

厚生労働科学研究
難治性疾患克服研究事業
(H23 - 難治 - 一般 - 126)

「HAMの新規医薬品の開発に関する研究」

研究代表者
聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター
山野嘉久

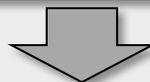
本研究班の目的

**HAM患者の診療レベルを改善し
生活の質を大きく向上させるために
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**

研究の背景

HAMの治療研究の現状や問題点

- 患者が様々な医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず研究が進みにくい
- エビデンスが国内・国外共に絶対的に不足している
- その為に治療ガイドラインの作成が困難で、治療方針は混乱している
- 既存治療では患者の予後は極めて不良であり、画期的な新薬開発の要望が強い
- 患者数が少ない等の理由で製薬企業が開発に着手しない



問題解決に必要な対策

- 患者情報を効率的に集約し、治療研究に必要な情報を把握できる仕組みが必要
- 日常診療に役立つエビデンスの蓄積、ならびに新薬の開発が必要
- その為にはHAMの新薬開発研究と、臨床試験や医師主導治験の実施が必要

先進国でHAM患者が多いのは日本のみである為、
これらの問題解決に課せられた我が国の責務は大きい

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築**
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築**
- (3) 国際共同臨床試験の推進**
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索**
- (5) 医師主導治験の推進**

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築**
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築**
- (3) 国際共同臨床試験の推進**
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索**
- (5) 医師主導治験の推進**

(1) HAM患者登録システム (HAMねっと) の開設

登録を道して患者のみなさまから得た情報は、HAMの効果的な治療の促進に役立ちます。登録を希望する患者さんは下のボタンをクリック。

登録希望の患者さんへ

「HAMねっと」のサイトを開設しました [2012.3.1更新]

<http://hamtsp-net.com> お知らせ・新着情報の一覧へ

HAMについて

HAMと言われる病気についてわかりやすくみなさまにご説明します

HAM (HTLV-1 Associated Myelopathy) は、HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス) が関係して起こる病気です。下肢の麻痺や排尿障害などの症状が生じます。1986年に日本で発見され、全国で約3,000人の患者さんが病気と聞いていると推定されており、平成21年度より、国の難病対策疾患に認定されました。全国にはHTLV-1に感染している人が約108万人いると推定されています。しかし、HAMを発症するのは感染者の約0.3%であり、感染者の多くの方はHAMを発症することはありません。

HAMに関する詳しい情報はこちら

この研究について

わたしたちのHAMに対する研究についてみなさまにご紹介します

HAMは患者数が少ない稀な神経難病で、患者さんがさまざまな医療機関に点在しているため情報がなかなか集まらず、病態・治療研究が進まない大きな原因となっています。そこでこの研究では、患者さんの登録を進めて、経過や実態などを調査することによって、HAMの病態解明や治療法開発に必要な情報を効率的に集めて蓄積します。また、治療法を確立していくためには様々な治療薬を用いた臨床試験/治験の実施が必要です。それを円滑に進めるためには多くの患者さんのご協力が必要ですが、この登録によって臨床試験/治験の情報を皆様にお届けすることが可能となり、治療法の研究をより円滑に進める効果も期待されます。このような研究を進めていくためには患者さんのご協力がとても大切です。一人でも多くの皆さまのご協力をお待ちしております。

登録ご協力のお願い

この研究の詳細はこちら

HAM患者登録システム

患者会と連携して登録を進め、
目標症例数300のうち3ヶ月で180名の申込み

- ・患者情報の効率的な集約が可能
- ・全国規模で様々な背景の患者登録に成功
- ・臨床試験の症例集積性の向上につながる
- ・患者への最新情報の発信を可能とする

疫学研究

- ・継続的な調査(患者背景, 生活・障害支援状況 QOL, 治療内容, 検査データ等)
- ・横断的な調査(発症リスク, 予後因子など)

HAMの自然経過、治療経過、予後因子、重症度評価法など、HAM治療研究に必要な基盤的情報が明らかとなり、関連分野に貢献する

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築
- (3) 国際共同臨床試験の推進
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索
- (5) 医師主導治験の推進

(2) 本格的な臨床試験実施体制の構築

全国HAM臨床研究ネットワーク

- ・ 専門的な臨床試験の実施を可能とする
- ・ 高い症例集積性を実現
(現在の診療患者数：316例)
(過去の診療患者数：1151例)



臨床試験検討委員会

- ・ 薬事承認申請可能なプロトコール作成
(専門医、臨床薬理、生物統計、CRC)

