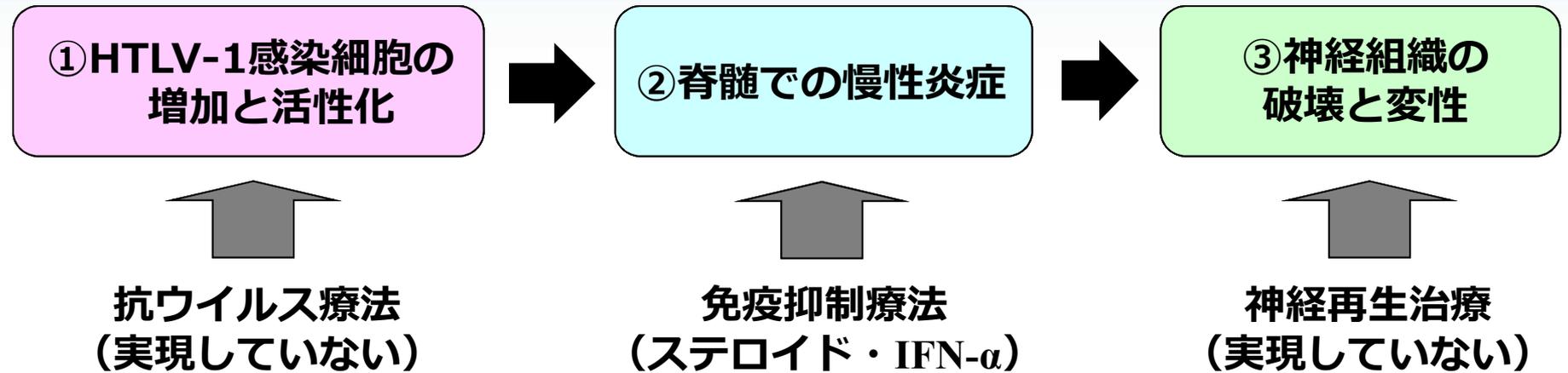


HAMに対する抗CCR4抗体の 第1/2a相試験の結果報告と今後の展望

聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター
大学院先端医療開発学
山野嘉久

HAM の病態からみた新薬開発の戦略



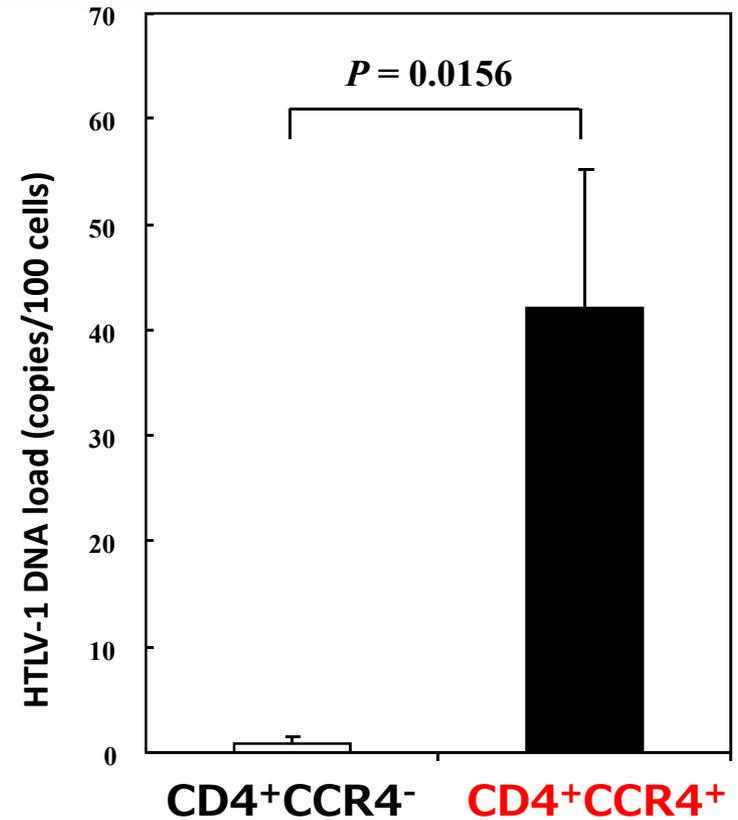
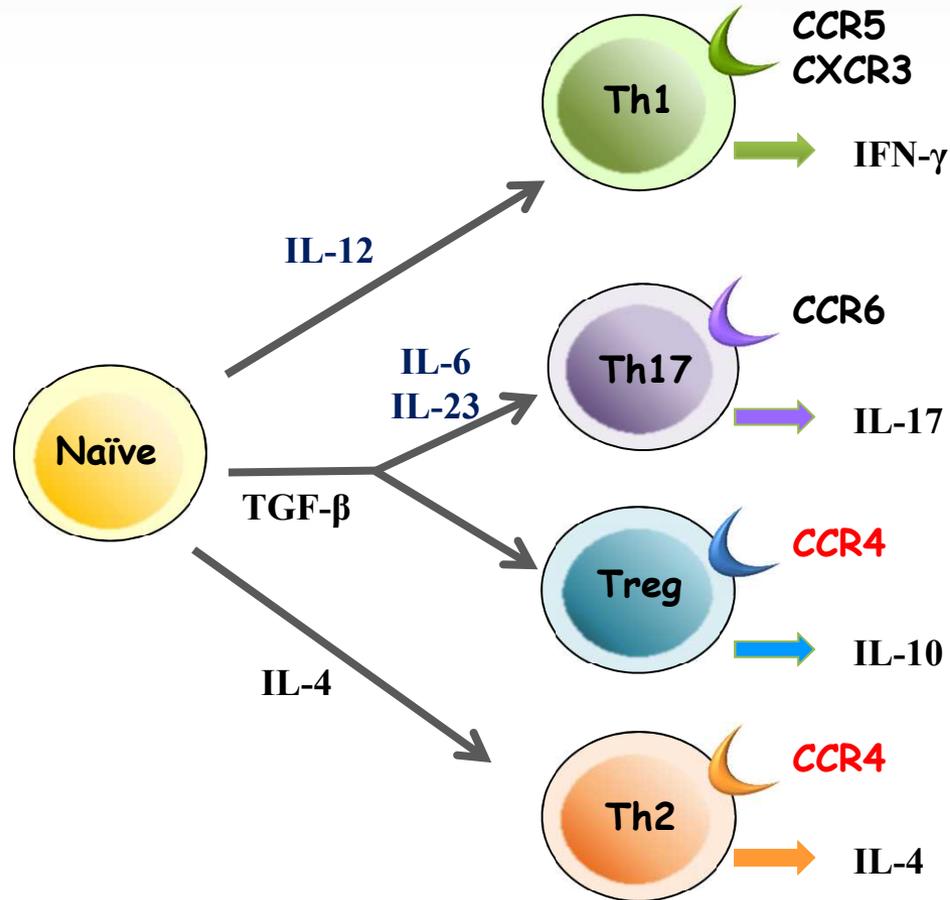
既存治療では治療効果が不十分

