

### 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):**  
治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、当該投与量に再回する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。

**本治験でのDLTの定義:**  
治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(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)

**(例)**

1~2例 DLT出現 → レベル3 (0.03 mg/kg)  
3例追加し、計6例で検討 → 6例中 1~2例 DLT出現 → 次レベルへ移行 → レベル4 (0.1 mg/kg)  
6例中 3例以上 DLT出現 → 次レベルへ移行しない → レベル2 (0.01 mg/kg) が最大投与量となる。

### 5. ① 第I相の実施

FAXにて登録を行う。聖マリ-北里間の登録用紙/登録結果確認書のやりとりをもち、登録完了となる。北里へ投与前中止報告書を送る。

登録後14日以内に投与できない場合は、治験参加中止となる。北里へ投与前中止報告書を送る。

同意取得(第I相) → 登録前検査(第I相) → 外来 → 入院 Day0 → 退院 Day7 → 7泊8日 → 検査(外来) Day15(±7日) → 検査(外来) Day29(±7日) → 検査(外来) Day57(±7日) → 最終検査(外来) Day85(±7日) → 同意取得(第IIa相)

第I相最終検査は、第IIa相登録前検査を兼ねている。

登録前28日以内のデータを登録時のデータとして用いる。(ただしMRIは84日以内のデータ可。)

Day85にて抗KW-0761中和抗体を測定。陽性ならば、第IIa相への移行不可。

### 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/mm<sup>3</sup>以上、PLT: 100,000/mm<sup>3</sup>以上、Hb: 9.0g/dl以上 AST(GOT)/ALT(GPT)/TBil/血清Cre: 施設基準値上限 ≤ 1.5倍

投与日 30~60分 急性輸注反応防止目的 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン:1回30~50mgまたはd-マレイン酸クロルフェニラミン:1回2mg)および解熱鎮痛剤(アセアミノフェン:1回300~500mg)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、SpO<sub>2</sub>

| レベル | 投与量(mg/kg) | 投与時間  |
|-----|------------|-------|
| 1   | 0.003      | 約20分  |
| 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 |

投与終了 → 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)

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) 入院中、バイタルは毎日測定する。

退院(DLT観察期間終了)

### 5. ② 第IIa相の実施(1/2)

全投与レベル: 2015年8月末まで再投与可能 2015年10月観察終了

28日(±7日)に来院する。そのうち、観察: 外来で実施 治験薬投与: 1泊2日で入院にて実施

観察日: 28日, 56日, 84日, 112日, 140日, 168日, 196日, 224日, 252日, 280日, 308日, 336日, 364日, 392日, 420日, 448日, 476日, 504日, 532日, 560日

レベル1~3 観察予定日

レベル4,5 観察予定日

全レベル 観察予定日

2015年10月 最終観察・治験終了

※第IIa相は第I相と同じ投与レベルにて投与

### 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治験中止となる。(外来で確認)
- 投与量を変更する場合がある(治験責任医師が判断)
  - 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決定する。

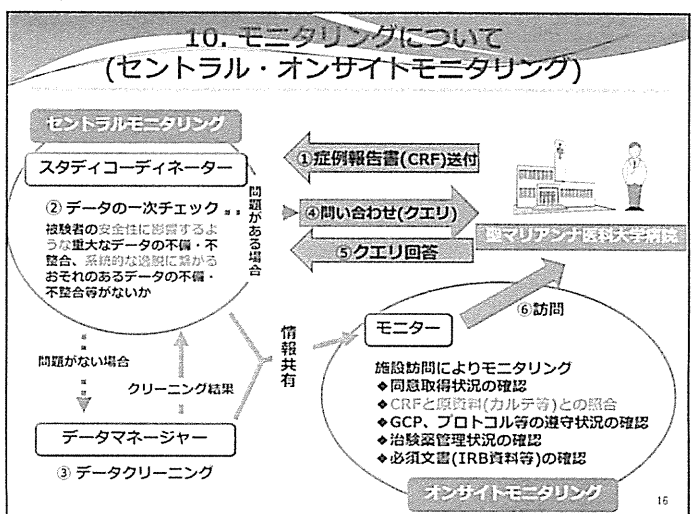
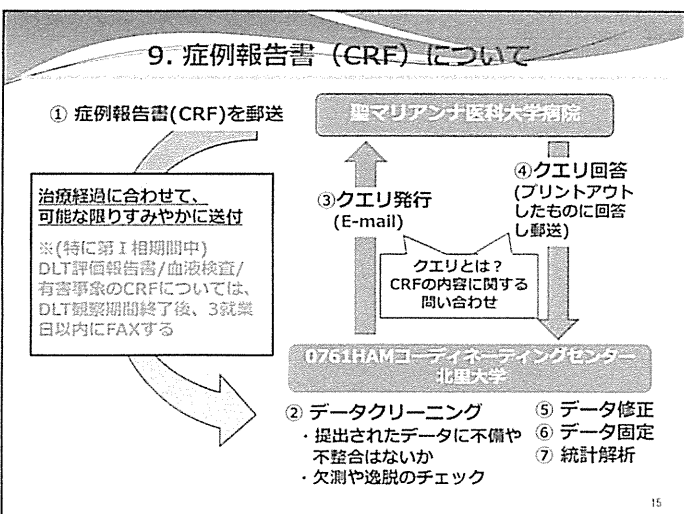
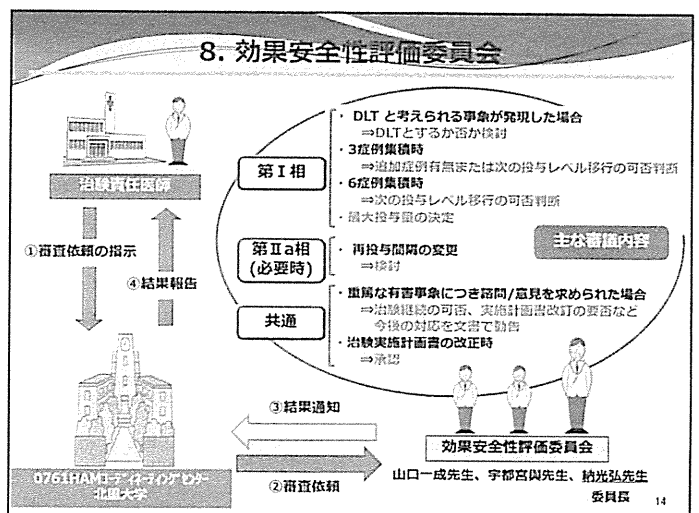
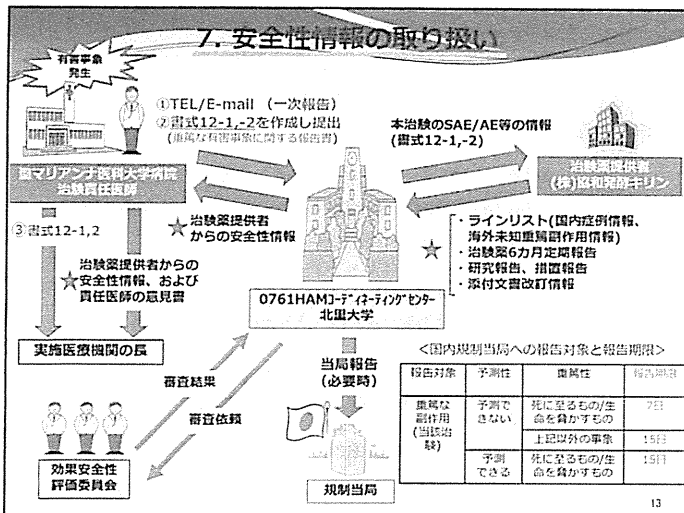
### 6. 検査について