臨床試験マネジメント

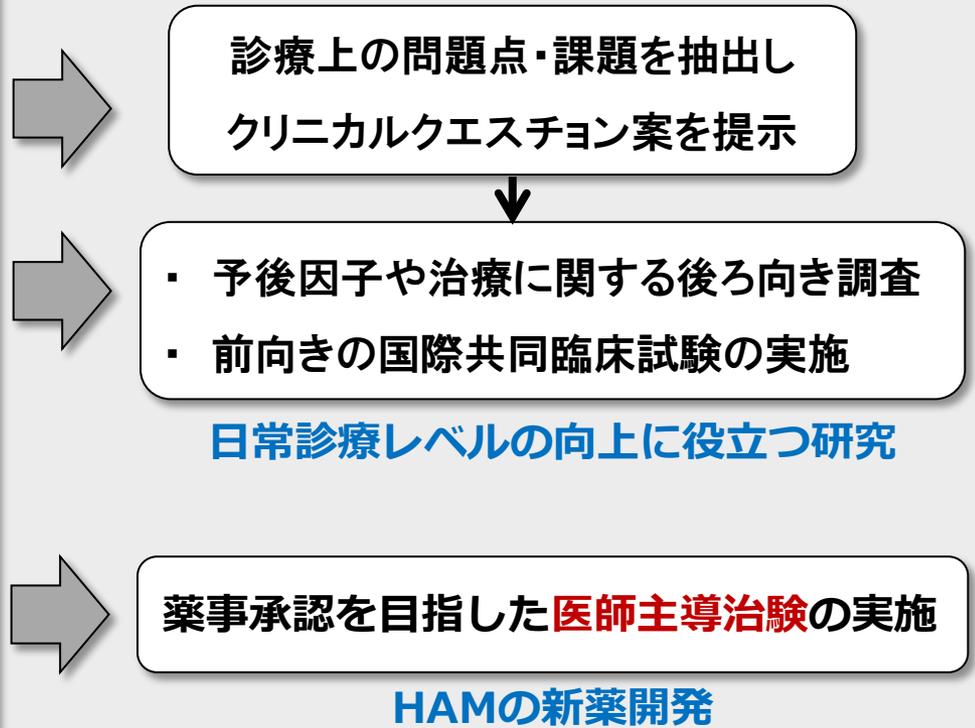
- ・ 臨床試験の管理と客観的な解析
登録・セントラルモニタリング・
データセンター、統計解析、etc

サンプルセンターの構築

- ・ 科学的レベルの高い臨床試験を実現
患者検体の収集・保存
バイオマーカーの測定
ウイルス・免疫・分子生物学的解析

<本格的な臨床試験実施体制とは>

薬事承認申請に必要なデータ収集を可能とするプロトコールを作成し、それに則って臨床試験や治験を実施し、そのデータを客観的に解析できる体制



全国におけるHAMの診療・研究の拠点形成にもつながる

HAMのガイドラインに必要なクリニカル・クエスチョン案を作成

<臨床評価・検査方法>

- ・重症度をどのように評価するか
- ・疾患活動性をどのように評価するか
- ・治療効果をどのようにして評価するか

<治療>

ステロイドパルス、ステロイド内服、インターフェロン α による治療に関して、

- ・治療は有効か
- ・どのような患者が適応となるか
- ・どのように使用するか(経過、病期、検査所見に基づいた用法、用量は)
- ・障害の進行防止に有効か
- ・どれくらいの期間使用するか
- ・中止基準は存在するか
- ・副作用とその予防方法

