

図 3-1 ステップの構成とステップ移行

【治験デザイン設定の根拠】

本治験ではヒトの声帯粘膜内に初めて KP-100LI を投与するため、被験者の安全性を考慮し、低用量 (1μg/片側声帯/回, 投与日の総投与量 2μg) の KP-100LI の投与を行い、低用量で安全性を確認後、中用量 (3μg/片側声帯/回, 投与日の総投与量 6μg) の KP-100LI の投与を行い、中用量で安全性を確認後、高用量 (10μg/片側声帯/回, 投与日の総投与量 20μg) の KP-100LI の投与するデザインを計画した。

各ステップにおける治験実施のスケジュールを図 3-2 に示した。KP-100LI 初回投与日を 0 週とし、スクリーニング期は投与開始前 8 週間、治療期は 3 週間とする。ただし、浮腫・発赤等の有害事象発現等により投与を延期した際は、次回来院時にスライドさせて投与を行い、治療期を延長する。投与延期は 1 回まで可能とするが、投与再開後、投与を取りやめざるを得ない有害事象が再度発現した場合は投与を延期せず、当該被験者の治験継続を中止する。ただし、同意撤回または治験薬との因果関係が否定される有害事象等による中止に至った被験者に代わり、新たに別途被験者を組み入れ可能とする。各被験者の治験期間は同意取得日から観察期 24 週目まで、ただし、投与延期が生じた場合は 28 週目までとし、中止症例については中止後観察日 (中止日 +4 週目) 又は追跡検査終了日のいずれか遅い日までとする (追跡検査については有害事象等により、必要な場合に実施する)。

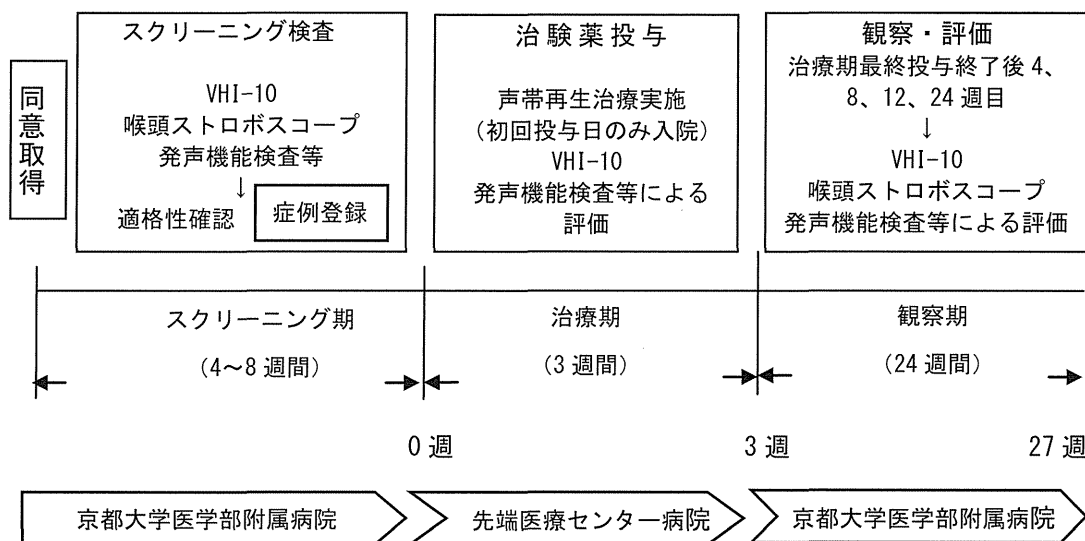


図 3-2 治験実施スケジュール

4. 対象症例

4.1 診断基準

- 1) 喉頭ストロボスコープ検査で声帯の硬化性所見及び声帯振動の減弱と声門閉鎖不全を認める。
- 2) 他の声帯病変、声帯の開閉運動障害を認めない。

<実施手順>

被験者を座位にし、舌を突出後に内視鏡を経口的に挿入し、喉頭の観察を行う。ここで声帯の運動障害や器質的疾患を除外し、声帯粘膜の癒痕による硬化所見を振動減弱、声門閉鎖不全で検出する。

4.2 適格基準

スクリーニング期において、以下の選択基準を全て満たしかつ除外基準のいずれにも該当しない患者を適格症例とする。

4.2.1 選択基準

- 1) 本治験への参加について本人から文書同意が得られた患者。
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳以下の患者。
- 3) 喉頭ストロボスコープ検査で声帯の硬化性所見及び声帯振動の減弱と声門閉鎖不全を認め、両側の声帯癒痕と診断された患者。
- 4) 喉頭内視鏡検査で他の声帯病変 (声帯ポリープ、結節、のう胞、浮腫、腫瘍性病変、白板症、肉芽腫) および声帯の開閉運動障害 (声帯麻痺) がない患者。
- 5) VHI-10 のスコアが 11 点以上の患者。
- 6) 同意取得前 6 ヶ月以内に喉頭形成術、コラーゲンや脂肪の声帯注入術、癒痕除去術、筋膜移植術、ステロイド投与、ヒアルロン酸投与が行われていない患者。

