

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患実用化研究事業
(H25－難治等（難）－一般－023)

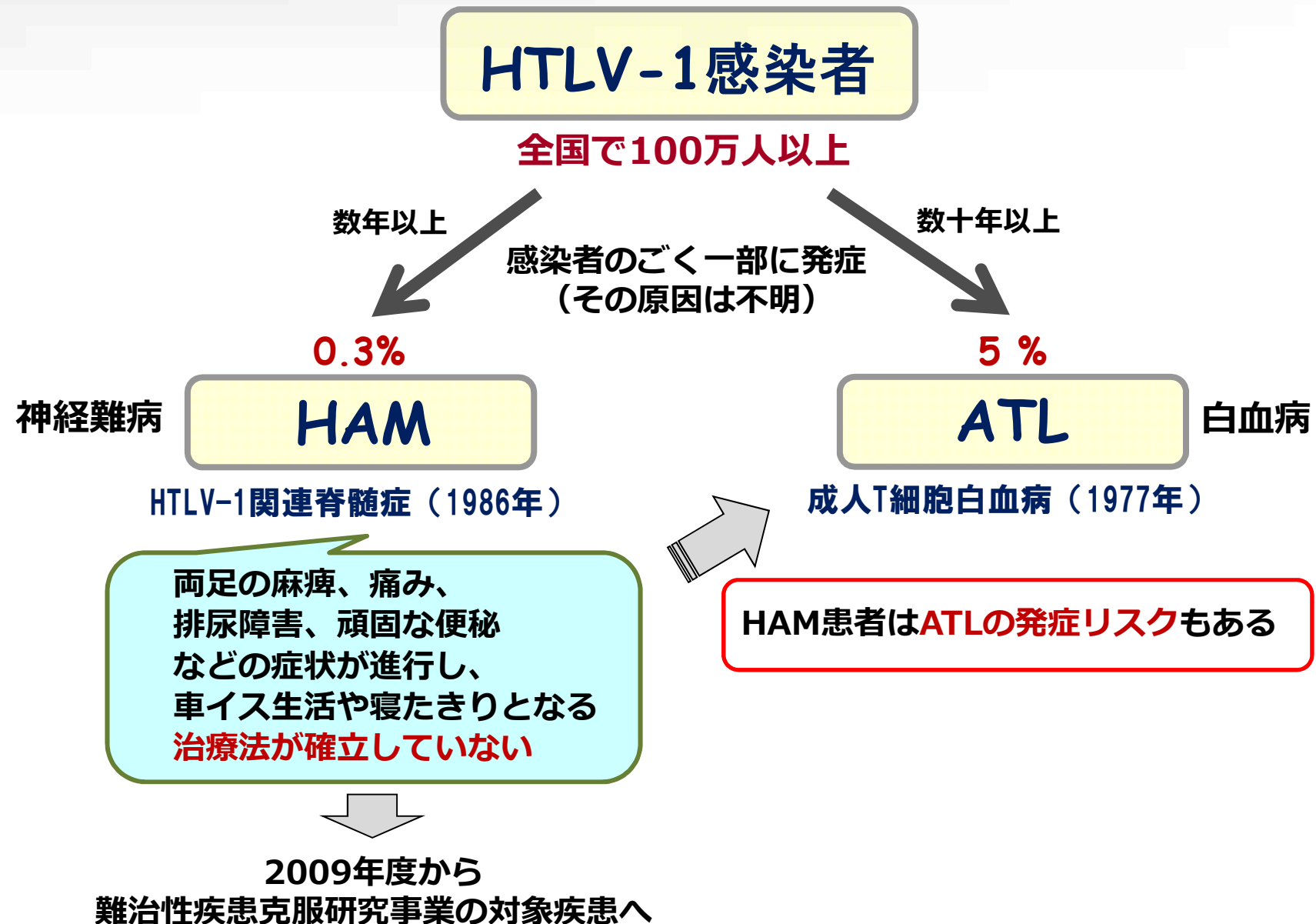
HAMに対する抗CCR4抗体療法の 実用化に向けた治験の進捗状況について

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
山野嘉久

第6回HTLV-1対策推進協議会

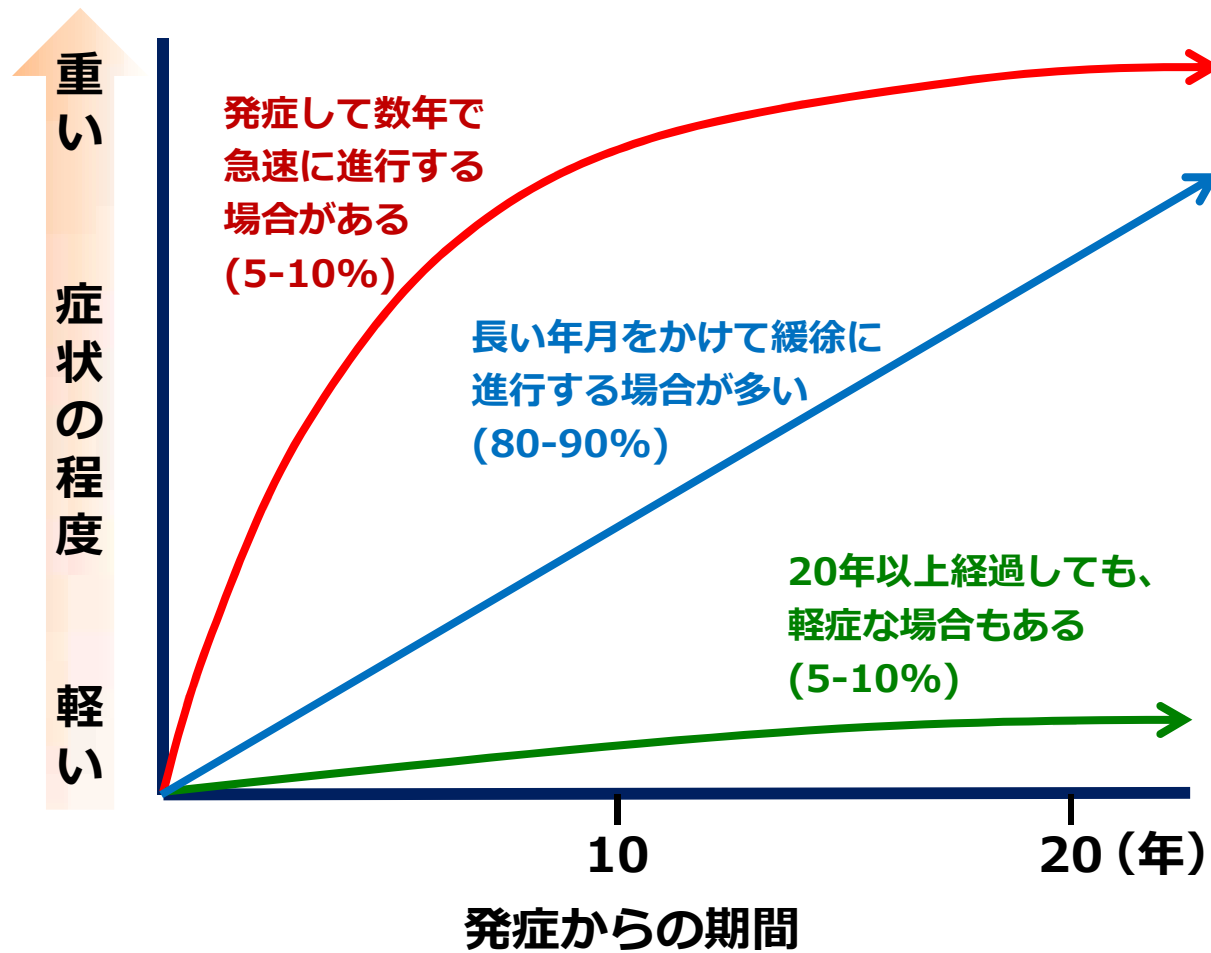
平成26年3月13日(木)

HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)とは



HAM の臨床経過の特徴

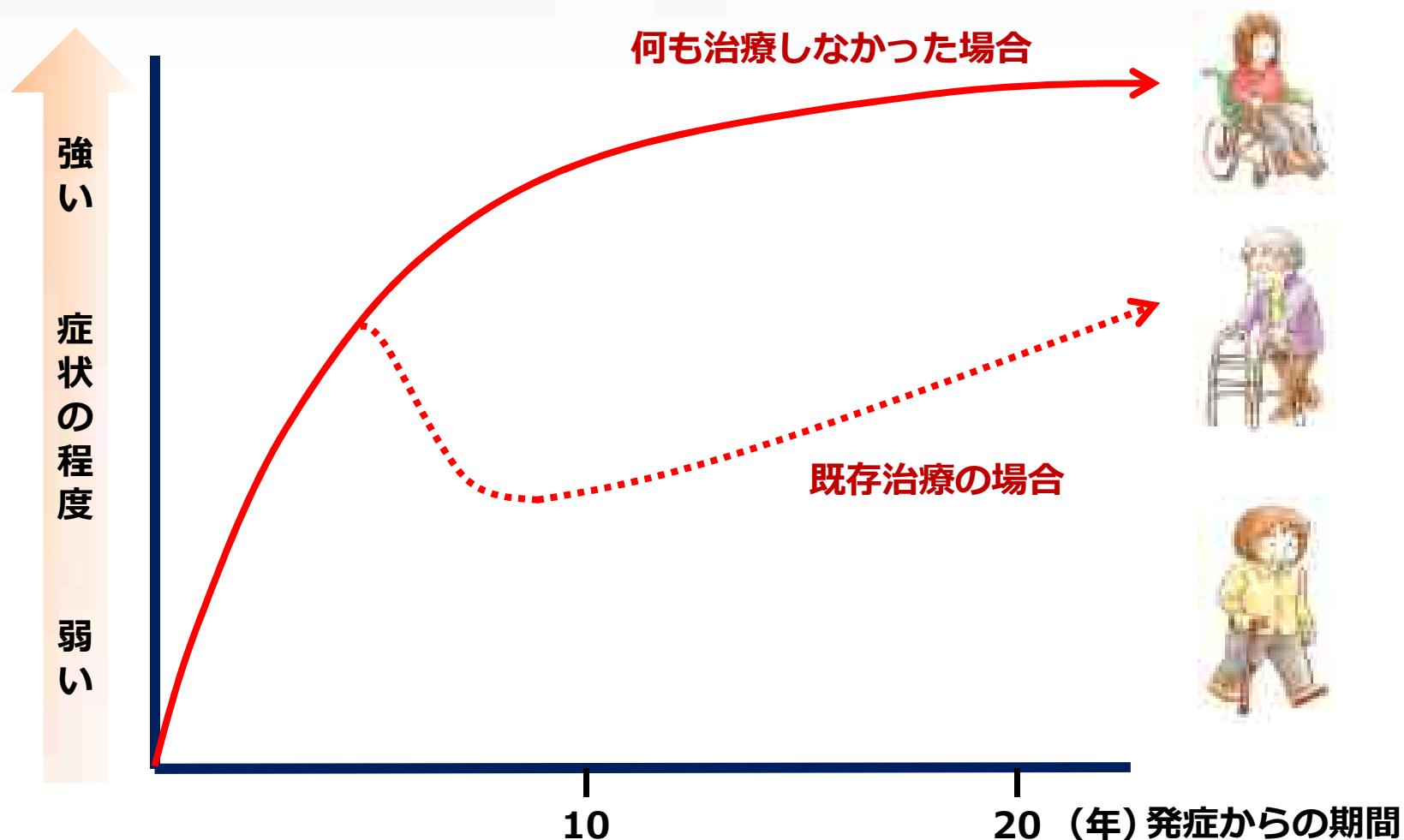
個人差が大きい！



HAM の病態に基づいた検査と治療の現状

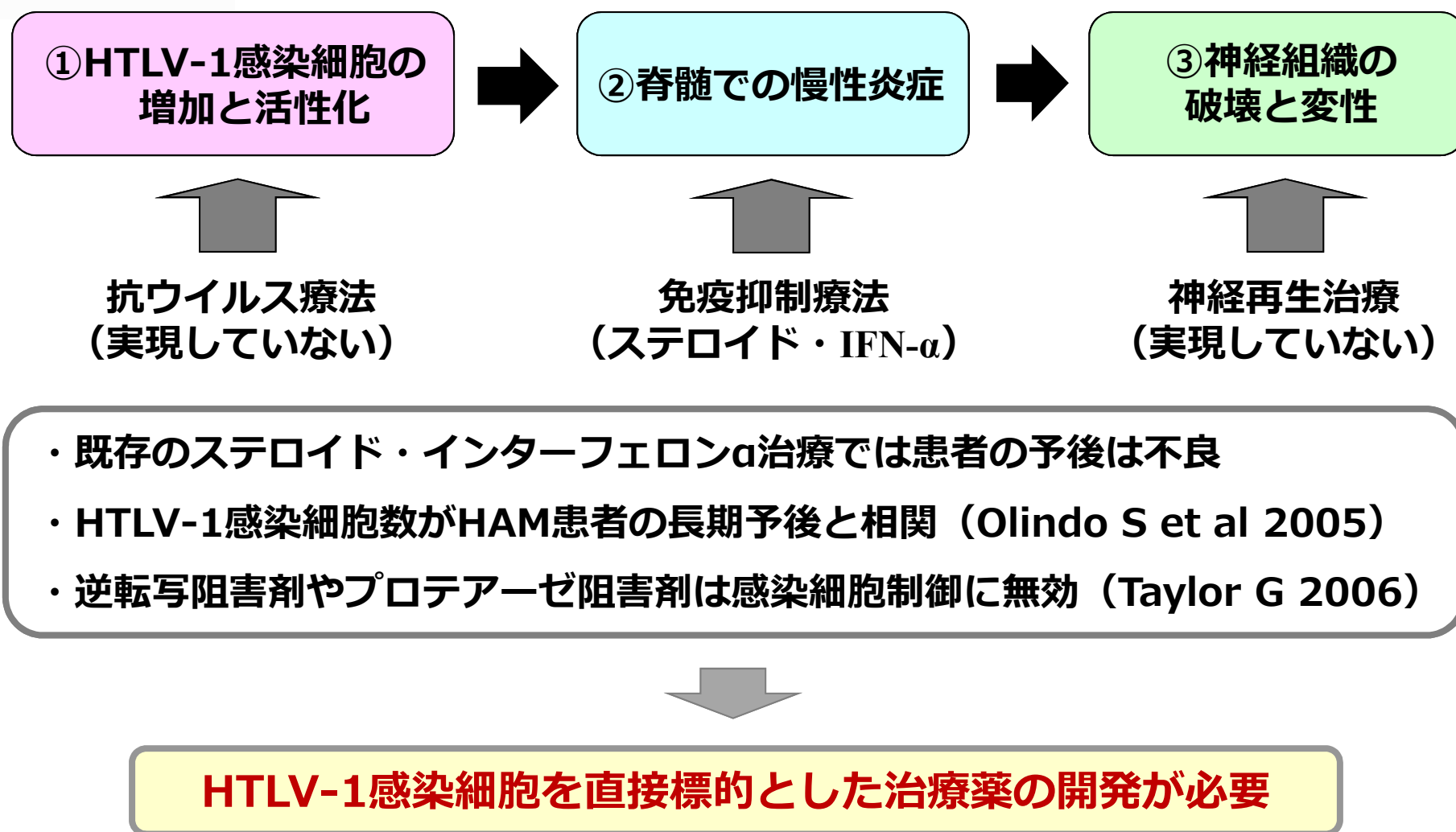
HAM の病態	病態を把握する検査	治療方法
