

治験実施計画書

声帯瘢痕患者に対する KP-100LI の 声帯内投与に関する第 I/II 相試験-医師主導治験-

自ら治験を実施する者

治験責任医師：平野 滋

国立大学法人京都大学医学部附属病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 兼

公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院

診療部 再生治療ユニット 耳鼻いんこう科 声帯再生担当部長

治験調整医師：川本 篤彦

公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院

診療部 再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長

秘密保持に関する供述：

本治験実施計画書に含まれる情報は本治験関係者に限定して提供される機密情報であり、本治験に参加いただく医療機関の関係者、治験薬提供者に限定して提供されます。被験者に説明する場合を除き、第三者に開示することはできません。また、本治験で得られた結果の一部または全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、事前に治験責任医師ならびに治験薬提供者の承認が必要となります。

略語一覧

ALP	Alkaline Phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
ALT	Alanine Aminotransferase(アラニンアミノトランスフェラーゼ) = GPT(グルタミン酸・ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ)
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time(活性化部分トロンボプラスチン時間)
AST	Aspartate Aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) = GOT(グルタミン酸・オキサロ酢酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	Blood Urea Nitrogen(尿素窒素)
CPK (CK)	Creatinine phosphokinase (クレアチンフォスフォキナーゼ)
CRP	C-reactive Protein(C 反応性蛋白)
EDC	Electronic Data Capture (電子データ収集システム)
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor (塩基性線維芽細胞増殖因子)
GRBAS 尺度	Grade Rough Breathy Asthenic Strained (聴覚印象をスコア化した尺度)
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase (ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ)
Hb	Hemoglobin(ヘモグロビン)
HBs	Hepatitis B surface antigen (B型肝炎ウイルス抗原)
HCV	Hepatitis C Virus (C型肝炎ウイルス)
HGF	Heptocyte Growth Factor (肝細胞増殖因子)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス)
Ht	Hematocrit(ヘマトクリット)
LDH	Lactate Dehydrogenase(乳酸脱水素酵素)
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities Terminology (医薬品規制用語集)
MPT	Maximun Phonation Time (最長発声持続時間)
NMWA	Normalized Mucosal Wave Amplitude (声帯振動の振幅)
PT	Prothrombin Time (プロトロンビン時間)
SAE	Serious Adverse Event (重篤な有害事象)
VHI-10	Voice Handicap Index-10 (音声ハンディキャップ指数)

目次

1. 目的	1
2. 背景と根拠	1
3. 治験計画	2
3.1 治験のデザイン	2
3.2 治験実施のスケジュール	2
4. 対象症例	4
4.1 診断基準	4
4.2 適格基準	4
5. 治験薬	6
5.1 治験薬 (KP-100LI)	6
5.2 包装及び表示	6
5.3 調製	6
5.4 治験薬の用法・用量・投与期間	6
5.5 保管・管理	8
6. 併用治療	8
6.1 併用禁止薬・併用禁止療法	8
6.2 併用可能薬・併用可能療法	8
7. 説明と同意	8
7.1 同意文書及び説明文書の作成	8
7.2 再同意の取得および説明文書・同意書 (様式) の改訂	9
7.3 文書同意の取得時期と方法	9
7.4 同意の撤回	9
8. 検査・観察スケジュール及び治験の実施手順・実施項目	10
8.1 検査・観察スケジュール	10
8.2 治験の実施手順・実施項目	11
8.3 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義	19
8.4 有効性評価項目の第三者評価	20
9. 有害事象に関する定義、調査及び対応	20
9.1 定義	20
9.2 有害事象の評価と報告	21
9.3 有害事象への対応	22
10. 個々の被験者の中止	25
11. 治験の終了または中止	25

11.1 治験の終了	25
11.2 治験の中止	26
12. 治療実施計画書の遵守、逸脱または変更ならびに改訂	26
12.1 治験実施計画書の遵守	26
12.2 治験実施計画書の逸脱又は変更	27
12.3 治験実施計画書の改訂	27
13. 統計学的考察	27
13.1 目標症例数の設定根拠	27
13.2 主要評価項目と副次的評価項目	27
13.3 解析対象集団	28
13.4 解析項目・方法	28
14. 症例報告書	29
14.1 症例報告書の作成	29
14.2 症例報告書作成上の注意	29
15. 原資料	30
15.1 原資料の特定	30
15.2 原資料などの直接閲覧及びモニタリング	30
16. 治験の品質管理及び品質保証	30
16.1 症例報告書記載データの品質管理及び品質保証	30
16.2 治験全体の品質管理および品質保証	31
17. 記録の保存	31
17.1 実施医療機関	31
17.2 治験審査委員会	31
17.3 治験責任医師	32
18. 倫理的配慮	32
18.1 人権の保護および遵守すべき諸規則	32
18.2 治験審査委員会	32
18.3 個人情報の保護	32
19. 治験の費用負担及び補償	33
19.1 利益相反及び資金源	33
19.2 治験に関する費用	33
19.3 健康被害に対する補償	33
20. 試験の登録、成果の帰属と公表	33
20.1 臨床試験登録	33
20.2 成果の帰属と結果の公表に関する取り決め	34
21. 目標登録症例数と治験実施予定期間	34
21.1 目標登録症例数	34

21.2 治験実施予定期間	34
22. 治験実施体制	34
22.1 実施医療機関・実施医療機関の連携体制・治験薬提供者	34
22.2 治験実施体制.....	35
23. 文献	35