|        | 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          |
|        | 炎症反応(ESR/CRP) | 外注          |
|        | 抗KW-0761中和抗体  | 外注          |
| 付随研究   |               | 専攻疫学センター    |
| 尿検査    | 一般検査          | 院内          |
|        | 尿沈渣           | 院内          |
| 髄液検査   | HAM/バイオマーカー   | 外注          |
|        | 炎症反応(ESR/CRP) | 外注          |
|        | 付随研究          |             |
|        | 付随研究          | 専攻疫学センター    |
| 臨床症状検査 | 歩行テスト         |             |
|        | OSAME, MAS 等  |             |
|        | GOL 器具取り調査    |             |
| その他    | VAS調査         |             |
|        | MPI           |             |
|        | 心電図           |             |
|        | 超音波検査         |             |
|        | LVEF(造影検査)    |             |

※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日以内に投与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、ポリ硫酸ヘントサン)、他の治験薬は併用禁止です。  
※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コーディネーティング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、必ず聴取採取の前に行ってください。

### 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：齋藤 純子 宮田 かおる  
データーマネージャー：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

HAM医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

# 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

HAM医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

## 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、治験計画届を独立行政法人 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るが国内未承認、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！

HAM医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

## 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、髄液検査オーダー<br>病棟看護師対象指示オーダー<br>治験薬 (注射) & 前投薬オーダー |
| Day 1        | 治験薬投与<br>D L T 観察開始 (Day 7まで)                         |
| Day 2        | 髄液検査  |
| 退院 (Day 7)   |   |

入院期間を通して

- 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 h 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

HAM医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

## 分担医師の役割 (入院) その2

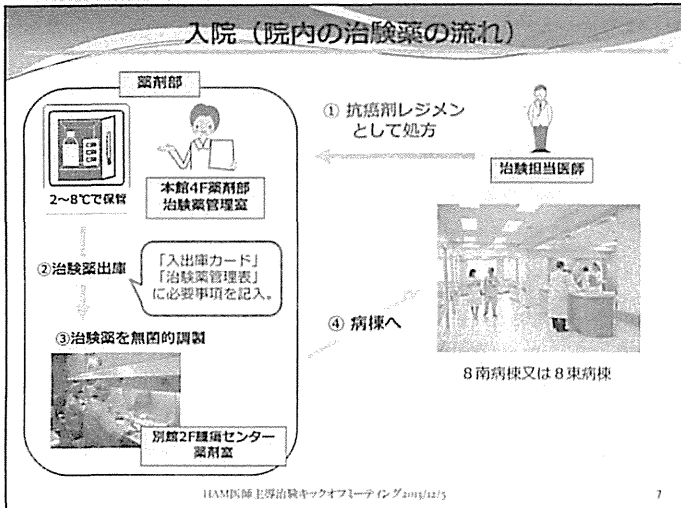
治験実施期間を通して

- 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 …

HAM医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5

## 第 I 相 入院期間中の検査・実施項目

|          | 第 1 相 |      | 第 2 相 |      | 第 3 相 |      | 第 4 相 |      | 第 5 相 |      | 第 6 相 |       | 第 7 相 |       |
|----------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
|          | Day0  | Day1 | Day2  | Day3 | Day4  | Day5 | Day6  | Day7 | Day8  | Day9 | Day10 | Day11 | Day12 | Day13 |
| 治験薬投与    |       | ●    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 採血       | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 採尿       | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 髄液検査     |       | ●    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 投与量変更    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 副作用観察    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 生命体征     | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 体重測定     | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 体温測定     | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 心電図検査    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 血液検査     | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 尿検査      | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●    | ●     | ●     | ●     | ●     |
| 髄液検査     |       | ●    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 生体組織採取   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| CT 検査    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| MRI 検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| PET 検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 骨密度検査    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 心臓超音波検査  |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 脳波検査     |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 神経伝達速度検査 |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 脳脊髄液検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 遺伝子検査    |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 免疫学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬物動態学検査  |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬理学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬毒学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬理学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬毒学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬理学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |
| 薬毒学的検査   |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |       |       |       |



### 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<br>輸液ポンプ使用   | 生食100cc |
| 5   | 0.3         | 生食100ccに注入 | 30分以上<br>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 8

### 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  | 理治研  | ～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 9

### 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 10

### 第I相 投与量レベル1の投与計画

|     |      | 月    | 火  | 水  | 木  | 金  | 土  | 日  |    |
|-----|------|------|----|----|----|----|----|----|----|
| 1月  | 1例日  | 6    | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 |    |
|     |      | 13   | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |    |
|     | (入院) | 20   | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |    |
|     | (退院) | 27   | 28 | 29 | 30 | 31 | 1  | 2  |    |
|     | 2例日  | (入院) | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  |
|     |      | (退院) | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|     |      | (入院) | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| 3例日 | (退院) | 24   | 25 | 26 | 27 | 28 | 1  | 2  |    |

