

方法

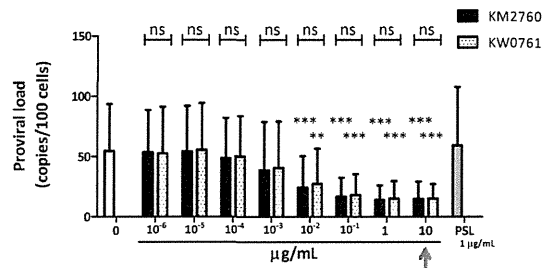
対象： HAM患者11例

末梢血単核球細胞 (PBMC) を、
抗CCR4抗体 (KW-0761 or KM-2760 : 10.0 µg/mlからの10段階希釈)
あるいはプレドニゾン1.0 µg/ml (コントロール) の存在下で、
抗原刺激なしに培養し、培養7日目の細胞を用いて、

- ① real-time PCR法にてプロウイルス量定量測定
- ② 細胞増殖応答を³H-thymidine 取り込みで測定
- ③ 上清中の各種サイトカイン (IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-10, TNF) 濃度をcytometric beads array (CBA) 法で測定

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

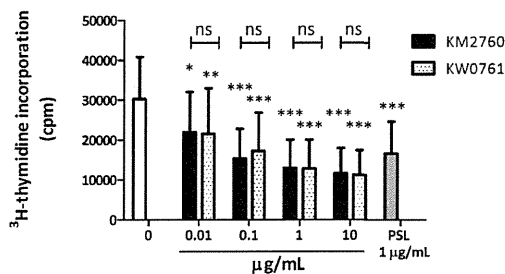


P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001
ns: not significant
(n=11)

↑
ATL患者投与直
での血中濃度

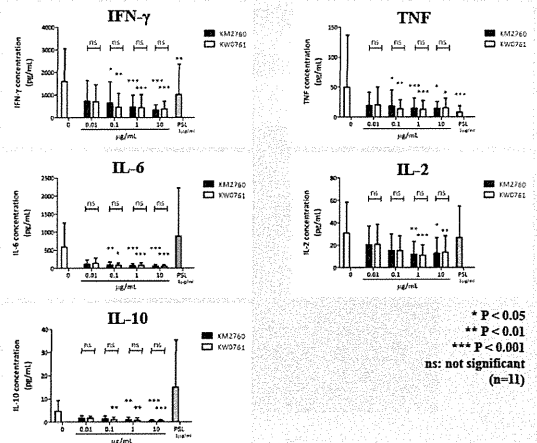
KW-0761 はHAM患者由来PBMCの自発的細胞増殖応答を抑制

炎症反応の抑制効果



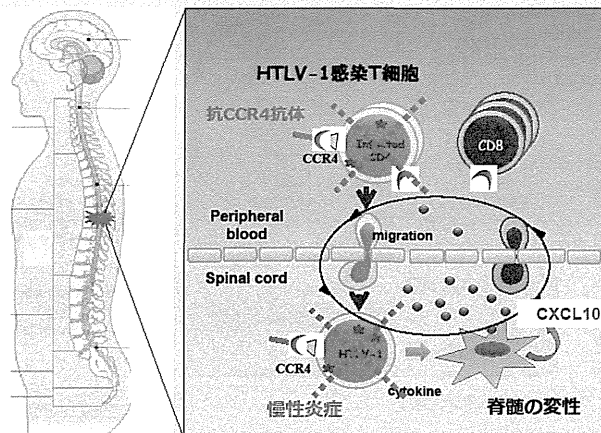
P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001,
ns: not significant
(n=11)

KW0761はHAM患者PBMCの炎症性サイトカイン産生を抑制



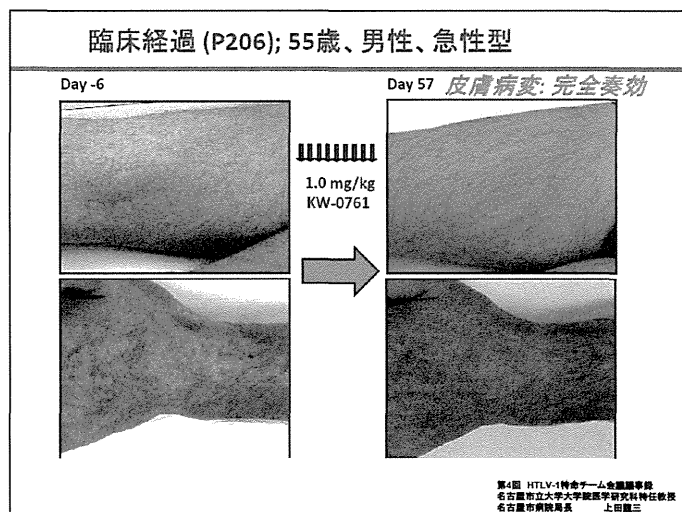
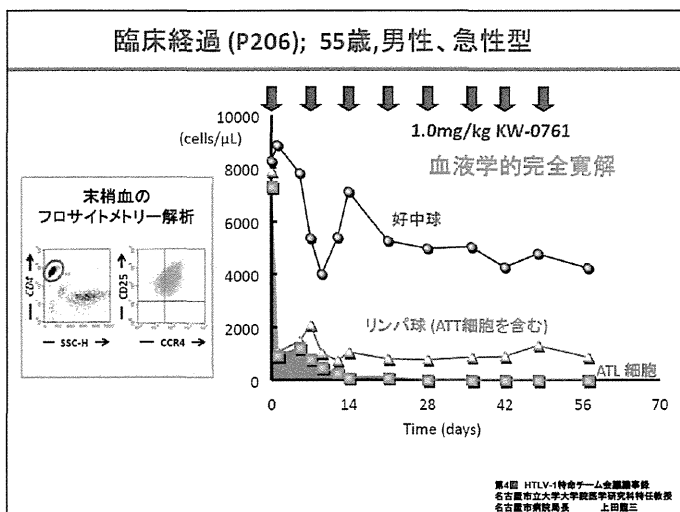
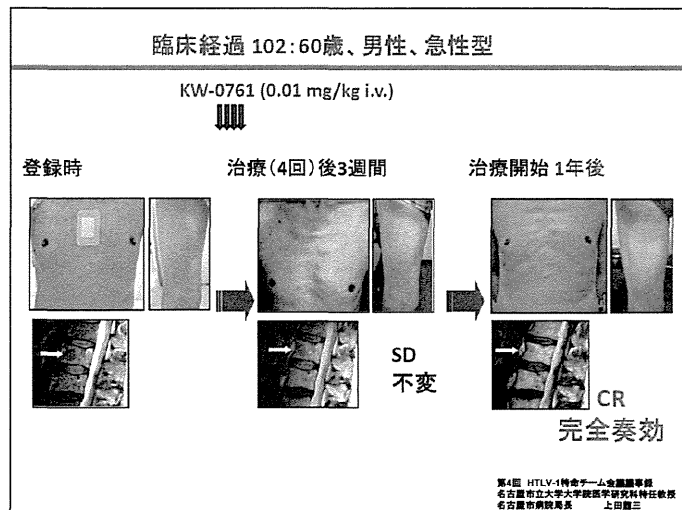
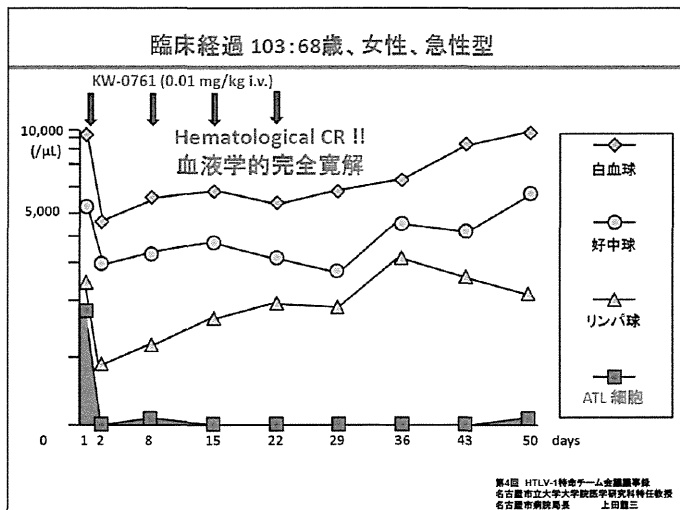
* P < 0.05
** P < 0.01
*** P < 0.001
ns: not significant
(n=11)

HAMにおいてKW-0761の抗感染細胞効果・抗炎症効果を証明



抗CCR4抗体製剤 (KW0761) の先行臨床試験成績

試験の種類	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 鼻咽喉炎、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 DLTI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: Steven-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。