付録一覧

別冊 治験実施体制

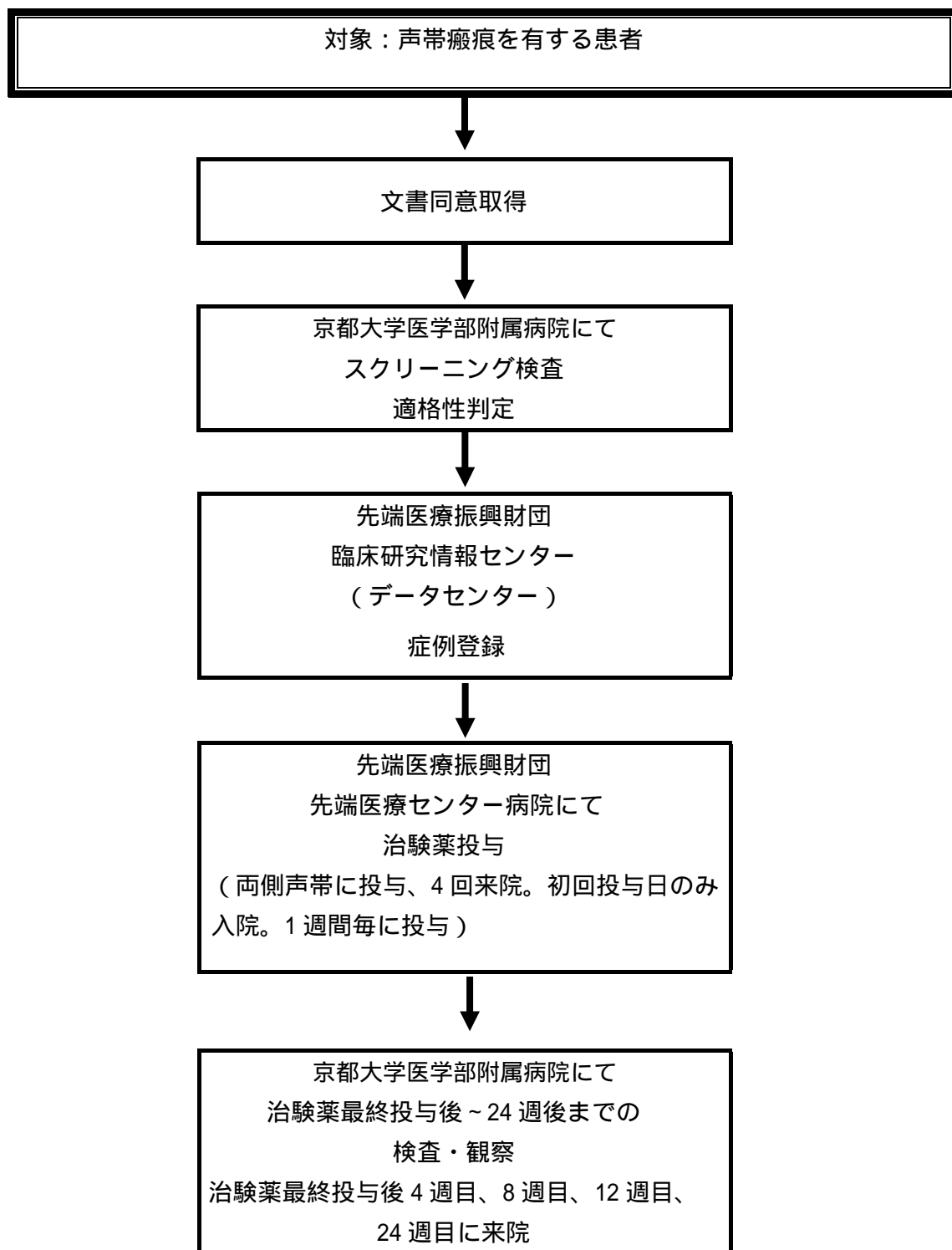
別紙 1 異常変動確認基準

別紙 2 VHI-10 記録用紙

参考資料 1 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」

概要

【シエマ】



【臨床試験の目的】

声帯癒痕(溝症を含む)を有する患者を対象として、KP-100LI (dHGF；ヒト 5 残基欠損型肝細胞増殖因子 KP-100 の局所投与製剤) の声帯粘膜内投与による声帯再生治療に関する安全性を確認するとともに、有効性評価指標および評価時期を探索する。

【対象】

選択基準：下記の基準を全て満たした患者を対象とする。

- (1) 本治験への参加について本人から文書同意が得られている患者。
- (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) スクリーニング期間の VHI-10 スコアがいずれも 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。

除外基準：下記の基準に一つでも当てはまる患者は対象としない。

- (1) 熱傷、火傷などによる気道損傷を有する患者。
- (2) 悪性腫瘍の既往又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研究に参加していた患者。
- (9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者。