<対症療法>

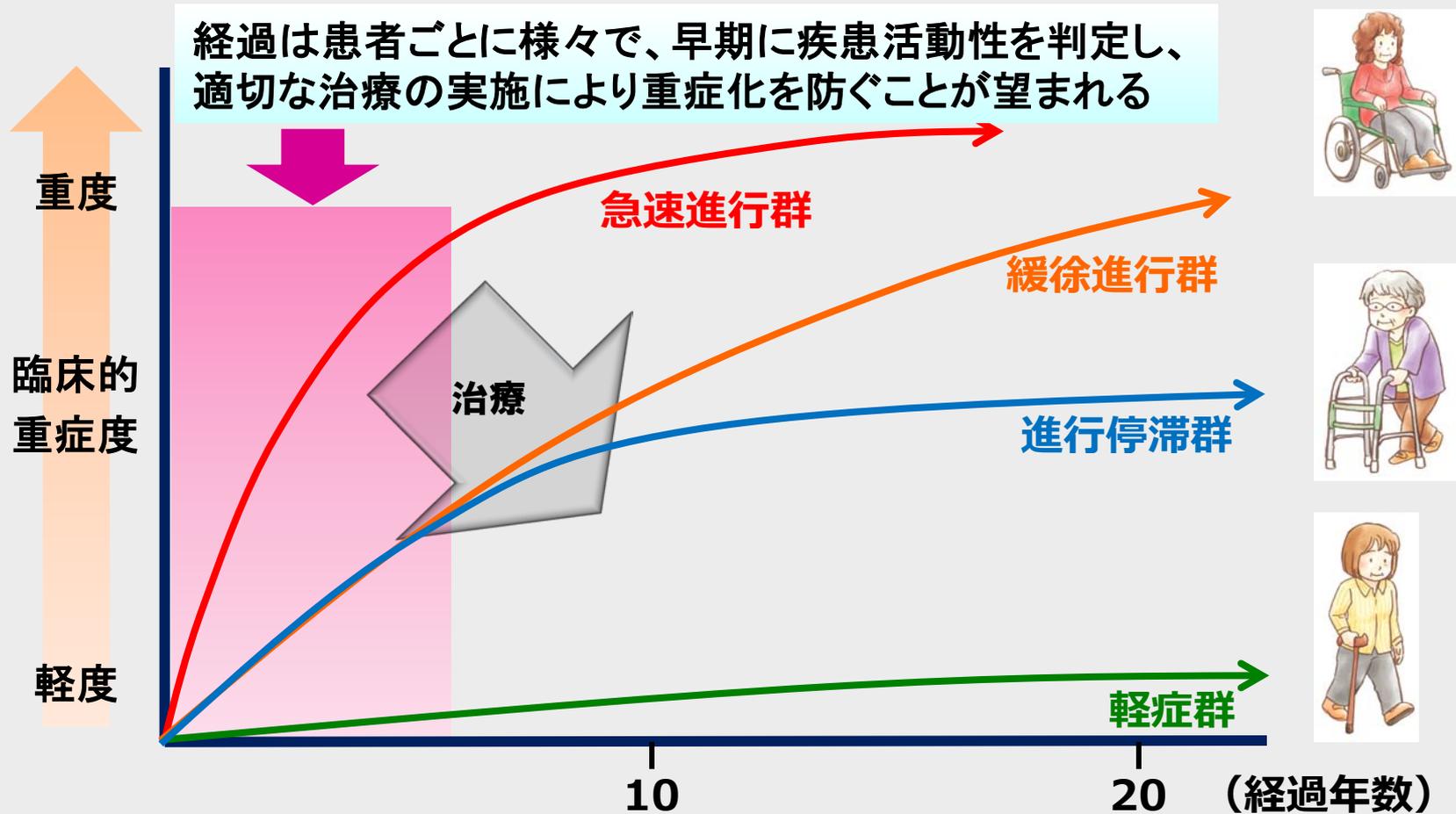
- ・排尿障害をどのように評価・治療するか
- ・排便障害の治療方法
- ・しびれや痛みに対する治療方法
- ・痙性の治療方法
- ・リハビリテーションの方法について

HAM患者の診療レベルを改善するために解決すべき課題を提案するものであり、今後、これらの課題に答える臨床試験や研究を実施することで、エビデンスレベルの高いHAMのガイドライン作成などに反映され、全国的な診療レベルの向上や治療法の確立につながる

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築
- (3) 国際共同臨床試験の推進**
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索
- (5) 医師主導治験の推進

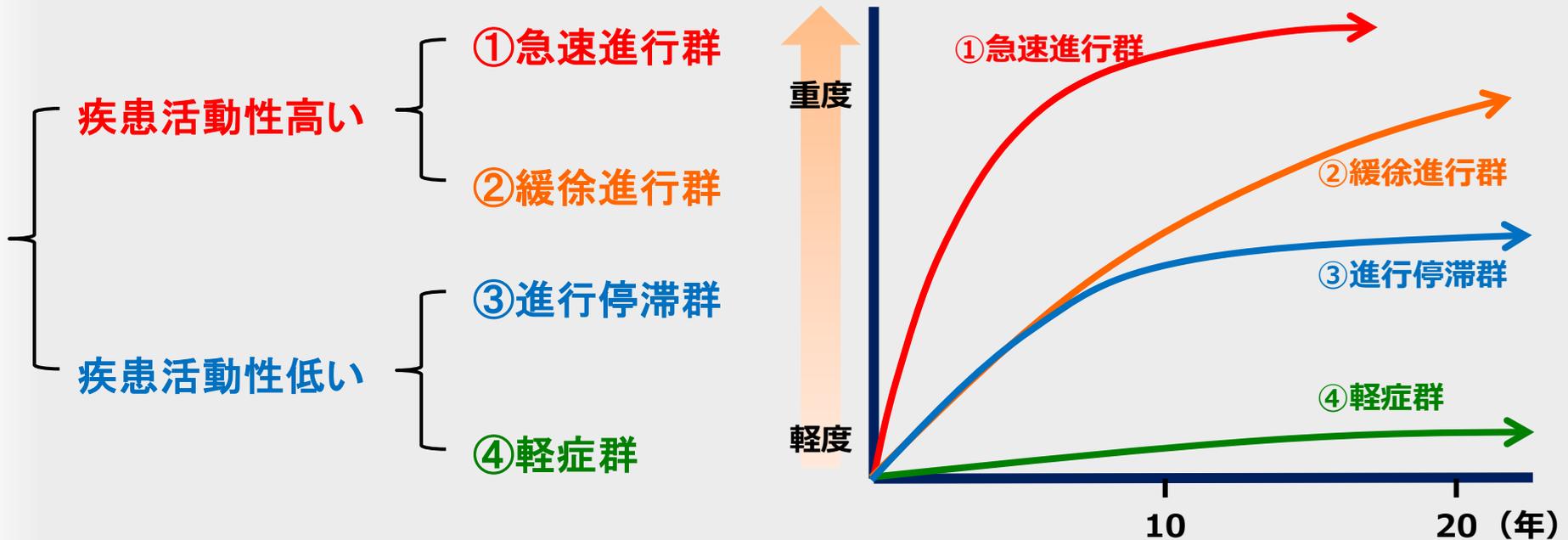
HAMの経過の特徴を踏まえた治療の考え方(案)