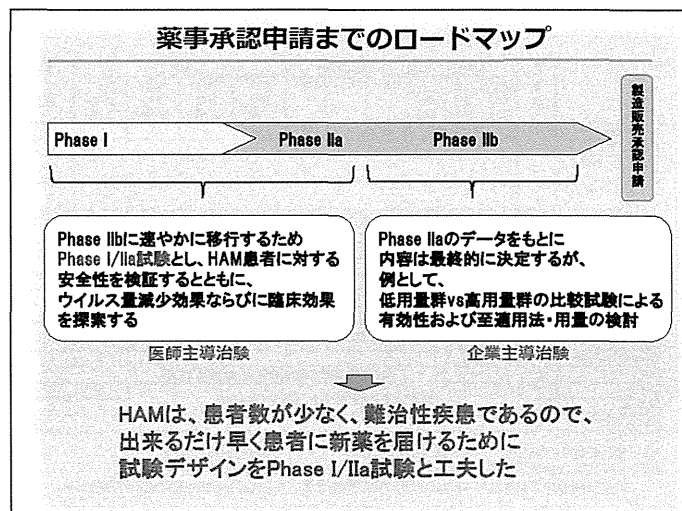


HAM患者におけるKW-0761治験プロトコル作成を

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であると考えられ、医師主導治験を実施して、日本発のHAMの革新的な新薬の創出につなげる為に、治験プロトコル作成を進めた。



検査について(第Ⅱa相) 1/2

検査項目	第Ⅰ相Day85 に同じ		再投与日		観察日 投与日より28日後 (±7日)		2回目以降再投与日 投与量レベル毎に定められ た間隔を空け再投与*1 (±7日)		終了日	追跡中止時*2
	登録前	入院期間 投与日 (投与前)	投与翌日	外来	入院期間 投与日 (投与前)	投与翌日				
同意取得	○									
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HBe抗原、HBe抗体、 HBe抗体	○									
HBV-DNA	○									
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腎臓検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体及び所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体温、血圧、脈拍、 SpO ₂	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
抗KW-0761中和抗体	○									
MR	○									
心電図	○									
胸部X線	○									

*1: 投与間隔: レベル1~3→56日、レベル4・5→84日
*2: 追跡中止時: 投与中止日の最終投与28日後

検査について(第Ⅱa相) 2/2

検査項目	第Ⅰ相Day85 に同じ		再投与日		観察日 投与日より28日後 (±7日)		2回目以降再投与日 投与量レベル毎に定められ た間隔を空け再投与*1 (±7日)		終了日	追跡中止時*2
	登録前	入院期間 投与日 (投与前)	投与翌日	外来	入院期間 投与日 (投与前)	投与翌日				
10メートル歩行試験	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
その他の臨床的評価*3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
末梢血ウイルス量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清中αL-2濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清中OncoSpurin濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
末梢血ウイルス量測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液(A)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液(B)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液(C)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液(D)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液(E)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*1: 投与間隔: レベル1~3→56日、レベル4・5→84日
*2: 追跡中止時: 投与中止日の最終投与28日後
*3: その他の臨床的評価: 納の運動障害重症度、Modified Ashworth scale (MAS)、
下肢クロウスの評価、下肢しびれ評価 (VASによる)、下肢疼痛評価 (VASによる)、
全般的評価 (VASによる)、N-QOL、OABSS、I-PSS、ICI-Q-SF、6分間歩行距離、
2分間歩行距離、Time up and goテスト

検査について(臨床検査値詳細)

検査項目	詳細
血液学的検査	RBC、Hb、Ht、WBC、WBC分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、好中球数(実数)、リンパ球数(実数)、PLT
血液生化学検査	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、TP、ALB、TBil、BUN、Cre、CPK、BS、TC、γ-GTP、UA、電解質(Na、K、Cl、Ca、P)
尿検査	P、US、ウロビリノーゲン、潜血
髄液検査	細胞数、細胞分画(単核球、分葉核球)、TP、微量ALB、糖、低濃度IgG
血液(A)	末梢血単核細胞(PBMC)中のCCR4陽性細胞率、CD4+CCR4+細胞率、CD8+CCR4+細胞率、活性化CD4陽性細胞率、活性化CD8陽性細胞率、制御性T細胞率、CD7/TSLC1発現率
血液(B)	NK細胞率、γδT細胞率、B細胞率、単球細胞率、NKT細胞率、HTLV-1特異的細胞傷害性T細胞率(HLA-A2 and/or A24を保有する患者のみ)、CMV特異的細胞傷害性T細胞率(HLA-A2 and/or A24を保有する患者のみ)
血液(C)	CXCL10濃度、抗HTLV-1抗体価
髄液(D)	CXCL10濃度、抗HTLV-1抗体価
血液(E)	感染細胞コーナリティ

付随研究

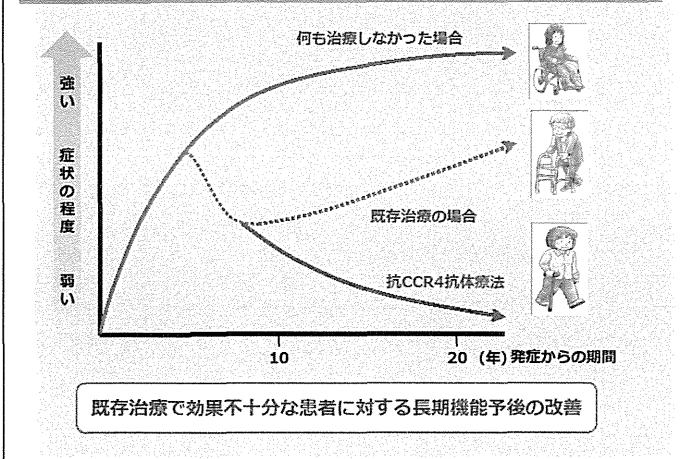
本治験参加の同意とは別に、付随研究参加の同意をとる。

HAMに対する医師主導治験実施に向けて

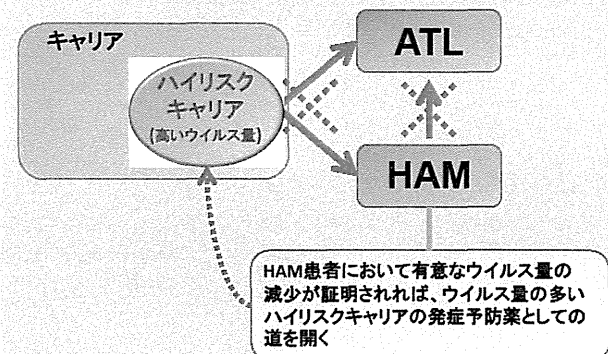
国内製薬企業(協和発酵キリン)の協力を得ながら、安全性に十分配慮した至適投与量・投与回数などを検討するための薬事承認申請に耐えうる医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA(医薬品医療機器総合機構)の対面助言(2012/11/6)を終了、聖マリアンナ医科大学病院での倫理委員会の承認(2013/10/10)、2013年11月12日に治験届け提出、2013年11月28日を治験開始日。

医師主導治験を実施し
日本から発信するHAMの革新的な新薬の創出につなげる

製品化(標準医療化)のイメージ



HAM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



患者さんは、新薬を待ち望んでいます！

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



わずか半年で約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



HAM患者を対象としたKW-0761

第 I / II a相臨床試験

0761HAMコーディネーティングセンター
北里大学 臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部

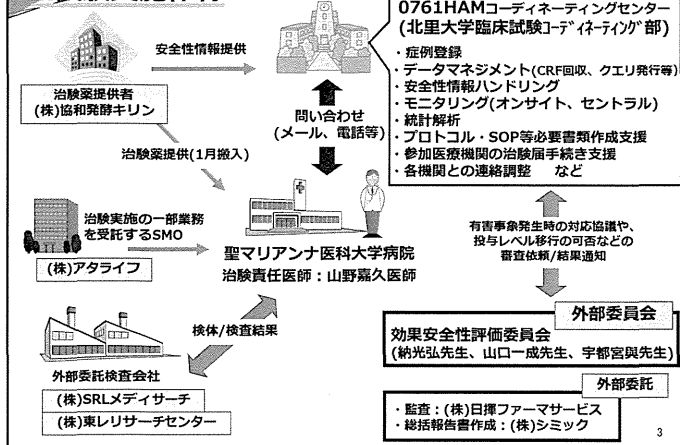
青谷恵利子

野中 美和 村上 妙子 高橋 まりも
織田 千歳 齋藤 純子 宮田 かおる

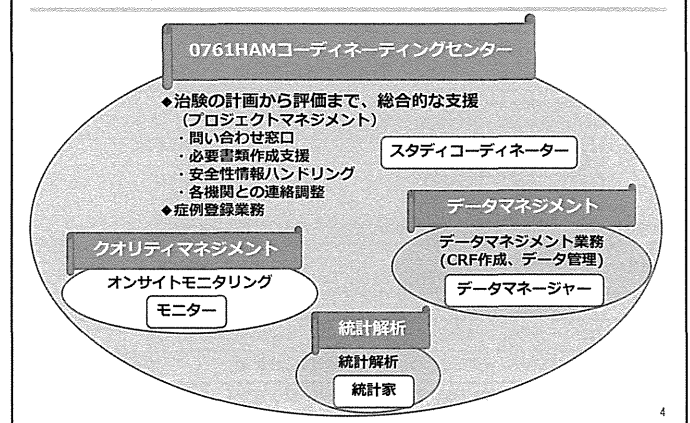
本日の内容

1. 試験実施体制
2. 本試験における0761HAMコーディネーティングセンター（北里）の業務
3. 治験全体の流れ(第I相→第IIa相へ)
4. 第I相、第IIa相の目的
5. ①第I相の実施
②第IIa相の実施
6. 検査について
7. 安全性情報の取り扱い
8. 効果安全性評価委員会
9. 症例報告書（CRF）について
10. モニタリングについて
11. 本治験実施上の注意点