HAMK医師主導治験キックオフミーティング2013/12/5 11

### 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 12

## 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

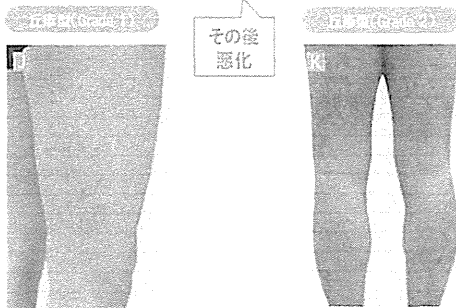
## KW-0761の皮膚障害の概要

- ❑ 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



紅色丘疹と淡紅色紅斑が下肢にみられる。

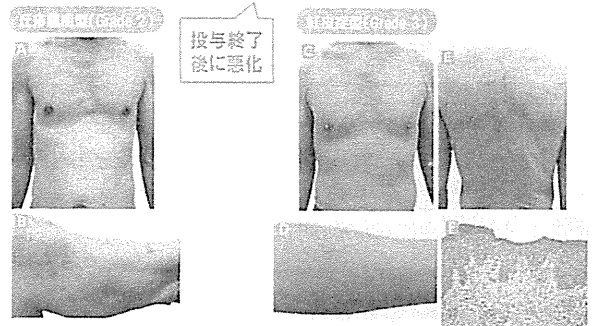
その後悪化

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



腫脹・紅色丘疹が、体幹から強くあらわれ四肢・全身へひろがる。

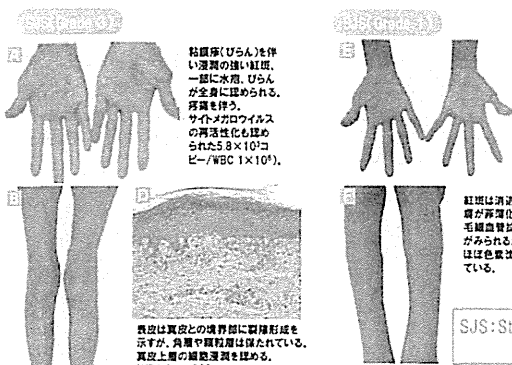
結膜病変を伴わない紅皮症となる。

表皮は剥離化および海綿状腫を示す。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



結膜腫(ひらん)を伴い濃潤の強い紅斑、一部に水泡、ひららが全身に認められる。痒感を伴う。サトメカロワイルスの再活性化も認められた5.8×10<sup>3</sup>コピー/WBC 1×10<sup>9</sup>。

紅斑は消滅、皮膚が剥離化し、毛細血管拡張がみられるが、ほてり感も軽減している。

SJS:Stevens-Johnson症候群

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を認める。(HE染色、×20)

### 治験時の皮膚障害の発現状況

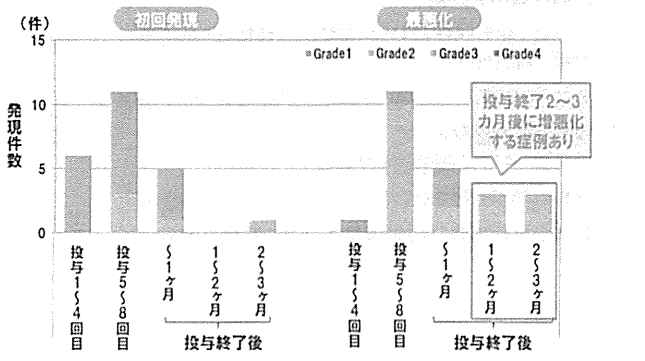
| 副作用              | 0.01mg/kg<br>~1mg/kg |                    | 1mg/kg                       |                    | 全症例<br>(n=43)   |                    |
|------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|                  | 国内第I相試験<br>(n=16)    |                    | 国内第II相試験<br>(ATL/単剤投与)(n=27) |                    | 全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|                  | 全Grade<br>n (%)      | Grade 3以上<br>n (%) | 全Grade<br>n (%)              | Grade 3以上<br>n (%) |                 |                    |
| 発疹               | 4 (25.0)             | 1 (6.3)            | 14 (51.9)                    | 4 (14.8)           | 18 (41.9)       | 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)            |
| スティーブンス・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)            |

注: 本表では、副作用名はMedDRA/J v13.1 PT、GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じています。

### 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



### 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

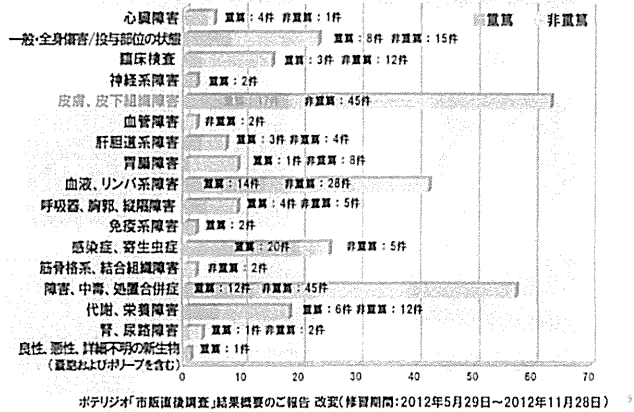
変更

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

### 市販直後調査集計結果(発売後6ヶ月間)

KYOWA KIRIN

※発売6カ月間の推定使用症例数: 約400例



### 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 (35.4%) | 66 (41.0%) |
| 皮膚炎             | 1 (2.3%)   | 1 (0.8%)   | 2 (1.2%)   |
| 湿疹              | 1 (2.3%)   | 2 (1.7%)   | 3 (1.8%)   |
| 貨幣状湿疹           | 1 (2.3%)   | -          | 1 (0.6%)   |
| 紅斑              | 1 (2.3%)   | 8 (6.8%)   | 9 (5.6%)   |
| 多形性紅斑           | -          | 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%) |
| 紅斑性発疹           | -          | 4 (3.4%)   | 4 (2.5%)   |
| 丘疹性発疹           | -          | 1 (0.8%)   | 1 (0.6%)   |
| そう痒性発疹          | -          | 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%)   |
| 中毒性表皮壊死剥離症      | -          | 1 (0.8%)   | 1 (0.6%)   |
| 荨麻疹             | -          | 1 (0.8%)   | 1 (0.6%)   |
| 中毒性皮膚           | -          | 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剥離症 (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累積され、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いたしました。

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

| 添付文書(下欄部)   | 改訂前   | 改訂後   |
|---|---|---|
| 1. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 | 1. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 | 1. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 |
| 2. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 | 2. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 | 2. 本剤は、投与時に併用可能な薬剤と併用しない。本剤投与後、発熱、全身倦怠、頭痛、嘔吐、下痢、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められることがある。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、本剤の投与を中止し、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。また、皮膚剥離が広範囲に認められる場合は、皮膚科を受診すること。本剤投与後、皮膚紅腫、発疹、皮膚剥離、皮膚壊死等の症状が認められる場合は、医師の指導に従って適切な処置を行うこと。 |

### 市販後の重篤な皮膚障害: 皮膚科連携

KYOWA KIRIN

中毒性表皮壊死剥離症、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、本剤投与開始前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、中毒性表皮壊死剥離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ヶ月間)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、投与開始前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、皮膚障害の悪化を回避することが極めて重要です。



