m 増加していた。これより、プラセボ治療の介入効果を 7.64m と設定した。これはベースライン値の 20% 減少に相当する。対数変換を行った 10m 歩行時間の標準偏差は 0.21 であったことから、検出力 0.8 では 30~40 例、検出力 0.9 では 40~50 例で臨床試験の計画が可能であると示された。今後は PMDA の治験相談を完了して医師主導治験を実施することで、HAM の重症度に応じた最適な治療法の確立に結びつくエビデンスを創出し、HAM 患者の診療の質向上につなげたい。

## A. 研究目的

ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染者の一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の脊髄性麻痺を特徴とする疾患で、歩行障害、感覚障害、排尿排便障害などが進行し、重症化すると車椅子や寝たきりの生活を強いられる深刻な疾患である。そのため、運動機能や QOL の進行を抑制する治療法の確立が強く求められている。

これまでの研究により、HAM は発症様式や経過により重症度が異なり、①急速進行群 (発症して 2 年以内に杖歩行レベルに進行)、②緩徐進行群、③非活動群 (非進行群) の 3 つに大きく分類されることが判明してきている。HAM に対する治療内容は、これら疾患活動性の程度によって異なるべきであるが、重症度別の治療に関するエビデンスが存在しない。

このような状況を鑑み、2011 年の HTLV-1 国際学会において世界の HAM 専門家による会合が開催され、HAM に対する「国際的標準治療が存在しない」ことへの懸念が表明された。また世界的な治療の現状として、①急速進行群に対してはメチルプレドニゾロン・パルス療法後のプレドニゾロン内服療法、②緩徐進行群にはプレドニゾロン内服療法、③非進行群には理学療法や筋弛緩薬などの対症療法 (ベストスタンダードケア) が実施されている場合が多いことが、専門家の意見として示された。しかしながら一方で、これら治療に関してはランダム化比較試験のエビデンスが存在しないためエビデンスレベルが低く、推奨度が低いために診療の質の低下の要因となっていることへの懸念が示された。

HAM に対するステロイド治療の有効性に関する報告は古くからある。規模の大きなものでは、HAM 患者 131 例を対象として 1-2mg/kg 連日 or 隔日投与で治療開始され、1 ヶ月投与後に 6 ヶ月かけて減量し、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。この報告では、上述した急速進行群にメチルプレドニゾロン・パルス療法が 10 例中 6 例で有効であったという情報も記載されている。一方で、外国からの報告ではメチルプレドニゾ

ロン・パルス療法の間欠的な投与の有効性が報告されている。しかしながら、いずれの報告も症例集積研究 (ケースシリーズ・スタディ) であり、プラセボ対照のランダム化比較試験が実施されていないのが現状である。

本邦ではこのような状況において、HAM に対するメチルプレドニゾロン、プレドニゾロンの公知申請を求めて、2013 年 12 月に、全国 HAM 患者会、ならびに日本神経学会 (日本神経免疫学会・日本神経感染症学会と合同) から、未承認薬・適応外薬検討会議に対して要望書が提出された。近年、難病においては多発性硬化症や筋ジストロフィーに対してステロイド薬が、公知申請を経て保険承認追加されているが、これらの疾患に関しては、欧米先進国におけるランダム化比較試験の報告があり、それに基づいて公知申請が認められた。しかしながら HAM は、先進国で患者が多いのは日本のみであるため、欧米先進国における臨床試験データは存在せず、現時点での公知申請の実現は不可能である。

以上のような背景から、本研究では、HAM に対するステロイドの重症度別治療に関する国際共同臨床試験を実施し、また本試験において、病型や予後と関連する因子 (バイオマーカー) に関する前向き研究も並行して実施する。これまで、米国 NIH、英国 St. Mary 病院、英国 York 大学病院、ブラジル、日本の研究チームで協議を重ね、米国 NIH が、プレドニゾロンのプロドラッグであるプレドニゾン (プラセボ薬含む) の GMP 準拠製剤の製造と管理をすることが決定している。しかしながら本邦では、プレドニゾンが製造販売されていないため、プレドニゾロンを用いて、同一プロトコルで sister trial として実施することとした。そのため本邦では、本研究班でプレドニゾロン (プラセボ薬含む) の GMP 準拠製剤を準備し、HAM に対するステロイドの多施設共同臨床試験を医師主導治験として実施し、保険承認を目指す。

今年度は、国際共同臨床試験のプロトコルを本邦で医師主導治験として実施する為にプロトコルを翻訳、改訂する。そのうえで重要となる臨床試験の必要症例数を適切に設定するために、日本人 HAM 患者の日常診療のデータを解析して、ス

ステロイド治療の介入効果を精度よく推測し、統計解析方法に対応した主要評価項目（10mWT）のばらつきを推定する。また、得られた結果を補足することを目的として、他国の日常診療のデータも解析する。最終的に、治療効果とばらつきの推定結果を基に必要症例数の設計を行う。また、治験実施機関を決定する。

## B. 研究方法

### 1) 医師主導治験のプロトコール作成

平成 26 年度は、国際共同臨床試験のプロトコールに関する会議を重ね、詳細を決定する。次にプロトコールの日本語訳版を完成させ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の事前面談にむけて相談内容を準備する。