この考え方を証明するエビデンスに乏しいため臨床現場には浸透しておらず、時に不適切な治療が実施されている場合がある

HAMの疾患活動性マーカーを同定 (後ろ向き研究: 出雲班にて)

髄液の細胞数、ネオプテリン、CXCL10濃度が
疾患活動性バイオマーカーとして重要であることを証明

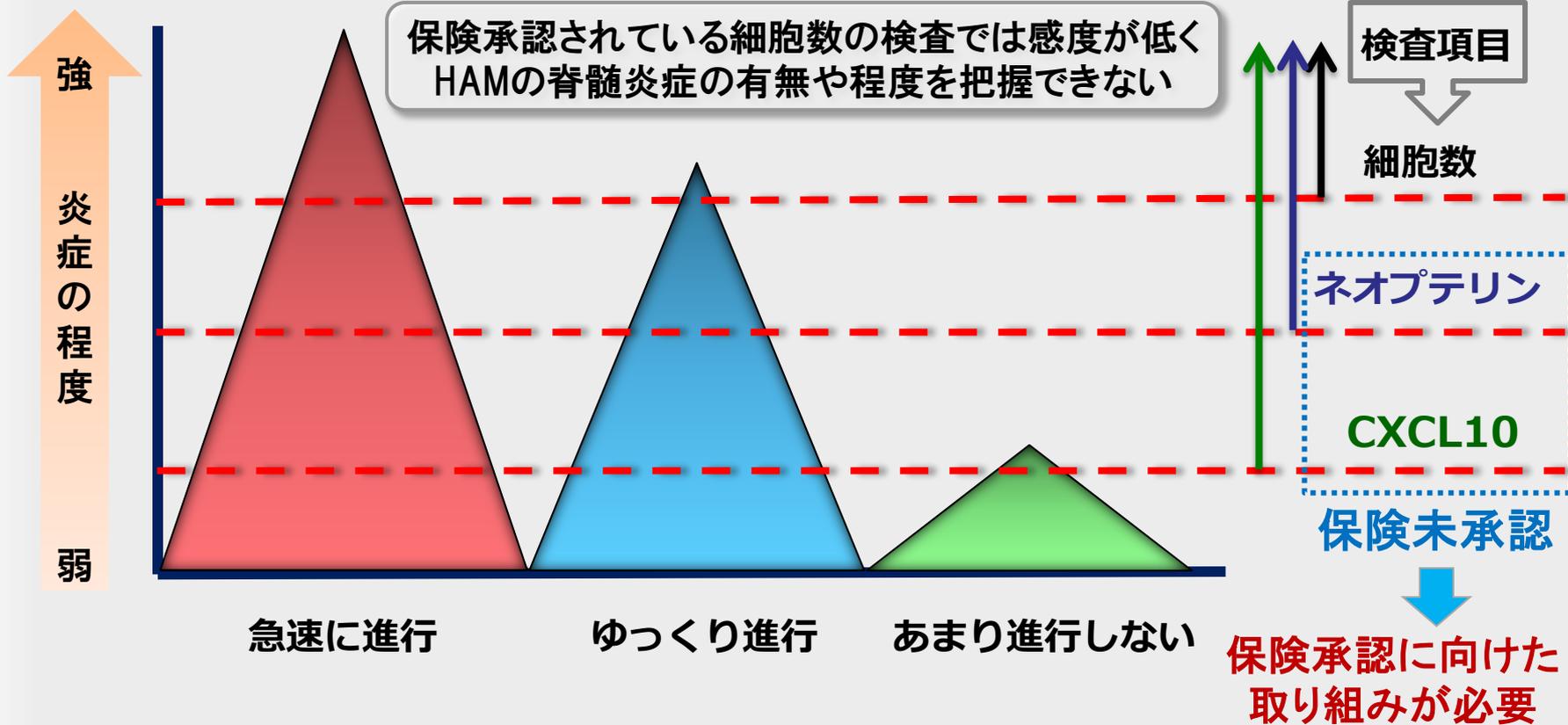


HAM患者では髄液の炎症所見が高いと症状が進行する傾向にあり、治療的介入の
必要性が高いこと、また進行度に応じて最適な治療法が異なる可能性が示唆された

前向き臨床試験による検証が必要

さらなる課題

保険承認されている細胞数の検査では感度が低くHAMの脊髄炎症の有無や程度を把握できない



- 髄液バイオマーカーの有用性の検証
 - 進行度別に応じた最適な治療法の検証
- に関する「前向き臨床試験」の実施が望まれる

国際共同臨床試験

(3) HAMの国際共同臨床試験



世界のHAM研究者らでHAMの臨床試験を推進する
HAM clinical trial study group (HAM-CTSG)を結成

| | | |
|------|------------|-------------------|
| 日本 | 聖マリアンナ医大 | (山野嘉久) |