予後改善を達成するためには
病気の根本である感染細胞を標的とした治療薬の開発が必要では

HAM患者の根本的な治療薬となり、ATL発症予防にもつながるのでは

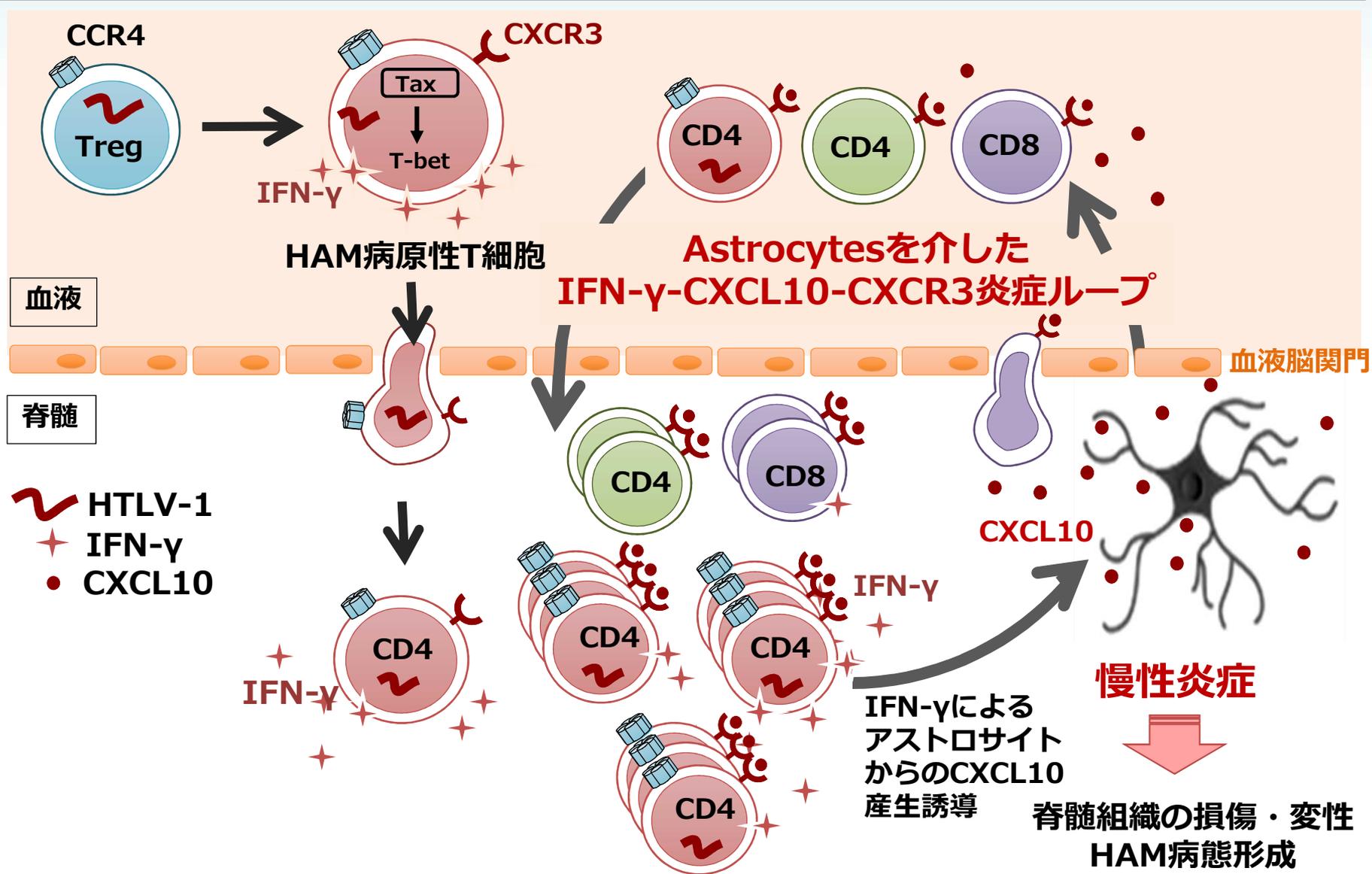
感染細胞に着目して研究を進める

HAM患者においてHTLV-1はCD4⁺CCR4⁺ T細胞に主に感染



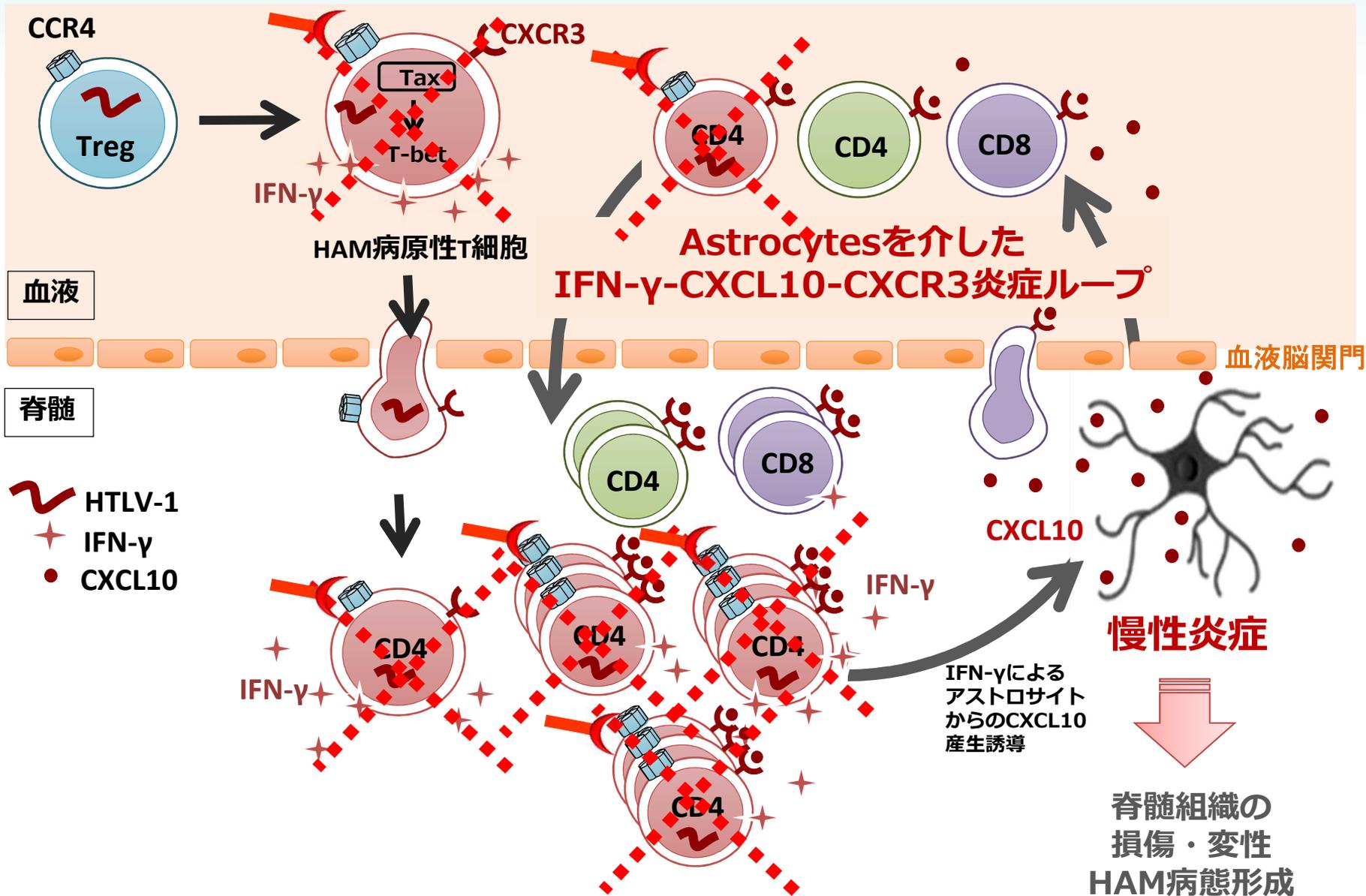
(HAM/TSP = 7)