## 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】

医師 金子 圭史 (徳島大学医学部 皮膚科 教授)  
 医師 内田 圭史 (名古屋大学大学院 医学研究科 臨床皮膚科・アレルギー科 准教授)  
 医師 野田 圭史 (名古屋大学大学院 医学研究科 臨床皮膚科 准教授)  
 医師 宇都宮 崇 先生 (公益財団法人日本皮膚科医会 皮膚科 部長)  
 医師 松岡 浩史 (公益財団法人日本皮膚科医会 皮膚科 部長)  
 医師 梅田 浩史 (国立がん研究センター中央 血液腫瘍科 部長)  
 医師 高野 圭史 (大阪大学大学院 医学研究科 皮膚科 准教授)  
 正室 藤原 圭史 (公益財団法人日本皮膚科医会 皮膚科 部長)  
 ＊監修承認 先生 (公益財団法人日本皮膚科医会 皮膚科 部長)

## 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剤 (外用)                 | 体群四肢<br>・0.05%ベタメタゾン糖質エステルプロピオン糖エステル、<br>・0.1%モメタゾンフランカルボン糖エステル等 1日2回塗布 | 副腎皮質ステロイド剤(内服)を開始後は適宜中止可能     | 副腎皮質ステロイド剤(内服)を開始後は適宜中止可能  |
| 副腎皮質ステロイド剤 (内服)                 | プレドニゾン<br>0~1mg/kg<br>(0~60mg/日)  | プレドニゾン-1mg/kg以上<br>(60mg/日以上) | プレドニゾン-1mg/kg以上<br>(60mg/日以上)  |
| 抗ヒスタミン剤                         | アレロクク®10mg/日内服等<br>ダークロールフェニラミンマリン糖塩 8mg/日内服等                           |                               |  |
| 副腎皮質ステロイド剤 (静注)<br>【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<br>・体格や全身状態を考慮して、500 mg/日で投与することもある<br>・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<br>・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 は有害事象発生頻度分類表(GTCAE v4.0 日本臨床JCOG/JSO 版)に準ずる

## 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？

#### 主治医のご意見

※本剤による皮膚障害は、症状が短期間で急速に進行し、重篤化する恐れがありますので、Grade 2 の投与から副腎皮質ステロイド剤の投与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。発現障害を伴う場合や症状が進行中の場合は、はじめから十分な量（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。）

## 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？

#### 主治医のご意見

※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続け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。

## 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？

#### 主治医のご意見

※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では全身的に結膜症状を有し、また結膜症状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。

## 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





# KYOWA KIRIN

## 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  |
|------------|--------------------------------|--|--|--|
| 水溶性皮膚炎     | 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       | 虹彩様皮膚疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない | 虹彩様皮膚疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う             | 虹彩様皮膚疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う                | 虹彩様皮膚疹が体表面積の>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>80%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>80%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>80%を占める紅斑; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する      |

## 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       | 軽度または間断性; 局所治療を要する                         | 激しいまたは広範囲; 四次性; 痒疹による皮膚の硬化(例: 痒疹, 痒疹形成, 痒疹, 苔癬化, 滲出/皰皮); 内服治療を要する; 身の回り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; 経口両剤皮膚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  | —   |
| ざ瘡様皮膚疹     | 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; 社会的な影響を伴う; 身の回り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; 経口抗菌薬を要する | 紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの強度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無は問わないが、肺注抗菌薬を要する広範囲の病所の二次感染を伴う; 生命を脅かす |

## 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  |
|------------------------|---|---|---|--|
| 斑状丘疹様皮膚疹               | 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; 押しても清潤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び損傷                             | 潰瘍部の径が>2cm; 皮膚の全層欠損または皮下組織から筋膜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は問わない; 肘, 骨, 支持組織に及び広範囲の壊死/組織壊死/損傷を伴う潰瘍 |
| スティーブンス・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)                   |

## 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                               |
|-----------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 中毒性表皮壊死症候群(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) |
| 毒麻疹             | 体表面積の<10%を占める毒麻疹; 局所治療を要する | 体表面積の10-30%を占める毒麻疹; 内服治療を要する | 体表面積の>30%を占める毒麻疹; 熱傷治療を要する | —                                     |

## 【添付資料 4】

「HAM患者を対象として予後因子及び  
治療有効性に関する後ろ向き研究」

調査票

調査票

①

| 発症時・初診時・記載時の症状     |  |   |   |  |   |   |  |   |   |
|--------------------|--|---|---|--|---|---|--|---|---|
|                    | 発症時(※)                                 |   |   | 初診時(※)                                 |   |   | 記載時(※)                                 |   |   |
|                    | 年                                      | 月 | 日 | 年                                      | 月 | 日 | 年                                      | 月 | 日 |
| 歩行障害               | 納の運動障害重症度(※)<br>( /13)                 |   |   | 納の運動障害重症度(※)<br>( /13)                 |   |   | 納の運動障害重症度(※)<br>( /13)                 |   |   |
|                    | 歩行補助具の使用状況<br>(杖なし・片手杖・両手杖・車椅子)<br>(※) |   |   | 歩行補助具の使用状況<br>(杖なし・片手杖・両手杖・車椅子)<br>(※) |   |   | 歩行補助具の使用状況<br>(杖なし・片手杖・両手杖・車椅子)<br>(※) |   |   |
|                    | 10メートル歩行<br>(秒)                        |   |   | 10メートル歩行<br>(秒)                        |   |   | 10メートル歩行<br>(秒)                        |   |   |
|                    | 不明                                     |   |   | 不明                                     |   |   | 不明                                     |   |   |
| 排尿障害               | 0 1 2 3 4                              |   |   | 0 1 2 3 4                              |   |   | 0 1 2 3 4                              |   |   |
|                    | 夜間排尿 (回)                               |   |   | 夜間排尿 (回)                               |   |   | 夜間排尿 (回)                               |   |   |
| 排便障害               | 0 1 2 3 4 5                            |   |   | 0 1 2 3 4 5                            |   |   | 0 1 2 3 4 5                            |   |   |
| 感覚障害               | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   |
| *血液検査実施の有無         | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   |
| *ウイルス量実施の有無        | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   |
| *髄液検査実施の有無<br>及び結果 | 有・無(※)                                 |   |   | 有・無(※)                                 |   |   | 有・無(※)                                 |   |   |
|                    | HTLV-1抗体価                              |   |   | HTLV-1抗体価                              |   |   | HTLV-1抗体価                              |   |   |
|                    | 細胞数                                    |   |   | 細胞数                                    |   |   | 細胞数                                    |   |   |
|                    | 総蛋白                                    |   |   | 総蛋白                                    |   |   | 総蛋白                                    |   |   |
|                    | IgG                                    |   |   | IgG                                    |   |   | IgG                                    |   |   |
|                    | IgGindex                               |   |   | IgGindex                               |   |   | IgGindex                               |   |   |
|                    | ネオプテリン                                 |   |   | ネオプテリン                                 |   |   | ネオプテリン                                 |   |   |
| ※骨密度検査実施の有無        | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   | 有・無                                    |   |   |