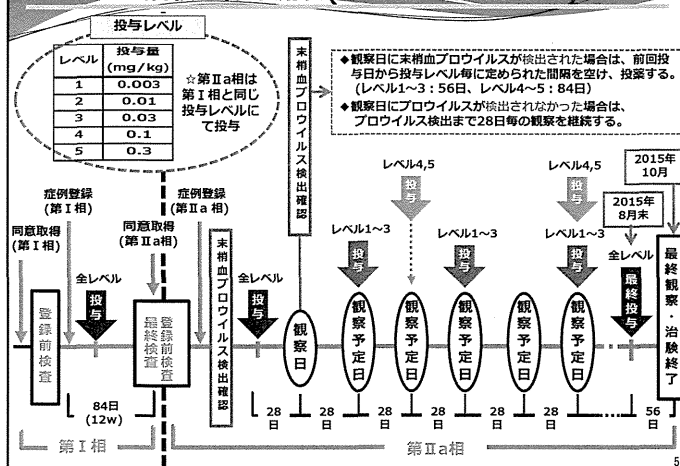
1. 試験実施体制



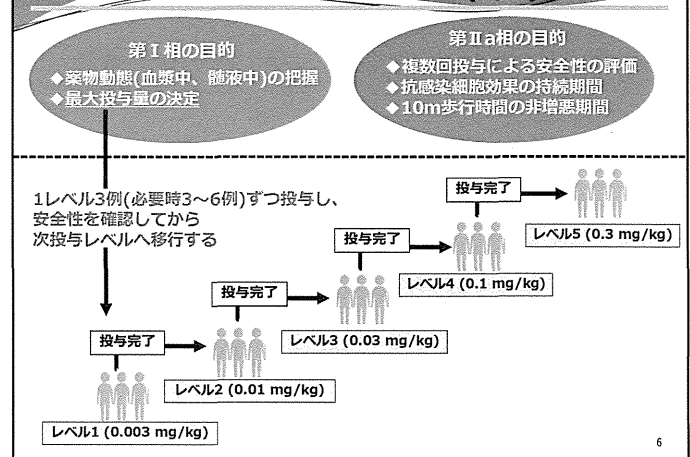
2. 本試験における0761HAMコーディネーティングセンターの業務



3. 治験全体の流れ(第I相→第IIa相へ)



4. 第I相、第IIa相の目的(1/2)



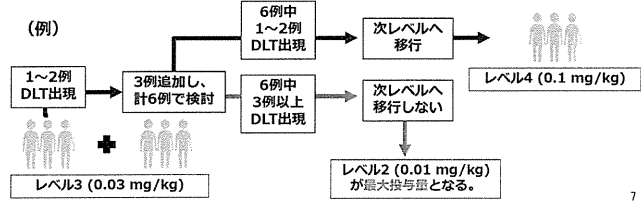
4. 第I相の目的「最大投与量の決定」(2/2)

DLTに該当する有害事象が発生した場合

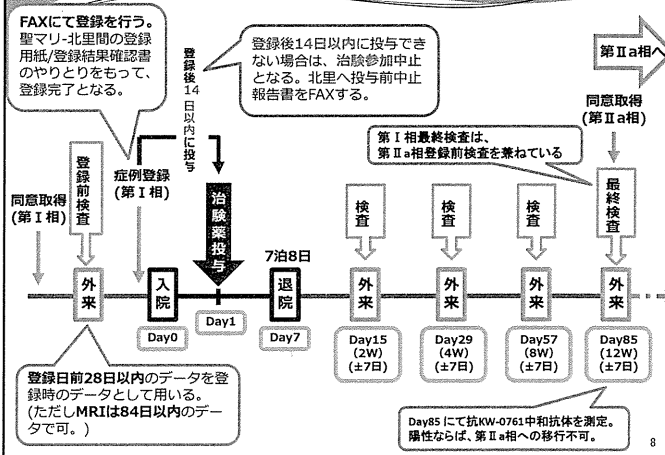
症例を追加し、検討する
3例中
→ DLTが0例の場合、次レベル移行
→ 1~2例DLT出現の場合、3例追加
→ 3例DLT出現の場合、次レベルへ移行しない
当該レベルの1レベル下が最大投与量
6例中
→ 1~2例DLT出現の場合、次レベル移行
→ 3例以上DLT出現の場合、次レベルへ移行しない
当該レベルの1レベル下が最大投与量

DLT(Dose Limited Toxicity=投与量制限毒性): 試験薬投与により出現した毒性の出現頻度、及びその程度によって、当該投与量に伴う毒性が許容範囲内かどうかを判断するために用いられる。

本試験でのDLTの定義:
試験薬との因果関係が否定できない下記の有害事象
◆ Grade3以上の血液毒性 (ただし白血球/好中球/リンパ球数減少はGrade4以上)
◆ Grade3以上の非血液毒性 (ただし、急性輸注反応は Grade 4以上)



5. ①第I相の実施



①第I相の実施 入院(スケジュール)

前日 Day0 入院 検査(血液検査、尿検査、臨床症状評価検査等) 好中球数: 1,500/mm³以上、PLT: 100,000/mm³以上、Hb: 9.0 g/dL以上 AST(GOT)/ALT(GPT)/TBil/血清Cre: 施設基準値上限 ≤ 1.5倍

投与日 急性輸注反応防止目的 Pre-medicationの実施 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン: 1回30~50 mgまたはd.マレイン酸クlorフェニラミン: 1回2 mg)および解熱鎮痛剤(アセアミノファン: 1回300~500 mg)を内服。

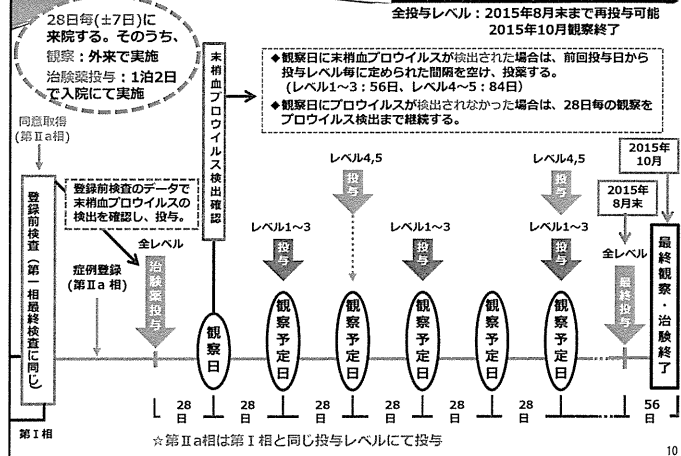
投与前 バイタル測定(-1時間許容) 採血(血漿中濃度(-1時間許容)、中和抗体) 体温、脈拍、血圧、SpO₂

投与開始 レベル投与量(mg/kg) 投与時間
1 0.003 約20秒
2 0.01 2分以上
3 0.03 5分以上
4 0.1 30分
5 0.3 30分以上 → レベル5のみ投与中にバイタル測定

投与直後 バイタル測定(+10分許容) 採血(血漿中濃度(+10分許容))
30分後 バイタル測定(+10分許容)

Day2 検査(バイタル、血液検査、尿検査、髄液検査、臨床症状評価検査等) 入院中、バイタルは毎日測定する。
Day4 検査(バイタル、血液検査、尿検査、臨床症状評価検査等)
Day7 検査(バイタル、血液検査、尿検査、臨床症状評価検査等) 退院(DLT観察期間終了)