研究の背景



(PLoS One 2009, Brain 2013, J Clin Invest 2014)

抗CCR4抗体はHAMに治療効果を示すのでは？

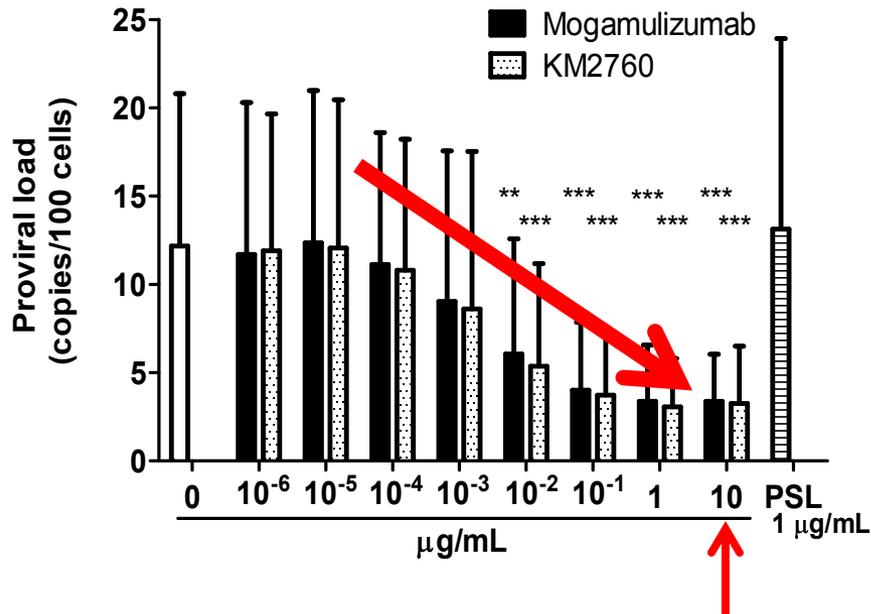


研究の背景

HAM患者における抗CCR4抗体の非臨床POCを取得

ウイルス感染細胞の破壊効果

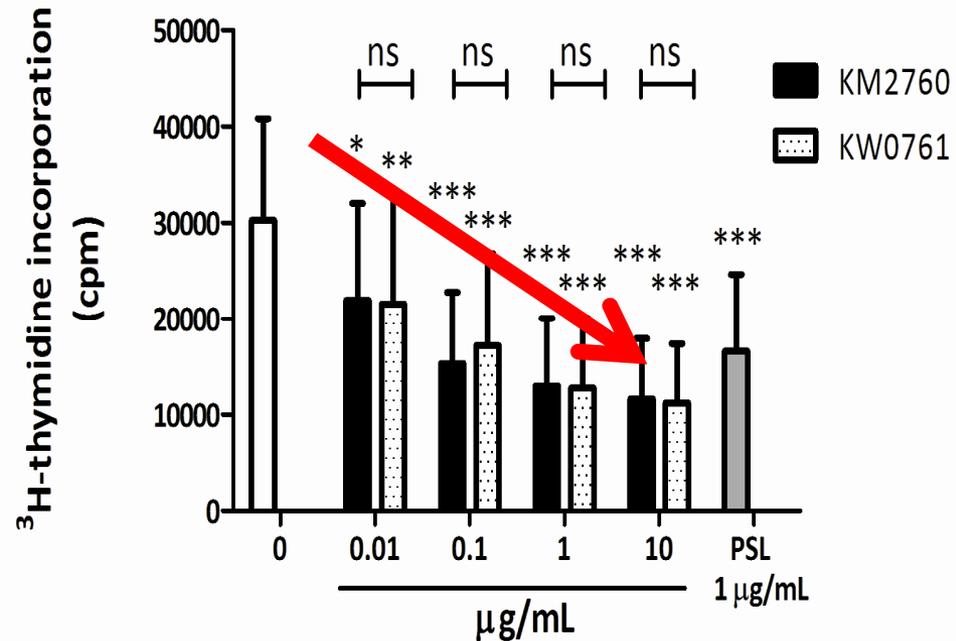
HAM/TSP patients



ATL患者投与量
での血中濃度

** P < 0.01, *** P < 0.001
(n=11)

炎症反応の抑制効果



(J Infect Dis 2015)

ORIGINAL ARTICLE

Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy

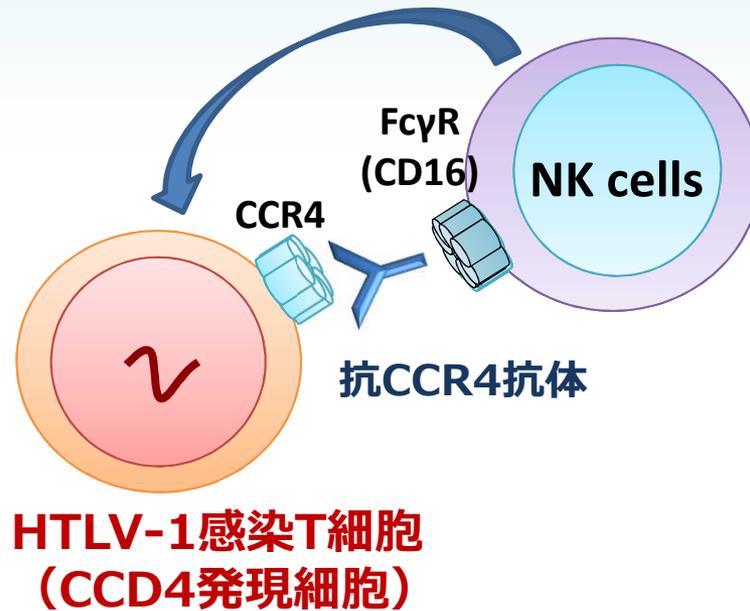
Tomoo Sato, M.D., Ph.D., Ariella L.G. Coler-Reilly, B.A., Naoko Yagishita, M.Sc., Natsumi Araya, Ph.D., Eisuke Inoue, Ph.D., Rie Furuta, M.D., Toshiki Watanabe, M.D., Ph.D., Kaoru Uchimaru, M.D., Ph.D., Masao Matsuoka, M.D., Ph.D., Naoki Matsumoto, M.D., Ph.D., Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D., and Yoshihisa Yamano, M.D., Ph.D.