\*検査実施している場合は検査結果の写しを添付してください。

※印は、録票要項目

HAM患者を対象とした予後因子及び治療有効性に関する後ろ向き研究

①

| 登録患者背景              |                                    |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
|---------------------|------------------------------------|-----------|------|------------------|------|-------|----------------|-----------------|----------|--|
| 施設名                 | 主治医or記入担当者名                        |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 症例番号                | 本調査記入年月日                           |           |      | 年 月 日            |      |       |                |                 |          |  |
| 出身地(都道府県名)          | 都道府県                               |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 性別                  | 男性                                 | 女性        | 既婚   | 未婚               |      |       |                |                 |          |  |
| 生年月日                | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 初診年月日(※)            | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 確定診断日               | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 死亡年                 | 西暦                                 | 年         | 死亡原因 |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 歩行障害の発症時期(※)        | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 発症年(初発症状が歩行障害以外の場合) | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 発症形式                | 発症2年以内に納のGradeが5以上悪化 有 無           |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 感染形式                | 1.母乳 2.輸血 3.性感染 4.その他( ) 5.不明      |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 輸血症                 | 有(下記ご記載ください)・無・不明<br>回数( ) 輸血理由( ) |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 初回の輸血年月日<br>もしくは年齢  | 西暦                                 | 年         | 月    | 日                | 歳    |       |                |                 |          |  |
| 家族歴<br>(該当する部分に○)   | 父                                  | HAM       | ATL  | キャリア             | リウマチ | SLE   | Sjogren<br>症候群 | その他<br>自己免疫疾患   |          |  |
|                     | 母                                  |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 兄弟                                 |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 子供                                 |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 他の血族                               |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 危険因子                | 1.出産後 2.骨折後 3.外傷 4.感染後 5.その他( )    |           |      |                  |      |       |                |                 |          |  |
| 合併症<br>(該当するものに○)   | 感染症関連                              | HCV抗体陽性   |      | C型肝炎             |      | 結核    |                | 皮膚真菌症           |          |  |
|                     |                                    | HBV感染     |      | B型肝炎             |      | 帯状疱疹  |                | 単純ヘルペス感染症       |          |  |
|                     |                                    | HIV感染     |      | その他感染症<br>( )    |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 自己免疫疾患                             | シェーグレン症候群 |      | SLE              |      | 橋本病   |                | リウマチ            |          |  |
|                     |                                    | ぶどう膜炎     |      | その他自己免疫疾患<br>( ) |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 歩行障害を引き起こす疾患(※)                    | パーキンソン病   |      | 脳炎               |      | 頸椎症   |                | 褥瘡              |          |  |
|                     |                                    | 関節症       |      | 圧迫骨折             |      | その他骨折 |                | 骨折以外の外傷<br>( )  |          |  |
|                     | 生活習慣病                              |           | 高血圧  |                  | 糖尿病  |       | 脂質異常症          |                 | 脳梗塞 心筋梗塞 |  |
|                     | その他                                | 肝炎/肝硬変    |      | 肺疾患              |      | 消化性潰瘍 |                | その他消化器疾患<br>( ) |          |  |
|                     |                                    | うつ病       |      | 前立腺肥大症           |      | ATL   |                | その他のがん<br>( )   |          |  |
| 出産後                 |                                    | 間質性肺炎     |      | その他(がん以外)<br>( ) |      |       |                |                 |          |  |
| 既往歴                 | 発症年月                               |           |      | 病名               |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 西暦                                 | 年         | 月    |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 西暦                                 | 年         | 月    |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 西暦                                 | 年         | 月    |                  |      |       |                |                 |          |  |
|                     | 西暦                                 | 年         | 月    |                  |      |       |                |                 |          |  |

※印は、録票要項目

調査票

①

ステロイド治療内容及び評価

|                                | 治療開始前(※)                     |        | 治療開始後1ヵ月  |        | 治療開始後3ヵ月  |        | 治療開始後6ヵ月  |        | 治療開始後12ヵ月 |        | 治療開始後2年   |        | 治療開始後3年   |        | 治療開始後5年   |        | 治療開始後10年  |        | 治療中止・終了時  |        | 現在(※)     |   |   |   |   |   |
|--------------------------------|------------------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|---|---|---|---|---|
|                                | 年                            | 月      | 日         | 年      | 月         | 日      | 年         | 月      | 日         | 年      | 月         | 日      | 年         | 月      | 日         | 年      | 月         | 日      | 年         | 月      | 日         | 年 | 月 | 日 | 年 | 月 |
| 歩行障害                           | 納の運動障害重症度 ( /13)             |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | 10メートル歩行 (秒)                 |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | 不明                           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 自覚症状の改善: 有・無                   |                              |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 排尿障害                           | 0 1 2 3 4                    |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | 夜間排尿 (回)                     |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | 自覚症状の改善: 有・無                 |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 排便障害                           | 0 1 2 3 4 5                  |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 感覚障害                           | 自覚症状の改善: 有・無                 |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| ステロイド使用状況 (用量・用法)              |                              |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 増量・減量・中止理由 (増量・減量・中止を行った場合に記載) |                              |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 副作用                            |                              |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| *血液検査実施の有無                     | 有・無                          |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| *ウイルス量実施の有無                    | 有・無                          |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
| 副腎検査実施の有無及び結果                  | 有・無                          |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |
|                                | HTLV-1抗体価                    |        | HTLV-1抗体価 |        | HTLV-1抗体価 |        | HTLV-2抗体価 |        | HTLV-3抗体価 |        | HTLV-4抗体価 |        | HTLV-5抗体価 |        | HTLV-6抗体価 |        | HTLV-7抗体価 |        | HTLV-8抗体価 |        | HTLV-9抗体価 |   |   |   |   |   |
|                                | 細胞数                          |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |        | 細胞数       |   |   |   |   |   |
|                                | 総蛋白                          |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |        | 総蛋白       |   |   |   |   |   |
|                                | IgG                          |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |        | IgG       |   |   |   |   |   |
|                                | IgGindex                     |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |        | IgGindex  |   |   |   |   |   |
| ネオプテリン                         |                              | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           | ネオプテリン |           |   |   |   |   |   |
| *骨密度検査実施の有無                    | 有・無                          |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |        |           |   |   |   |   |   |