### 2) 必要症例数の設計

本研究で扱うデータは、HAM 患者を対象とした日常診療のデータである。日本、アメリカ、イギリス、ブラジルの HAM 専門外来を受診した HAM 患者からなり、日本は聖マリアンナ医科大学 HAM 専門外来を受診した HAM 患者である。このデータは観察を目的として収集されたデータであるから、治療に関する情報が得られている地域とそうでない地域がある。よって、このデータセットを基に治療効果を推測するのは困難であるから、10mWT のばらつきに関する情報を推測することにする。治療介入による効果を推測するために、同じく聖マリアンナ医科大学 HAM 専門外来を受診した HAM 患者のうち、ステロイド治療前と治療後 6 か月の時点の 10mWT が採集されているデータを用いる。前者のデータセットを分散推定用データ、後者のデータを介入効果推定用データとする。前者のデータセットは日本、アメリカ、イギリス、ブラジルの順にそれぞれ 41、A. 5、27、3 例からなる。ここで、アメリカのデータは測定方法が異なっていたので本検討では除外することとした。後者のデータセットは 14 例である。

これまでに行われた研究を通して、10mWT に

関して分かったことを以下にまとめる。

- ▶ 10mWT は対数変換を行うことで左右対称のデータ分布を示すようになる
- ▶ 対数変換を行ったうえで、共分散分析が適切で効率の良い解析手法である

したがって、この試験も対数変換を行った 10mWT に対して共分散分析を行うように計画する。その場合、必要症例数計算に必要な 10mWT の分散は共分散分析を考慮したものを推定する必要がある。ここでは、説明変数をベースライン時の 10mWT、目的変数を 6 か月後の 10mWT とした回帰モデルを構築し、その誤差項の分散を推定することにより得る。

必要症例数は分散と介入効果の大きさの点推定値を基に算出するだけではなく、推定値付近で変化させてその影響度を評価する。最終的に、臨床現場で登録が可能な数値を必要症例数として提案する。

### 3) 平成 27 年度以降の治験実施施設の決定

HAM 患者の診療実態、ならびに医師主導治験の実施可能体制に即して、来年度以降の医師主導治験実施施設を決定する。

#### （倫理面への配慮）

本研究で用いる臨床情報の収集に際しては、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（承認番号：第 2254 号、第 2560 号）。前向きにデータを収集する場合は、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、提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

### 1) 医師主導治験のプロトコール作成

今年度は、各国の代表者とメール会議やインターネット会議を重ね、プロトコールの細部について協議し、プロトコールを最終的に決定した。基



本的には、①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群ごとの試験デザインを設けている(図1参照)。本試験では、一次登録時に血液や髄液などの臨床検体を採取して経過を観察する。その後の経過によって、①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群に患者を分類し、①急速進行群に対しては、メチルプレドニゾン・パルス注射療法後のプレドニゾン内服治療の非盲検試験、②緩徐進行群に対してはプレドニゾン内服治療のプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験、③非進行群に対しては経過観察(観察研究)とする。治療期間は約6ヶ月間(24週間)であり、その後はステロイド治療を漸減中止してさらに約24週間観察するが、中止後に悪化する場合はステロイド内服治療の再開が可能となっている。主要評価項目は、ベースラインと24週目の10メートル歩行時間の変化量とした。巻末に、試験の概要プロトコルを示す。

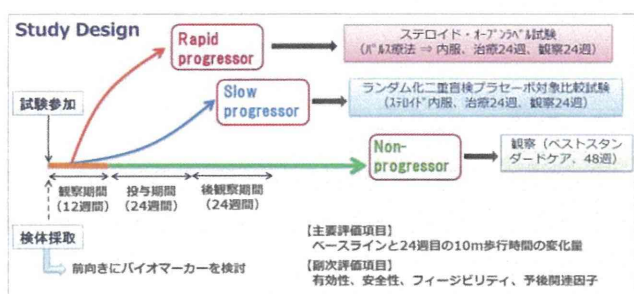


図1: HAMに対する重症度別ステロイド治療の国際共同臨床試験プロトコル骨子

## 2) 必要症例数の設計

各国のデータを要約した結果を表1に示す。分散推定用データは71例からなり、介入効果推定用データは14例からなる。各地域で平均値が大きく異なっており、地域別、とくに日本地域だけ別にして評価を行うことの妥当性がうかがえる。

介入効果推定用データを用いて推定した6か月のステロイド治療による10mWTの変化量(介入後-介入前)は $-2.49\text{m}$  [ $-5.17\text{m}$ ,  $0.18\text{m}$ ]であった([ ]内はt分布を基にした95%信頼区間)。対数変換した10mWTでは $-0.165$  [ $-0.329$ ,  $-0.001$ ]であった。治療前値に比べ、 $1 - \exp(-0.165) = 15\%$ の低下が観察されたことになる。こ