【選択基準設定の根拠】

- 1) GCP 省令を遵守して文書同意とした。
- 2) 被験者本人から本治験への参加意思を確認できる同意取得時の年齢として 20 歳以上とし、高齢者の組入れについては倫理的・医学的配慮から 65 歳以下とした。
- 3) 声帯癒痕萎縮の診断をする際に一般的に用いられる手法として、喉頭ストロボスコープを用いた検査で診断することとした。声帯癒痕の診断は喉頭ストロボスコープ検査でなされ、熟練した耳鼻咽喉科医師（特に音声外科医師）にはこれで診断が可能である。
- 4) 声帯癒痕以外の疾患を鑑別するために喉頭内視鏡検査で他の病変の有無を診断することとした。
- 5) VHI-10 のスコアが 11 点以上は異常であり、治療の必要な患者を選択するため。
- 6) 既存治療による影響を除くため。

4.2.2 除外基準

以下の 1)~8)のいずれかの項目に該当する患者は対象から除外する。

- 1) 熱傷、火傷などによる気道損傷を有する患者。
- 2) 悪性腫瘍の既往または合併している患者。
- 3) キシロカイン等の局所麻酔薬に対してアレルギーの既往を有する患者。
- 4) 薬物・アルコール依存症を合併している患者。
- 5) 重篤な合併症を有する患者（重篤は薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（参考資料 1）を参考とする）。
- 6) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応が陽性の患者。
- 7) 妊娠中あるいはその疑い、授乳中、本治験中に妊娠を希望する女性、または治験期間中に避妊することを守れない患者。
- 8) 同意取得前 3 ヶ月以内に他の治験または臨床試験に参加していた患者。
- 9) その他、治験責任医師又は分担医師が不相当と判断した患者。

【除外基準設定の根拠】

- 1) 対象とする疾患以外の患者を除外するため。
- 2) HGF は細胞増殖を促進させるため、悪性腫瘍を有している患者に対して悪化させる恐れがあるため。
- 3) 局所麻酔薬に対する被験者の安全性を確保するため。
- 4)、5)、6)、8)、9) は治験において、医学的、倫理的に一般的な事項であるため。
- 7) KP-100LI は妊婦および胎児に対する安全性が確立していないため。

5. 治験薬

5.1 治験薬 (KP-100LI)

1) 被験薬

治験薬識別記号：KP-100LI

一般名/化学名：5-残基欠損型ヒト肝細胞増殖因子 (dHGF) , 遺伝子組換え型

含量および剤型：1 バイアル中に 2.5mg の dHGF を含有する凍結乾燥製剤

貯法：冷蔵 (2~8℃) で保存

入手先：クリングルファーマ株式会社

2) 希釈用製剤

一般名/化学名：KP-100LI 用希釈液

含量および剤型：KP-100LI と同一の添加物を含有するが、dHGF を含有しない凍結乾燥製剤

貯法：冷蔵 (2~8℃) で保存

入手先：クリングルファーマ株式会社

5.2 包装及び表示

包装：小箱 1 箱に 10 バイアルを収めている。

ラベル表示：

治験薬の情報は以下の事項を含む。尚、有効期限は外装の箱に記載する。

- ・ 治験用である旨
- ・ 自ら治験を実施する者の氏名および職名ならびに住所
- ・ 治験薬提供者の名称ならびに住所
- ・ 治験薬識別記号
- ・ Lot.NO.
- ・ 保管条件

5.3 調製

治験薬 1 バイアルを注射用蒸留水 2.5mL にて溶解し、1mg/mL の溶液に調製する。また、KP-100LI と同一の添加物を含有する希釈液 1 バイアルを注射用蒸留水 2.5mL にて溶解し、希釈液として使用する。次に希釈液を用いて 1mg/mL の調製溶液を 100 倍希釈することにより 10µg/mL 投与液、33 倍希釈することにより 30µg/mL 投与液、10 倍希釈することにより 100µg/mL 投与液に調製する。調製時に用いる器具はポリプロピレン製のものを使用することとする。詳細については「治験薬の調製および保管・管理に関する手順書」を参照

5.4 治験薬の用法・用量・投与期間

表 5-1 に各ステップにおける治験薬の用法・用量・投与期間を示した。なお、投与が予定されている規定日において、浮腫・発赤等の有害事象により、やむを得ず投与を延期する場合は、次回来院時にスライドさせて投与を行い、治療期を延長する (例：投与開始 2 週目に 3 回目の投与