\*検査実施している場合は検査結果の写しを添付してください。

※印は、最重要項目

調査票

②

インターフェロン治療内容及び評価

|                                | 治療開始前(※)                     |   |        | 治療開始後1か月                     |   |        | 治療開始後3か月                     |   |        | 治療開始後6か月                     |   |        | 治療開始後12か月                    |   |        | 治療開始後2年                      |   |        | 治療開始後3年                      |   |        | 治療開始後5年                      |   |        | 治療開始後10年                     |   |        | 治療中止・終了時                     |   |        | 現在(※)                        |   |   |                              |   |   |   |   |
|--------------------------------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|--------|------------------------------|---|---|------------------------------|---|---|---|---|
|                                | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日      | 年                            | 月 | 日 | 年                            | 月 | 日 | 年 | 月 |
| 歩行障害                           | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |        | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |   | 納の運動障害重症度 ( /13)             |   |   |   |   |
|                                | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |        | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |   | 歩行補助具の使用状況 (杖なし・片手杖・両手杖・車椅子) |   |   |   |   |
|                                | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |        | 10メートル歩行 (秒)                 |   |   | 10メートル歩行 (秒)                 |   |   |   |   |
|                                | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |        | 不明                           |   |   | 不明                           |   |   |   |   |
| 排尿障害                           | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |        | 0 1 2 3 4                    |   |   | 0 1 2 3 4                    |   |   |   |   |
|                                | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |        | 夜間排尿 (回)                     |   |   | 夜間排尿 (回)                     |   |   |   |   |
|                                | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |   | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |   |   |   |
| 排便障害                           | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |        | 0 1 2 3 4 5                  |   |   | 0 1 2 3 4 5                  |   |   |   |   |
| 感覚障害                           | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |        | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |   | 自覚症状の改善: 有・無                 |   |   |   |   |
| インターフェロン使用状況 (用量・用法)           |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |   |                              |   |   |   |   |
| 増量・減量・中止理由 (増量・減量・中止を行った場合に記載) |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |   |                              |   |   |   |   |
| 副作用                            |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |        |                              |   |   |                              |   |   |   |   |
| *血液検査実施の有無                     | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |   | 有・無                          |   |   |   |   |
| *ウイルス量測定の実施の有無                 | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |   | 有・無                          |   |   |   |   |
| 血液検査実施の有無及び結果                  | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |   | 有・無                          |   |   |   |   |
|                                | HTLV-1抗体価                    |   |        | HTLV-1抗体価                    |   |        | HTLV-1抗体価                    |   |        | HTLV-2抗体価                    |   |        | HTLV-3抗体価                    |   |        | HTLV-4抗体価                    |   |        | HTLV-5抗体価                    |   |        | HTLV-6抗体価                    |   |        | HTLV-7抗体価                    |   |        | HTLV-8抗体価                    |   |        | HTLV-9抗体価                    |   |   |                              |   |   |   |   |
|                                | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |        | 細胞数                          |   |   |                              |   |   |   |   |
|                                | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |        | 総蛋白                          |   |   |                              |   |   |   |   |
|                                | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |        | IgG                          |   |   |                              |   |   |   |   |
|                                | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |        | IgGindex                     |   |   |                              |   |   |   |   |
| ネオプテリン                         |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   | ネオプテリン |                              |   |   |                              |   |   |   |   |
| *骨密度検査実施の有無                    | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |        | 有・無                          |   |   |                              |   |   |   |   |

\* 検査実施している場合は検査結果の写しを添付してください。

※印は、最重要項目

記載方法

③

| 治療内容及び評価(記載方法)              |  |   |                   |  |   |
|-----------------------------|--|---|-------------------|--|---|
|                             | 治療開始前・治療開始後1～12か月・治療中止・終了・現在   |   |                   |  |   |
|                             | 治療開始前:処方開始した日の日付及び状態を記載してください。<br>治療開始以降1・3・6・12か月:一番近い評価日(受診日)及びその状態を記載してください。<br>治療中止・終了:1年以内に中止・もしくは終了となった場合、その日付及びその状態を記載してください。<br>現在:1年以上で現在も治療中の場合に直近の評価日(受診日)及びその状態を記載してください。  |   |                   |  |   |
|                             | 下記のうちカルテ等に記載されている情報で評価可能な範囲で記載してください。  |   |                   |  |   |
|                             | 納の運動障害重症度  | 歩行補助具の使用状況  | 10メートル歩行          | その他  | 不明  |
| 歩行障害                        | 評価を実施している場合に、下記該当するスコアを記載<br>0:歩行、走行ともに異常を認めない<br>1:歩くスピードが遅い<br>2:歩行異常(つまづき、膝のこわばり)<br>3:かけ足不能<br>4:階段昇降に手すり必要<br>5:片手によるつたい歩き<br>6:片手によるつたい歩き不能:両手なら10m以上可<br>7:両手によるつたい歩き5m以上、10m以内可<br>8:両手によるつたい歩き5m以内可<br>9:両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可<br>10:四つばい移動不能、いざり等移動可<br>11:自力では移動不能、寝返り可<br>12:寝返り不可能<br>13:足の指も動かさない | 普段の歩行状態について<br>下記該当する状態に○<br><br>杖なし<br>片手杖<br>両手杖<br>車椅子 | 10メートル歩行に要した秒数を記載 | その他の評価方法を<br>使用している場合<br>もしくは症状についてのみ<br>カルテに記載している<br>場合にその内容を<br>記載してください。 | 評価を実施していない、<br>もしくは不明な場合には<br>この項目に<br>○をつけてください。 |
| 排尿障害                        | 0:障害なし 1:障害認めるが薬剤投与なし 2:薬剤投与 3:導尿が必要 4:不明  |   |                   |  |   |
| 排便障害                        | 0:障害なし 1:障害認めるが薬剤投与なし 2:薬剤投与 3:浣腸が必要 4:排便が必要 5:不明  |   |                   |  |   |
| 薬剤使用状況                      | ステロイド及びインターフェロンのみ使用している薬剤名及び用量用法を記載してください。<br>途中で増量・減量を行った場合については、変更日及び用量用法を記載してください。  |   |                   |  |   |
| 増量・減量理由<br>(増量・減量を行った場合に記載) | 増量・減量を行った場合に変更日及び理由を記載してください。  |   |                   |  |   |
| 副作用                         | ステロイド及びインターフェロンによる副作用と判断した場合、その副作用名を記載してください。  |   |                   |  |   |

## 【添付資料 5】

### 第 6 回 HTLV-1 対策推進協議会

「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」

日 時： 平成 26 年 3 月 13 日(木)



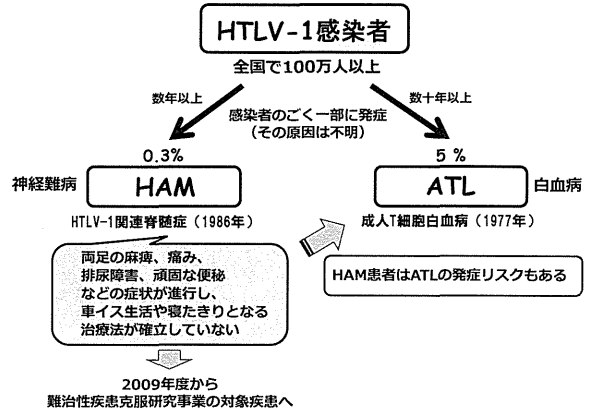
厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患実用化研究事業  
(H25-難治等(難)-一般-023)