**HAM患者を対象とした
KW-0761（抗CCR4抗体）の
第I/IIa相医師主導治験
(UMIN 000012655)**

開発の意義：

- ・ **非臨床のPOCが得られた**
- ・ **HAMの感染細胞を標的とした根本的治療となりうる**

製剤（ヒト化抗CCR4抗体）の概要

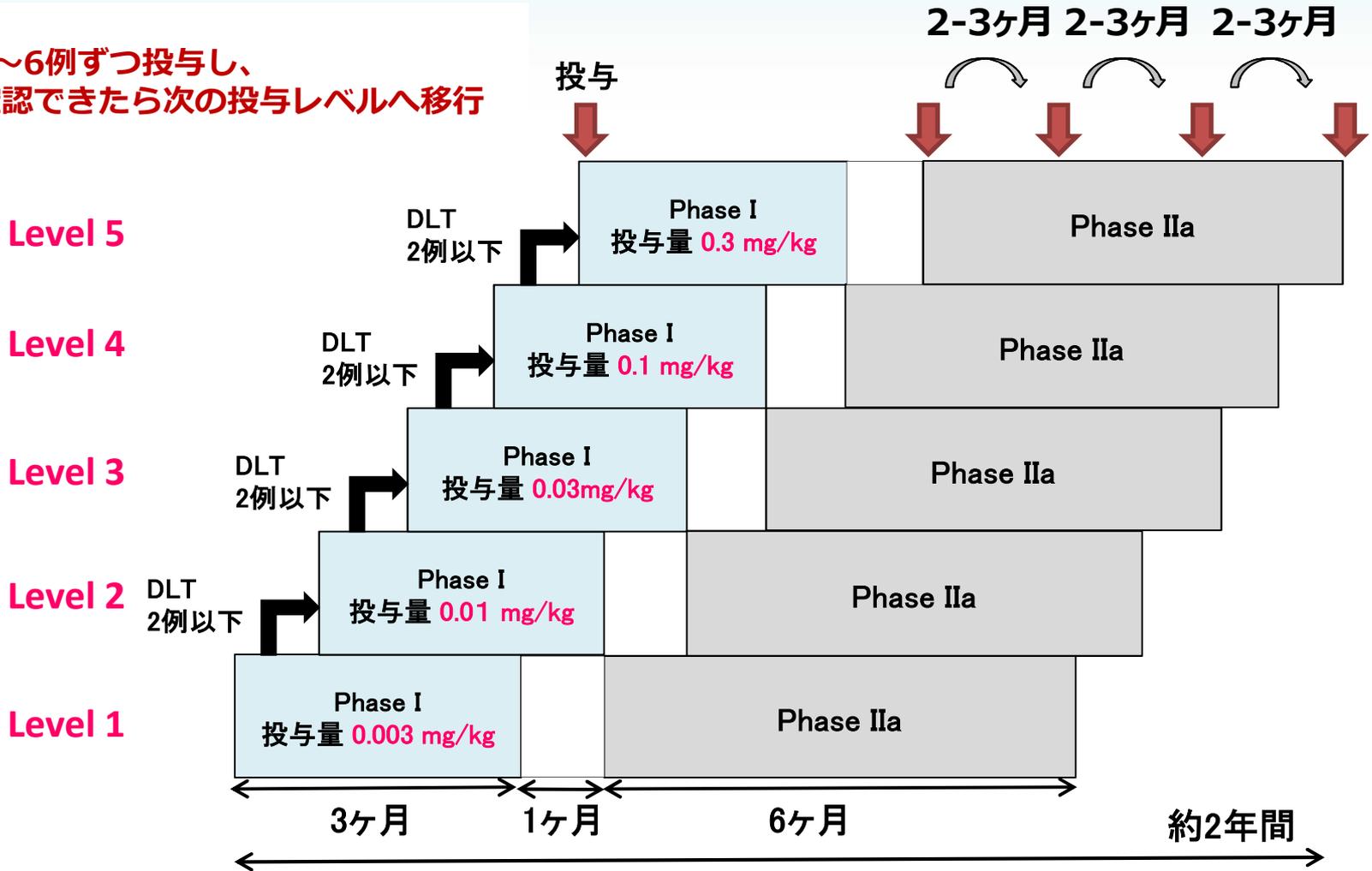


- ① **製造元／供給元**
協和発酵キリン（株）
- ② **品質**
GMP準拠
- ③ **規格**
一般名：モガムリズマブ（遺伝子組み換え）
- ④ **作用機構**
抗体依存性細胞傷害活性
ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性
- ⑤ **適応（用法・用量）**
成人T細胞白血病（ATL）
1.0mg/kg/body、1週間隔を8回

**長期慢性の経過を示すHAMに
抗CCR4抗体を上手く適用するためには
出来るだけ安全に使用できて
有効性を確保できる用法用量を
見いだす必要がある**

Phase I/IIa 試験デザインの概要

Ph1 :
各レベル3~6例ずつ投与し、
安全性が確認できたら次の投与レベルへ移行



Ph2 : 初回投与レベルはPh1と同じ。
2回目以降、ウイルス量が40%未満にならない場合、
次の投与レベルへ増量可能

HAM に対するKW-0761のPh1/2a試験：プロトコル骨子

研究機関： 聖マリアンナ医科大学病院

症例数： 21例

試験デザイン： Phase 1/2a

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(DLT)の発現状況に基づき最大耐用量(MTD)を明らかにする
PKの評価、抗中和抗体の発現数

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

第I/IIa相試験で検討したい“仮説”

HAMにおいて抗CCR4抗体療法は、

- 安全性を確保できる用量用法が得られるか？
- HTLV-1ウイルス量を減少させるか？
- 脊髄での炎症は軽減するか？
- 臨床的な改善を示すか？
- ATLの発症予防薬としての可能性を示せるか？

第I/IIa相試験で検討したい“仮説”

HAMにおいて抗CCR4抗体療法は、

- **安全性を確保できる用量用法が得られるか？**
- HTLV-1ウイルス量を減少させるか？
- 脊髄での炎症は軽減するか？
- 臨床的な改善を示すか？
- ATLの発症予防薬としての可能性を示せるか？

副作用の重篤度Grade別リスト（Ph1/2a試験）

	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	Number of patients (percent)			
Any	21 (100.0)	21 (100.0)	19 (90.5)	4 (19.0)
Drug-related Adverse Events†				
Nonhematologic				
Rash	10 (47.6)	6 (28.6)	4 (19.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminemia	5 (23.8)	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoproteinemia	4 (19.0)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST increased	2 (9.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
Hematologic				
Lymphopenia	7 (33.3)	0 (0.0)	7 (33.3)	0 (0.0)
Leukopenia	7 (33.3)	4 (19.0)	3 (14.3)	0 (0.0)

(N=21)

- 皮疹の副作用が高頻度に認められたが、Grade 3以上の皮疹の副作用は発現しなかった。
- DLTはレベル3でAST上昇が1例のみ認められたのみで、レベル5まで最大耐容量に至らなかった。

(N Engl J Med 2018)

副作用の内容と発生頻度（ATLとHAMの比較）

	ATL		HAM
試験名	第1相臨床試験 (0761-0501)	第2相臨床試験 (0761-002)	第1/2a相臨床試験 (0761HAM)
投与量	0.01~0.1 mg/kg	1.0 mg/kg	0.003~0.3 mg/kg
投与間隔	1週間隔で4回投与	1週間隔で8回投与	2か月~3か月間隔
注入に伴う反応	13名/16名 (81.3%)	24名/27名 (88.9%)	1件/113回 (0.9%)
発熱	11名/16名 (68.8%)	23名/27名 (85.2%)	3件/113回 (2.7%)
発疹（皮疹） Grade 3以上	Grade 3 1名/16名 (6.3%)	Grade 3 4名/27名 (14.8%)	Grade 3 0件/113回 (0.0%)
スティーブンス・ ジョンソン症候群	0名/16名 (0.0%)	1名/27名 (3.7%)	0件/113回 (0.0%)

第I/IIa相試験で検討したい“仮説”