のために来院したが、浮腫や発赤により投与を延期した場合、3週目に3回目の投与、4週目に4回目の投与となり、治療期は1週間の延長のため4週間となる)。

表5-1 ステップごとの治療期における用法・用量

投与群・時期 (いずれも両側の声帯に投与)	治療期における投与回数・週目 上段はKP-100LIの各声帯当たりの1回の投与量 下段は被験者当たりの投与日における1回の総投与量			
	1回目(初回)投与	2回目投与	3回目投与	4回目(最終)投与
	0週目	1週目	2週目	3週目
ステップⅠ 調製済 KP-100LI 溶液 10 μ g/mL 0.1mL/声帯	1 μ g/声帯 2 μ g/被験者	1 μ g/声帯 2 μ g/被験者	1 μ g/声帯 2 μ g/被験者	1 μ g/声帯 2 μ g/被験者
ステップⅡ 調製済 KP-100LI 溶液 30 μ g/mL 0.1mL/声帯	3 μ g/声帯 6 μ g/被験者	3 μ g/声帯 6 μ g/被験者	3 μ g/声帯 6 μ g/被験者	3 μ g/声帯 6 μ g/被験者
ステップⅢ 調製済 KP-100LI 溶液 100 μ g/mL 0.1mL/声帯	10 μ g/声帯 20 μ g/被験者	10 μ g/声帯 20 μ g/被験者	10 μ g/声帯 20 μ g/被験者	10 μ g/声帯 20 μ g/被験者

【用法・用量及び投与回数の設定の根拠】

用量設定の根拠：イヌを用いた薬理試験において全長型HGFとdHGFの声帯癒痕に対する治療効果を比較した。HGF (0.5 μ g/0.5 mL/片側声帯) 治療群では全長型HGFおよびdHGFのいずれにおいても、コントロール群と比較して、発声閾値声門下圧 (PTP) の有意な低下が認められた (癒痕の影響が减弱されたことを意味する)。これにともない、声帯振動振幅 (NMWA)、声門閉鎖 (NGG) とともに改善が認められた。(文献 20)。

ヒトの喉頭の容積がイヌに比べ約2倍、ラットに比べ約100倍であることを考慮すると、dHGFのヒトの有効用量は1声帯当たり1 μ g/片側声帯 (イヌの声帯再生効果が得られた2倍量) ~10 μ g/片側声帯 (ラットの声帯再生効果が得られた100倍量) と考えられる。本疾患において、ヒトにおけるdHGFの局所投与が初めてであることから、安全性に十分配慮して、推定される有効用量の中間用量として3 μ g/片側声帯を検討用量として追加し、1 μ g/片側声帯から開始し、3 μ g/片側声帯、10 μ g/片側声帯に順次漸増することとした。

また、本投与量は、投与経路は異なるものの、米国における慢性腎不全、国内における筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を対象とした治験の投与量と比較して、十分に低く、安全性の担保が可能な用量である。

用法及び投与回数設定根拠：イヌの薬理試験において0.5 μ gを一声帯に隔週2回投与し有効性が認められた (文献 17)。また、ラットにおいては100ngを3回から6回投与をおこない、HGFの声帯再生効果を確認した (文献 22-23)。投与間隔を1週間とし、回数は、十分な効果が得られることを期待し4回とした。また、声帯萎縮患者10例を対象とした臨床研究において、組織再生作用等を有する生理活性物質bFGF (フィブラスト®スプレー) を10 μ g/片側声帯の用量で1週毎投与した結果、投与回数1回が2例、2回が4例、3回が2例、4回が1例、7回が1例の内訳で改善効果が得られ、10例中9例が4回の反復投与で十分な効果が得られた (文献 21)。今回の治験においても4回まで反復投与を行えば、効果が期待できると推定される。

以上より、本治験薬は1週間毎に4回の反復投与が適切と判断した。

5.5 保管・管理

治験責任医師は実施医療機関の長に指名された治験薬管理者（以下、治験薬管理者）に治験薬提供者[クリングルファーマ（株）]から提供を受けた治験薬を交付する。治験薬管理者は「治験薬の調製および保管・管理に関する手順書」に従い、適切に保管・管理する。

6. 併用治療

同意取得前6ヵ月以内に行った除外基準に該当しない声帯癒痕に対する前治療については、治療内容、治療開始日（薬剤の場合は投与開始日）、治療終了日（薬剤の場合は投与終了日）、薬剤の場合は可能な限り1日量を確認する。同意取得時から本治験の終了日までに併用した全ての薬剤については、薬剤名、1日量、用法、投与経路、投与開始日、投与終了日、使用目的を確認する。薬剤以外の治療については治療内容、治療開始日、治療終了日を確認する。同意取得時から本治験の終了日までに併用した薬剤以外の治療についてはその治療内容と開始日、終了日、使用目的を記載する。