## 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

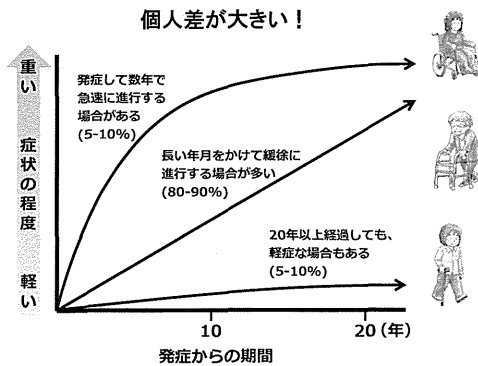
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
山野嘉久

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



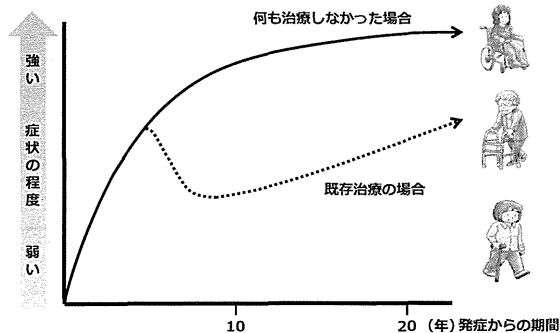
## HAMの臨床経過の特徴



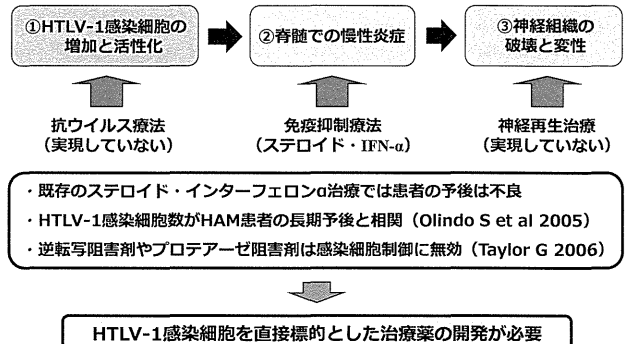
## HAMの病態に基づいた検査と治療の現状

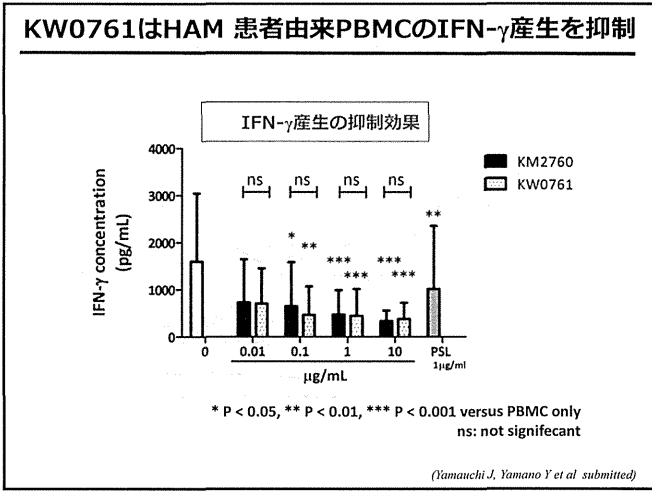
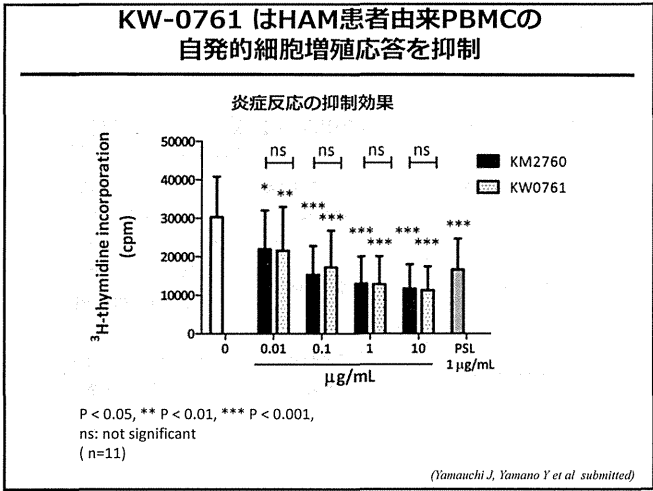
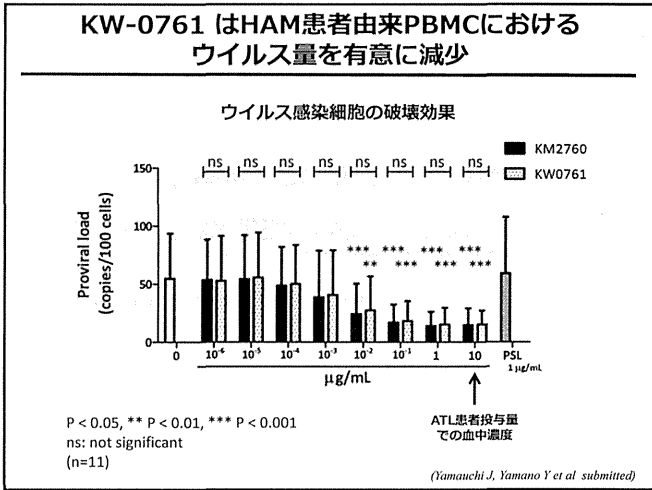
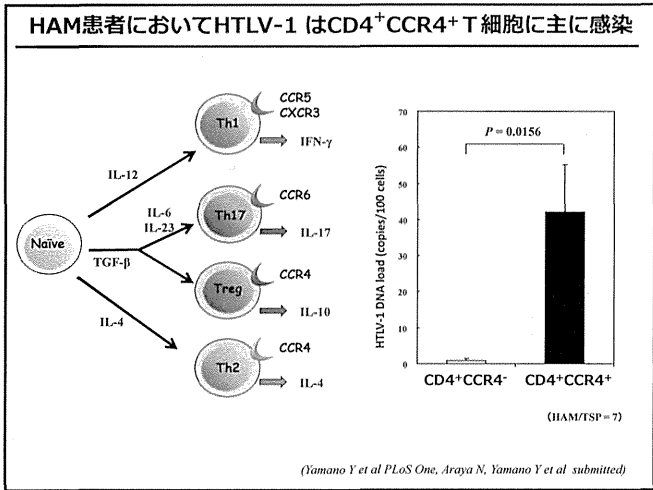
| HAMの病態          | 病態を把握する検査        | 治療方法                        |
|-----------------|------------------|-----------------------------|
| ウイルス感染細胞の増加と活性化 | ウイルス量の定量 (保険承認へ) | 抗ウイルス療法 (研究開発中)             |
| 脊髄の慢性炎症         | 髄液検査             | ステロイド・インターフェロンα<br>その他研究開発中 |
| 脊髄の組織破壊         | 臨床的評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