| 英国 | York大学 | (Dr. F. Martin) |
| 英国 | Imperial大学 | (Dr. G. Taylor) |
| 米国 | NIH | (Dr. S. Jacobson) |
| ブラジル | Bahiana大学 | (Dr. B.G. Castro) |

Why international?

- 高いエビデンスレベル
- 国際的な合意形成
- HAM臨床研究グループの促進
- 国際貢献

<世界の背景>

- HAMの治療に関するエビデンスが少ない
- 国際標準の「評価項目」が確立されていない
- 国際的な連携がとれていない

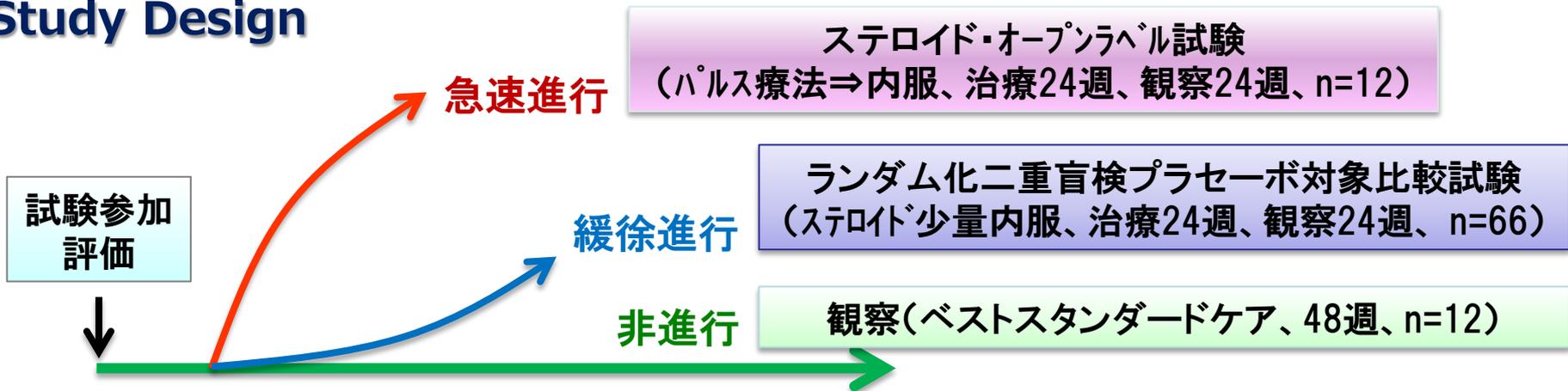
前向き臨床試験による

- 予後予測・治療効果判定因子の決定
- 進行度別のステロイド治療方法の決定
- 国際標準の outcome 評価法の決定

臨床の現場に迅速に還元できる、HAMの予後因子や治療効果判定
マーカーに関するエビデンス、ならびに治療エビデンスを創出できる

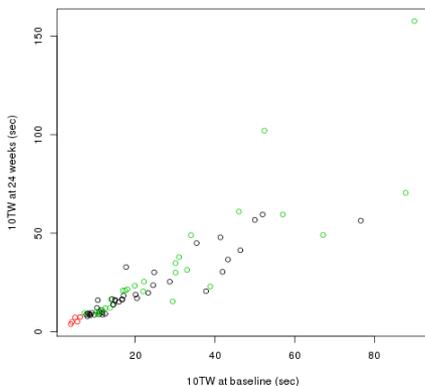
(3) HAMの国際共同臨床試験のプロトコール骨子

Study Design

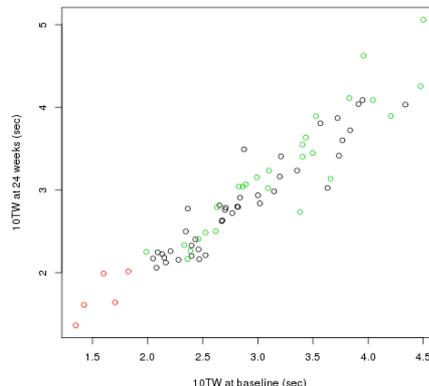


主要評価項目 (国際標準)