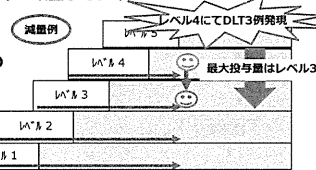
5. ②第IIa相の実施(1/2)



5. ②第IIa相の実施(2/2)

第I相との違い

- 末梢血のHTLV-1プロウイルスが検出されてから投与となる。(外来で確認)
- 抗KW-0761中和抗体が陽性となった時点で試験中止となる。(外来で確認)
- 投与量を変更する場合がある (試験責任医師が判断)
 - ③-1.増量を行う場合がある
第IIa相において最低1回の投与を行ったにも関わらず、末梢血のHTLV-1プロウイルス量が第I相の投与前日ベースライン値の40%以下にならない場合、最大投与量を超えない投与レベルまで、1レベルずつ増量していく。増量した場合は、原則減量しない。
 - ③-2.減量する場合がある
第IIa相に移行した後に当該症例の投与量が最大投与量を超えていた場合には、減量となる。



!! なお、臓器機能の投与基準(入院日検査にて確認)が満たされなかった時は、投与を延期し、担当医師の判断で再投与予定日を再設定する。

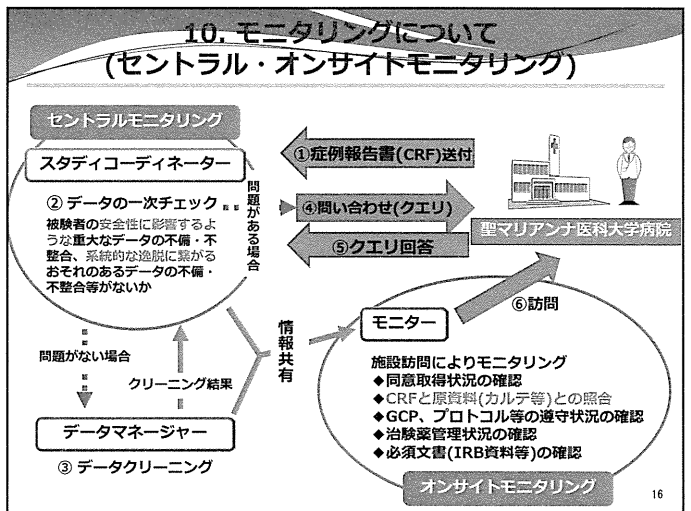
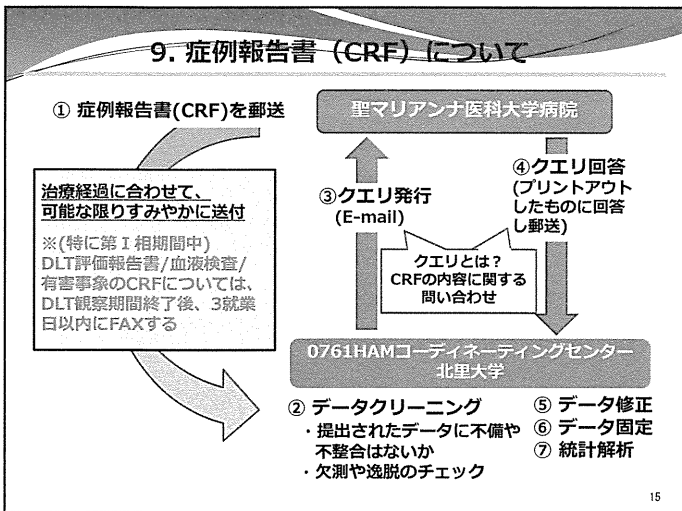
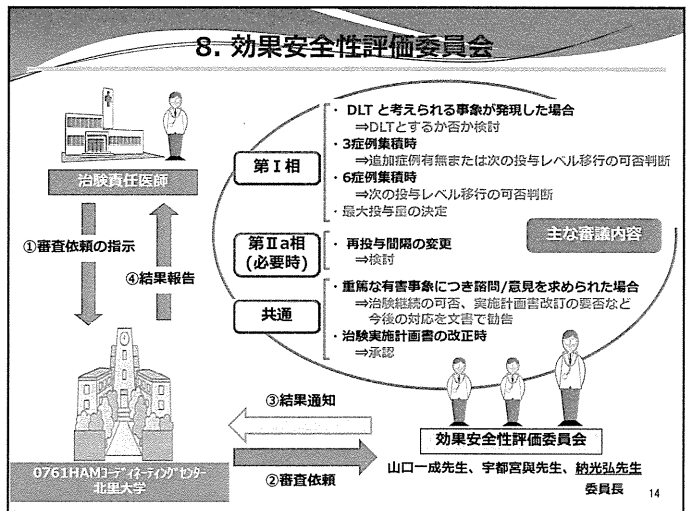
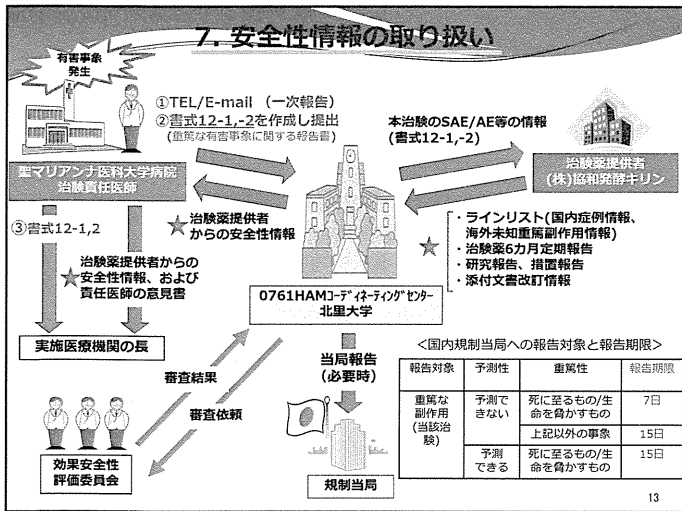
6. 検査について

検査項目	検査項目詳細	検体採取検査 測定機関
バイタル		
身長		
体重		
症状及び所見		
血液検査	血液学的検査	院内
	血液生化学検査	院内
	感染症スクリーニング	院内
	HAM/バイオマーカー	外注
	治療薬血中濃度	外注
尿検査	抗KW-0761中和抗体	外注
	付属研究	難病治療研究センター
髄液検査	一般検査	院内
	HAM/バイオマーカー	外注
臨床症状検査	治療薬血中濃度	外注
	付属研究	難病治療研究センター
	歩行テスト	
その他	OSAMに、MAS 等	
	GOL聞き取り調査	
	VAS調査	
	MPI	
	心電図	
	胸部X線	
	LVEF(在宅観測)	

☆ 検査項目および実施時期の詳細は、プロトコルの下記ページをご参照下さい。

<第I相>
プロトコルp50~p83参照 (スタディスケジュール表: p80~p81)

<第IIa相>
プロトコルp105~p134参照 (スタディスケジュール表: p131~p132)



11. 本治験実施上の注意点(1/3)

症例登録に関して

- ◆ 第I相：各投与レベルの症例登録が3例(または6例)の時点で、一旦登録は中断となります。当該症例の投与完了後、効果安全性評価委員会の審議があり、症例の追加、次レベルへの移行の判断がされるまで、次レベルの登録は開始になりません。

投与に関して

- ◆ 第I相：症例登録後14日以内に投薬する規定となっています。
- ◆ 治験薬以外のHAM治療薬、ビタミン製剤(アリナミン、ビタミンC等)、以下のサプリメント(フコダイン、カテキン、ポリ硫酸ベンツオン)、他の治療薬は併用禁止です。
※併用薬に関する詳細は、プロトコルp46~49をご参照ください。
- ◆ 治験薬投与前のPre-medicationを必ず実施して下さい。
- ◆ 治験薬投与前には必ず、投与基準を満たしていることを確認して下さい。
※投与基準に関する詳細は、プロトコルの以下ページをご参照下さい。
第I相：p43、第IIa相：p96~p97
- ◆ 治験薬投与の中止や延期を行う場合は、担当医師(またはCRC)から治験責任医師および、0761HAMコーディネーターセンターへご一報下さい。

11. 本治験実施上の注意点(2/3)

投与中止・治験中止に関して

- ◆ 有害事象以外の何らかの理由により治験薬投与中に投与中断が必要となった場合には、治験責任(分担)医師の判断により、投与当日であれば再投与は可能です。ただし、投与再開後に再度投与中断となった場合には投与を中止し、その後の治験薬の投与は行いません。

<主な治験中止基準>

- ① DLTに該当する有害事象が発現した場合
- ② 明らかな病勢の進行が確認された場合
- ③ 医師の判断により治験の継続が困難と判断される有害事象が発現した場合
- ④ 抗KW-0761中和抗体が陽性になった場合
- ⑤ KW-0761投与後にHBV-DNAが検出された場合
- ⑥ 治験薬の投与中に投与を中断し、当日に再投与を実施したがさらに中断となった場合