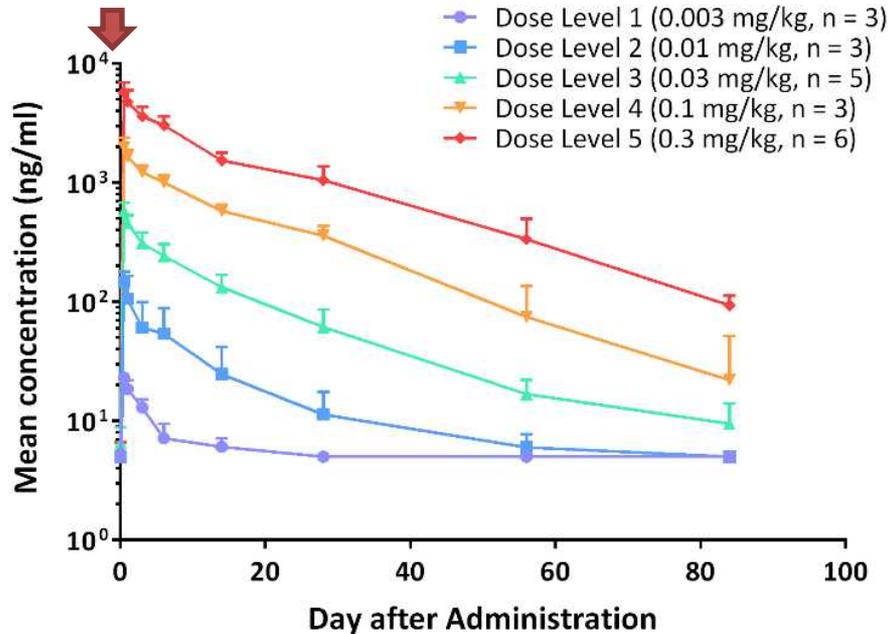
HAMにおいて抗CCR4抗体療法は、

- 安全性を確保できる用量用法が得られるか？
- HTLV-1ウイルス量を減少させるか？
- 脊髄での炎症は軽減するか？
- 臨床的な改善を示すか？
- ATLの発症予防薬としての可能性を示せるか？

投与レベル別血中濃度とCCR4陽性細胞の推移 (Ph1)

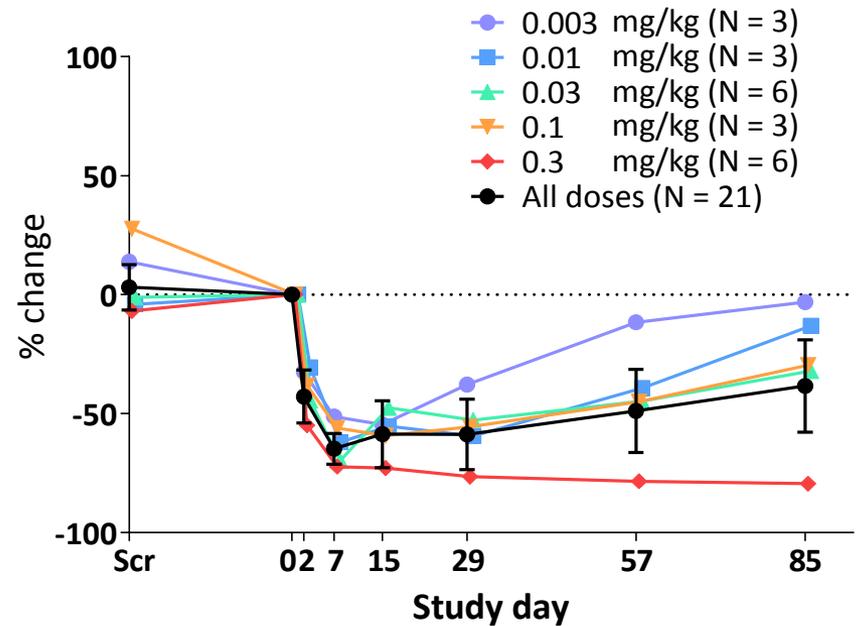
血中濃度

A. Plasma Concentration of KW-0761 over Time



CCR4陽性細胞 in PBMC

B. Percent Change in the ratio of CCR4⁺ cells in PBMCs



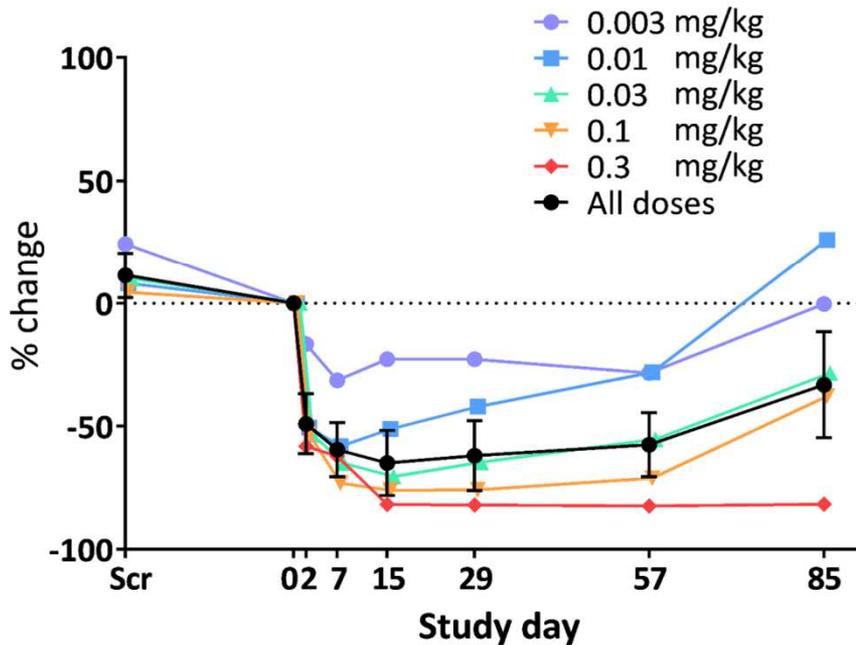
※髄液中濃度は、ほぼ検出感度以下であった。
(Level 5のみ、6例中2例で投与2日目に極めて低い濃度が検出)

血液中のウイルス量データの変化 (Phase I/IIa)