## HAMの既存治療薬による治療経過の現状



## HAMの病態からみた新薬開発の戦略





### 抗CCR4抗体製剤 (KW0761) の安全性に関する成績

| 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: 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

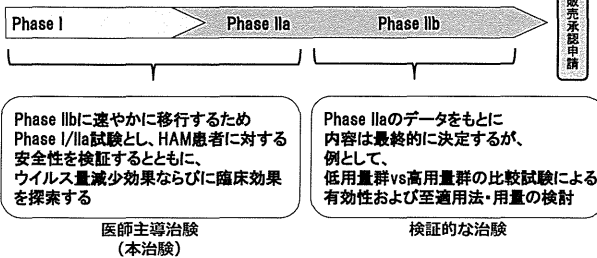
↓

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

(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)

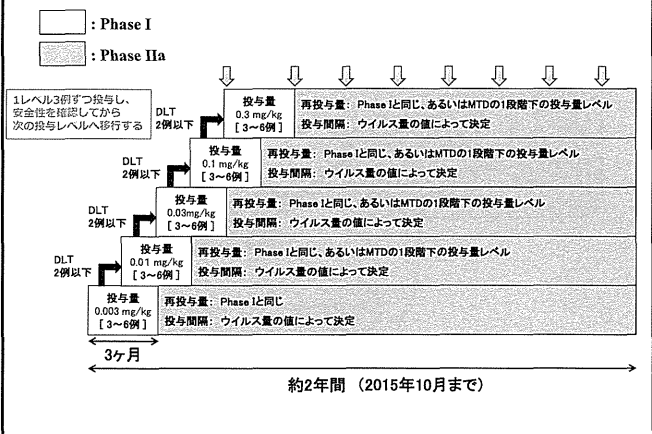
HAMは、患者数が少なく、難治性疾患であるので、  
オーファンドラッグ認定を前提に、  
出来るだけ早く患者に新薬を届けるために



## 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



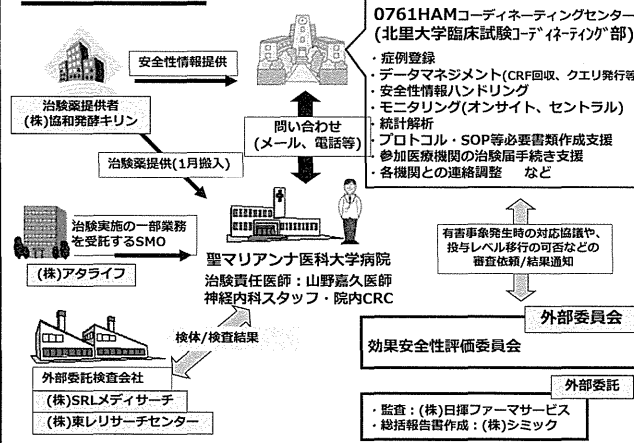
## 安全性の確保、適格基準

- 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、本剤投与後に皮膚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
- WHOの診断基準を満たすHAM患者
  - HAMを発症してから1年以上経過している患者
  - 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
    - プレドニゾン換算で10mg/day以下を3か月以上継続投与
    - 髄液のネオフテリン濃度が5pmol/ml以下への改善が得られていない
    - 登録3か月以上の期間において髄液ネオフテリン値の増減が60%の範囲内であった患者。
  - 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
  - 末梢血のHTLV-1プロウイルス定量検査可能な患者
  - 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
  - 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
  - KW-0761投与終了1週間後まで入院可能な患者
  - 主たる臓器機能が保持されている患者
  - 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

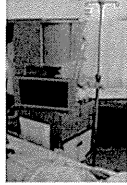
- 5) 除外基準
- 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の既往がある患者
  - 結核の既往、もしくは活動性の結核を有している患者
  - 登録日前12か月以内に心筋梗塞を発症した患者
  - 過去に抗体製剤投与によりアレルギー症状を発症した患者
  - 登録日前6か月以内に免疫抑制剤、インターフェロンの投与を受けた患者
  - 登録日前4週以内に生ワクチンまたは弱毒性ワクチン・不活化ワクチンを接種した患者
  - 重篤な合併症（心不全、肺疾患、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病等）を有する患者
  - KW-0761の投与によりその症状が悪化すると思われる疾患の患者（痔瘻、感染症、自己免疫疾患）
  - 癌の既往、合併している患者
  - ATLを合併している患者
  - 妊娠、授乳および妊娠している可能性のある患者、または妊娠希望のある患者
  - 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、ポリフェノール）の投与を受けた患者
  - 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
  - 頭椎疾患、椎間板ヘルニア、黄色靭帯骨化症などの脊髄圧迫病変を合併している患者
  - 精神障害、てんかん発作、認知症を有する患者
  - 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
  - HCV抗体が陽性またはHIV抗体が陽性の患者
  - その他治験責任医師または治験担当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

副作用・DLTの発生なく、効果安全性評価委員に諮り、投与レベル2へ移行する予定

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

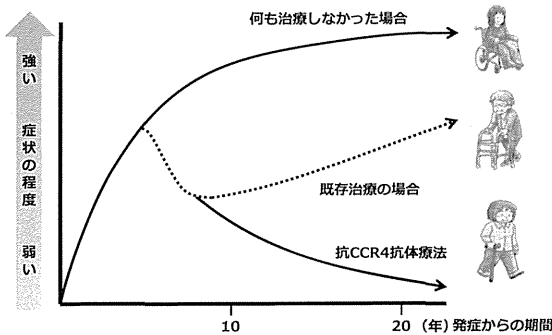


治験への患者リクルートは順調！

約400名の患者から申し込み

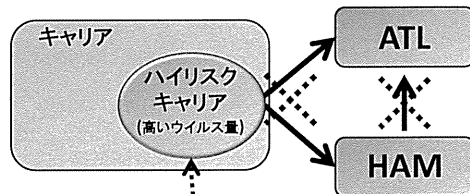
全国のHAM患者の切実な願いを反映

## 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

## 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



HAM患者において、安全性、ウイルス量減少効果が証明されれば、ウイルス量の多いハイリスクキャリアの発症予防薬としての道を開き、HTLV-1総合対策の飛躍的な推進に貢献する

## 【添付資料 6】

### 新 聞 記 事