【症例数と期間】

目標症例数：18 例各ステップ 6 例（有効性解析対象例数として）

ステップ：1µg/片側声帯/回（投与日の総投与量 2µg）

ステップ：3µg/片側声帯/回（投与日の総投与量 6µg）

ステップ：10µg/片側声帯/回（投与日の総投与量 20µg）

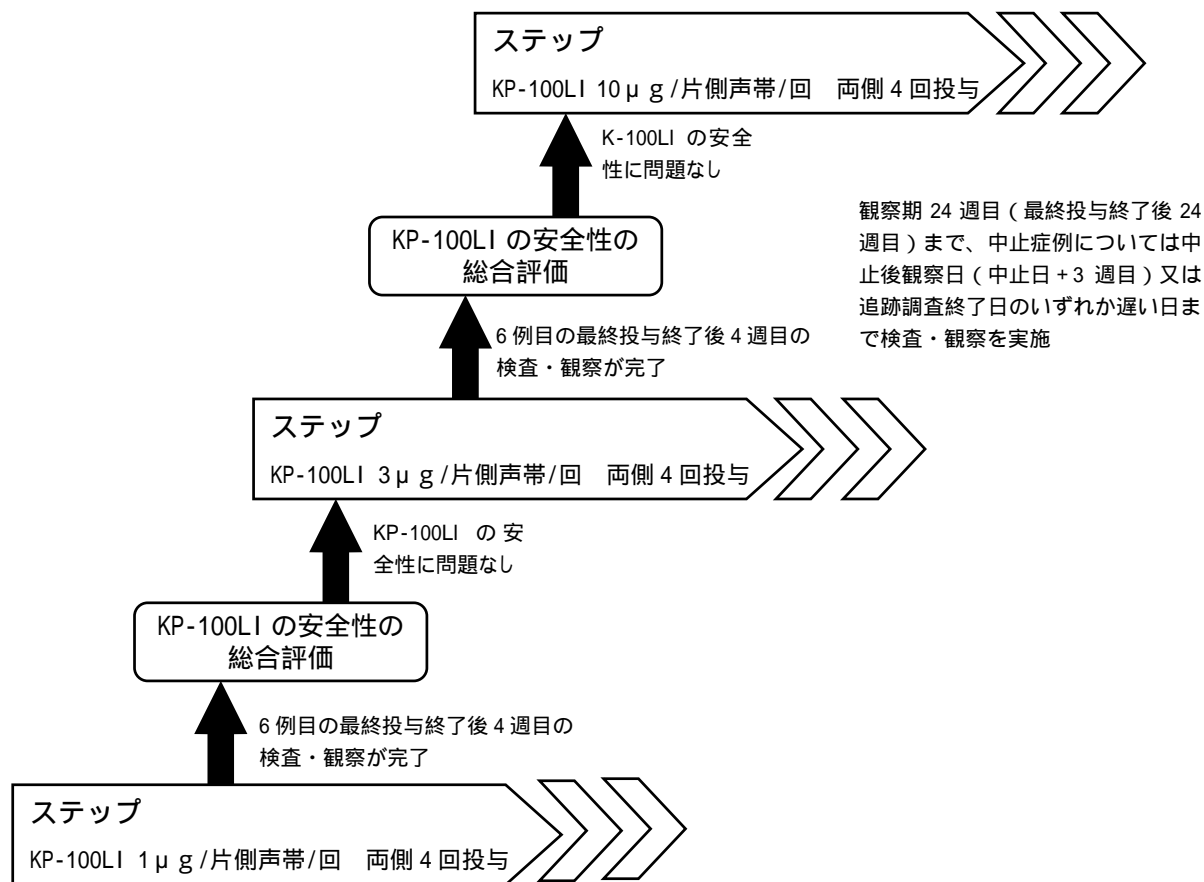
治験実施期間：2014 年 8 月～2016 年 8 月

症例登録期間：2014 年 8 月～2015 年 12 月

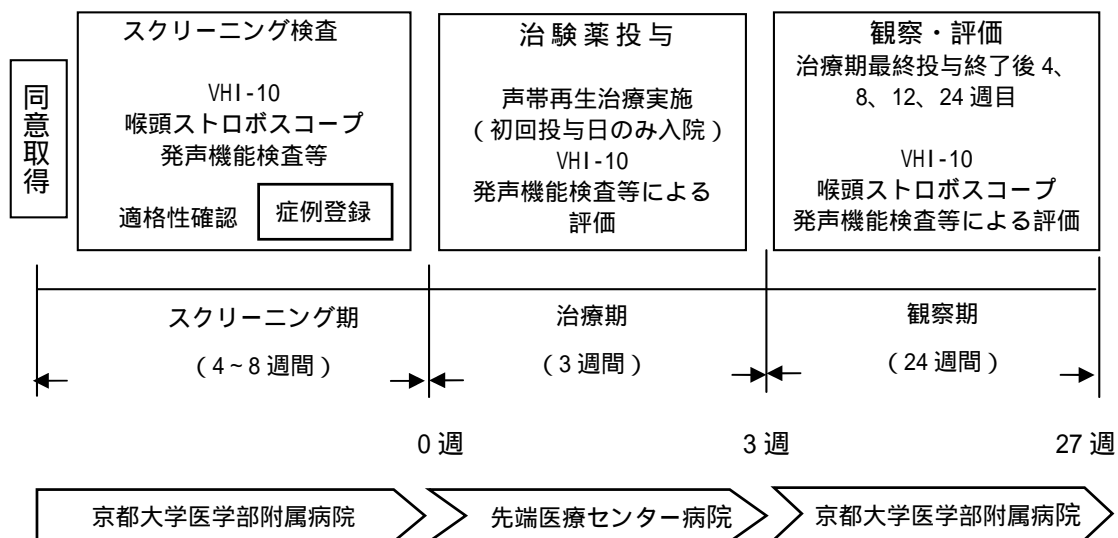
症例ごとの実施期間：同意取得日から観察終了日（治療期終了後 24 週目まで）

【臨床試験のデザイン】

試験デザイン：反復投与、オープン、多施設共同、用量漸増
ステップの構成と移行：



治験実施スケジュール：



【各ステップにおける治験薬の用法・用量】

- (1) 4%キシロカイン噴霧により咽頭・喉頭の表面麻酔を行う。
- (2) 経鼻喉頭内視鏡のモニター下に喉頭注射針を用いて KP-100LI を各声帯粘膜内に局所投与する[ステップ 1 : 1 μ g/片側声帯/回 (投与日の総投与量 2 μ g)、ステップ 2 : 3 μ g/片側声帯/回 (投与日の総投与量 6 μ g)、ステップ 3 : 10 μ g/片側声帯/回 (投与日の総投与量 20 μ g)]。
- (3) 各声帯につき 1 週間間隔で計 4 回投与する。

【治験薬】

治験薬 (KP-100LI)

1 バイアル中に dHGF 2.5mg を含有する凍結乾燥製剤。投与時は溶解し、調製を行う。

【評価項目】

1) 主要評価項目

・KP-100LI 投与に対する安全性 (有害事象、臨床検査値、生理学的検査)

2) 副次的評価項目

・治療期終了後 24 週目における VHI-10 スコアの治療期開始前 (スクリーニング期 S2) からの 5 点以上の改善

・治療期開始前 (スクリーニング期 S2) から治療期終了後 4 週目、8 週目、12 週目、24 週目までの VHI-10、MPT、NMWA、GRBAS、jitter の推移

1. 目的

声帯癬痕(溝症を含む)を有する患者を対象として、KP-100LI (dHGF ; ヒト 5 残基欠損型肝細胞増殖因子 KP-100 の局所投与製剤) の声帯粘膜内投与による声帯再生治療に関する安全性を確認するとともに有効性評価指標および評価時期を探索する。

2. 背景と根拠

声帯は長さ 15-20mm 程度の一対の粘膜で、この粘膜が振動することにより声が生じられる。声帯粘膜は他の部位には認められない特徴的な層構造を呈し、3 層からなる粘膜固有層を有する。うち、浅層はヒアルロン酸や間質性蛋白からなり、声帯振動のおこる最も重要な部分である。中間層・深層にはそれぞれエラスチン、コラーゲンといった線維成分が密で、声帯靭帯を形成する。この層構造が理想的な声帯振動の維持に必要不可欠である。

声帯の癬痕(溝を含む)は外傷や炎症、声帯の手術後などにおこり、声帯粘膜固有層の層構造が破綻し、声帯の物性が硬く変化し、深刻な音声障害をきたす。職業的音声使用者や喉頭癌に対するレーザー手術後に発生しやすいが、声帯ポリプなどの声帯良性病変の術後にも発生することがある(文献 1-3)。声帯癬痕は声帯の粘膜固有層にコラーゲン線維が密に蓄積し、粘弾性を損なった状態をいう。溝症は声帯粘膜に溝ができるもので、見た目からの病名であるが、実態は、溝の部分で密なコラーゲン線維が増勢し粘弾性を損なうもので、癬痕の一部として位置づけられる。

いったん声帯が硬く変質するとこれを元に戻すことは不可能であり、現時点で確立された治療法は存在しない。音声外科的治療として喉頭形成術、コラーゲンや脂肪の声帯注入術、癬痕除去術などが試みられてきたが、声帯を再生するものでなく効果は極めて限られていた(文献 1-5)。最近、筋膜移植が有効との報告があるが、コンセンサスは得られておらず普及していない(文献 6)。

本疾患の患者数の推計は困難であり、正確な患者数は把握されていない。京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科において 2006 年から 2011 年における声帯癬痕と診断された新規患者数は 38 例(うち溝症 16 例)で、年間平均 7-8 例であった。声帯溝症については、平成 21 年厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)「声帯溝症の診断治療の確立と、標準化に向けたガイドラインの作成に関する研究」(研究代表者:角田晃一)を利用した疫学調査がなされ、中学・高校時代における患者推計が年間 250-1000 名程度であった。これが 60 歳代まで持ち越されるとした場合、6 倍の 1500-6000 人程度の患者が推定される。従って、癬痕患者を溝症の患者数の 2 倍と仮定した場合、国内における全癬痕患者数およそ 3000-12000 人程度の患者数と推定され、本疾患は希少疾病に該当する。

本疾患による音声障害は著明で、失職や社会からの隔絶など QOL の著しい低下をきたすものであり、革新的治療の開発が急務と考えられる。

我々のこれまでの研究において、以下のことが明らかとなっている。まず、声帯癬痕の組織変化を動物およびヒトにおいて検討した結果(文献 7-11)、声帯癬痕の粘膜固有層では多くの場合コラーゲンの過剰蓄積、ヒアルロン酸・エラスチンの減少・消失などが観察された。声帯癬痕の再生を行う場合、これら細胞外マトリックスの回復を行う必要がある。声帯粘膜内において細胞外マトリックスの産生・調節は主に粘膜固有層内にある線維芽細胞によってなされている。上記の声帯癬痕の組織変化

の結果を踏まえると、まず線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑え、ヒアルロン酸を増加させることが重要と考えられた。HGF は強力な抗線維化作用を有することが知られており、in vitro の実験において、声帯由来の線維芽細胞からのヒアルロン酸産生を促進すると同時にコラーゲン産生を抑制した（文献 12-15）。当該結果を基に、in vivo（ウサギ、イヌ）の実験を実施し、声帯癒痕に HGF を局所注射することで組織学的、機能的に声帯の再生が認められるとことを確認した。（文献 16-19）。