ウイルス感染細胞の 増加と活性化	ウイルス量の定量 (保険承認へ)	抗ウイルス療法 (研究開発中)
脊髄の慢性炎症	髄液検査	ステロイド・インターフェロン α その他研究開発中
脊髄の組織破壊	臨床的評価 画像	リハビリテーション 脊髄再生治療

HAM の既存治療薬による治療経過の現状

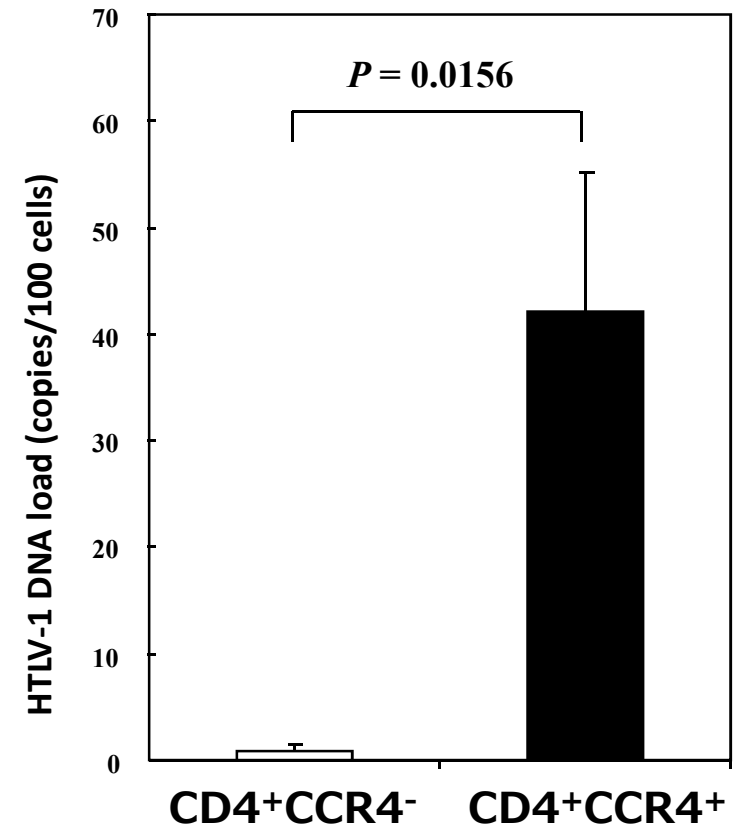
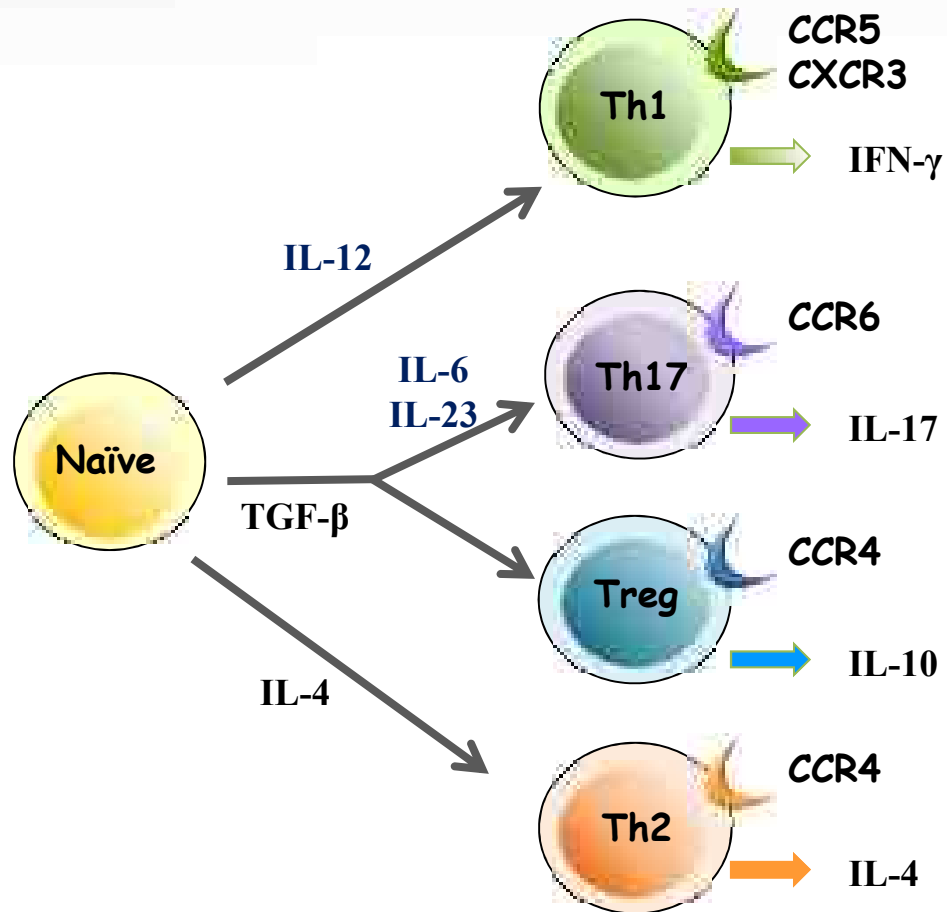