※投与中止および治験中止に関する詳細は、プロトコルの以下ページをご参照下さい。
第I相：p44~p45、第IIa相：p99~p100

11. 本治験実施上の注意点(3/3)

検査に関して

- ◆QOL聞き取り調査、VAS調査などの被験者主観の検査項目は、質問内容に影響を及ぼさないように、診察前に行い、聞き取りの際も医療者の主観が入らないように説明を行って下さい。
- ◆臨床症状評価項目(歩行テスト等)は、必ず聴液採取の前に行って下さい。

その他

- ◆治験参加中は避妊するように、被験者へお伝え下さい。
- ◆治験はGCPに則って行います。治験責任医師、治験分担医師、治験協力者など本治験に関わる方々は、本治験の内容を十分に理解し、業務を適正かつ円滑に行う必要があります。(教育やミーティング参加の記録を残す必要があります。)
- ◆症例報告書(CRF)とカルテとの記載には整合性が求められます。CRFに記載する内容は、必ずカルテにも記載して下さい。また、医師の判断が求められる場合には、結果だけでなく、その判断理由もカルテに記載して下さい。
- ◆症例登録、投与に関する変更などはFAXによる手続きが発生します。その際は、0761HAMコーディネーティングセンターの営業時間(9時~17時)にFAXして下さい。

19



お問い合わせ先

0761HAMコーディネーティングセンター
北里大学 臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部
〒108-8642 東京都港区白金5-9-1
TEL : 03-5791-6398
FAX : 03-5791-6399
Mail : 0761ham@insti.kitasato-u.ac.jp

コーディネーター：野中 美和 高橋 まりも 村上 妙子
モニター：斎藤 純子 宮田 かおる
コーディネーター：織田 千歳 柳沢 沙江
統計家：井上 永介

20

HAM患者を対象としたKW-0761

第 I / II a相臨床試験 (医師主導治験) — 治験分担医師の役割を中心に —

聖マリアンナ医科大学病院 治験管理室

治験事務局 横山美恵子、小池典子、秋月種安

CRC 増原直子、森下真千子、赤井恵美、竹ノ下祥子、太田有紀

本日の内容

1. 医師主導治験とは？
2. 治験分担医師の役割 (入院)
 - 第 I 相試験
 - 治験薬の流れと投与
 - 髄液検査
 - 第 II a相試験
3. 投与量レベル1の投与計画
4. 治験実施期間、体制等

医師主導治験とは？

製薬企業等と同様に、医師自ら治験を企画・立案し実施する治験

★ 2003年 薬事法改正

製薬企業と同様に医師自ら治験を企画・立案し、治験計画書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に提出しての実施が可能

外国で承認されていないが国内未承認、あるいは適応外使用が一般的となっている医薬品や医療機器など

分子標的薬KW-0761を初めてHAM患者に使用する臨床試験開始へ！

分担医師の役割 (入院) その1

Visit	実施項目
入院当日 (Day 0)	採血・採尿、髄液検査オーダ
	病棟看護師対象指示オーダ
	治験薬 (注射) & 前投薬オーダ
Day 1	治験薬投与
	D L T 観察開始 (Day 7まで)
Day 2	髄液検査
退院 (Day 7)	

入院期間を通じて

- 重篤な有害事象 (SAE) 発現時、責任医師 & 治験管理室へ連絡
事象発現を知り得てから 24 時間以内の「SAE初回報告」
- 治験に関する記録類は基本、ワークシート (紙面) を使用

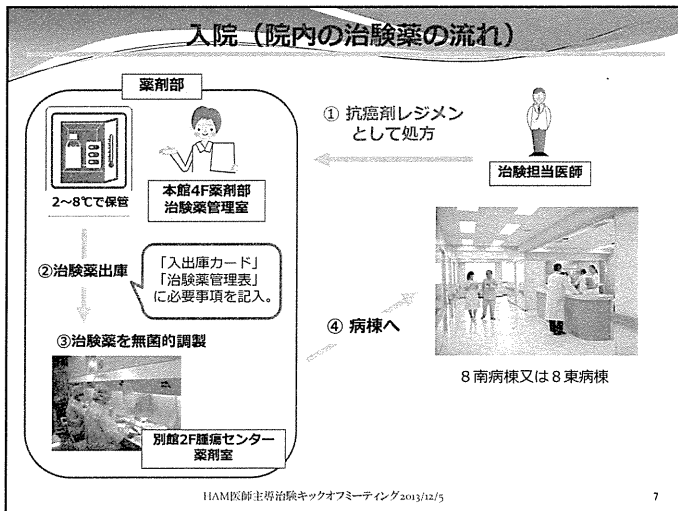
分担医師の役割 (入院) その2

治験実施期間を通じて

- 必要時、症例報告書 (CRF) 作成
- 責任医師から分担医師への情報伝達、情報共有
 - ・ 治験薬提供者 (協和発酵キリン様) からの安全性情報
 - ・ D L T、M T D (最大耐用量)、投与レベルの変更などの情報
 - ・ 症例登録の進捗状況など …

第 I 相 入院期間中の検査・実施項目

		月	火	水	木	金	土	日	月	
		Day0	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	
試験実施	試験薬投与		●							
	髄液検査				●					
責任 (分担) 医師	治験薬の投与履歴 (投与回数、投与量)	●								
	DLT (用量制限毒性) 観察期間									
	Grade 3以上の副作用 (ただし、以下項目はGrade 4以上)									
	Grade 3以上の副作用 (ただし、発熱反応 (febrile reaction) サイトカイン血症はGrade 4以上)									
前検査項目	採血	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	採尿	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	体温測定	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CPC	体温、血圧、脈拍数、SpO ₂	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	10cm歩行距離	●								
	6分歩行距離									
	200m歩行距離									
	Time up and goテスト									
	下唇厚増大 (VAS)									
	足趾厚増大 (VAS)									
	DLT	●								
	CRP									
	CRP									



入院（治験薬投与）

- 静脈内投与
 - 100ccの生理食塩液にて血管確保
- 投与30～60分前にプレ Medikation 2剤
 - d-マレイン酸クロルフェニラミン酸（ボラミン錠）2mg/回
 - アセトアミノフェン（カロナール錠）300～500mg/回
- 投与量レベルごとの違い

レベル	投与量 (mg/kg)	溶解液量	投与時間	生食フラッシュ
1	0.003	5cc	約2.0秒	約1分
2	0.01	5cc	2分以上	約1分
3	0.03	10cc	5分以上	約1分
4	0.1	生食100ccに注入	30分 輸液ポンプ使用	生食100cc
5	0.3	生食100ccに注入	30分以上 輸液ポンプ使用	生食100cc

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

髄液検査

Day2のみ（水曜日）

検査担当	介助	検体搬送	検体処理	検査実施時刻
分担医師	病棟看護師	CRC	難治研	～14:00頃迄

お願い

- ・髄液検査の前に「10m歩行検査」を実施
- ・検体採取スピッツ
 - ①院内測定 1本（30滴）
 - ②外注&付随研究 1本（100滴=3cc）
- ・採取当日15:30に外注検体を提出するため、処理時間の関係から「遅くとも14時頃迄」に実施願います。

3cc目印あり

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

第I相と第IIa相との違い

	治験薬投与	投与量変更	入院期間	入院での髄液検査
第I相	単回	なし	7泊8日	1回
第IIa相	反復	あり	1泊2日	なし

第IIa相では・・・

- 第I相での投与量レベルと原則同一レベルで開始
- 末梢血プロウイルス量によって、投与レベルUp
- 投与量レベルによって、次投与までの日数制限が異なる

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

第I相 投与量レベル1の投与計画

		月	火	水	木	金	土	日
			1	2	3	4	5	
1月		6	7	8	9	10	11	12
		13	14	15	16	17	18	19
	1例目	(入院) 採血・尿	治験薬 投与 採血・尿	髄液検査 採血・尿		採血・尿		
		27	28	29	30	31	1	2
		(通院) 採血・尿						
	2例目	(入院) 採血・尿	治験薬 投与 採血・尿	髄液検査 採血・尿		採血・尿		
		10	11	12	13	14	15	16
2月		(通院) 採血・尿						
	3例目	(入院) 採血・尿	治験薬 投与 採血・尿	髄液検査 採血・尿		採血・尿		
		24	25	26	27	28	1	2
	(通院) 採血・尿							

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

治験実施期間、体制等

- 治験期間：2013年11月～2015年10月（予定）
- 治験実施医療機関：聖マリアンナ医科大学病院（単施設）
- 治験責任医師／自ら治験を実施する者
 - 神経内科 顧問医
 - 難病治療研究センター 病因・病態解析部門 部門長 山野 嘉久