今回、国内において声帯再生の適応に帯する KP-100LI の製造販売承認取得を目指し、本治験薬の安全性を確認するとともに、有効性の評価指標および評価時期を探索する目的で本治験を計画した。

KP-100 LI の有効成分である dHGF は、遺伝子組換え技術により産生する 5-アミノ酸欠損型ヒト HGF(dHGF)であり、クリングルファーマ（株）より提供される。dHGF は、投与経路によって異なる製剤が使用されており、米国において慢性腎不全（静脈内注射用製剤 KP-100）国内においては筋萎縮性側索硬化症（ALS）（脊髄腔内注射用製剤 KP-100IT）を対象とした治験が実施終了又は実施中であり、ヒトでの安全性データが集積しつつある。また、脊髄損傷急性期（脊髄腔内注射用製剤 KP-100IT）を対象として治験が計画されている。

3. 治験計画

3.1 治験のデザイン

反復投与、オープン、多施設共同、用量漸増

3.2 治験実施のスケジュール

本治験はステップ 1、2 および 3 と異なる投与量の 3 期の試験により構成されている。図 3-1 にステップの構成とステップ移行について示した。ステップ 1 においては、6 名の被験者に対して、1 μ g/片側声帯/回の用量を両側の声帯粘膜内に反復投与（2 μ g を週 1 回、計 4 回）する。治験責任医師はステップ 1 の 6 例目の観察期 4 週目（最終投与終了後 4 週目）の検査・観察が完了次第、速やかに、当時点までに収集されたデータより、ステップ 1 における KP-100LI の安全性を総合的に評価し、安全性に問題がないことを確認した上で、ステップ 2 の同意取得を開始できる（ステップ移行）。ステップ 2 においては、ステップ 1 と異なる 6 名の被験者に対して、3 μ g/片側声帯/回の用量を両側の声帯粘膜内に反復投与（6 μ g を週 1 回、計 4 回）する。治験責任医師はステップ 2 の 6 例目の観察期 4 週目（最終投与終了後 4 週目）の検査・観察が完了次第、速やかに、当時点までに収集されたデータより、ステップ 2 における KP-100LI の安全性を総合的に評価し、安全性に問題がないことを確認した上で、ステップ 3 の同意取得を開始できる（ステップ移行）。ただし、いずれのステップ移行においても、KP-100LI との因果関係が否定できない重度な有害事象または重篤な有害事象が各ステップにおいて 2 例以上発生した場合、データモニタリング委員会を開催し、その審議結果によりステップ移行を決定する。

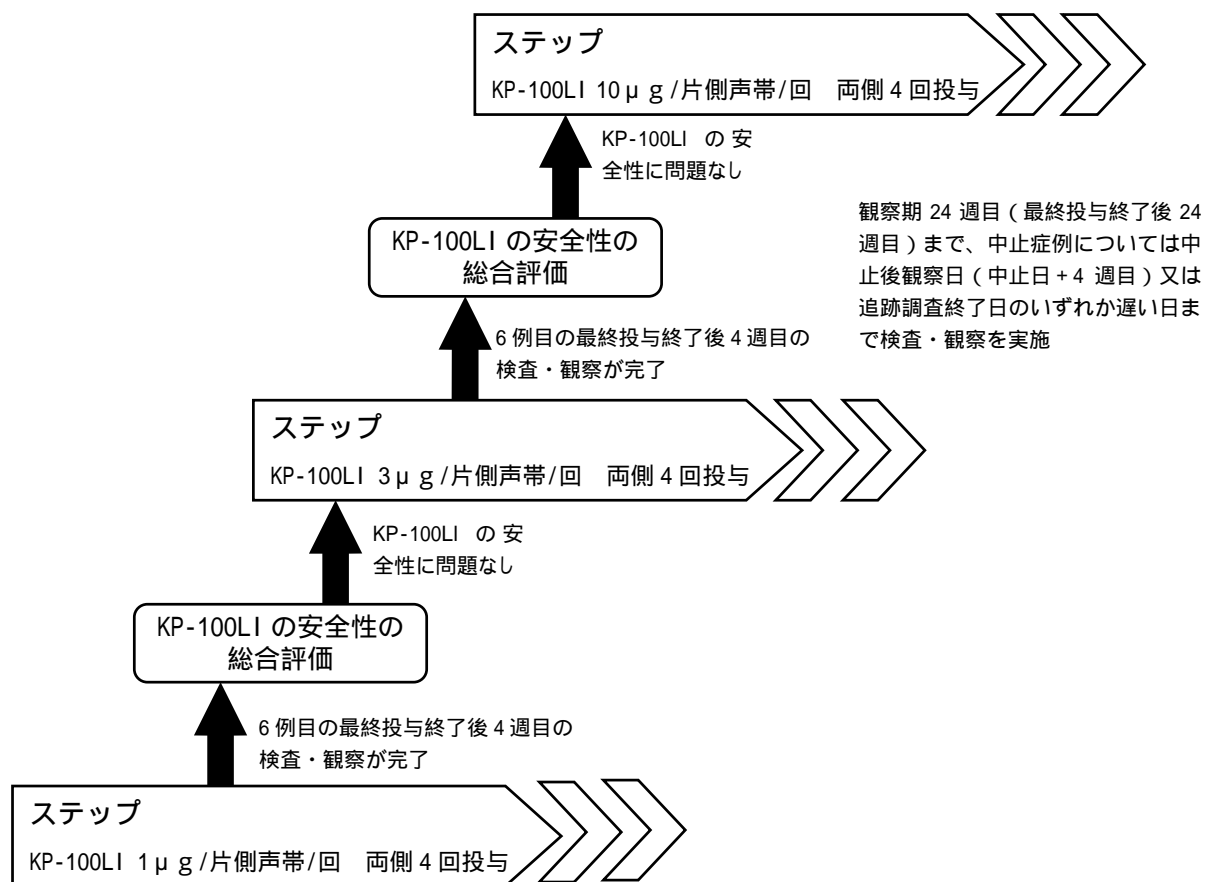


図 3-1 ステップの構成とステップ移行

【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に、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)。