ステロイド治療等により改善しても、減量によって戻ることが多く、また治療を継続しても次第に進行する例が多いのが現状で、画期的な新薬開発の要望が強い

HAM の病態からみた新薬開発の戦略



HAM患者においてHTLV-1 はCD4⁺CCR4⁺ T 細胞に主に感染

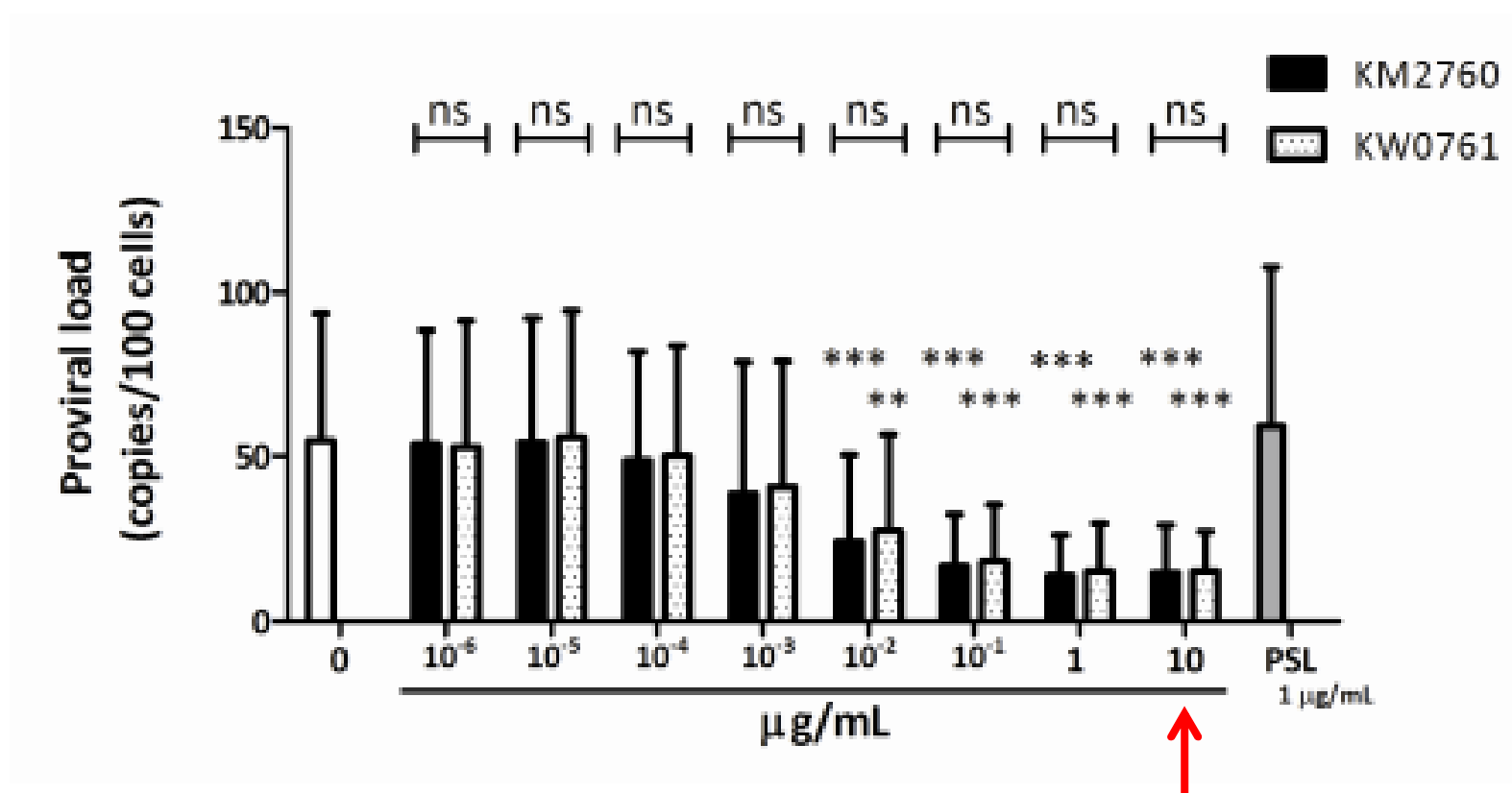


(HAM/TSP = 7)