の結果からステロイド群の変化量を見積もることは可能であるが、プラセボ群の変化量を知ることはできない。そこで、試行的に、分散推定用データのうち治療介入が入っていないことが判断できるデータのみを用いてプラセボ群の変化量を推測した。そうしたところ、10mWTの変化量は $4.15\text{m}$  [ $-2.23\text{m}$  to  $10.5\text{m}$ ]、対数変換した10mWTの変化量は $0.0575$  [ $-0.0612$  to  $0.176$ ]であった。すなわち、ベースライン値に比べ  $\exp(0.0575) - 1 = 6\%$ の増加が観察されたことになる。よって、治療介入による効果は対数スケールで $-0.165 - 0.058 = -0.223$  (20%程度の改善)であろうと推測することができる。被験者数設定の際にはこれよりも保守的な値である15%程度の改善に相当する $-0.163$ も用いて評価する。

次に、分散推定用データを用いて10mWTの標準偏差(SD)を推定する。対数変換を行った10mWTを利用した線形モデルの誤差項の標準偏差は $0.26$  [ $0.23$  to  $0.32$ ]であった。日本と他国でサブグループ解析を行うと、それぞれ $0.21$  [ $0.17$  to  $0.27$ ]と $0.32$  [ $0.26$  to  $0.44$ ]であった。対数変換したデータで標準偏差に $0.11$ の差があり、これはベースライン値に対する11.6%変化に相当し、大きな差であると考えられる。日本だけでも十分な標本数(41例)があることから、主たる分散の推定値を $0.21$ として評価を進める。副次的にSDの値を信頼区間の範囲で変化させ、必要症例数に対するデータばらつきの影響度を評価していく。なお、介入効果推定用データで同じことを行うと $0.19$  [ $0.13$  to  $0.33$ ]であった。

上記で求めた分散と介入効果の推定値を用いて必要症例数の計算を行う。有意水準は $0.05$ (両側検定)で固定し、検出力 $0.8$ 、 $0.85$ 、 $0.9$ それぞれを達成することができる必要症例数を計算する。結果を表2、3、4に示す。期待される介入効果が $-0.223$ (20%改善)でSDが $0.21$ のとき、30例で検出力 $0.8$ を達成することができる。同じ介入効果であっても、SDが $0.24$ 以下であれば40例で臨床試験を計画することができる。また、SDが $0.21$ のとき、介入効果が $-0.198$ (18%改善)より大きければ40例以下で臨床試験を計画することができる。ところが、介入効果が $-0.163$ (15%

改善)でSDが0.21の場合は54例、介入効果が-0.223(20%改善)でSDが0.26の場合は44例となり、多くの被験者を要してしまう。介入効果が-0.186(17%改善)であってもSDを0.19と小さく抑えることができれば、34例程度で臨床試験を計画することができる。なお、ここでは脱落等の影響は無視している。設定した被験者数にある程度の脱落を考慮することが必要であり、②緩徐進行群の症例数を40例と設定した。最終的には、PMDAとの協議を踏まえて決定する予定である。

表1. データ要約

10mWT	mean	SD	Median	25%	75%
<b>分散推定用データ</b>					
Baseline	24.5	18.9	16.8	11.6	30.6
6month	25.9	24.2	16.7	10.7	30.3
Baseline (log)	2.97	0.65	2.82	2.45	3.42
6month (log)	2.98	0.69	2.81	2.37	3.41
<b>介入効果推定用データ</b>					
Baseline	14.8	4.0	13.3	12.3	16.5
6month	12.6	2.4	12.5	10.7	14.3
Baseline (log)	2.66	0.25	2.59	2.51	2.80
6month (log)	2.52	0.20	2.53	2.37	2.66

表2. 必要症例数(検出力80%)

介入効果	SD										
	0.17	0.18	0.19	0.20	0.21	0.22	0.23	0.24	0.25	0.26	0.27
-0.248(22%減少)	16	18	20	22	24	26	28	32	34	36	40
-0.236(21%減少)	18	20	22	24	26	30	32	34	38	40	44
-0.223(20%減少)	20	22	24	28	30	32	36	38	42	44	48
-0.211(19%減少)	22	24	28	30	34	36	40	42	46	50	54
-0.198(18%減少)	26	28	30	34	38	40	44	48	52	56	60
-0.186(17%減少)	28	32	34	38	42	46	50	54	58	64	68
-0.174(16%減少)	32	36	40	44	48	52	56	62	66	72	78
-0.163(15%減少)	36	40	44	50	54	60	64	70	76	82	88
-0.151(14%減少)	42	46	52	58	62	68	74	82	88	96	102
-0.139(13%減少)	48	54	60	66	74	80	88	96	104	112	120

表3. 必要症例数(検出力85%)

介入効果	SD										
	0.17	0.18	0.19	0.20	0.21	0.22	0.23	0.24	0.25	0.26	0.27
-0.248(22%減少)	18	20	24	26	28	30	32	36	38	42	44
-0.236(21%減少)	20	24	26	28	30	34	36	40	42	46	50
-0.223(20%減少)	22	26	28	30	34	36	40	44	48	50	54
-0.211(19%減少)	26	28	32	34	38	42	44	48	52	56	60
-0.198(18%減少)	28	32	34	38	42	46	50	54	58	64	68
-0.186(17%減少)	32	36	40	44	48	52	56	62	66	72	78
-0.174(16%減少)	36	40	44	50	54	60	64	70	76	82	88
-0.163(15%減少)	42	46	52	56	62	68	74	80	86	94	102
-0.151(14%減少)	48	54	58	66	72	78	86	92	100	108	118
-0.139(13%減少)	56	62	68	76	84	92	100	108	118	128	136