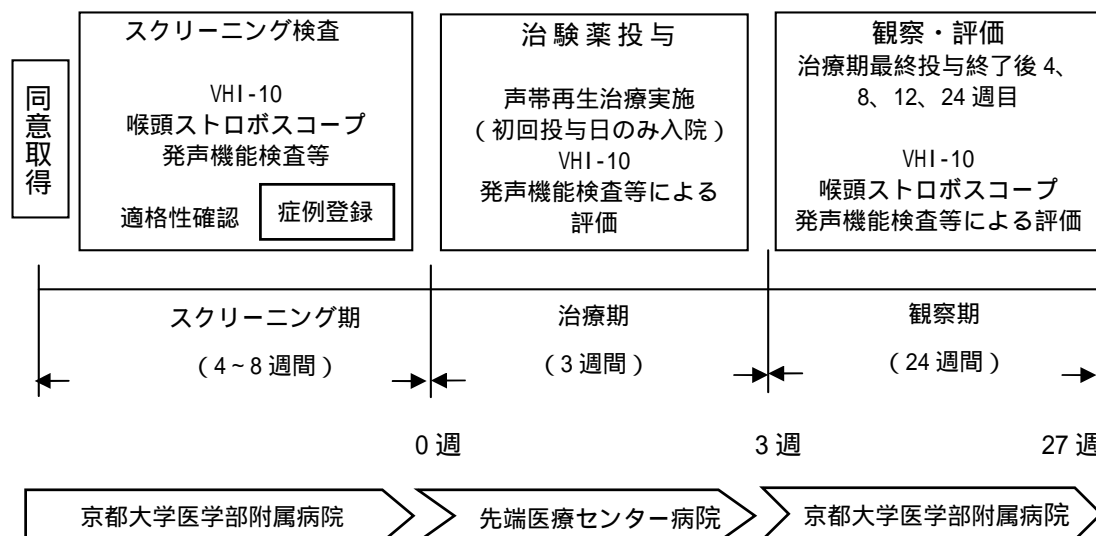


図 3-2 治験実施スケジュール

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) スクリーニング期間の VHI-10 のスコアがいずれも 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) 声帯癬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。声帯癬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) 声帯癬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：ヒト 5-残基欠損型肝細胞増殖因子 (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 10 μ g/mL 投与液、33 倍希釈することより 30 μ g/mL 投与液、10 倍希釈することにより 100 μ g/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 調製済 KP-100LI 溶液 10 µg/mL 0.1mL/声帯	1 µg/声帯 2 µg/被験者	1 µg/声帯 2 µg/被験者	1 µg/声帯 2 µg/被験者	1 µg/声帯 2 µg/被験者
ステップ 調製済 KP-100LI 溶液 30 µg/mL 0.1mL/声帯	3 µg/声帯 6 µg/被験者	3 µg/声帯 6 µg/被験者	3 µg/声帯 6 µg/被験者	3 µg/声帯 6 µg/被験者
ステップ 調製済 KP-100LI 溶液 100 µg/mL 0.1mL/声帯	10 µg/声帯 20 µg/被験者	10 µg/声帯 20 µg/被験者	10 µg/声帯 20 µg/被験者	10 µg/声帯 20 µg/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 µg/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 1µg/片側声帯 (イヌの声帯再生効果が得られた 2 倍量) ~ 10µg/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 µg/片側声帯を検討用量として追加し、1µg/片側声帯から開始し、3µg/片側声帯、10µg/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。

用法及び投与回数の設定根拠：イヌの薬理試験において 0.5µg 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 10µg/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 ヶ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期 24 週目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 : - 8 週 ± 1 週, S2 : - 4 週 ± 1 週)

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、投与開始までに症例登録する。

【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 - 8 週の実施時期の許容範囲内にある場合には、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とその分類(外傷、炎症、先天性、その他)、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)
- ・生化学的検査：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
- 7) 発声機能検査:音響分析(jitter)、MPT、GRBAS
- 8) VHI-10 調査
- 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

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。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 に登録後、KP-100LI を投与された症例をステップ 、 に再登録することは不可能とする。また、同様にステップ に登録後、KP-100LI を投与された症例をステップ 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、登録症例として本治験に組入れる。
- 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 1 週間延期する（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 の初回投与は症例登録後に実施する。

【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まん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覚所見がない場合、退院可能とする。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 (血压、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、癬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、帰宅可能とする。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

<投与後>

- 6) KP-100LI 投与量
- 7) 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)
- 8) 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、癬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、帰宅可能とする。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
 - ・生化学的検査: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
<投与後>
 - 7) KP-100LI 投与量
 - 8) 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)
 - 9) 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、帰宅可能とする。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
<投与後>
- 6) KP-100LI 投与量
- 7) 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)
- 8) 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
 - ・生化学的検査: 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) 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
 - ・生化学的検査: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

- ・生化学的検査：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
 - ・生化学的検査：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。

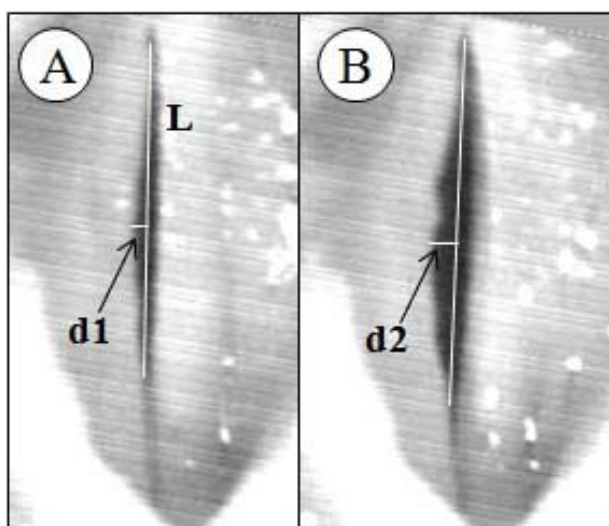


図 8-1 喉頭ストロボスコープ画像

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、自然な話声くらいで最も楽な高さ、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 (嚙声) 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、自然な大きさに、被験者に持続発声してもらい、測定者はこれを聴取して、その嚙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 (氣息性; 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言語聴覚士とし、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。評価者は測定評価結果をデータセンターに送付し、EDC へのデータ入力を伴わない。測定評価から評価結果の送付などの方法等については別途定める NMWA/GRBAS 測定評価のマニュアルに従って実施する。

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、同意取得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

測定施設の基準値をもとに、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

死亡
死亡につながるおそれのあるもの
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
障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
障害につながるおそれのあるもの
その他、～ に準じて重篤であるもの
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 から の基準を参考に評価する。
 - 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
 - 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す程度で、処置が必要であるが、治験の継続が可能である
 - 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 : 非重篤 重篤
- 3) 転 帰 : 回復 軽快（回復途上） 未回復 回復したが後遺症あり
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。

変更なし 投与中止 投与延期 不明

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験の継続について審議する。治験責任医師又は分担医師は当該委員会の審議結果に従う。

9.3.2 重篤な有害事象発生時の対応

1) 被験者に対する処置

治験責任医師又は分担医師は、被験者の治験参加中及びその後を通じ、治験に関連した臨床上の問題となる重篤な有害事象に対して、十分な医療措置を行う。また、重篤な有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全確保に留意し、必要

に応じ専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。

2) 報告手順

治験責任医師又は分担医師は、一次報告（知り得てから 24 時間以内：遅くとも 1 労働日以内）、二次報告（7 日以内）詳細調査報告、最終報告を各実施医療機関の長に行う。

なお、最終報告についてはデータモニタリング委員にも報告する。

治験責任医師は報告された上記の重篤な有害事象が以下に示した要件を満たした場合には、以下の期間内に規制当局に報告すると同時に治験薬提供者にも報告する。

規制当局に報告対象となる重篤な有害事象については、データモニタリング委員においても検討し、その後の対応策を決定する。なお、対応策の検討について治験責任医師又はデータモニタリング委員が審議する必要があると判断した場合は、データモニタリング委員会を開催する。治験薬との関連性が否定できない死亡又は死亡につながるおそれのある事象が累積 2 例認められた場合は、治験責任医師又は分担医師は一旦症例登録を中断する。データモニタリング委員会は当該治験の継続について審議する。治験責任医師又は分担医師は当該委員会の審議結果に従う。