10m歩行時間



Log 10m歩行時間



必要症例数の生物統計学的解析

$$n = 2 \left(\frac{t_{\alpha/2}(2n-2) + t_{\beta}(2n-2)}{\delta/\sigma} \right)^2$$

検出力80%で、20%の変化量を検出するために必要な症例数は1群あたり29例

HAMの臨床試験・治験を実施する上で重要な基盤情報を創出

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築
- (3) 国際共同臨床試験の推進
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索
- (5) 医師主導治験の推進

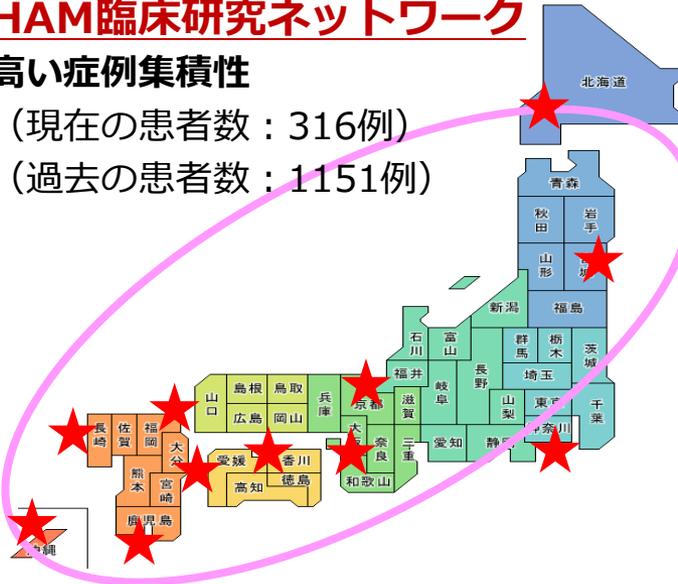
(4) 新規医薬品候補のシーズ探索

HAM臨床研究ネットワーク

高い症例集積性

(現在の患者数：316例)

(過去の患者数：1151例)



臨床試験・治験検討委員会

臨床試験マネジメント

サンプルセンター

新薬研究と治験実施体制をリンクさせ、
一連の流れを加速させる

新薬開発研究 (基礎解析チーム)