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

KW-0761に関する 皮疹の情報について

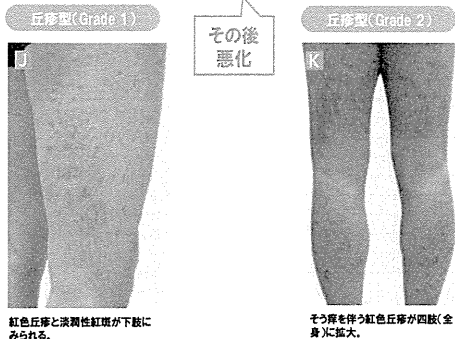
平成25年12月5日
於：聖マリアンナ医科大学
協和発酵キリン

KW-0761の皮膚障害の概要

- 本剤特有の副作用
- 頻度高く発現(臨床第II相試験の皮膚障害の発現率:63.0%)し、持続する恐れがある
- 発疹、そう痒症、多汗症等の症状があらわれることがある
- 重篤な皮膚症状として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群、SJS)が報告されている
- 投与期間中だけでなく投与終了後に現れることもある
- 発現機序は不明(Tregが関与している可能性が高い)

皮膚障害:典型例① 丘疹型

発現時期:8回目投与8日後 発現時期:8回目投与92日後

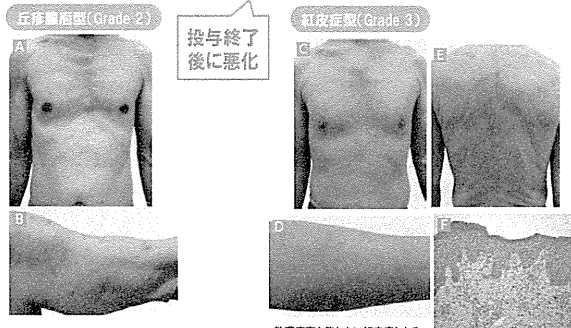


丘疹型(Grade 1)
紅色丘疹と淡紅色紅斑が下肢にみられる。

丘疹型(Grade 2)
そう痒を伴う紅色丘疹が四肢(全身)に拡大。

皮膚障害:典型例② 紅皮症型

発現時期:4回目投与7日後 発現時期:8回目投与56日後



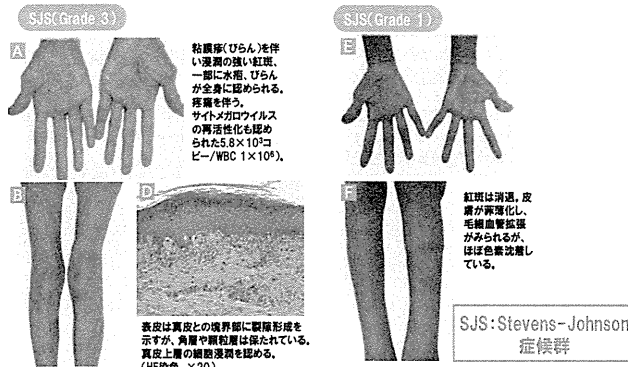
丘疹腫疱型(Grade 2)
腫瘍・紅色丘疹が、体幹から強くあらわれ四肢・全身へひろがる。

紅皮症型(Grade 3)
粘膜病変を伴わない紅皮症となる。

表皮は腫瘍化および腐蝕状態を示す。表皮内、真皮上層、血管周囲に細胞浸潤が認められる。(HE染色、×20)

皮膚障害:典型例③ SJS

発現時期:8回目投与18日後 8回目投与155日後



SJS(Grade 3)
粒腫疹(ひらん)を伴い濃赤の強い紅斑、一部に水疱、ひらんが全身に認められる。痒みを伴う。サイトメガロウイルスの再活性化も認められる(5.5×10⁶コピー/WBC 1×10⁶)。

SJS(Grade 1)
紅斑は消滅、皮膚が高度化し、毛細血管拡張がみられるが、ほぼ色素沈着している。

表皮は真皮との境界部に裂隙形成を示すが、角層や顆粒層は保たれている。真皮上層の細胞浸潤が認められる。(HE染色、×20)

SJS:Stevens-Johnson症候群

治験時の皮膚障害の発現状況

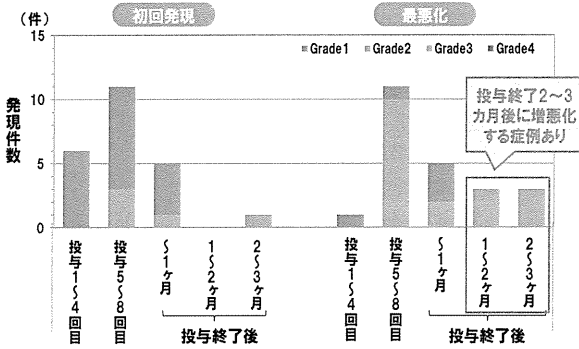
発現状況	0.01mg/kg ~1mg/kg		1mg/kg		全症例 (n=43)	
	国内第I相試験 (n=16)	国内第II相試験 (ATL/単剤投与)(n=27)	国内第I相試験 (n=16)	国内第II相試験 (ATL/単剤投与)(n=27)	国内第I相試験 (n=16)	国内第II相試験 (ATL/単剤投与)(n=27)
発疹	全Grade n(%) 4 (25.0)	Grade 3以上 n(%) 1 (6.3)	全Grade n(%) 14 (51.9)	Grade 3以上 n(%) 4 (14.8)	全Grade n(%) 18 (41.9)	Grade 3以上 n(%) 5 (11.6)
そう痒症	2 (12.5)	0 (0.0)	4 (14.8)	1 (3.7)	6 (14.0)	1 (2.3)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.3)	1 (2.3)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
ステイブンス・ジョンソン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (2.3)	1 (2.3)

治験では、副作用名はMedDRA/J v13.1 PT、GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じた。
copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 6

治験時の皮膚障害の発現時期

KYOWA KIRIN

発現時期：国内第Ⅱ相試験(ATL/単剤投与) n=23



copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 7

KW-0761の皮膚障害の対処法

KYOWA KIRIN

対処法

- 発現早期段階から適宜適切な処置を行う
- 他の被疑薬による薬疹も考慮
- Grade 3以上の皮膚障害が認められた場合は、Grade 2以下に回復するまで本剤の投与延期を検討
- 症状が持続することもあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導
- Grade 4の皮膚障害が発現した場合またはGrade 3の皮膚障害が持続する場合は、本剤の投与中止を検討
- 投与終了後、2~3ヶ月経過してから皮膚障害があらわれることがあるので、投与終了後も継続して患者の状態の観察が必要

変更

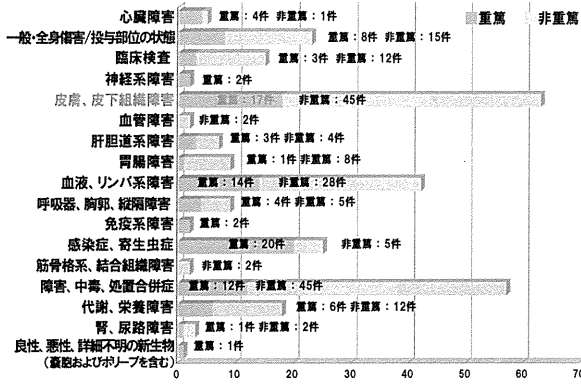
ステロイド剤等の処方により、コントロール可能であることが多く、ボテリジオの治療を継続できた

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 8

市販直後調査集計結果(発売後6ヶ月間)

KYOWA KIRIN

※発売6か月間の推定使用症例数：約400例



ボテリジオ「市販直後調査」結果概要のご報告 改定(修訂期間:2012年5月29日~2012年11月28日) 9

全例調査中間結果の皮膚障害の内訳

KYOWA KIRIN

副作用の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
皮膚および皮下組織障害	23 (53.5%)	43 (36.4%)	66 (41.0%)
皮膚炎	1 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
湿疹	1 (2.3%)	2 (1.7%)	3 (1.9%)
貨幣状湿疹	1 (2.3%)	-	1 (0.6%)
紅斑	1 (2.3%)	8 (6.8%)	9 (5.6%)
多形紅斑	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
結節性紅斑	1 (2.3%)	-	1 (0.6%)
多汗症	2 (4.7%)	-	2 (1.2%)
丘疹	-	2 (1.7%)	2 (1.2%)
そう痒症	6 (14.0%)	2 (1.7%)	8 (5.0%)
発疹	18 (41.9%)	19 (16.1%)	37 (23.0%)
紅斑性皮膚炎	-	4 (3.4%)	4 (2.5%)
丘疹性皮膚炎	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
そう痒性皮膚炎	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚障害	-	2 (1.7%)	2 (1.2%)
スティーブンス-ジョンソン症候群	1 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
中毒性表皮壊死融解症	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
蕁麻疹	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
中毒性皮膚炎	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)