表4. 必要症例数(検出力90%)

介入効果	SD										
	0.17	0.18	0.19	0.20	0.21	0.22	0.23	0.24	0.25	0.26	0.27
-0.248(22%減少)	22	24	26	30	32	34	38	42	44	48	52
-0.236(21%減少)	24	26	30	32	36	38	42	46	50	54	58
-0.223(20%減少)	26	30	32	36	40	42	46	50	54	60	64
-0.211(19%減少)	30	32	36	40	44	48	52	56	62	66	70
-0.198(18%減少)	32	36	40	44	50	54	58	64	68	74	80
-0.186(17%減少)	38	42	46	50	56	60	66	72	78	84	90
-0.174(16%減少)	42	46	52	58	62	68	76	82	88	96	102
-0.163(15%減少)	48	54	60	66	72	78	86	94	102	110	118
-0.151(14%減少)	56	62	68	76	84	92	100	108	118	126	136
-0.139(13%減少)	64	72	80	88	98	106	116	126	138	148	160

### 3) 平成27年度以降の治験実施施設の決定

本試験の対象患者について全国的なリクルートをはかるため、全国各地でHAM患者診療の中心的な施設となっており、かつ医師主導治験を実施することが可能な施設を選定した。実施施設は、北海道医療センター病院、聖マリアンナ医科大学病院、京都府立医科大学病院、関西医科大学病院、愛媛大学病院、福岡大学病院、長崎大学病院、琉球大学病院の全国8施設で開始を予定している。

### D. 考察

本研究の結果、HAM患者を対象としたプラセボ対象ランダム化比較試験において、10mWTの24週後の変化量を主要評価項目とした場合に、その仮説証明には最低30例の症例数が必要であること、脱落例等を考慮すると40例必要であることが示唆された。

想定していたとおり、介入効果とデータのばらつきは必要症例数に大きく寄与しており、精度よく推測し、かつその影響度も考慮して被験者数を設定することが大切であるといえる。加えて、検出力を0.9とする場合は10例程度の追加が必要であることも表2、3、4から判断することができる。

国際共同臨床試験として行う場合、文化や人種といった要因に加え実地医療の相違もあり、データのばらつきは地域別に異なることが通常である。しかし、本研究で計画されている臨床試験は日本単独で行われ、結果を得たあとに他国の臨床試験結果と併合される。日本で実施される臨床試験は民族的な要因の影響を受けず、少ない被験者数で効率的に臨床試験を実施することができる。実際、



他国の SD は 0.32 であったのだが、日本の SD は 0.2 程度と小さい。この違いは必要症例数に表れてくる。

本研究では、日常診療のデータ解析の結果から、ステロイド治療のプラセボ対照二重盲検比較試験の必要症例数は、検出力 0.8 のとき 30~40 例、検出力 0.9 のとき 40~50 例とすることの統計学的妥当性を示した。今後、ここで置いた仮定が緩いものでないかを確認し、与えられた試験期間で可能な登録数を考慮の上、最終的な必要症例数を設定する。

これまで、HAM において、ステロイド治療に関してこれまでランダム化比較試験が実施されてこなかった原因として、以下の要因が考えられる。

- 患者数が少なく、ステロイドは安価であるため企業利益に繋がらず、企業主導治験が実施されなかった。
- 欧米先進国では特に患者が少なく、治験を実施する為の症例が確保できない。

最近、多発性硬化症や筋ジストロフィー症に対して、ステロイド治療が公知申請を経て保険承認追加されたが、これらは、欧米先進国におけるランダム化比較試験のエビデンスの存在によるところが大きい。これは、欧米先進国においては、患者にとって有益な治療に関する医師主導治験を適切な体制で実施できる環境が古くから整備されていたことが大きく影響していると考えられる。我が国においては、2003 年から医師主導治験が実施できるようになっているが、近年になってやっと、臨床試験の実施体制の整備が進んで来ており、難治性疾患実用化研究事業においても、その実施を重点的に推進する環境となってきた。

我が国では、HAM に対してステロイド治療は、その有効性から保険未承認であるにもかかわらず頻用されているが、保険未承認であるため、その使用中に副作用が発生した場合に、「医薬品副作用被害救済制度」を利用することが出来ず、患者の安全性の観点から大きな問題である。また、HAM に対する国際標準治療は確立されていないが、ステロイド治療はその使用頻度や有効性からも有望な候補であり、ランダム化比較試験の実施は世界

的にも強く求められている。HAM は、日本以外では発展途上国に患者が多いので、安全性情報が豊富で安価なステロイド治療に関する質の高いエビデンスを創出することは、国際的な貢献にも繋がることが予想される。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、本邦における本研究の実施は極めて重要であると考えられる。