(Yamano Y et al PLoS One, Araya N, Yamano Y et al submitted)

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



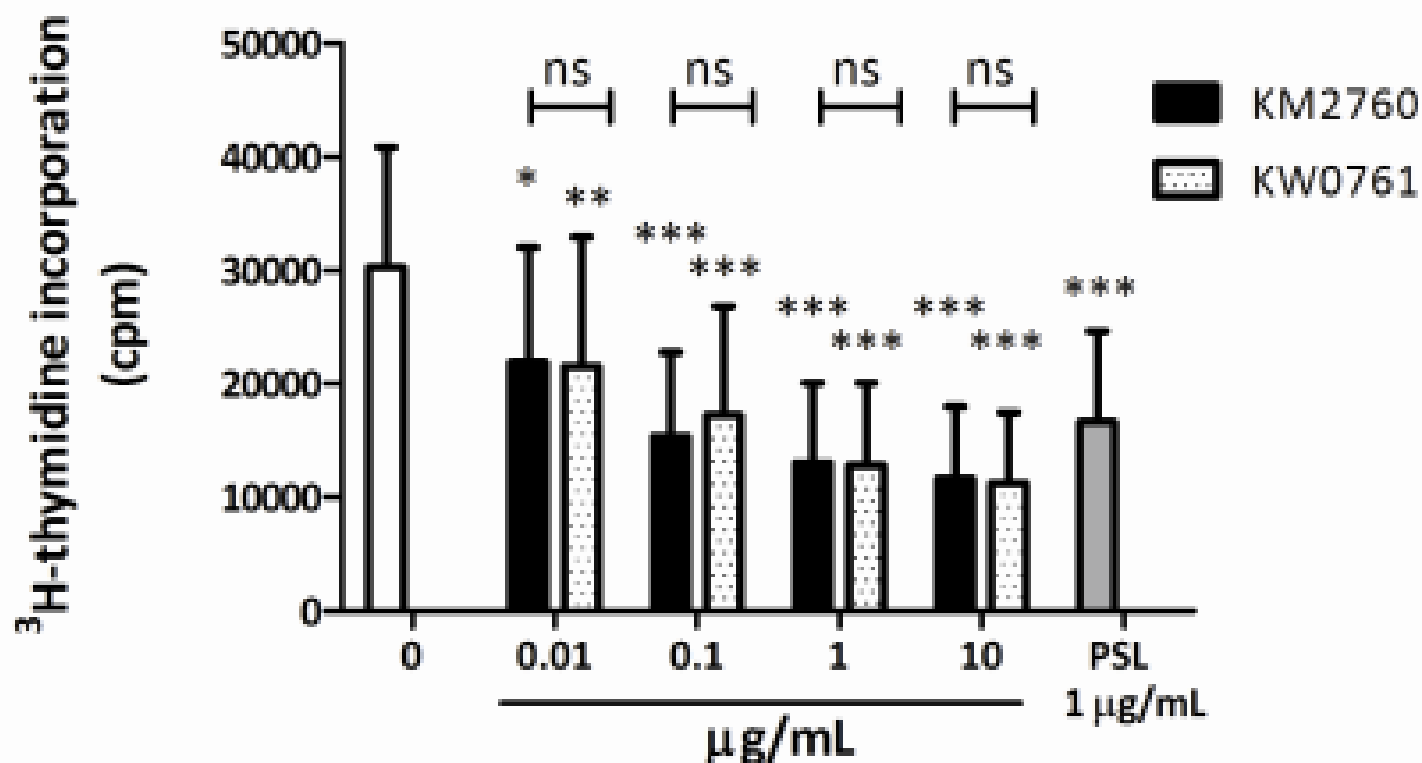
P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001
ns: not significant
(n=11)

ATL患者投与量
での血中濃度

(Yamauchi J, Yamano Y et al submitted⁸)