- ・ 新薬候補の有効性の検証
- ・ リード化合物ライブラリーを用いた新規治療薬候補化合物のスクリーニング
- ・ プロテオミクスによる治療標的分子の探索



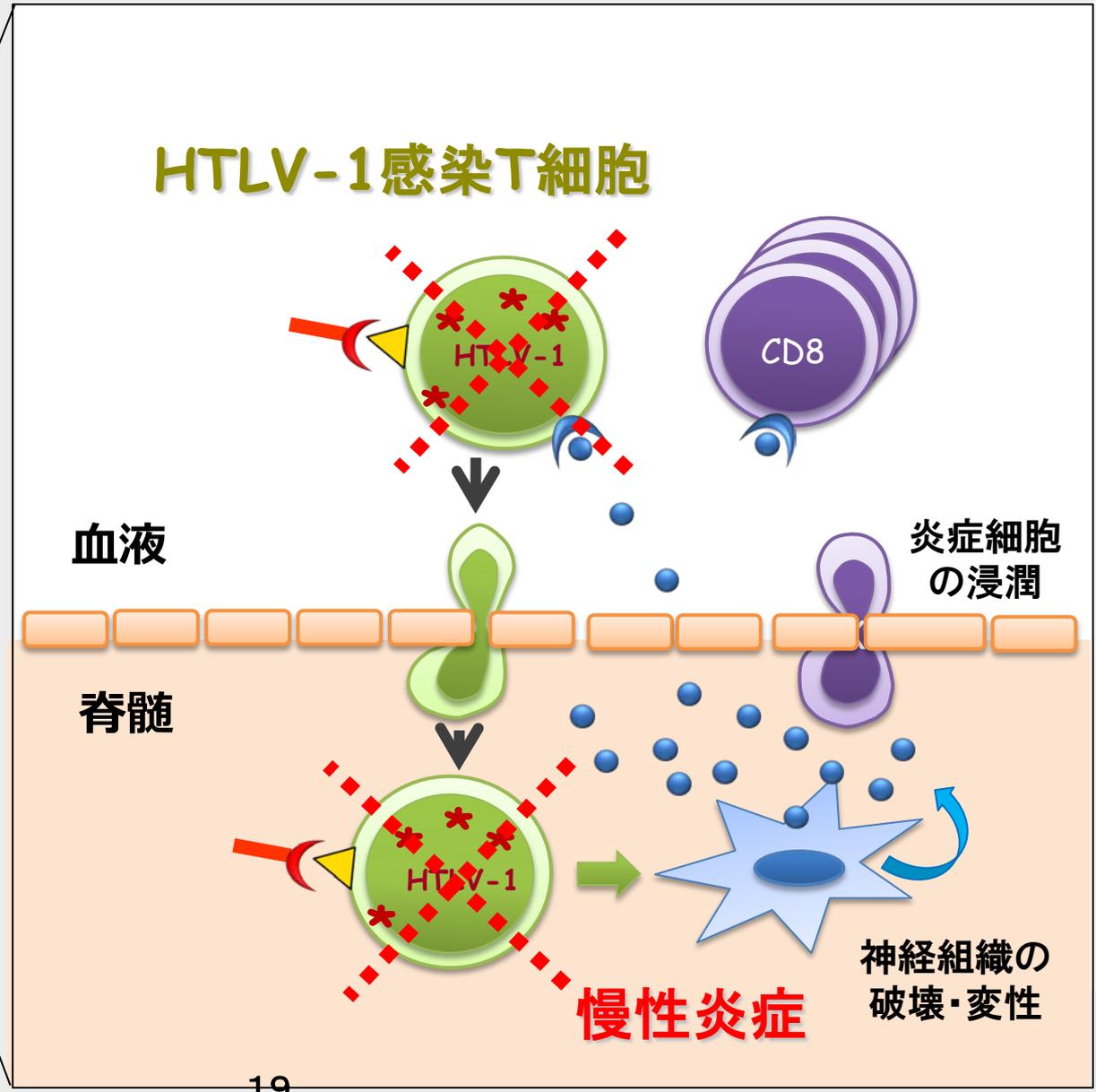
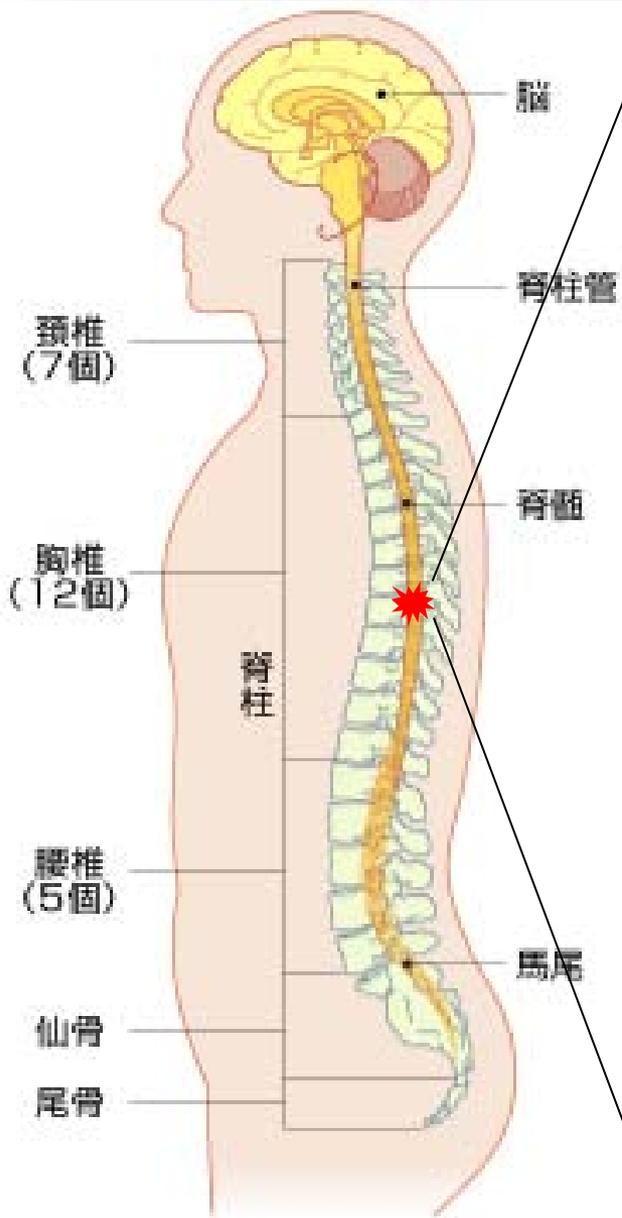
2種類の新薬を同定し
特許出願

早期の薬事承認申請を目指した
医師主導治験の実施

研究方法

- (1) HAM患者登録システムの構築
- (2) 本格的な臨床試験実施体制の構築
- (3) 国際共同臨床試験の推進
- (4) 新規医薬品候補のシーズ探索
- (5) 医師主導治験の推進

HAM の感染細胞・炎症起因細胞を標的とした新薬の有効性を証明



医師主導治験に向けて

製薬企業の協力を得ながら、
安全性に十分配慮した至適投与量・投与回数などを検討するための
医師主導治験の実施にむけたプロトコール作成の準備を進めている。
PMDAの薬事戦略相談を受けながら、薬事承認申請に耐えうるプロ
トコール作成を進めて行く予定。

本研究班で

- 治療研究に必要な基盤となる臨床情報の蓄積
- 医師主導治験が実施出来る体制の整備
- 特許の出願



医師主導治験の実施による日本初のHAMの革新的な新薬の創出

医療講演会を患者会と連携して開催

H23年12月 鹿児島
 H24年 2月 大阪
 H24年 4月 福岡
 H24年 5月 長崎
 H24年 6月 北海道(予定)