また本治験のもう一つの大きな特徴は、HAM において世界で初めて「重症度別の治療」に関する臨床試験を実施する点である。登録時に患者検体（血液、髄液）を採取して保存し、その後はステロイド介入まで経過を観察、その経過によって重症度を分類し、重症度毎の介入による治療効果について、臨床的並びに薬力学的な客観的評価指標によって有効性を評価する試験デザインとなっている。すなわち、今回計画した臨床試験のプロトコールでは、予後や重症度の予測因子（バイオマーカー）を前向き研究で明らかとし、さらに重症度毎のステロイド治療に関するエビデンスを得ることが出来る。HAM は進行性の疾患であるため、出来るだけ早期の段階で予後を予測し、疾患活動性の高い症例に対しては、より早期の治療介入を実現することが、HAM 患者全体の予後を改善するために必要であると考えられる。本試験の結果は、このような「客観的指標に基づく治療指針」の作成につながるエビデンスとなる可能性が高く、その成功は、HAM の診療の質を大きく高めるであろう。

## E. 結論

このように本研究では、HAM に対する重症度別ステロイド治療に関する、日米欧伯 4 カ国による国際共同臨床試験を本邦において実施する為に、平成 26 年度は治験プロトコール内容の最終調整、日本語訳の完成を達成した。特に、本邦での緩徐進行群 HAM に対するステロイド治療のプラセボ対照二重盲検比較試験の必要症例数について、検出力を 0.8 とする場合は 30~40 例、検出力を 0.9 とする場合は 40~50 例が必要と見積もることが出来た。今後は PMDA との事前面談、対面助言を実

施し、いつでも治験を実施できる体制を整備していく予定である。

本研究班で作成したプロトコールでは、経過を前向きに観察してその経過（重症度）に応じてステロイド治療を実施し、さらに6ヶ月間の治療終了後の観察も実施する内容となっているので、本治験を実施することで、

- HAM重症度予測マーカーの検証
- 重症度別ステロイド治療の有効性
- ステロイド維持療法の有効性

などに関する有用なエビデンスを得ることが可能となる。

HAMに対するステロイド治療は、これまで後ろ向き研究でのみ有効性が示されているため、保険承認されていない。また企業利益の少ない本療法に関しては企業治験の実施が困難であり、エビデンスレベルが実際の有効性や安全性と比較して不当に低い状態となっており、HAM患者の全国的な診療レベル低下の要因となっている。またHAMの進行度は個人差が大きいいため、進行度（重症度）に応じた適切な治療の実施が求められるが、その背景を考慮した試験デザインによる臨床試験はこれまで実施されてこなかった。本研究で企画した国際共同臨床試験は、これらの問題を解決するためにデザインされたものであり、今後本試験を医師主導治験として実施することにより、HAMの重症度に応じた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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

山野嘉久

##### 【論文】

- 1) Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015. in press.

- 2) Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*. 2014; 124(8): 3431-42.
- 3) Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1–infected CD8+ and CD4+ T Cells to Treat Associated Myelopathy. *J Infect Dis*. 2015; 211(2): 238-48.
- 4) Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2014; 5: 108-9.
- 5) Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimar K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. *SpringerPlus*. 2014; 3: 581.
- 6) 山野嘉久. 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 神経症候群(第2版). 2014; 30: 153-6.
- 7) 山野嘉久. HTLV-1 の神経障害. 内科. 2014; 113(6): 1431.
- 8) 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の分子病態に基づく治療戦略. 細胞. 2014; 46(6): 258-61.

9) 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. 2014; 200-5.

10) 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. 2014; 68(1): 30-5.

11) 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. 2014; 41(3): 504-8.

#### 【学会発表】

1) Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014. 2014.

2) 多田まや子, 平田誠, 佐々木光穂, 樋野村亜希子, 前畑みどり, 高橋一朗, 増井徹, 山野嘉久, 吉良潤一, 米田悦啓, 坂手龍一. 難病研究資源バンクにおける収集試料の HLA タイピング実施による難病研究の推進. 第 23 回日本組織適合性学会大会. 2014.

3) 余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏, 相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦. 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン 4 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した 49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 2014.

4) 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司, 國友康夫, 高橋克典, 齋藤祐美, 石川美穂, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 第 26 回日本神経免疫学会学術集合同学術集会. 2014.

5) 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella

Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 第 26 回日本神経免疫学会学術集合同学術集会. 2014.

6) 山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤 祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

7) 佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

8) 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症(HAM) 病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

9) 八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM) 患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

10) 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

11) 遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAM の歩行不安定症

に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

12) 寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用で HTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

13) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

14) 山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会. 2014.

15) 菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会. 2014.