KW-0761 はHAM患者由来PBMCの 自発的細胞増殖応答を抑制

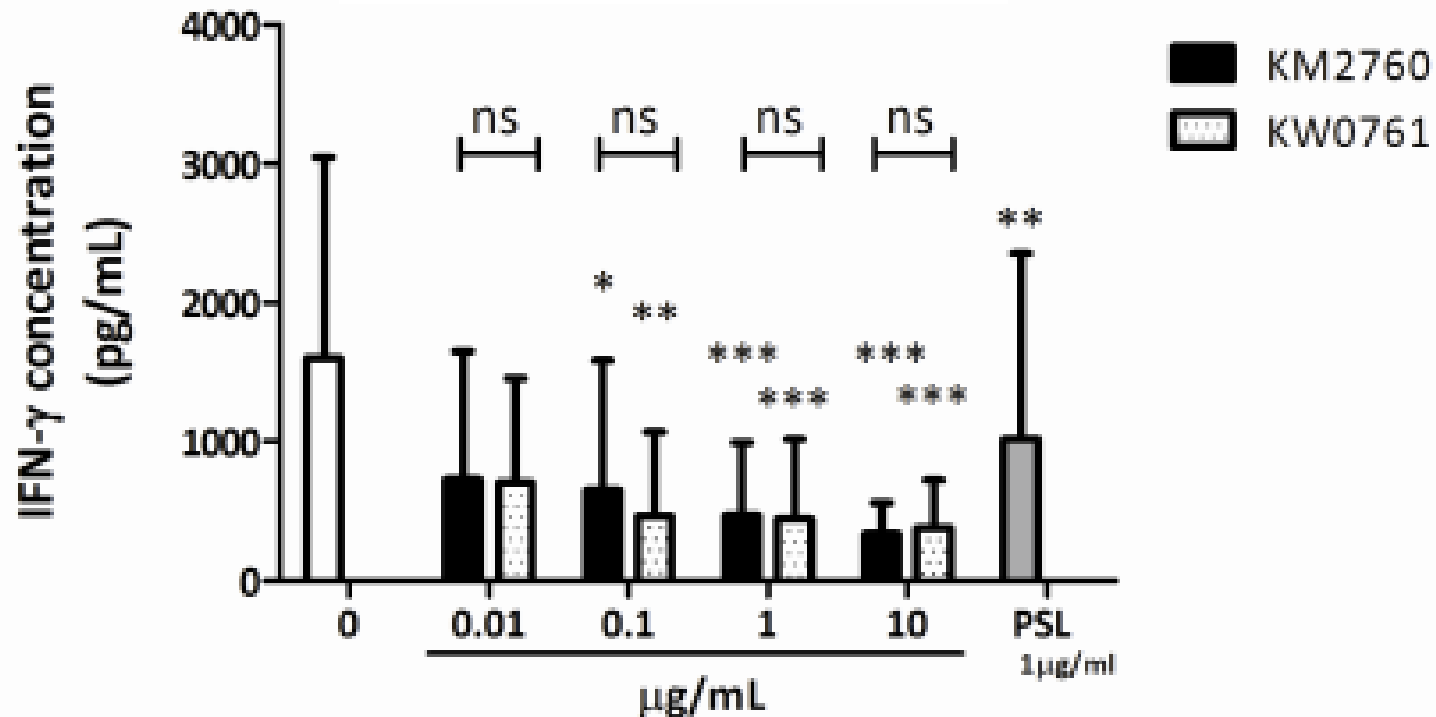
炎症反応の抑制効果



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

KW0761はHAM 患者由来PBMCのIFN- γ 産生を抑制

IFN- γ 産生の抑制効果



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ versus PBMC only
ns: not significant

抗CCR4抗体製剤（KW0761）の安全性に関する成績

治験の種類	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 鼻咽頭炎、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、再投与患者で、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の医師主導治験に向けて

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と考えられる



医師主導治験の実施につなげる為に、

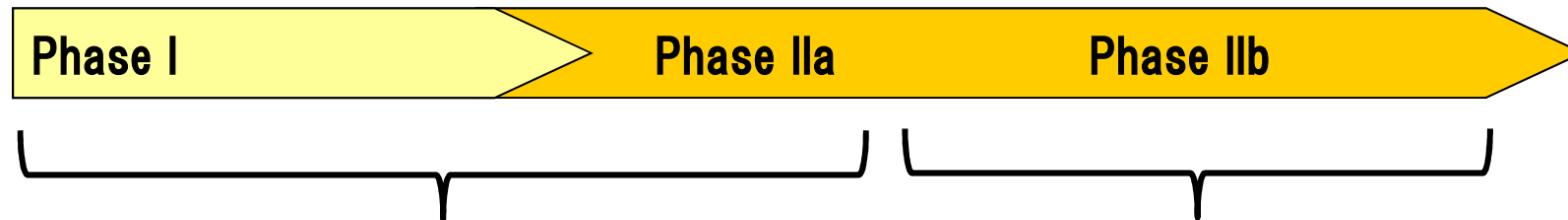
安全性に十分配慮した至適投与量・投与回数などを検討するための
薬事承認申請に耐えうる医師主導治験のプロトコールを作成し、

PMDA（医薬品医療機器総合機構）の対面助言（2012/11/6）を終了

（平成23-24年度 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業：山野班）

開発スケジュール（ロードマップ）

HAMは、患者数が少なく、難治性疾患であるので、
オーファンドラッグ認定を前提に、
出来るだけ早く患者に新薬を届けるために



製造販売承認申請

Phase IIbに速やかに移行するため
Phase I/IIa試験とし、HAM患者に対する
安全性を検証するとともに、
ウイルス量減少効果ならびに臨床効果
を探索する

医師主導治験
(本治験)

Phase IIaのデータをもとに
内容は最終的に決定するが、
例として、
低用量群vs高用量群の比較試験による
有効性および至適用法・用量の検討

検証的な治験

HAM に対するKW-0761医師主導治験プロトコル骨子

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耐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（プロウイルス量の減少効果）