治験責任医師又は分担医師は、「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、適切に報告を行う（図 9-1 重篤な有害事象発現時の報告・対応フローチャート参照）。

【規制当局への緊急報告が必要となる要件および報告期限】

重篤な有害事象発現症例のうち、KP-100LI との因果関係が否定できないもので、以下の 1) -3) に該当するものが緊急報告の対象となる。治験責任医師はその重篤な有害事象を知り得た日から、その内容に応じて以下の期限内に報告する。

- 1) 予測できない重篤な有害事象のうち、「死亡」および「死亡につながるおそれのある症例」は 7 日以内
- 2) 予測できない重篤な有害事象のうち、上記(1)以外は 15 日以内。
- 3) 予測される重篤な有害事象のうち、「死亡」および「死亡につながるおそれのある症例」は 15 日以内

手順の詳細は、「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従うものとする。

【緊急時の連絡先】

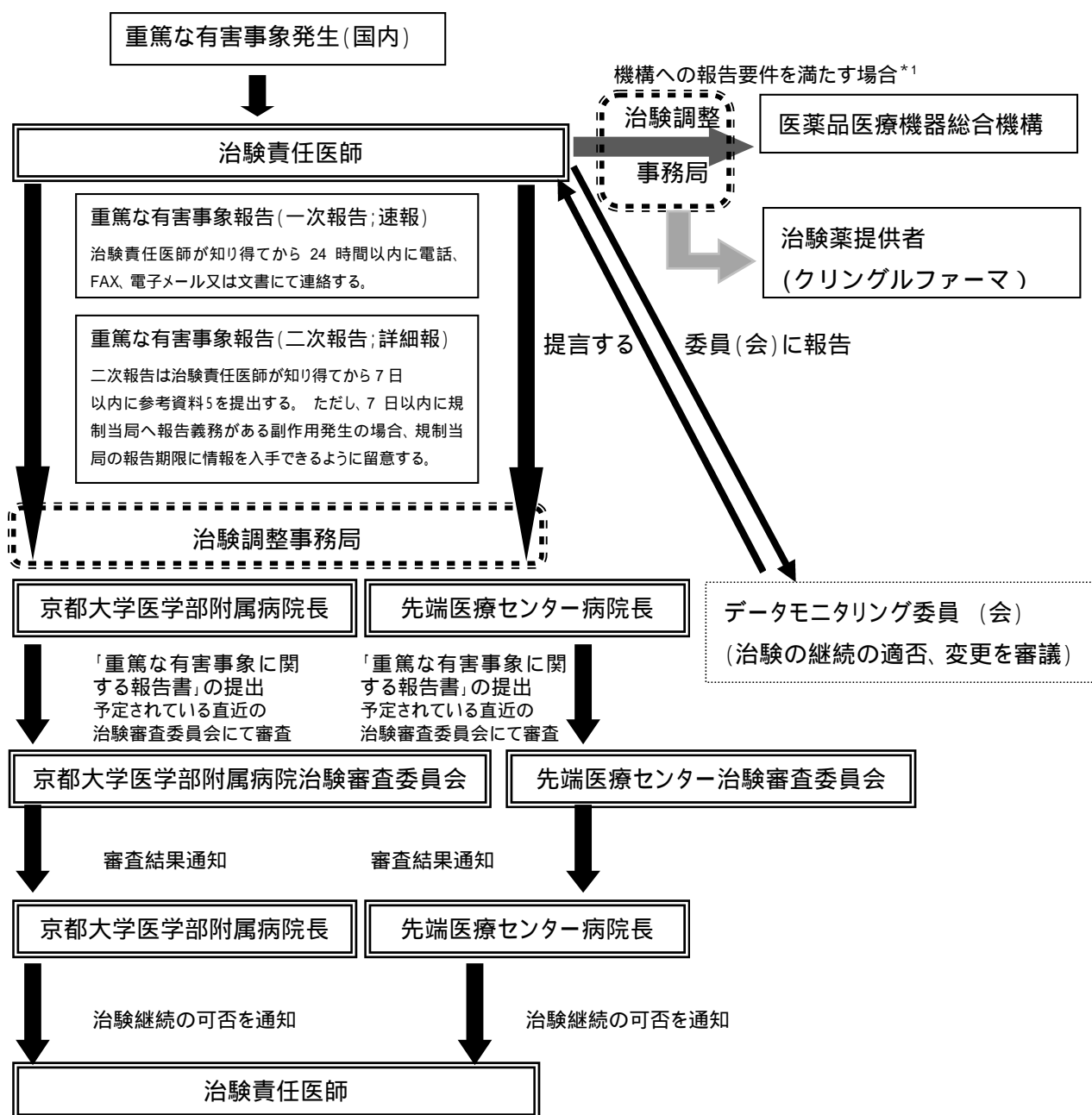
治験責任医師：平野 滋

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

兼 先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部

再生治療ユニット 耳鼻いんこう科 声帯再生担当部長

TEL：075-751-3731（夜間・休日）TEL：075-751-3348



*1: 提出期限、様式等は、薬食発第 0330001 号又は市販の医薬品/医療機器の規定に従う。

図 9-1 重篤な有害事象発現時の報告・対応フローチャート

9.3.3 予測される有害事象

- 1) 本試験で施行する麻酔に関する有害事象として、キシロカインショック、キシロカイン中毒が報告されている。
- 2) 本試験の声帯注射においては、注射薬に対するアレルギー反応がおきると喉頭浮腫をきたす可能性が考えられる。
- 3) 以前に実施した声帯再生術の動物実験において、喉頭浮腫や感染などの有害事象の発生は認められなかったが、発生しうる有害事象としては下記について注意が必要と思われる。
 - (1) 喉頭浮腫、発赤
 - (2) 治験薬に対するアレルギー反応・アナフィラキシーショック
 - (3) 感染

9.3.4 予測できない有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象のうち、治験薬概要書に記載のないもの、あるいは記載されているがその性質、症状の程度又は発生数、発生頻度、発生条件等の傾向が記載内容と一致しないものをいう。

10. 個々の被験者の中止

個々の被験者毎の治験中止規定として、下記に該当する場合は、治験を中止する。

- 1) 同意取得後、被験者より中止の申し入れ（同意撤回等）があった場合
- 2) 同意取得後に有害事象などのため、規定の観察・評価が困難であると判断された場合
- 3) 同意取得後、治験薬投与開始前に症状増悪などのため、治験開始が妥当でないと判断された場合
- 4) 同意取得後に対象として不適格であることが判明した場合
- 5) 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

[投与中止症例に対する置き換え症例について]

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り投与中止した症例に置き換えて、新規症例を組み入れすることが可能となる。なお、新規症例については投与期間中の中止例に対して置き換えすることを規定しており、投与終了後、観察期において中止した症例については、置き換えを行わない。