6.1 併用禁止薬・併用禁止療法

6.1.1 併用禁止薬

ステロイドおよびヒアルロン酸の声帯への投与を同意取得から観察24週間までの期間中は禁止する。

6.1.2 併用禁止療法

喉頭形成術、喉頭へのコラーゲン注入、脂肪注入術、癒痕除去手術、筋膜移植術を治験期間中は全て禁止する。

6.2 併用可能薬・併用可能療法

合併症等に対する併用薬・併用療法が必要な場合、可能な限り治験期間は用法・用量を一定にして使用する。KP-100LI投与後の抗菌薬、鎮痛剤の投与において特に制限はない。

7. 説明と同意

7.1 同意文書及び説明文書の作成

治験責任医師は、説明文書・同意書（様式）を作成する。また、作成した説明文書・同意書（様式）は治験開始前に治験審査委員会に提出しその承認を得る。

説明文書には少なくとも「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）」及び関連する通知等に従い、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令のガイダンス」（平成24年薬食審査発1228第7号）を参考として、必要な事項を記載しなければならない。

7.2 再同意の取得および説明文書・同意書（様式）の改訂

治験開始後に治験責任医師が被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られ、当該情報に基づき説明文書・同意書の改訂が必要と判断した場合には、治験責任医師又は分担医師は当該情報を直ちに被験者に伝え、被験者が治験に継続して参加するか否かについての意思を確認し、診療録に記録する。治験責任医師は当該情報に基づき説明文書・同意書を改訂し、改訂した説明文書・同意書を治験審査委員会に提出する。治験責任医師又は分担医師は治験審査委員会の承認を得た後、再度被験者に説明し文書による同意を得る。

7.3 文書同意の取得時期と方法

治験責任医師又は分担医師は、患者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。

説明をおこなった治験責任医師、分担医師又は治験協力者は、患者の説明文書の内容を十分理解した上で、同意書に日付を記入し、記名・捺印又は署名する。なお、治験責任医師又は分担医師は、記名・捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本は診療録とともに当該実施医療機関で保存する。

7.4 同意の撤回

治験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、同意撤回があった旨を診療録に記録する。

8.2 治験の実施手順・実施項目

8.2.1 スクリーニング期 (Visit S1, S2)

スクリーニング期は同意取得から投与開始時までの期間と定義し、同意取得後 5 週間以内に登録する。

【実施施設】

京都大学医学部附属病院

【実施手順】

文書同意の得られた被験者に対し、治験責任医師又は分担医師は適格性判定に必要な検査・観察を実施する。スクリーニング結果に基づいた適格性判定の情報を EDC の「症例登録ページ」に入力する。スクリーニング期間は原則 8 週間とし、-8 週、-4 週の 2 点の喉頭ストロボスコープ検査、発声機能検査、VHI-10 を実施することを必須とし、その他の検査・観察項目等については、スクリーニング期間中に 1 回実施する。なお、同意取得前 5 週以内に実施した喉頭ストロボスコープ検査、発声機能検査、VHI-10 のうち使用可能な診療時の検査データ等がある場合には、被験者の了承のうえ使用することで、スクリーニング期間を 4 週間として構わないものとする。

【実施項目】

1) 被験者背景の確認

- ・基本事項：性別、生年月日、文書同意取得日
- ・疾患情報：声帯癬痕の診断日、原因となった疾患名、声帯癬痕に対する前治療歴の有無（有の場合、その治療内容、治療開始日、治療終了日、1 日量（薬剤治療の場合））
- ・合併症：疾患名
- ・既往歴：疾患名
- ・併用薬・併用療法の確認
- ・その他：薬剤アレルギー歴の有無（有の場合、薬剤名）

2) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)

3) 臨床検査

- ・血液学的検査:白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性化プロトロンビン時間(APTT)
- ・生化学検査:AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg
- ・尿検査:定性:糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
pH、比重

4) 感染症検査:HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応

5) 抗 HGF 抗体検査

6) 喉頭ストロボスコープ検査:NMWA、喉頭部観察所見(有の場合は有害事象として取り扱う。以

降の観察所見においても同様に取り扱う。)

- 7) 発声機能検査:音響分析(jitter)、MPT、GRBAS
- 8) VHI-10
- 9) 有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置

8.2.2 症例登録

①治験責任医師は「被験者スクリーニング名簿兼登録名簿」を作成する。②治験責任医師又は分担医師、治験協力者は文書同意の得られた被験者に対し、「氏名」、「カルテ番号」、「同意取得日」及び「被験者識別コード」を「被験者スクリーニング名簿兼登録名簿」に記載する。

症例登録は（公財）先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）内に設置されたデータセンターにおける中央登録制とする。なお、ステップ I に登録後、KP-100LI を投与された症例をステップ II、III に再登録することは不可能とする。また、同様にステップ II に登録後、KP-100LI を投与された症例をステップ III に再登録することも不可能とする。症例登録は以下の手順で行う。