16) 佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

## <参考資料>

### HAM に対する重症度別ステロイド治療の国際共同臨床試験日本版 (JHAMLET-P) プロトコール概要

#### 0. 1. 目的

- 主要目的
  - ◆ HAM/TSP 患者を対象として、メチルプレドニゾンおよびプレドニゾン治療の有効性を評価する。
- 副次目的
  - ◆ HAM/TSP 患者を対象として、メチルプレドニゾンおよびプレドニゾン治療の安全性を評価する。
  - ◆ HAM/TSP 患者を対象として、臨床的増悪の予後関連因子および進行度カテゴリー関連因子を検討する。

#### 0. 2. 試験デザインと評価項目

- 試験デザイン
  - ◆ Rapid progressor : 非盲検試験
  - ◆ Slow progressor : プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験
  - ◆ Non progressor : 観察研究(付随研究)
- 主要評価項目
  - ◆ ベースラインと 24 週目の 10 メートル歩行時間の変化量
- 副次評価項目
  - ◆ 有効性
    - ・ 10 メートル歩行時間  
ベースラインと 4 週目/12 週目/48 週目の 10 メートル歩行時間の変化量
    - ・ 臨床所見および検査  
ベースラインと 24 週目/48 週目の下記臨床所見および検査値の変化量  
<項目> 6 分間歩行距離、2 分間歩行距離、髄液中 neopterin 濃度
  - ◆ 安全性  
有害事象(頻度、重症度)
  - ◆ ステロイド治療のフィージビリティ
    - ・ 治験薬投与期間中(Week0~Week26)の治験薬の投与中止、投与量変更の有無
    - ・ フォローアップ期間中(治験薬投与終了後~Week48)のステロイド治療再開の有無
  - ◆ 予後関連因子および進行度カテゴリー関連因子の探索的検討

### 0.3. 患者選択基準

#### 0.3.1. 対象疾患

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM / TSP)

- ◆ HAM/TSP 診断指針 (1988 年鹿児島 WHO 学術会議による)

#### 0.3.2. 適格基準

- (1) 0.3.1 の診断指針を参考に HAM/TSP と診断されている患者
- (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者 (20 歳未満の場合は、本人の記名捺印又は署名に加え、親権者又は後見人による記名捺印又は署名も必要とする。)
- (3) 同意取得時に歩行補助具の要否に関係なく 10 メートル以上歩行可能な患者  
ただし、歩行補助具は杖 2 本までとする。歩行器の使用は可。
- (4) 主たる臓器機能が保持されている患者  
(登録日前 28 日以内の直近検査値で確認)
  - ◆ 好中球: 1500 以上
  - ◆ PLT: 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - ◆ Hb : 9.0 g/dL 以上
  - ◆ AST: 施設基準値上限の 3 倍以内
  - ◆ ALT: 施設基準値上限の 3 倍以内
  - ◆ 血清 Cre: 施設基準値上限の 1.5 倍以下
  - ◆ HbA1c: 6.5% 以内
- (5) 本治験への参加について、本人または代諾者から自由意思による文書同意が得られている患者
- (6) Study Visits Table (Appendix1-B) のスケジュールに沿って治療・追跡調査を受けるために来院することができる患者

#### 0.3.3. 除外基準

被験者の保護および治験薬の評価上問題となるので、下記のいずれかに該当する者は本治験には組み入れないこと。

- (1) Rapid progressor においては、同意取得日前 12 週以内に、コルチコステロイド治療や、その他 HAM/TSP を標的とした治療薬 (インターフェロン、シクロスポリン、メソトレキサート、抗ウイルス剤、バルプロ酸ナトリウムなど) の投与を受けたことがある患者
- (2) Slow progressor または Non progressor においては、同意取得日前 48 週以内に、コルチコステロイド治療や、その他 HAM/TSP を標的とした治療薬の投与を受けたことがある患者
- (3) 同意取得日前 16 週以内に、治療を行う他の試験に参加したことのある患者
- (4) 同意取得日前 4 週以内に生ワクチンまたは弱毒性ワクチンを接種した、または、治験期間中に接種する予定のある患者



- (5) 結核の治療歴、もしくは活動性の結核を有している患者
- (6) 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等)を有する患者
- (7) 癌の既往、合併を有する患者  
ただし、根本的切除を施行し、登録前の少なくとも3年間に再発が認められていない固形癌については登録可能とする。また、皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌(悪性黒色腫は除く)、非浸潤型の子宮頸部癌、消化管の上皮内癌及び子宮体の上皮内癌に関しては、根治していると判断されている場合には3年以内であっても登録可能とする。
- (8) ATLを合併している患者
- (9) 妊娠中、授乳中および妊娠している可能性のある患者、またはパートナーともに治験期間中、コンドーム等で適切に避妊することに同意しない患者。
- (10) 変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症などの脊髄圧迫病変によって、歩行テストによる評価が困難、または歩行テストにより症状が悪化すると判断される患者
- (11) HAM 以外の疾患による神経学的障害や MRI 所見(例えば、虚血/グリオシス、CNS ライム病、SLE、神経サルコイドーシスなど)がある患者
- (12) DEXA スキャンにて、YAM スコアが 50%未満または圧迫骨折歴のある患者
- (13) 精神障害、てんかん発作、認知症を有する患者  
ただし、てんかん発作については、治療によりコントロールされ、同意取得日前 3 年以内に発作が確認されなければ登録可能とする。
- (14) HBs 抗原が陽性の患者
- (15) HIV 抗体が陽性の患者
- (16) 糞線虫感染の既往のある患者
- (17) その他、治験責任医師または治験分担医師により本治験への参加が不適切と判断された患者