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

附随研究：

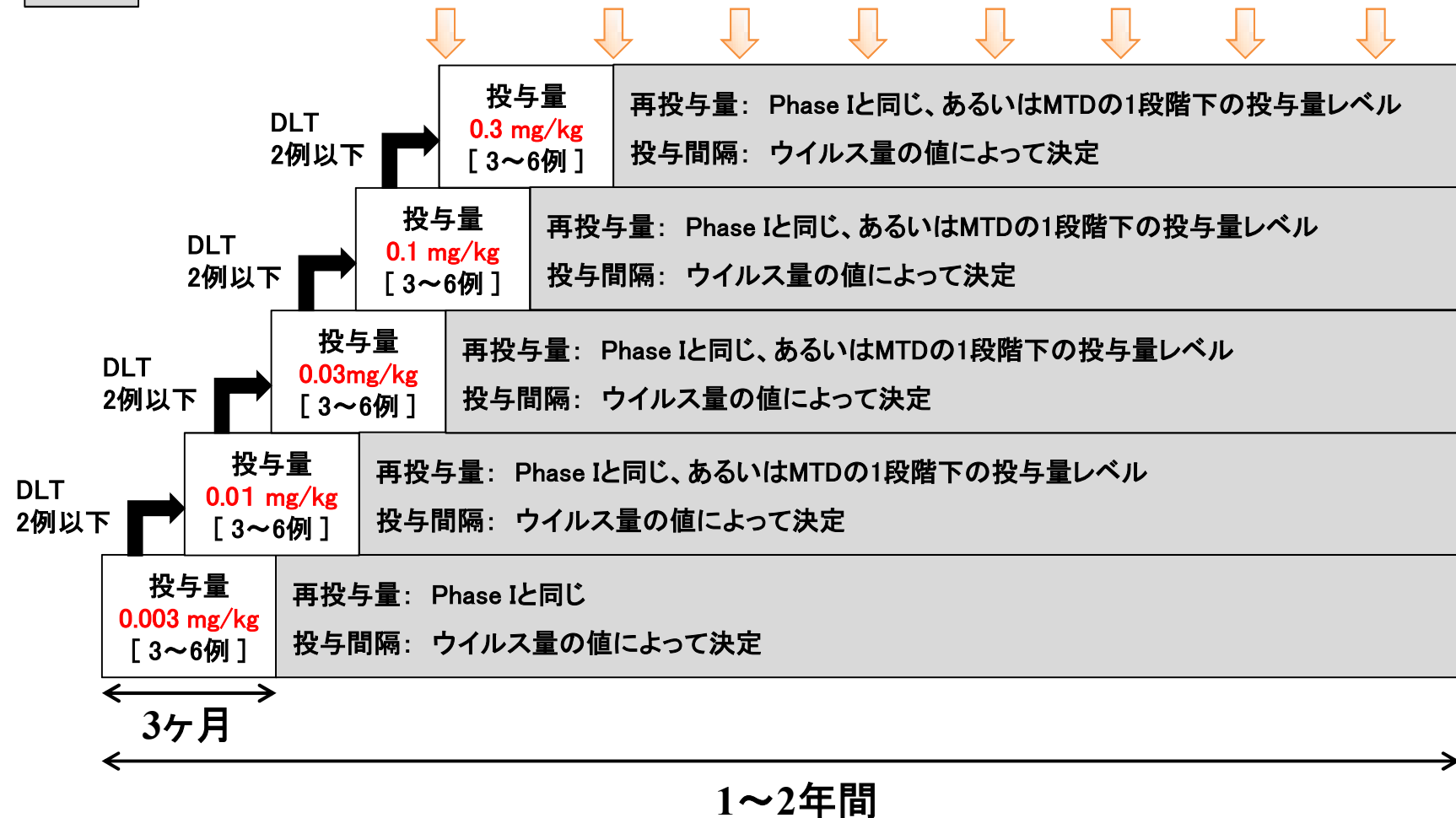
髄液中のプロウイルス絶対量、血清・髄液の炎症マーカー、

各種免疫系への影響、ATL前駆細胞率、感染細胞クローナリティ、など

Phase I/IIa 試験全体のデザインの概要

 : Phase I

 : Phase IIa



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、中毒性表皮壊死融解症（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、本剤投与後に皮疹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、継続して肝機能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

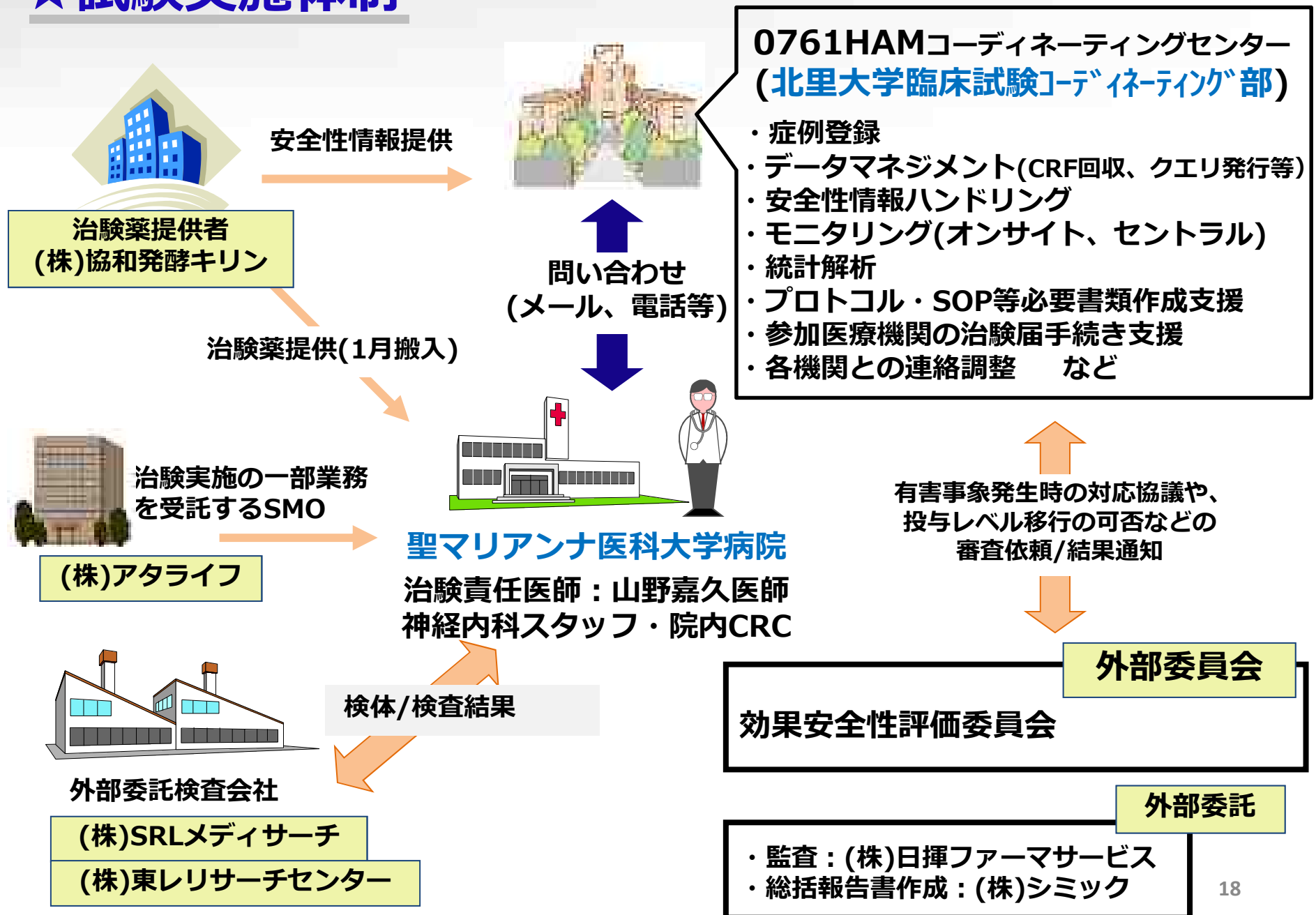
- a) WHOの診断基準を満たすHAM患者
- b) HAMを発症してから1年以上経過している患者
- c) ステロイドによる維持療法中で、かつ下記に該当するHAM患者
 - ・ プレドニゾロン換算で10mg/ day以下を3カ月以上継続投与
 - ・ 髄液のネオプテリン濃度が5pmol/ml以下への改善が得られていない
 - ・ 登録3カ月以上の間隔において髄液ネオプテリン値の増減が60%の範囲内であった患者。
- d) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- e) 末梢血のHTLV-1プロウイルス定量検出可能な患者
- f) 登録日前3か月以上、運動障害重症度のグレードに変化がない患者
- g) 同意取得時に歩行補助具の要否に関係なく10m以上歩行可能な患者
- h) KW-0761投与終了1週間後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) 本治験への参加について本人から自由意思による文書同意が得られている患者