- 1) 治験責任医師又は分担医師は、e-clinical Base Website URL にアクセスし、Website 上で適格性判定に必要な情報を入力する。
- 2) 適格性判定で適格と判定された場合は、本治験に組入れる。
- 3) 治験責任医師又は分担医師は「被験者スクリーニング名簿兼登録名簿」に登録番号を記載し、患者の取り違いがないようにするとともに、治験責任医師もしくはそれに代わる者が適切に保管・管理する。

8.2.3 治療期

治療期は、初回投与開始から最終投与後の検査終了までの期間と定義する。

本治験の対象患者は両側声帯病変であり、KP-100LI を 1 週間間隔で計 4 回左右両側声帯に投与を行い、計 4 回の来院が必要となる。

[投与延期基準]

KP-100LI 投与後、投与部位に重度の浮腫・発赤等の発現により、安全性上投与が不適切と治験責任医師又は分担医師が判断した場合、次回の投与については症状の程度および経過等を勘案し、投与を延期する（投与延期は 1 回のみ可能とする）。

投与延期については治験責任医師又は分担医師が被験者のリスクベネフィットの観点から、延期することで投与再開の可能性が高く、本治験を継続することが有益と考えられる場合に限る。

[投与再開基準]

有害事象の回復など治験責任医師が投与再開を妥当だと判断する場合には投与を再開する。投与再開が妥当と判断できない場合、当該被験者を中止とする。なお、投与再開した場合、治験実施計画書で規定された投与回数に従い、治療期を 1 週間順延する。

8.2.3.1 治療期 0 週 (KP-100LI 投与開始日 : Visit 1)

KP-100LI の初回投与は登録後 4 週間以内に実施する。

【実施施設】

先端医療センター病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、喉頭ファイバースコープ検査を実施する。
- 2) 4%キシロカイン噴霧による咽頭喉頭の表面麻酔を行い、咽頭反射が起こらないことを確認する。
- 3) 喉頭ファイバースコープのモニター下に喉頭注射針を用いて KP-100LI を左右両側の声帯粘膜内に局所投与する。注入部位（針を刺す部位）については、瘢痕の中心部一か所とする。[声帯粘膜は結合組織からなり、一か所から注入した薬液はび慢性に粘膜内にひろがるので、分割して打つ必要はなく、また分割注射による粘膜損傷が問題となる可能性があるため。]
- 4) 投与日は入院とし、翌日まで入院管理下で経過観察を行う。翌日、呼吸障害のリスク等が懸念されるような自他覚所見がない場合、退院するよう指示する。なお、処置後、被験者に当日は発声の完全禁止の旨を指導する。

【実施項目】

〈投与前〉

- 1) 同意取得時～投与前までの有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 2) 併用薬・併用療法の確認
- 3) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 4) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見

〈投与後〉

- 5) KP-100LI 投与量
- 6) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見(投与後 1-2 時間の間で実施する)
- 7) 投与後の有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置

8.2.3.2 治療期 1 週± 2 日 (Visit 2)

【実施施設】

先端医療センター病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、喉頭ファイバースコープ検査を実施する。
- 2) 4%キシロカイン噴霧による咽頭喉頭の表面麻酔を行い、咽頭反射が起こらないことを確認する。

- 3) 喉頭ファイバースコープのモニター下に喉頭注射針を用いて KP-100LI を左右両側の声帯粘膜内に局所投与する。注入部位（針を刺す部位）については、瘢痕の中心部一か所とする。
- 4) 当日は投与終了後 6 時間後まで、経過観察を行い、呼吸障害のリスク等が懸念されるような自他覚所見がないことを確認し、4%キシロカインの表面麻酔の影響が消失してから、帰宅するよう指示する。処置後、被験者に当日は発声の完全禁止の旨を指導する。

【実施項目】

〈投与前〉

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認
- 2) 前回来院日～今回の投与前までの有害事象の確認: 事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 併用薬・併用療法の確認
- 4) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 5) 喉頭ファイバースコープ検査: 喉頭部観察所見
- 6) 発声機能検査: MPT, GRBAS
- 7) VHI-10

〈投与後〉

- 8) KP-100LI 投与量
- 9) 喉頭ファイバースコープ検査: 喉頭部観察所見 (投与後 1-2 時間の間で実施する)
- 10) 投与後の有害事象の確認: 事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置

8.2.3.3 治療期 2 週± 2 日 (Visit 3)