#### 0. 4. Progressor の定義

病歴評価や、ベースライン評価(12週)を行い、下記の変化を確認することにより、患者を3群のうち1つ(Rapid progressor / Slow progressor / Non progressor)に分類する。なお、病歴評価は OMDS<sup>1</sup>を用い、Grade1とGrade2をGrade2として扱う。また歩行テストは、10メートル歩行時間、6分間歩行距離、2分間歩行距離、タイムアップアンドゴーテストを実施し、そのいずれかを判定基準に用いる。

##### ➤ Rapid progressor:判定基準

病歴評価を行い、下記基準のいずれかに合致することを確認する。病歴評価が困難な場合は、ベースライン評価(12週間)を行う。なお、Rapid Progressor 判定基準を満たせば、ベースライン評価期間中にいつでも登録し、治療を開始してよい。

- ・ 同意取得日前 12 週間以内に、30%以上の悪化がいずれかの歩行テストにおいて見られたまたは
- ・ 同意取得日前 12 週間以内に、下記に示す臨床症状悪化例のように、OMDS の Grade が 1 以上悪化した。

<臨床症状悪化例>

- かけ足ができたが、今はかけ足ができない[Grade2→Grade3]
- サポートなしで階段の上り下りができたが、今は手すりが必要[Grade3→Grade4]
- 初回の HAM/TSP 発症以降、追加の歩行補助具が必要となった(すなわち、歩行補助具なしに歩いていたが、今は1つ以上の歩行補助具が必要となった[Grade4→Grade5])
- 1つの歩行補助具で歩いていたが、今は2つの歩行補助具が必要となった[Grade5→Grade6]

➤ Slow progressor 判定基準

ベースライン評価(12週間)を行い、下記基準のいずれかに合致することを確認する。

- ・ 10%以上、30%未満の悪化がいずれかの歩行テストにおいて見られた

➤ Non progressor 判定基準

ベースライン評価(12週間)を行い、下記基準のいずれかに合致することを確認する。

- ・ 10%を超える悪化がいずれの歩行テストでも見られなかった

<\*1 OMDs(納の運動障害重症度)>

以下の表に従い患者の状態を判断し、点数化する。

Grade	評価指標
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常(つまずき、膝のこわばり)
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能:両手なら10メートル以上可能
7	両手によるつたい歩き5メートル以上、10メートル以内可
8	両手によるつたい歩き5メートル以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可
10	四つばい移動不能、両手による移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かさない

} Grade 2 とすること

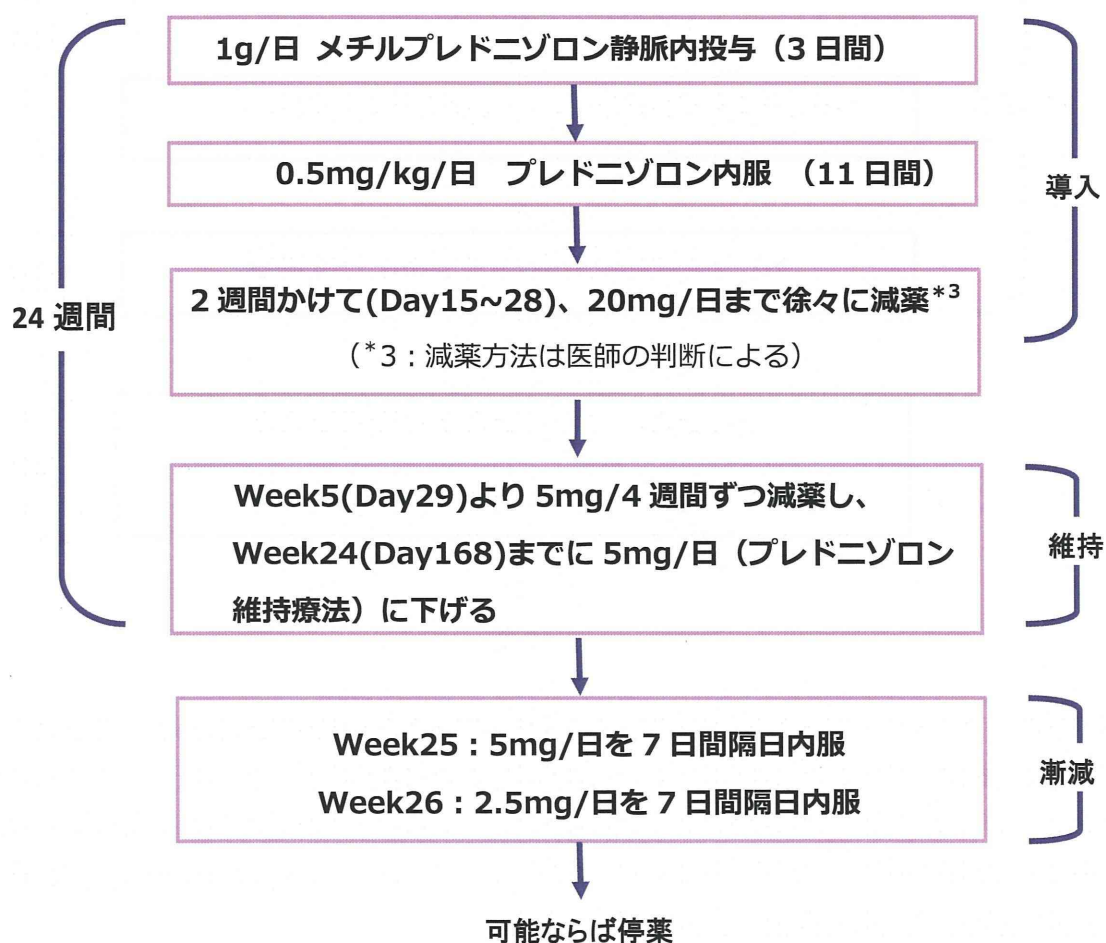
## 0.5. 治験薬

- Rapid progressor  
メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロン
- Slow progressor  
プレドニゾロンまたは識別不能なプラセボ