市販後の重篤な皮膚障害:添付文書改訂

KYOWA KIRIN

【改訂理由】

「警告」及び「重大な副作用」の項
国内において、本剤投与後に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: SJS) 等の重篤な皮膚障害を発現した症例が集積され、死亡に至った症例も報告されたことから、「警告」及び「重大な副作用」の項に追記し、より一層の注意喚起を行うこととした。

(2012年12月4日付 厚生労働省医薬品局安全対策課長通知 薬食安発1204第1号)

改訂前(下線部)	改訂後
<p>【警告】</p> <p>1.本剤は、発熱時に十分に対応できる医療施設において、高度観察病棟での投与を行う。十分な監視・観察を行う必要があること。本剤の投与が適切と判断される場合には中止する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2.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) 等の重篤な皮膚障害を発現した症例が報告されていることから、本剤投与開始時より慎重に観察し、発熱を伴った場合、本剤投与を中止し、必要に応じて適切な治療を行うこと。</p> <p>(1) 重症の皮膚障害が本剤投与に伴って発生し、発熱を伴った場合には、本剤投与を中止し、適切な治療を行うこと。</p> <p>(2) 重症の皮膚障害が本剤投与に伴って発生し、発熱を伴った場合には、本剤投与を中止し、適切な治療を行うこと。</p>	<p>【警告】</p> <p>本剤は、発熱時に十分に対応できる医療施設において、高度観察病棟での投与を行う。十分な監視・観察を行う必要があること。本剤の投与が適切と判断される場合には中止する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p>

© Rights Reserved 11

市販後の重篤な皮膚障害:皮膚科連携

KYOWA KIRIN

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が報告されていることから、**本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。**

本剤発売の2012年5月29日から10月28日までの間に、中毒性表皮壊死融解症による死亡例を含む重篤な皮膚障害が14例15件報告されています。

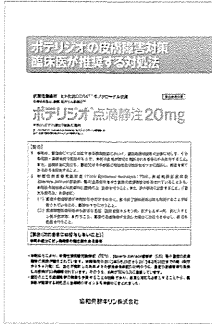
当社が推計したおおよその使用患者数は350~400人(発売から5ヵ月間)です。

本剤投与により高頻度で重篤な皮膚障害の発現が報告されているため、投与開始時より皮膚科と連携の上で治療を行ってください。その上で、皮膚障害発現の早期から適切な診断・処置を行い、皮膚障害の増悪を回避することが極めて重要です。

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 12

皮膚障害対策冊子を作成

KYOWA KIRIN



「臨床医が推奨する対処法」

- **ポテリジオ(KW-0761)の皮膚障害に対する対策資料**
- **血液内科医、皮膚科医、薬疹専門医が監修**
- **ステロイドの使用法を中心に記載**

監修

相原 智子 先生 (横浜国立大学医学部 皮膚科学 教授)
 石田 典司 先生 (名古屋市立大学大学院 医学研究科 輸血部(健康・免疫)科 准教授)
 松本 聖 先生 (名古屋市立大学大学院 医学研究科 臨床病態免疫学 教授)
 宇野 聡 先生 (公益財団法人徳島済生会今村病院 院長)
 岩崎 邦弘 先生 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 部長)
 長内 真正 先生 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 部長)
 高野 明彦 先生 (大阪府立大学大学院 医学研究科 済生・移植皮膚科 教授)
 山口 明彦 先生 (徳島大学 内科 部長)
 水野 健太郎 先生 (公益財団法人徳島済生会今村病院 皮膚科 部長)

copyright©2006 Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. All Rights Reserved 13

皮膚障害の対処法を強化

KYOWA KIRIN

薬効分類	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副腎皮質ステロイド (内服)	Very strong (強力)	体幹四肢 ・0.05%ベタメタゾン 酢酸エステルプロピオン酸エステル、 ・0.1%メタゾンフランカルボン酸エステル等 1日2回塗布 副腎皮質ステロイド剤(内服)を開始後は連投中止可能	Grade 4
外用	strong (強力)	顔面 ・0.12%ベタメタゾン 吉草酸エステル、 ・0.025%プロパデルム®等 1日2回塗布 副腎皮質ステロイド剤(内服)を開始後は連投中止可能	
副腎皮質ステロイド剤 (内服)	-	プレドニゾン 0~1mg/kg (0~60mg/日)	プレドニゾン1mg/kg以上 (60mg/日以上) 皮膚症状を軽減しながら連投継続 ステロイドパルス療法中は連投中止可能
抗ヒスタミン剤		アレロック®10mg/日内服等 α-クロルフェニラミンマレイン酸塩 8mg/日内服等	
副腎皮質ステロイド剤 (静注) 【ステロイドパルス療法】	-		メチルプレドニゾン 1,000mg/日、3日間 ・体幹や全身状態を考慮して、500mg/日で投与することもある ・症状が回復しない場合はもう1クール追加することもある
その他の治療法	-	-	・血漿交換療法 ・ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

「ポテリジオによる皮膚障害対策 臨床医が推奨する対処法」 Gradeは有害事象共通用語基準(CTCAE) v3.0 日本橋医大/JCOG/JSCO 版に準ずる 14

皮膚障害の治療時のポイント

KYOWA KIRIN

- **副腎皮質ステロイド剤の全身投与は、どれくらいの症状が認められた頃から、どれくらいの用量を開始しますか？**

監修医のご意見

●本剤による皮膚障害は、症状が短時間で急速に進行し、重篤化する恐れがありますので、Grade 2の段階から副腎皮質ステロイド剤の内服を考慮する必要があります。
 Grade 2の場合、初期には投与せず経過観察することもあります。粘膜炎を伴う場合や症状が進行中の場合は、はじめから十分量(プレドニゾン換算で1mg/kg)を用いることが望ましく、場合によってはステロイドパルス療法を実施します。(少量で開始したものの効果が得られず、後になって増量しても、十分な効果が得られないことがあります)

copyright©2006 Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. All Rights Reserved 15

皮膚障害の治療時のポイント

KYOWA KIRIN

- **皮膚障害が認められた場合、どのような状態になったら本剤の投与を中止しますか？**

監修医のご意見

●Grade 3以上の症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止します。
 ●皮膚障害が進行中の場合は、Grade 2であっても症状が落ち着くまで本剤の投与は延期するのが望ましいです。
 ●原疾患の病勢が落ち着いている場合は、皮膚障害の治療に専念し、本剤の投与の延期も考慮します。
 ●中等量以下の副腎皮質ステロイド剤で皮膚障害をコントロールできている場合に限り、本剤の投与は延期せず継続を考慮します。

copyright©2006 Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. All Rights Reserved 16

皮膚障害の治療時のポイント

KYOWA KIRIN

- **皮膚障害の観察のポイントはなんですか？**

監修医のご意見

●本剤による皮膚障害は、四肢等の見える部分だけでなく、背部や胸部、衣類に隠れて見えない部分にあらわれることがありますので、全身の皮膚の状態を観察しましょう。また、TEN/SJSでは一般的に粘膜炎を有し、また粘膜炎が先行する場合もあるため、眼、口腔内、肛門、外陰部等の皮膚粘膜移行部も観察します。

copyright©2006 Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. All Rights Reserved 17

まとめ

KYOWA KIRIN

- **KW-0761特有の副作用の一つ**
- **頻度高く発現(臨床第II相試験の皮膚障害の発現率:63.0%)**
- **ATLでは重篤化した症例もあり**
- **KW-0761投与時は皮膚科に相談**
- **皮膚障害について患者さんにも知ってもらう**
 - ◆ 医師から患者さんへの情報提供が重要
- **ステロイド剤等の投与によりコントロール可能であることが多く、早期の対応が重要**
- **重篤化しそうな時はKW-0761の投与を中断**



copyright©2006 Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. All Rights Reserved 18



CTCAE v4.0 皮膚および皮下組織障害 KYOWA KIRIN

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
水疱性皮膚炎	症状がない; 体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱; 痛みを伴う水疱; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱; 身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱; 水分バランス異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
紅皮症	—	症状を伴わない体表面積の>90%を占める紅斑; 身の回りの日常生活動作の制限	症状(例: そう痒、圧痛)を伴う体表面積の>90%を占める紅斑; 身の回りの日常生活動作の制限	水分バランスの異常または電解質異常を伴う体表面積の>90%を占める紅斑; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 20