11. 治験の終了または中止

11.1 治験の終了

- 1) 治験責任医師は LPO (last patient out) 後、データが固定されたことを確認の上、実施医療機関の長に治験が終了した旨を報告する。

- 2) 実施医療機関の長は、治験の終了の旨を治験審査委員会に対して速やかに文書で通知する。この時点で治験を終了とする。

11.2 治験の中止

11.2.1 治験の中止基準

以下の場合に治験全体を中止する。

- 1) 本治験において治験薬との関連性が否定できない重度の有害事象あるいは死亡または死亡につながるおそれのある重篤な有害事象が各ステップにおいて 2 例認められた場合、症例登録を一時中断する。データモニタリング委員会は、原因調査の結果、本治験との関連が否定できない場合には本治験の中止を勧告する。
- 2) 治験責任医師は、以下のいずれかに該当する場合、もしくはデータモニタリング委員会により治験全体の中止または中断の勧告を受けた場合、治験責任医師の判断もしくは実施医療機関の長等と協議の上、治験全体の中止または中断について決定する。治験審査委員会から中止または中断を指示された場合には、速やかに従う。
 - (1) 治験薬の安全性・有効性に問題が生じた場合
 - (2) 本治験の治療において安全性に問題が生じた場合
 - (3) 規制当局からの中止勧告があった場合
 - (4) 治験責任医師が開発中止を決定した場合
 - (5) その他治験の一部または全体を中止または中断する必要があるような状況が発生した場合

11.2.2 治験の全体の中止決定の手順

- 1) 治験が何らかの理由により中止または中断された場合、治験責任医師は被験者に速やかにその旨通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。
- 2) 治験責任医師または分担医師が当該医療機関での治験を中止・中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨を文書で報告する。
- 3) 治験責任医師が治験を中止・中断した場合、その旨と理由の詳細を実施医療機関の長および規制当局に速やかに文書で報告する。

12. 治療実施計画書の遵守、逸脱または変更ならびに改訂

12.1 治験実施計画書の遵守

治験責任医師及び分担医師は、治験実施計画書が治験審査委員会で承認され、実施医療機関の長から実施の許可を得た後に、本治験を開始する。治験の実施にあたっては、実施計画書の内容を遵守しなければならない。

12.2 治験実施計画書の逸脱又は変更

治験責任医師及び分担医師は、次の場合を除き治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。

被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合

治験の事務的事項等の軽微な変更である場合

上記 の場合、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由ならびに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能な限り早急に実施医療機関の長及び治験審査委員会に提出して承認を得るとともに、実施医療機関の長の合意を得なければならない。

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような記載内容のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会に速やかに報告書を提出する。

12.3 治験実施計画書の改訂

治験開始後に実施計画書の改訂が必要になった場合、治験責任医師は実施計画書作成委員の意見を聴取のうえ改訂を行い、実施医療機関の長に改訂内容及びその理由を報告する。実施医療機関の治験審査委員会の手順書等の規定に準じて、審査を受け承認を得る（実施医療機関において、軽度と判断される変更内容については報告事項として承認される事項もある）。

治験責任医師は実施計画書改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

13. 統計学的考察

13.1 目標症例数の設定根拠

本治験は本疾患の患者に対して初めて投与する試験であり、安全性の確認を目的とした治験であることが前提である。また、後続の治験における有効性の主要評価項目の候補となる評価項目及び評価時期を探索的に解析・評価するためにデザインされたものであり、症例数算定に関する統計学的検討は行っていない。

13.2 主要評価項目と副次的評価項目

13.2.1 主要評価項目

・KP-100LI 投与に対する安全性(有害事象、臨床検査値、生理学的検査)

13.2.2 副次的評価項目

・治療期終了後 24 週目における VHI-10 スコアの治療期開始前(スクリーニング期 S2)からの 5 点以上の改善。

・治療期開始前(スクリーニング期 S2)から治療期終了後 4 週目、8 週目、12 週目、24 週目までの VHI-10、MPT、NMWA、GRBAS、jitter の推移。

13.3 解析対象集団

13.3.1 安全性解析対象集団

本試験の安全性解析対象集団は、1 回でも治験薬の投与があった症例の集団とする。

13.3.2 有効性解析対象集団

安全性解析対象集団のうち、以下の症例を除いた集団を有効性解析対象集団とする

- 治験薬の投与が 10 日以上延期がある症例
- 両側とも各 4 回の治験薬の投与行われなかった症例
- 登録後に不適格症例であることが判明した症例
- 登録後に有効性に関わるデータがない症例

* 上述に規定された有効性解析対象集団に加えて、最大の有効性解析対象集団として、安全性解析対象集団から登録後に有効性に関わるデータを有しない症例を除いた症例についても解析を行う。

13.4 解析項目・方法

「13.2 主要評価項目と副次的評価項目」で記載された実施項目について、各ステップごとに以下の集計と解析を行う。本実施計画書に記載されていない解析の詳細は、「統計解析計画書」に記載する。

13.4.1 症例構成

登録症例数、治験薬投与の症例数、中止例、完了例のフロー図を作成する。治験薬治療の途中中止例は理由別に集計し表示する。

13.4.2 解析対症例

安全性解析対象集団、有効性解析対象集団ごとにその症例数を表記する。除外例は除外理由別に集計してその症例数を示す。

13.4.3 被験者背景及びベースライン測定値

有効性解析対象集団の患者背景について、定量変数は要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）、定性変数は症例数・割合(%)を求める。

13.4.4 治療情報

治療期の治験薬の休薬、中止状況について、集計する。なお、中止状況に関しては理由別に頻度及び割合(%)を算出する。

13.4.5 有効性

VHI-10 の治療期開始前(スクリーニング期 S2)から治療期終了後 4 週目、8 週目、12 週目、24 週目までの繰り返し測定データに対して、患者を変量効果として、混合効果モデルの

MMRM (mixed model repeated measures) 法を用いて各時点の調整平均および治療期開始前(スクリーニング期 S2)と治療期終了後の各時点を比較し差の 95%信頼区間を算出する。また、各時点の調整平均と標準誤差をプロットし経時推移を作図する。

MPT、NMWA、GRBAS、jitter についても、VHI-10 スコアと同様な MMRM 法による解析を行い治療期開始時からの差の 95%信頼区間と経時推移を作図する。

治療期終了後 4 週目、8 週目、12 週目、24 週目の時点ごとに VHI-10 スコアが 5 点以上改善した患者の割合とその 95%信頼区間を求める。

また、無治療状態の臨床症状の安定性を評価するために、スクリーニング期 S1 から S2、Visit 1 までの副次的評価項目の推移と一致性を評価する。

13.4.6 安全性

KP-100LI 投与後に発現したすべての有害事象は MedDRA 辞書を用いて LLT コードを割り当てる。有害事象のうち、KP-100LI との関連性が否定できないものを副作用とする。

すべての有害事象、副作用および重篤な有害事象別の頻度を集計する。頻度集計は器官別大分類 (SOC : System Organ Class) 及び基本語 (PT : Preferred Term) 別に集計する。有害事象発現例は、報告された有害事象名、SOC、PT、発現までの期間、重篤度、重症度、因果関係、転記を含んだ一覧表を作成する。

臨床検査値および生理学的検査の経時的推移を集計する。

14. 症例報告書

14.1 症例報告書の作成

本治験における症例報告書のデータ収集は、EDCを用いて実施する。症例データは実施医療機関から直接ウェブブラウザを用いて入力される。EDCにより収集するこれらのデータを症例報告書とする。

治験責任医師又は分担医師は、各被験者の諸検査・観察終了後、速やかに「症例報告書作成及び修正の手引き」に従って症例報告書を作成する。医学的判断を伴わない事項については、治験責任医師の指導・監督下で治験責任医師又は分担医師の業務に協力する治験協力者が入力及び修正することができる。