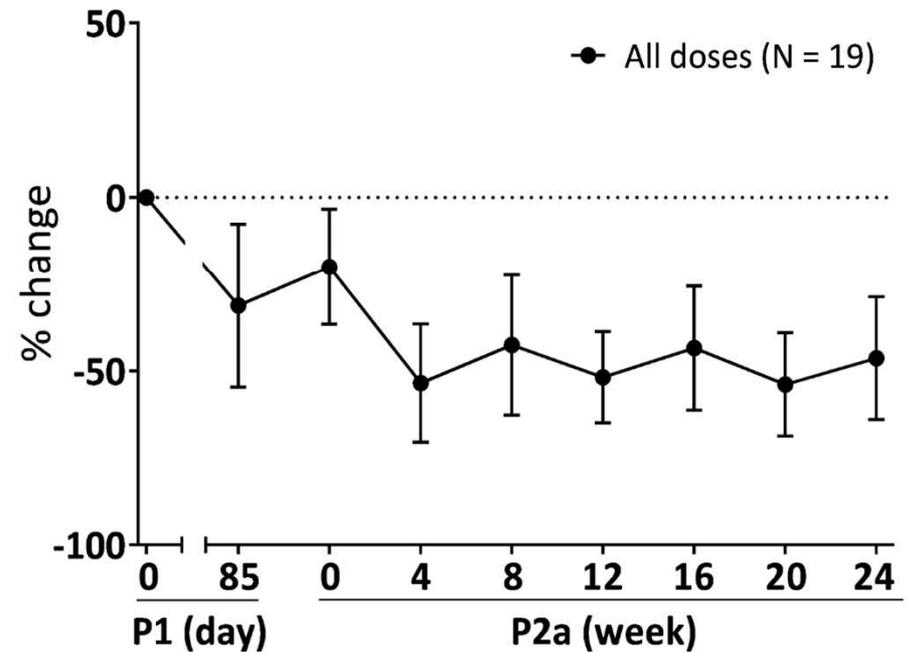
第1相

第1/2a相

C. Percent Change in HTLV-1 proviral load in PBMCs



A. Percent Change in PBMC PVL

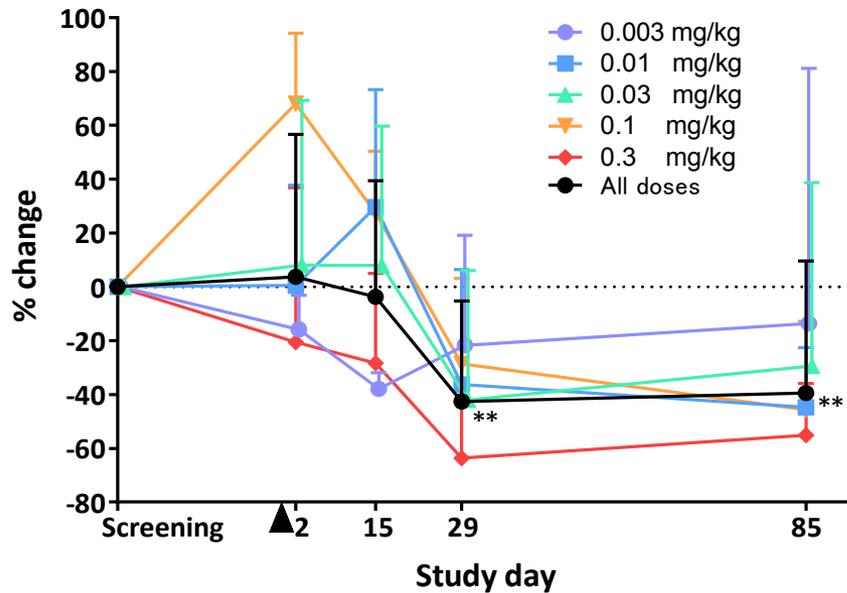


髄液中のウイルス量データの変化 (Phase I/IIa)

髄液中のウイルス絶対量

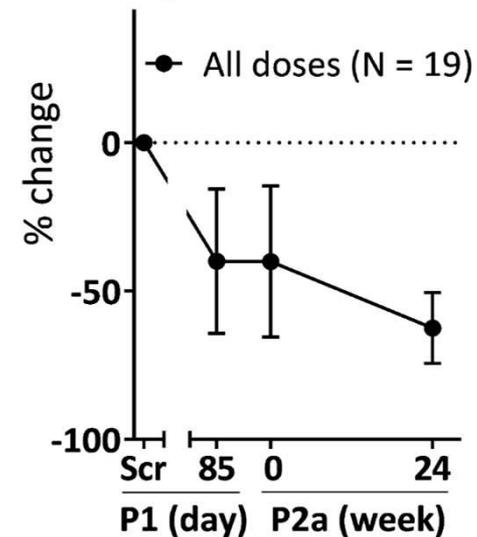
第1相

F. Percent Change in HTLV-1 proviral load per milliliter of CSF



第1/2a相

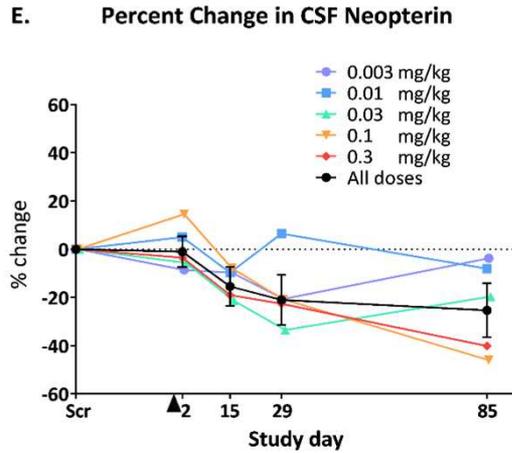
C. Percent Change in PV copy number per ml of CSF



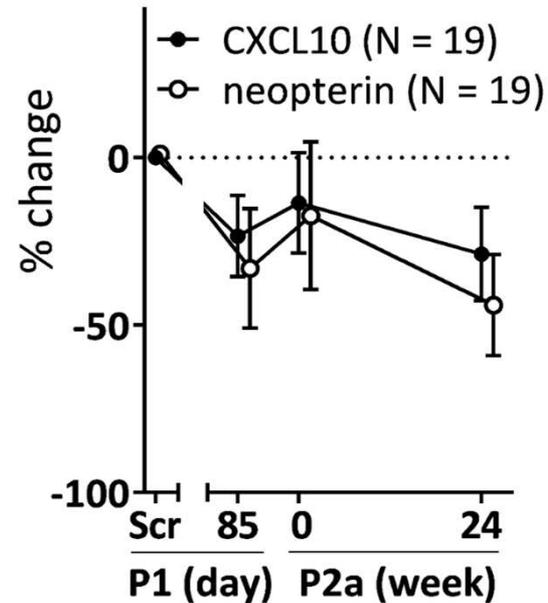
髄液炎症マーカーの変化 (Phase I/IIa)