\*2 治験薬提供について:追加治療分の薬剤については、各試験実施医療機関にて市販薬を使用すること。

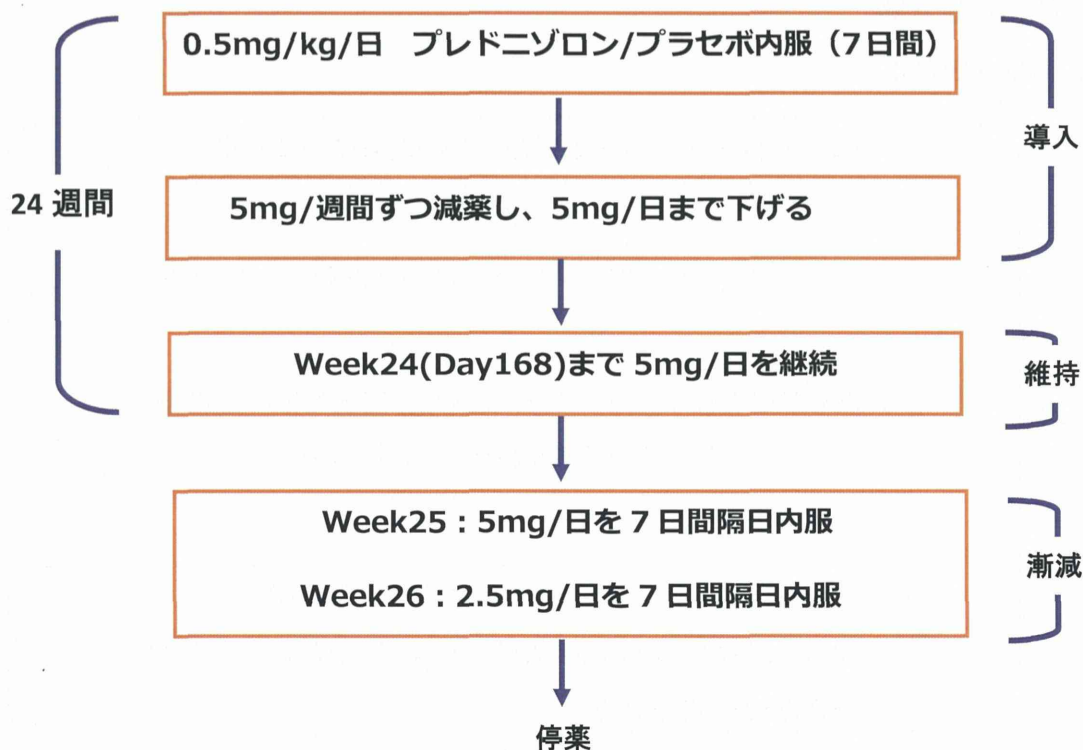
## 0.6. 投与量、投与方法

- Rapid progressor



減薬や停薬によりHAM/TSPの症状が悪化する場合(治験薬投与開始後の最も良い値と比べ10メートル歩行時間の10%以上の悪化、または治験薬投与開始後の最も良い値と比べOMDSのGradeの1以上の悪化、かつ臨床的に明らかに悪化しているという医師の判断がある場合)は、医師の判断で追加治療を行ってもよい。ただし、以下の点に注意すること。

- 26 週目まで :  
プレドニゾロン治療のみ、増量という形で追加してよい。
- 27 週目以降 :
  - ① プレドニゾロン治療に一定の効果が見られた場合は、プレドニゾロン治療を増量という形で追加してよい。
  - ② プレドニゾロン治療に一定の効果が見られなかった場合は、プレドニゾロン治療以外の治療方法を追加してよい。
- Slow progressor



減薬や停药によりHAM/TSPの症状が悪化する場合(治験薬投与開始後の最も良い値と比べ10メートル歩行時間の10%以上の悪化、または治験薬投与開始後の最も良い値と比べOMDSのGradeの1以上の悪化、かつ臨床的に明らかに悪化しているという医師の判断がある場合)は、医師の判断で追加治療<sup>※(注)</sup>を行ってもよい。ただし、すべての Slow progressor の観察期間(Week48)が終了するまでは Key Open は行わない。

(注)追加治療を行う際は、以下の点に注意すること。

- 26 週目まで :  
治験薬(実薬または識別不能なプラセボ)を投薬した上で、プレドニゾロン治療のみ追加してよい。ただし、可能な限り追加治療は行わないようにすること。
- 27 週目以降 :
  - ① プレドニゾロン治療またはプレドニゾロン治療以外の治療方法を追加してよい。