大切な誰かを守るために：
 あなたは知っていますか？

九州、沖縄には、HTLV-1に感染している
 (保有者)
 キャリアが50万人いると推定されています。

HTLV-1はATL成人T細胞性白血病やHAM
 (骨髄形を引き起こすウイルスで、いずれも治療法が確立されて
 いません。母乳による母子感染が多く、全国に100万人以上
 のキャリアがいると推定されています。2009年度学調査
 その患者やウイルスを持つキャリアは、
 九州、沖縄に特に多く見られます。

主なものは母乳による母子垂直感染
 ・夫婦間伝播(ほとんども男性から女性)
 ・一九八七年以前の輸血感染
 などがあります。

感染経路

国では平成22年9月、内閣総理大臣の指示により、
 「HTLV-1特命チーム」を設け、官邸、政治主導のもと、
 患者・専門家を交えた検討を行い、
 「HTLV-1総合対策」を取りまとめました。

HTLV-1の啓発のための運動
 「スマイルボン活動」に
 皆様のご理解とご賛同を願っています。

第1回
HTLV-1 医療講演会・交流会
 ■日時:平成23年12月11日(日)
 ■開催場所:フォントナの丘かもう(始良市蒲生町)
 鹿児島県始良市蒲生町久末434-1

参加費 無料

医療講演
 「HTLV-1とHAMについてもっと知しましょう」

講師
 山野 嘉久 先生
 (聖マリアナ医科大学 難病治療研究センター)

■日程:11:00~12:00 医療講演
 12:00~13:30 昼食をとりながら交流会
 13:30~15:00 健康相談会



知ってください HTLV-1 !

HTLV-1は ATL (成人T細胞性白血病) や HAM (骨髄形) を引き起こすウイルスで、いずれも治療法が確立されていません。母乳による母子感染が多く、全国に100万人以上のキャリアがいると推定されています(2009年度学調査)。
 その患者やウイルスを持つキャリアは、九州、沖縄に多く見られますが、移住に伴い東京、大阪など大都市にも多数のキャリアの方がおられると推定されています。

感染経路
 ・主なものは母乳による母子垂直感染
 ・夫婦間伝播(ほとんども男性から女性)
 1987年以前の輸血感染

国では平成22年9月、内閣総理大臣の指示より、「HTLV-1特命チーム」を設け、官邸・政治主導のもと、患者・専門家を交えた検討を行い、「HTLV-1総合対策」を取りまとめました。

HTLV-1の啓発のための運動
 「スマイルボン活動」に
 皆様のご理解とご賛同を願っています。

HTLV-1ウイルスとATL、HAM 医療講演会

日時:平成24年2月11日(土) 18:30~20:30 (受付開始18:00)
 場所:大阪市立男女共同参画センター 中央館(クレオ大阪中央)
 〒543-0002 大阪市天王寺区上汐5-6-25

定員:100名

参加費 無料

医療講演
 「HTLV-1キャリアについて」18:30~19:00
 内丸 薫 先生
 東京大学医科学研究所 血液内科
 「HTLV-1総合対策とHAMについて」19:00~20:00
 山野 嘉久 先生
 聖マリアナ医科大学 難病治療研究センター



研究組織（オールジャパンの専門家を動員）

研究の総括

研究代表者 山野嘉久（聖マリアンナ医大）

臨床的解析チーム

分担研究者

菊池誠志（北海道医療センター 臨床研究部）
藤原一男（東北大学 多発性硬化症治療学）
長谷川泰弘（聖マリアンナ医大 神経内科）
中川正法（京都府立医大 神経内科）
竹之内徳博（関西医大 微生物・神経内科）
永井将弘（愛媛大学 臨床薬理・神経内科）
吉良潤一（九州大学 神経内科）
中村龍文（長崎大学 神経内科）
高嶋博（鹿児島大学 神経内科）
渡嘉敷崇（琉球大学 神経内科）
齋藤峰輝（琉球大学 免疫学・神経内科）
上野隆彦（聖マリアンナ医大 生物統計）
松本直樹（聖マリアンナ医大 臨床薬理）
青谷恵利子（北里大学 臨床試験コーディネーティング）
高田礼子（聖マリアンナ医大 公衆衛生）

研究協力者

出雲周二（鹿児島大 神経内科）
法化図陽一（大分県立病院 神経内科）
松崎敏男（大勝病院 神経内科）

基礎的解析チーム

分担研究者

植田幸嗣（理化学研究所 プロテオミクス）
外丸詩野（北海道大学 病理学）

研究協力者

佐藤知雄（聖マリアンナ医大 難治研）
八木下尚子（聖マリアンナ医大 難治研）
新谷奈津美（聖マリアンナ医大 難治研）