髄液ネオプテリン

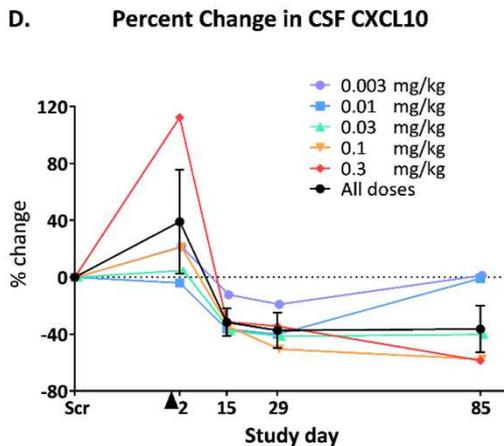
第1/2a相



B. Percent Change in CSF CXCL10 and neopterin

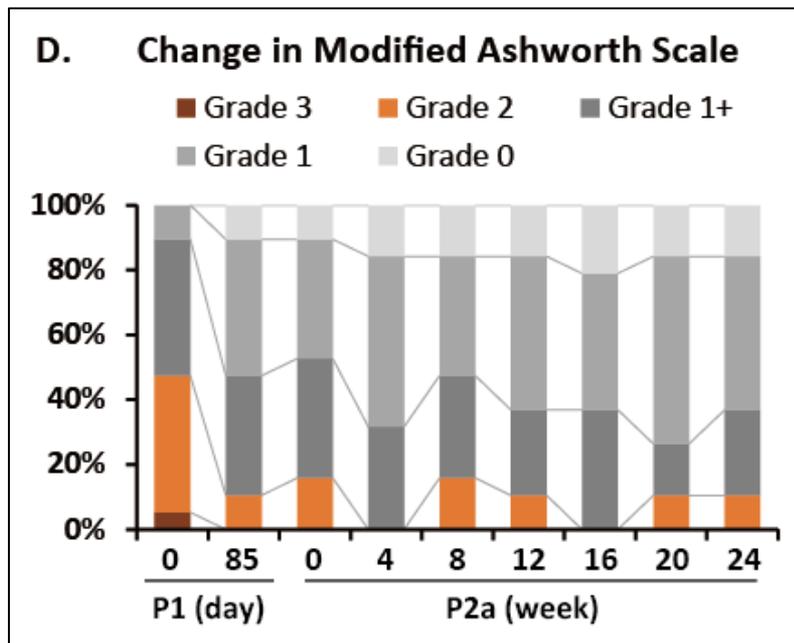


髄液CXCL10



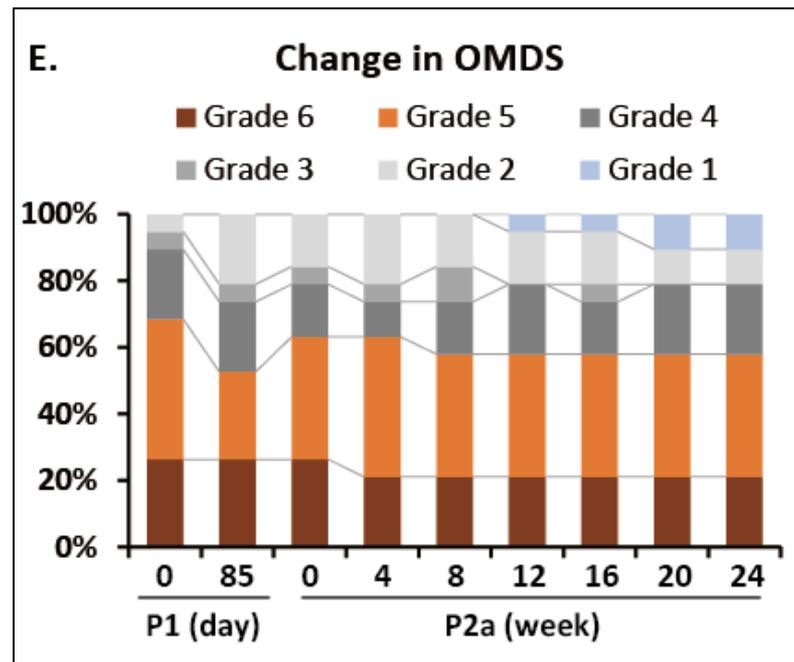
運動症状のスコア評価 (Phase I/IIa)

痙性スコア (Modified Ashworth Scale)



投与前と比較してPh2a 24週目の時点で
1 grade以上改善：患者全体の**78.9%**

納の運動障害重症度 (OMDS)

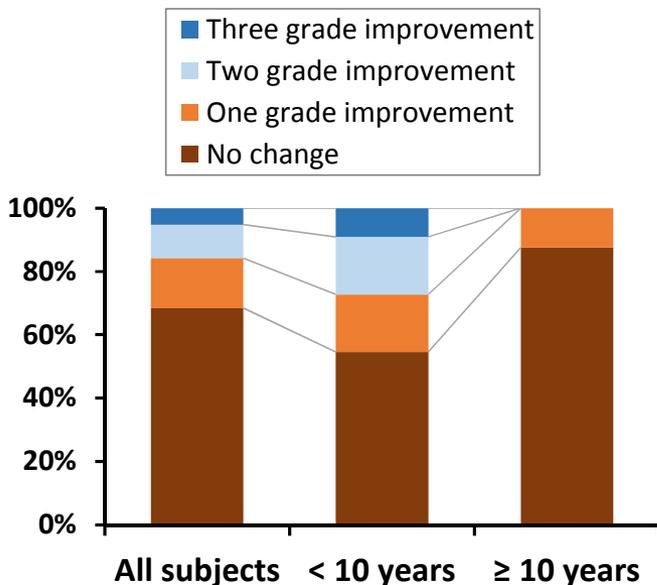


投与前と比較してPh2a 24週目の時点で
1 grade以上改善：患者全体の**31.6%**

患者背景別の治療反応性の違い

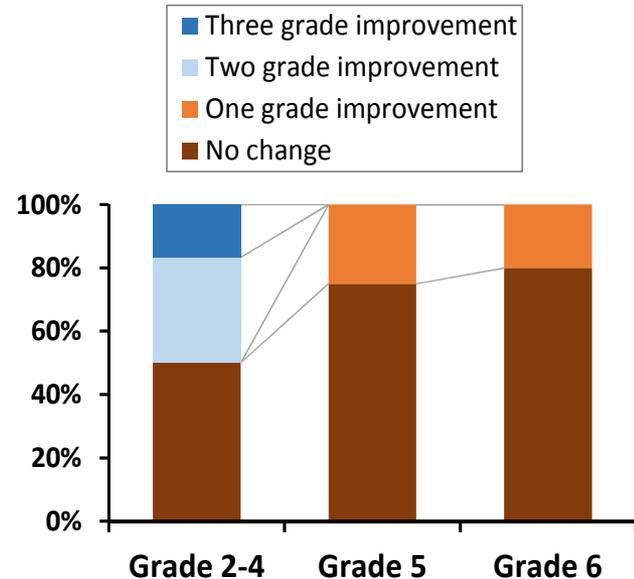
治療までの病悩期間

A. Change in OMDS from baseline to the last day of phase 2a by disease duration



治療前の重症度

B. Change in OMDS from baseline to the last day of phase 2a by OMDS grade group



早期診断、早期治療が重要

第I/IIa相試験で検討したい“仮説”

HAMにおいて抗CCR4抗体療法は、

- 安全性を確保できる用量用法が得られるか？
- HTLV-1ウイルス量を減少させるか？
- 脊髄での炎症は軽減するか？
- 臨床的な改善を示すか？
- **ATLの発症予防薬としての可能性を示せるか？**

HAM患者での抗CCR4抗体によるATL前駆細胞の減少

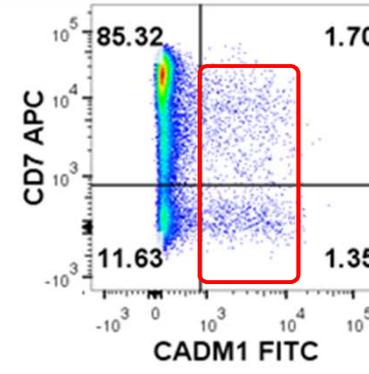
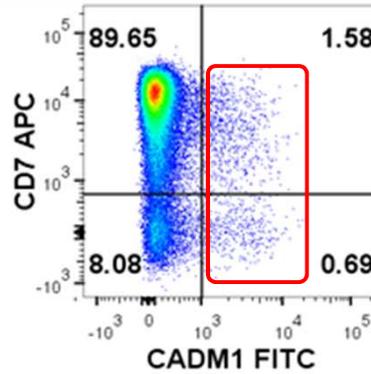
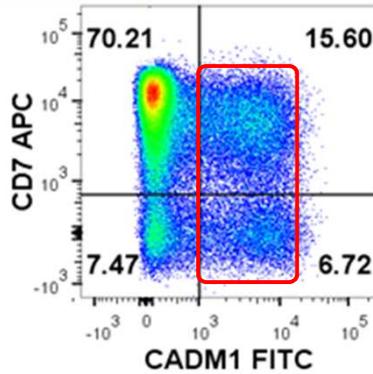
抗CCR4抗体

