

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：HAMに対する日本発の革新的治療となる抗CCR4抗体の実用化研究
2. 研究開発代表者：山野嘉久（聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター）
3. 研究開発の成果

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性疾患であるため、画期的新薬の開発が急務である。HAM では HTLV-1 感染細胞数(ウイルス量)が長期予後と関連することから、感染細胞を標的とした薬剤が根本的治療薬となることが期待されてきたが、これまでその開発は実現しなかった。最近、我々は HAM において HTLV-1 がケモカイン受容体 CCR4 発現 T 細胞に主に感染しており、その機能異常が HAM の病態形成に重要であることを明らかとした(PLoS One 2009, J Clin Invest 2014)。さらに、我が国で開発されたヒト化抗 CCR4 抗体製剤の HAM 患者由来細胞における感染細胞殺傷効果、抗炎症効果を証明し、CCR4 が HAM の有用な治療標的分子であることを示した(J Infect Dis 2015)。以上の成果にもとづき、抗 CCR4 抗体はこれまで実現されなかった HAM の HTLV-1 感染細胞を標的とした根本的な治療薬になりうると判断し、我々は平成 25-26 年度の厚生労働科研費(山野班)において、HAM に対する抗 CCR4 抗体の第 I / II a 相試験を医師主導治験として 2013 年 11 月より開始した(UMIN 000012655)。治験の進捗は順調で、設定した 5 段階全ての投与レベルでの安全性を確認し、有効性に関しても、平成 26 年度終了時点で POC(proof of concept)がほぼ得られ、HAM の画期的な新薬を実用化できる可能性が見えてきた。そこで本研究では、この HAM に対する日本発の革新的な新薬となる抗 CCR4 抗体療法の実用化を実現するために必要な、(A)第 I / II a 相試験の完遂と解析、(B)長期投与試験の立案と実施、(C)第 II b 相試験(検証的試験)の計画、(D)国際展開、(E)HAM 患者レジストリによる追跡調査を行い、国内薬事承認ならびに国際展開の実現を目指す。

2015 年度は、(A)第 I / II a 相試験を順調に進め、2016 年 1 月に治験を終了し、安全性や有効性に関する POC を得ることが出来た。また同年 3 月にデータクリーニング、SDV (Source Data Verification)を完了した。さらに附随研究において、治験薬の髄液における抗炎症効果、抗ウイルス効果、ならびに宿主免疫系への影響や ATL 発症予防効果についても解析を進め有用な結果が得られた。(B)長期投与試験は、試験プロトコルを完成させ、2015 年 5 月に PMDA の事前面談を、8 月に対面助言を完了し、10 月に治験審査委員会の承認を得て、11 月に治験届を提出して治験を開始した(UMIN 000019942)。また新規に測定誤差の少ない HTLV-1 プロウイルス定量検査方法の開発を進め、PMDA と協議して長期試験にて検証することとした。(C)第 II b 相試験(検証的試験)については、試験のデザインや進め方について検討を進めた。(D)国際展開に関しては、国際 HAM 研究チームにおいて、抗 CCR4 抗体に関する国際共同試験の実施内容について協議した。また(E)HAM 患者レジストリによる追跡調査については、経年的なデータ収集とその解析を順調に進めた。このように 2015 年度は、第 I / II a 相試験を完遂し、長期投与試験への順調な移行を達成した。さらには、第 II b 相試験(検証的試験)や国際展開の準備、患者レジストリによる追跡調査を進め、HAM に対する抗 CCR4 抗体療法の実用化に必要な研究を進展させた。本研究は、世界初の HAM の HTLV-1 感染細胞を標的とした根本的治療薬の開発を進めるものであり、その実現は HAM の長期予後改善に結びつく日本発の画期的な治療薬となり、HAM の治療にパラダイムシフトをもたらすことが期待されるため、今後も研究を着実に進めていきたい。