CTCAE v4.0 皮膚および皮下組織障害 KYOWA KIRIN

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
そう痒症	軽度または限局性; 局所治療を要する	激しいまたは広範囲; 間欠性; 掻破による皮膚の変化(例: 浮腫、丘疹形成、掻過、苔癬化、滲出/痂皮); 内服治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲; 常時; 身の回りの日常生活動作や睡眠の制限; 経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—
紫斑	病変部の合計が体表面積の<10%を占める	病変部の合計が体表面積の10-30%を占める; 外傷による出血	病変部の合計が体表面積の>30%を占める; 自然出血	—
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 身の回りの日常生活動作の制限; 経口抗感染薬を要する	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗感染薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う; 生命を脅かす

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 21

CTCAE v4.0 皮膚および皮下組織障害 KYOWA KIRIN

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
斑状丘疹状皮疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない; 体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない; 体表面積の10-30%を占める斑状疹/丘疹; 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない; 体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹; 身の回りの日常生活動作の制限	—
皮膚潰瘍形成	潰瘍部の径が<1cm; 押しでも消退しない浮腫や熱感を伴う紅斑	潰瘍部の径が1-2cm; 真皮までの皮膚欠損; 皮膚あるいは皮下組織に及ぶ損傷	潰瘍部の径が>2cm; 皮膚の全層欠損または皮下組織から筋層に及び損傷または壊死	大きさを問わず皮膚の全層欠損の有無も問わない; 筋、骨、支持組織に及ぶ広範囲の破壊/組織壊死/損傷を伴う潰瘍
ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS)	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、粘膜炎)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、粘膜炎)

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 22

CTCAE v4.0 皮膚および皮下組織障害 KYOWA KIRIN

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
中毒性表皮壊死融解症(TEN)	—	—	—	体表面積の≥30%を覆う表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、粘膜炎)
蕁麻疹	体表面積の<10%を占める蕁麻疹; 局所治療を要する	体表面積の10-30%を占める蕁麻疹; 内服治療を要する	体表面積の>30%を占める蕁麻疹; 静脈治療を要する	—

copyright©2008 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. All Rights Reserved 23

【添付資料 3】

第 80 回聖マリアンナ医科大学

難治性疾患研修会

「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）に対する日本発の革
新的治療の実用化に向けて」

日 時： 平成 26 年 1 月 16 日(木) 18:00～19:30

場 所： 聖マリアンナ医科大学 医学部 6 階大講堂

第80回 難治性疾患研修会

■日時:平成26年1月16日(木) 午後18:00~19:30

■会場:聖マリアンナ医科大学 医学部6階大講堂

テーマ

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)に対する 日本発の革新的治療の実用化に向けて

HTLV-1関連脊髄症(HAM)は、成人T細胞白血病(ATL)の原因でもあるヒトリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)の感染者の一部に発症する、進行性の慢性脊髄麻痺を特徴とする疾病で、国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(難病)に認定されています。HAMはこれまで有効な治療法がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、新たな治療法の開発が強く求められています。近年、我々はHAMの分子病態研究により、ケモカイン受容体CCR4がHAMの根本的な原因であるHTLV-1感染細胞に対する特異的な治療標的分子となり得ることを明らかにしました。さらに我が国で開発されたヒト化抗CCR4抗体製剤のHAMにおける抗感染細胞活性や抗炎症活性を証明し、その実用化を目指した医師主導治験を実施できるまでに発展しています。そこで今回は、新薬開発に向けた治験の背景や内容、今後の展望などについて概説します。

聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター 病因病態解析部門 准教授 山野 嘉久 先生

■主催:聖マリアンナ医科大学病院 メディカルサポートセンター
■後援:神奈川県保健福祉部 川崎市健康福祉局

メディカルサポートセンター(難病相談)
TEL 044-977-8111(代) 内線 4010 FAX 044-975-7386



ご 案 内

当メディカルサポートセンター 難病相談部では、神奈川県難病対策事業の一環として、患者様やご家族の皆様、医療従事者を対象とした研修会を定期的を実施しております。

進行性の慢性脊髄麻痺を特徴とする HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新薬開発に向けた医師主導治験が開始され、今回はその研究代表者である聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター准教授 山野嘉久先生に、治験の背景や内容、今後の展望についてご講演をいただくことになりました。

HAM の患者様やご家族の皆様、医療・看護・介護に携わっておられる医療従事者の皆様に、最新かつ実際的な情報交換の場をお届けできればと考えております。

どうぞ奮ってご参加くださいますようお願い申し上げます。

聖マリアンナ医科大学病院 メディカルサポートセンター
難病相談部 唐澤 里江

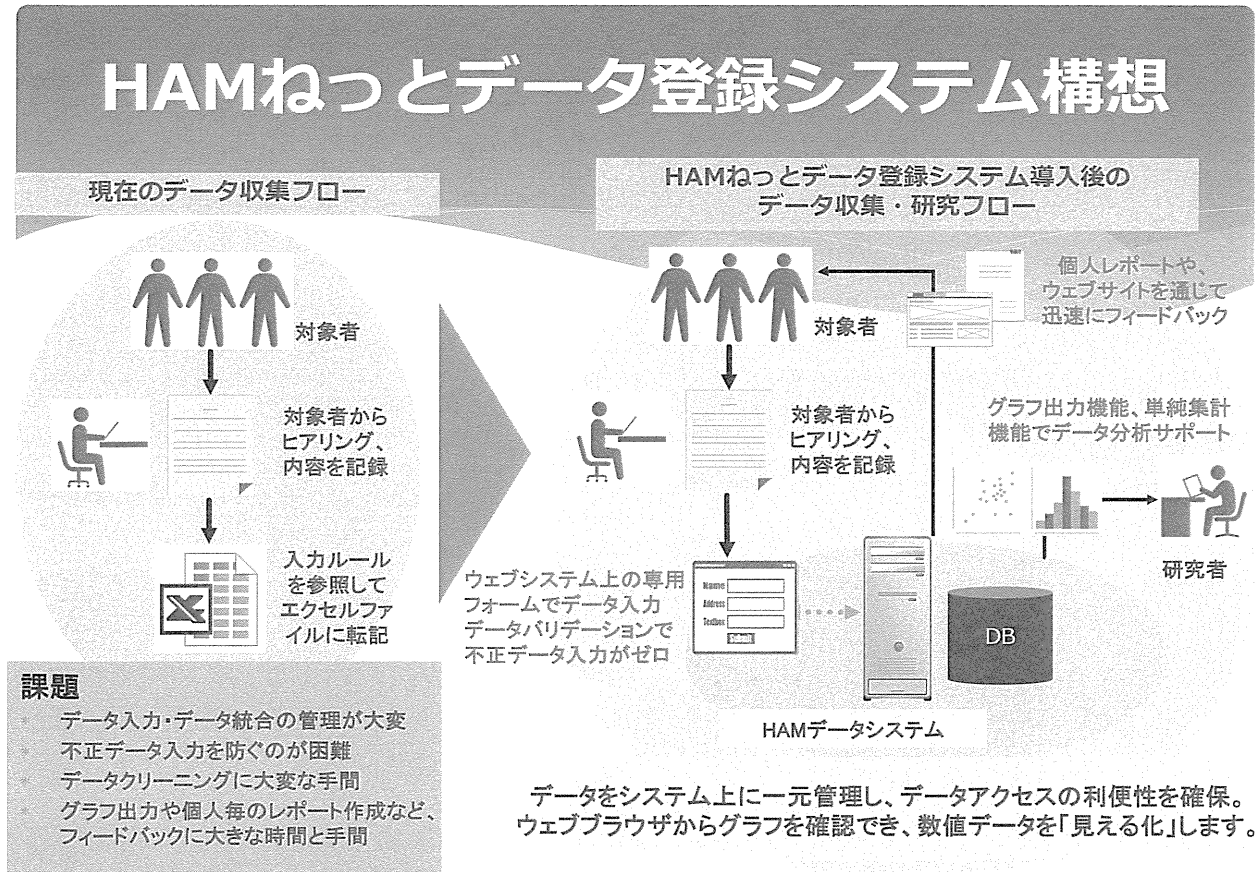
プ ロ グ ラ ム

18:00~18:10	あいさつ 聖マリアンナ医科大学病院 メディカルサポートセンター 難病相談部 唐澤 里江
18:10~19:10	「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する 日本発の革新的治療の実用化に向けて」 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門 准教授 山野 嘉久 先生
19:10~19:30	質疑応答

【添付資料 4】

HAM ネットとデータ登録システム

添付資料 2 : HAM ねっとデータ登録システム



Copyright © 2010-2013 accelight Inc. All Rights Reserved.

1

HAMねっとデータ登録システム入力画面例



Copyright (C) 2010-2014 Accelight Inc. All rights reserved.



【添付資料 5】

新聞記事