【実施施設】

先端医療センター病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、臨床検査、喉頭ファイバースコープ検査を実施する。
- 2) 4%キシロカイン噴霧による咽頭喉頭の表面麻酔を行い、咽頭反射が起こらないことを確認する。
- 3) 喉頭ファイバースコープのモニター下に喉頭注射針を用いて KP-100LI を左右両側の声帯粘膜内に局所投与する。注入部位（針を刺す部位）については、瘢痕の中心部一か所とする。
- 4) 当日は投与終了後 6 時間後まで、経過観察を行い、呼吸障害のリスク等が懸念されるような自他覚所見がないことを確認し、4%キシロカインの表面麻酔の影響が消失してから、帰宅するよう指示する。処置後、被験者に当日は発声の完全禁止の旨を指導する。

【実施項目】**〈投与前〉**

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認
- 2) 前回来院日～今回の投与前までの有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 併用薬・併用療法の確認
- 4) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 5) 臨床検査
 - ・血液学的検査:白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数
 - ・生化学検査:AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg
 - ・尿検査:定性:糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
pH、比重
- 6) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見
- 7) 発声機能検査:MPT、GRBAS
- 8) VHI-10

〈投与後〉

- 9) KP-100LI 投与量
- 10) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見(投与後 1 時間-2 時間の間で実施する)
- 11) 投与後の有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置

8.2.3.4 治療期 3 週± 2 日 (KP-100LI最終投与日, 観察期 0 週 : Visit 4)**【実施施設】**

先端医療センター病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、喉頭ファイバースコープ検査を実施する。
- 2) 4%キシロカイン噴霧による咽頭喉頭の表面麻酔を行い、咽頭反射が起こらないことを確認する。
- 3) 喉頭ファイバースコープのモニター下に喉頭注射針を用いて KP-100LI を左右両側の声帯粘膜内に局所投与する。注入部位(針を刺す部位)については、瘢痕の中心部一か所とする。
- 4) 当日は投与終了後 6 時間後まで、経過観察を行い、呼吸障害のリスク等が懸念されるような自他覚所見がないことを確認し、4%キシロカインの表面麻酔の影響が消失してから、帰宅するよう指示する。処置後、被験者に当日は発声の完全禁止の旨を指導する。

【実施項目】**〈投与前〉**

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認
- 2) 前回来院日～今回の投与前までの有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 併用薬・併用療法の確認
- 4) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 5) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見
- 6) 発声機能検査:MPT、GRBAS
- 7) VHI-10

〈投与後〉

- 8) KP-100LI 投与量
- 9) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見(投与後 1-2 時間の間で実施する)
- 10) 投与後の有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置

8.2.3.5 治療期中の投与延期日 (Visit N)

【実施施設】

先端医療センター病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、臨床検査、喉頭ファイバースコープ検査を実施する。

【実施項目】

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認
- 2) 前回来院日～今回の投与前までの有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 投与延期の理由<有害事象、確実な投与が困難と判断された場合、被験者都合>
- 4) 併用薬・併用療法の確認
- 5) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 6) 臨床検査
 - ・血液学的検査:白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数
 - ・生化学検査:AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg
 - ・尿検査:定性:糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
- 7) 喉頭ファイバースコープ検査:喉頭部観察所見

8.2.3.6 治療期中の中止日

【実施施設】

先端医療センター病院（京都大学医学部附属病院）

* 治療期中に中止となった場合、中止日の検査・観察は京都大学医学部附属病院にて実施することも可能。

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、臨床検査を実施する。
- 2) 喉頭ファイバースコープ検査を実施する。

【実施項目】

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認
- 2) 前回来院日～今回来院日の有害事象の確認：事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 中止の場合その理由＜同意撤回、有害事象、治験開始後に不適格と判明、その他、治験責任医師又は分担医師が治験の中止を判断した場合＞
- 4) 併用薬・併用療法の確認
- 5) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 6) 臨床検査
 - ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数
 - ・生化学検査：AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg
 - ・尿検査：定性：糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
pH、比重

8.2.4 観察期

KP-100LI 最終投与終了後 4、8、12、24 週目又は中止時に来院し、検査・観察を実施する。

8.2.4.1 観察期 4 週±1 週 (Visit 5)、8 週±1 週 (Visit 6)、12 週±1 週 (Visit 7)、24 週±2 週又は観察期中の中止日 (Visit 8)

【実施施設】

京都大学医学部附属病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、臨床検査、発声機能検査、VHI-10 調査を実施する。
- 2) 喉頭ストロボスコープ検査を実施する。

【実施項目】

- 1) 前回来院投与後当日の発声禁止の遵守状況の確認(観察期 4 週のみ実施)
- 2) 前回来院日～今回来院日の有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 3) 中止の場合その理由<同意撤回、有害事象、治験開始後に不適格と判明、その他、治験責任医師又は分担医師が治験の中止を判断した場合>
- 4) 併用薬・併用療法の確認
- 5) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 6) 臨床検査
 - ・血液学的検査:白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数
 - ・生化学検査:AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg
 - ・尿検査:定性:糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
pH、比重
- 7) 抗 HGF 抗体検査 (観察期 4 週のみ実施)
- 8) 発声機能検査:MPT、GRBAS、jitter
- 9) 喉頭ストロボスコープ検査:NMWA、喉頭部観察所見
- 10) VHI-10 調査