Day 0

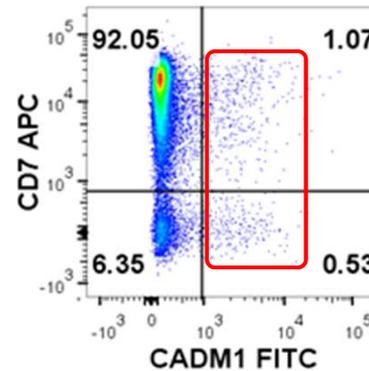
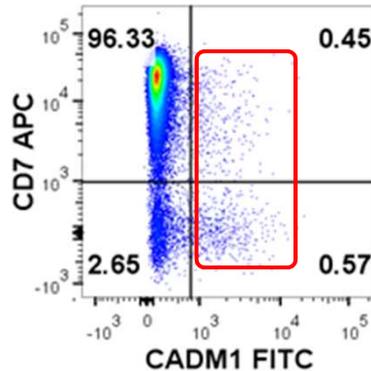
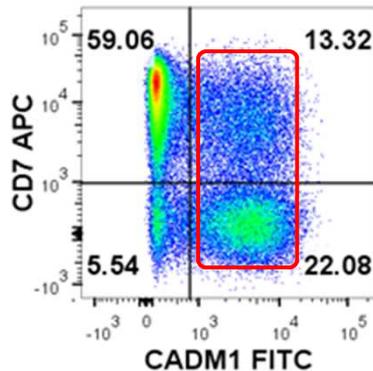
Day 2

10ヶ月後

Patient
No.18



Patient
No.17



(CADM1 : HTLV-1感染細胞マーカー, CADM1+CD7- : ATL様細胞)

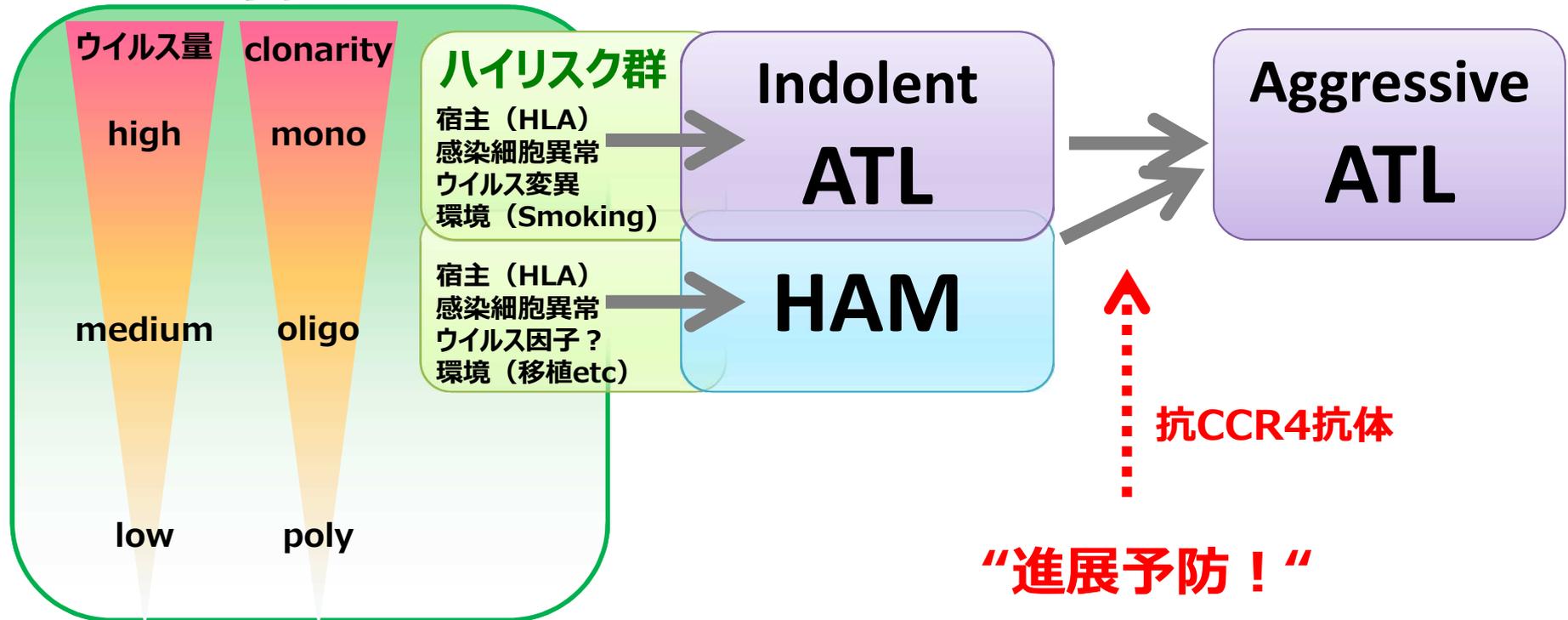
**抗CCR4抗体療法は、HAM患者のATL進展予防薬となり、
生命予後の改善にも寄与する可能性を示唆**

(N Engl J Med 2018)

本研究がもたらすさらなるインパクト

- HAMねつと登録患者の標準化死亡比(SMR)は1.59と、**生命予後が悪い。**
- HAMねつと登録患者の死因の第2位は、**ATL**である (2.81/1000人年)。

キャリア



抗CCR4抗体療法は、HAM患者のATL進展予防をもたらす可能性が示唆された。
HAM患者において、抗CCR4抗体療法を安全に使用できる至適な用法・用量が証明されれば、aggressive ATLの進展予防薬としての道を開くことが期待される。

第1/2a相試験結果のまとめ

- HAM患者において、抗CCR4抗体の投与濃度は0.3mg/kgまで忍容性を示し、用法用量は、「0.03～0.3 mg/kgを3ヶ月以上の間隔をあけて投与」が推奨された。
- 主な副作用として、皮疹（47.6%）、リンパ球・白血球数減少（33.3%）が認められたが、いずれもlow grade（grade 1 or 2）であった。皮疹の程度はATLで報告されている皮疹と比較してmildであったが、その要因として、投与濃度が低い影響、投与間隔が長い影響、ならびにステロイド内服の併用による影響が考えられた。
- 抗KW-0761中和抗体は、21例中3例に認められた。
- 安全性については、引き続き長期投与による影響の確認が重要と考えられた。
- HTLV-1プロウイルス量の減少効果を認めた。
- 髄液炎症マーカー（細胞数、ネオプテリン、CXCL10）の減少効果を認めた。
- 臨床的有効性について、その可能性が示された。
- ATLへの進展予防効果について、その可能性が示された。

Proof of Conceptがほぼ得られた



次の長期投与試験、
第3相試験に進めた

謝辞



日本医療研究開発機構研究費



厚生労働科学研究費

<The New England Journal of Medicine 共著者の皆様>

- 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美
- 聖マリアンナ医科大学大学院先端医療開発学 渡邊俊樹
- 聖マリアンナ医科大学医学情報学 井上永介
- 熊本大学医学部血液・膠原病・感染内科 松岡雅雄、古田梨愛
- 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野 内丸薫
- 聖マリアンナ医科大学薬理学 松本直樹
- 聖マリアンナ医科大学神経内科 長谷川泰弘

- 患者とご家族の皆様
- 効果安全性評価委員（納光弘、山口一成、宇都宮與、野坂生郷）
- 聖マリアンナ医科大学神経内科スタッフ
- 聖マリアンナ医科大学病院治験管理室
- 神奈川県立産業技術総合研究所（KISTEC）グローバルヘルスリサーチコーディネーティングセンター
- 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）
- 聖マリアンナ医大難病治療研究センタースタッフの皆さん