除外基準

5) 除外基準

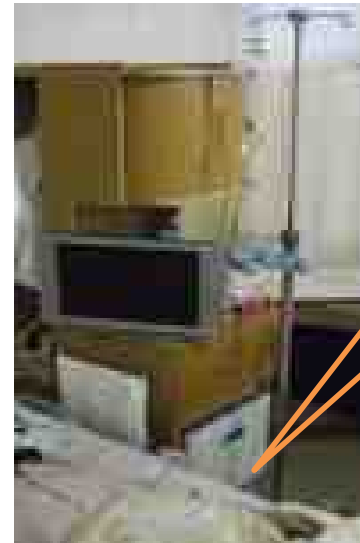
- a) 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の既往がある患者
- b) 結核の既往、もしくは活動性の結核を有している患者
- c) 登録日前12か月以内に心筋梗塞を発症した患者
- d) 過去に抗体製剤投与によりアレルギー症状を発症した患者
- e) 登録日前6か月以内に免疫抑制剤、インターフェロンαの投与を受けた患者
- f) 登録日前4週以内に生ワクチンまたは弱毒性ワクチン・不活化ワクチンを接種した患者
- g) 重篤な合併症（心不全、肺疾患、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病等）を有する患者
- h) KW-0761の投与によりその症状が悪化するとと思われる疾患の患者（褥瘡、感染症、自己免疫疾患）
- 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のある患者、または挙児希望のある患者
- l) 登録日前2週以内にビタミン製剤（アリナミン、ビタミンC等）及び以下のサプリメント（フコイダン、カテキン、ポリ硫酸ペントサン）の投与を受けた患者
- m) 治験参加同意取得前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) 頸椎疾患、椎間板ヘルニア、黄色靱帯骨化症などの脊髄圧迫病変を合併している患者
- o) 精神障害、てんかん発作、認知症を有する患者
- 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治験への参加が不適切と判断された患者

★試験実施体制



HAMに対する医師主導治験の進捗状況

2013年10月10日	聖マリアンナ医科大学病院の治験審査委員会で承認
2013年11月12日	治験届を提出 . . . 特に照会事項なし
2013年11月28日	治験開始
2014年 2月 4日	第1例目に投与
2014年 3月 4日	第2, 3例目投与



世界初の
HAM患者への投与



医師主導治験を完遂し

日本発のHAMの革新的な新薬の創出につなげる

治験情報は「HAMねっと」でご案内

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

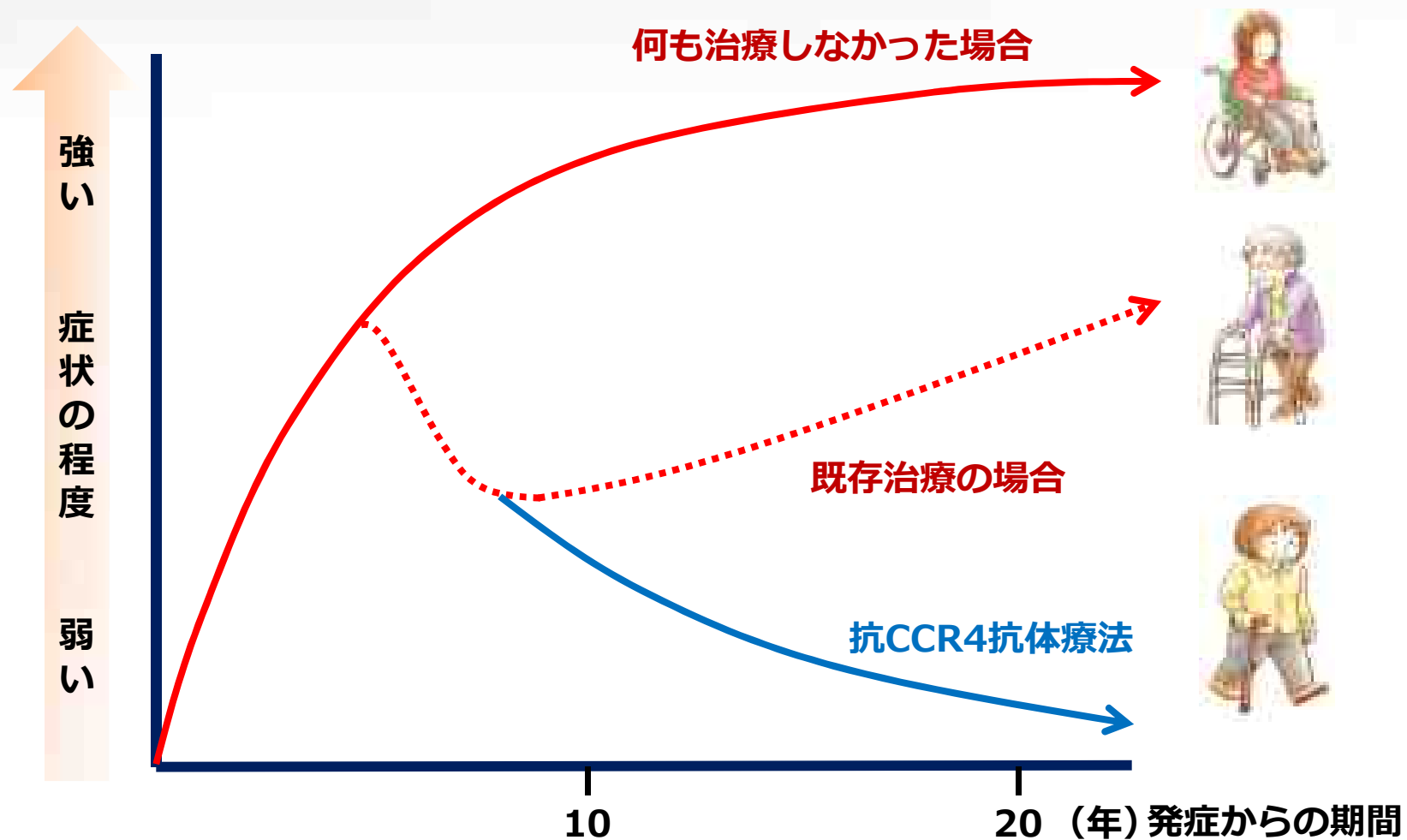


治験への
患者リクルートは順調！

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

製品化（標準医療化）のイメージ



既存治療で効果不十分な患者に対する長期機能予後の改善

H A Mにおける抗CCR4抗体の治験がもたらす さらなる臨床的なインパクト