8.2.5 中止後観察日 (中止日+4 週目)

中止後の健在の確認のため、中止日+4 週目に来院し、検査・観察を実施する。

8.2.5.1 中止後観察日±1 週**【実施施設】**

京都大学医学部附属病院

【実施手順】

- 1) 外来診察において、生理学的検査、臨床検査を実施する。
- 2) 喉頭ファイバースコープ検査を実施する。

【実施項目】

- 1) 中止日～今回来院日までの有害事象の確認:事象名、発現日、重症度、重篤度、因果関係、転帰、転帰日、処置
- 2) 併用薬・併用療法の確認
- 3) 生理学的検査(血圧、脈拍、体温)
- 4) 臨床検査
 - ・血液学的検査:白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数
 - ・生化学検査:AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、アルブ

ミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、アミラーゼ、CPK(CK)、Na、K、Cl、Mg

・尿検査: 定性: 糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン
pH、比重

- 5) 喉頭ファイバースコープ検査: 喉頭部観察所見
- 6) 発声機能検査: MPT、GRBAS、jitter
- 7) 喉頭ストロボスコープ検査: NMWA、喉頭部観察所見
- 8) VHI-10 調査

8.3 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

8.3.1 喉頭ストロボスコープ検査

声帯振動の振動振幅 (NMWA) を計測する。左右各々の声帯について、異なる 2 名の測定者により計測を行い、2 名の計測により得られた平均値をデータとして採用する。

*NMWA 計測方法 (図 8-1 参照)

(A) 声門閉鎖期、(B) 声門最大開大期において声門正中から声帯粘膜遊離縁までの距離 (d1, d2) を計測し、声帯長 (L) で正規化。

$$\text{NMWA} = (d2-d1) / L$$

基準値はない。

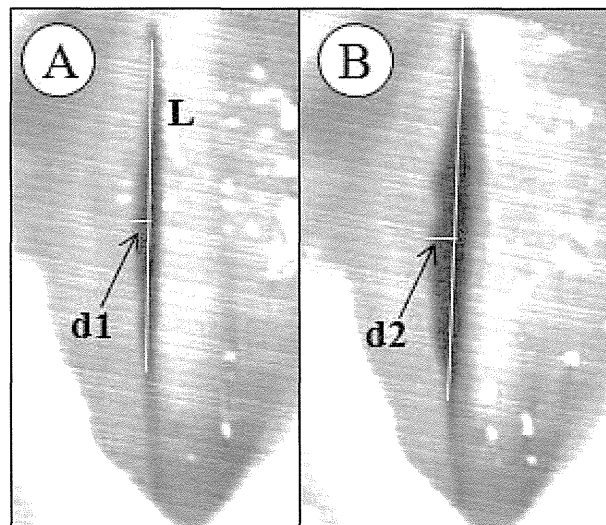


図 8-1 喉頭ストロボスコープ画像

8.3.2 発声機能検査

発声機能検査として下記の項目を計測する。

- 1) 最長発声持続時間 (MPT): 被験者に最大呼気をさせた後、自然な話しぐらゐで最も楽な高さ、大きさに母音を発生し、その持続時間を計測する。3 回計測して最長のものとする。一般的に持続時間は長いほど音声機能は良好とされる。正常値は 10 秒以上。

- 2) GRBAS 尺度：音声（嘔声）の聴覚的印象評価で、0-3 の 4 段階（0：正常、1：軽度、2：中程度、3：高度）で音声異常度を測定する。母音を自然な高さ、自然な大ききさで、被験者に持続発声してもらい、測定者はこれを聴取して、その嘔声度を主観的に評価する。G:Grade（総合）、R:Rough（粗造性；ガラガラ声）、B:Breathy（気息性；息漏れ、かすれ声）、A:Asthenic（無力性；弱々しい声）、S:Strained（努力性；無理した声、途切れ声）。
- 3) Jitter：声の音響分析の値で、声帯振動における基本周期の変動（ゆらぎ）の尺度で変動率によって示される。音声障害が強いほど変動率が大きくなる。正常値は 1.04 以下。

8.3.3 VHI-10 調査

VHI-10:ボイスハンディキャップインデックス。別紙 2 に示した被験者へのアンケート形式の調査。被験者自身の声に対する満足度の評価点数。正常値は 11 点未満。

8.4 有効性評価項目の第三者評価

8.4.1 NMWA/GRBAS測定評価者

治験責任医師は NMWA/GRBAS 評価者を治験協力者として指名する。NMWA/GRBAS 評価者は本評価以外については治験に関与しないことを誓約する。NMWA/GRBAS 評価者は十分にトレーニングを受けた医師又は聴覚言語士とし、事前にバリデーションテストを実施して、その評価結果が 80%以上の一致を満たす者とする。NMWA および GRBAS の評価に際しては、治験責任医師又は分担医師より、喉頭ストロボスコープおよび被験者による持続発声時のビデオを受領し評価を行う。なお、評価の際は治験責任医師および分担医師から独立した第三者評価を実施する。

9. 有害事象に関する定義、調査及び対応

9.1 定義

9.1.1 有害事象

有害事象とは、治験開始後に生じた全ての好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

9.1.2 臨床検査値異常の扱い

1) 臨床検査値における正常・異常

実施医療機関の施設基準値をもとに、基準値の範囲内の値を正常、その他範囲を外れる値を異常とする。

2) 臨床検査値における異常変動

治験責任医師又は分担医師は、臨床検査値異常変動については異常変動の確認基準（別紙 1：日本化学療法学会・異常変動の基準参照）に照らし合わせ、治験責任医師または分担医師が医学的に問題ありと考える臨床検査値の変動を異常変動とし、有害事象として取り扱い、診断名を症例報告書に記載する。異常変動がみられた場合には、原則として検査値が KP-100LI 投与開始前の状態、または医学的に問題ない程度に回復するまで追跡調査する。ただし、治験責任医師又は分担医師が治験薬の影響が消失し、被験者の安全性が十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

9.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち表 9-1 に合致するものをいう。

表 9-1 重篤な有害事象の基準

①死亡
②死亡につながるおそれのあるもの
③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
④障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
⑤障害につながるおそれのあるもの
⑥その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
⑦後世代における先天性の疾病又は異常

9.2 有害事象の評価と報告

発現した有害事象については、その事象名、発現日、重症度、重篤度、転帰、転帰日、治験薬との因果関係、処置を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

9.2.1 有害事象の評価項目

- 1) 重症度 : 有害事象の重症度は①から③の基準を参考に評価する。
 - ①軽 度 : 医学的に判断し、被験者の通常の活動に支障をきたさない程度で、処置を必要とせずに継続できる
 - ②中等度 : 医学的に判断し、被験者の通常の活動に支障をきたさず程度で、処置が必要であるが、治験の継続が可能である
 - ③重 度 : 医学的に判断し、被験者の通常の活動を完全に妨げる程度、又は臨床上重大な影響が認められる程度
- 2) 重篤度 : ①非重篤 ②重篤
- 3) 転 帰 : ①回復 ②軽快（回復途上） ③未回復 ④回復したが後遺症あり ⑤死亡

9.2.2 有害事象に対する治験薬との因果関係の判定基準

治験薬との因果関係は被験者の状態、併用薬、治験薬と発現の時間的關係等を考慮し、表 9-2 を参考に判定する。治験薬との因果関係が 1.に該当するものを因果関係が否定できない有害事象（副作用）とし、2.に該当するものを因果関係が否定できる有害事象として扱う。2.に該当する有害事象については、その判定理由を症例報告書に記載する。

表 9-2 有害事象に対する治験薬との因果関係判定基準

1. 関連あり	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過で発現しており、発現時の疾病、他の併用薬もしくは環境因子等に起因しているとは推測し難いもの
2. 関連なし	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、有害事象の発現時期と治験薬投与に時間的な相関関係が明らかでないか、治験薬以外の要因によることが特定される場合

9.2.3 有害事象発現後の処置

1) 治験薬投与に対する処置

治験薬と投与開始後の有害事象発現後の治験薬に対する処置を選択し、症例報告書に記載する。

- ①変更なし ②投与中止 ③投与延期 ④不明
⑤非該当（被験者が死亡、有害事象が起こる前に投与終了）

2) 有害事象に対する処置

発現した有害事象に対して実施した治療（薬物治療または薬物治療以外の処置）の有無、治療内容を症例報告書に記載する。

9.3 有害事象への対応

9.3.1 有害事象発現時の対応

有害事象が認められた場合、治験責任医師又は分担医師は、有害事象に対する適切な処置を行い、治験薬との因果関係の有無に係わらず、改善又は安定するまで（臨床検査値については、施設基準内又は治験薬投与直前の値程度に復するまで）可能な限り観察を継続する。ただし、治験責任医師又は分担医師が治験薬の影響が消失し、被験者の安全性が十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。また、発現した全ての有害事象について、調査項目を症例報告書へ記載する。

治験薬との関連性が否定できない重度の有害事象が発現した場合、治験責任医師又は分担医師は治験調整事務局又はデータモニタリング委員に速やかに報告を行う。治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象が同一ステップにおいて、累積 2 例認められた場合は治験責任医師又は分担医師は新たな症例登録を停止する。データモニタリング委員会は当該治