14.2 症例報告書作成上の注意

治験責任医師又は分担医師が症例報告書を訂正する場合、「症例報告書作成及び修正の手引き」に従う。最初に入力されたデータが、サーバーへ保存された以降は、いかなる変更または修正に関しても、全ての修正履歴 (修正日時、修正者、修正前後のデータ、重大な変更又は修正については修正理由、問い合わせ者、問い合わせ内容を監査証跡としてシステムに自動的に保存される。治験責任医師は、症例報告書データの入力が全て終了し、その内容が正確で、完全であることについて監査証跡を含めて確認した後に、電子署名する。入力された症例報告書データのうち、原資料との間に矛盾がある場合にはその理由を説明する記録を

作成し保管する。入力されたデータ内容についての問い合わせに際しては速やかに回答し、修正等が必要な場合には、対応する。

15. 原資料

15.1 原資料の特定

本治験において規定するデータの根拠となる原資料、ならびに症例報告書に直接記載されることにより症例報告書以外の記録が存在しないデータ（症例報告書が原資料となるデータ）を以下に示す。

1) データの根拠となる原資料

被験者スクリーニング名簿兼登録名簿、診療録、ワークシート（本治験用に作成された診療録に添付する書類）、看護記録、各検査伝票・検査結果記録、撮影画像（電子データおよびフィルム等を含む）、治験薬管理表（治験薬納品書、治験薬返却書等、調製に関する記録、廃棄記録等含む）、処方記録、被験者署名済同意文書、データが記載された治験専用の記録用紙（VHI-10 記録用紙（別紙 2））、NMWA/GRBAS 測定評価結果報告書、診療情報提供書など

2) 症例報告書が原資料となるデータ

併用薬・併用療法の使用理由、有害事象の重篤度・重症度・転帰・治験薬との関連性、中止理由、治験責任医師・分担医師によるコメントなど

15.2 原資料などの直接閲覧及びモニタリング

15.2.1 原資料などの直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師は、治験責任医師が指名したモニタリング担当者、監査担当者並びに治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れ、原資料などのすべての治験関連記録を直接閲覧（複写を含む）に供しなければならない。なお、被験者は同意文書に署名することにより、直接閲覧を認めたことになる。

15.2.2 モニタリング

治験責任医師は本治験の実施に倫理的、法的、科学的な責任を負う。治験責任医師はモニタリング担当者を指名し、指名されたモニタリング担当者は当該治験に特有の「モニタリングに関する手順書」に従い、定期的な実施医療機関への訪問又は電話等により、治験に関する最新の情報を提供または入手し、記録を残す。

16. 治験の品質管理及び品質保証

16.1 症例報告書記載データの品質管理及び品質保証

1) データの品質管理

データマネジメント責任者及び担当者は、治験に関連するすべてのデータの信頼性とそ

の適正な処理を保証するために、標準業務手順書に基づいてデータの取扱いの各段階において品質管理を実施する。

データマネジメント責任者及び担当者は、症例報告書の回収、データの点検・入力・変更・修正などのデータ固定までの手順について、当該治験に係る「データマネジメント計画書」等に基づき実施する。

2) データの品質保証

監査担当者は GCP 省令、標準業務手順書、本治験実施計画書等によってデータの品質管理が適切に行われていることを確認する。

16.2 治験全体の品質管理および品質保証

1) 品質管理

治験責任医師により指名されたモニタリング担当者はモニタリングの実施等により実施医療機関において治験が治験実施計画書および GCP 省令を遵守して適切に行われていることを確認する。また、原資料等の治験関連記録を直接閲覧し、症例報告書等の記載内容が正確であることを確認する。

原資料との不一致、記載内容の整合性および論理的矛盾が存在した場合、治験責任医師は、当該項目の妥当性を検討し、必要に応じて症例報告書の訂正を行う。

2) 品質保証

治験責任医師が指名した監査担当者は「監査の実施に関する手順書」に従って監査を実施し、品質管理が適切に行われていることを確認する。

17. 記録の保存

17.1 実施医療機関

実施医療機関の長は、GCP 省令で定められた実施医療機関にて保存すべき資料を保存する。資料の保存期間は以下の または のうちどちらか遅い日までとする。

当該治験薬にかかわる製造販売承認日（開発中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）

治験の中止または終了後 3 年が経過した日

治験責任医師は、当該資料について保存の必要がなくなった場合には、その旨を医療機関の長に通知する。

17.2 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、GCP 省令で定められた治験審査委員会で保存すべき資料を保存する。

資料の保存期間は以下の または のうちどちらか遅い日までとする。

当該治験薬にかかわる製造販売承認日（開発中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）

治験の中止または終了後3年が経過した日

治験責任医師は、当該資料について保存の必要がなくなった場合には、その旨を治験審査委員会の設置者に通知する。

17.3 治験責任医師

治験責任医師は、GCP 省令で定められたもののうち、治験責任医師が保存すべき資料を保存する。資料の保存場所および期間については「記録の保存に関する手順書」に従うものとする。

18. 倫理的配慮

18.1 人権の保護および遵守すべき諸規則

治験責任医師及び分担医師は、被験者の選定にあたって人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の臨床試験への参加の有無を考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。

また、本治験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2008年10月改訂版)及び「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)を参考とする。

18.2 治験審査委員会

本治験は、治験を実施することの適否について、倫理的、科学および医学的妥当性の観点から治験審査委員会の審査を受ける。

18.3 個人情報保護

被験者の登録および症例報告書における被験者の特定は、被験者識別コードで行うとともに、治験の実施に係る原データ類および被験者の同意書等の直接閲覧、並びに治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシーおよび個人情報保護に十分配慮する。治験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

治験責任医師及び分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。

データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、治験責任医師及び分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。

治験責任医師等は治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

19. 治験の費用負担及び補償

19.1 利益相反及び資金源

治験責任医師等は、本治験において使用する医薬品の製造販売企業等との雇用関係や、親族・師弟関係等の個人的関係を有さない。これら本治験の利害関係については、治験責任医師が所属する実施医療機関における施設内治験審査委員会の審査と承認を得る。

本治験は公益財団法人先端医療振興財団の研究費および国立大学法人 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の研究費により実施される。治験薬については、クリンゲルファーマ社より無償提供されるが、それにより本治験の成績を歪曲することは一切行わない。治験責任医師等は、本治験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を歪曲するようなことは一切行わない。治験は公正に行われ、治験で使用する製品や薬剤などの会社との利害関係を、「京都大学大学院医学研究科利益相反マネージメントポリシー」ならびに「先端医療振興財団利益相反ガイドライン」に従って適切に管理される。

19.2 治験に関する費用

今回の治験に係る費用のうち、先端医療センター病院における KP-100LI 声帯粘膜内投与に係る処置費用（治験薬調製に係る費用、治療期中のファイバースコープ検査費用・ただし、最終投与日のファイバースコープ検査費用は除く）は先端医療センターが負担することとする。これ以外の費用（京都大学医学部附属病院および先端医療センター病院における全検査費、併用薬剤費等）については通常診療時と同様に被験者の健康保険を適用する。

19.3 健康被害に対する補償

- 1) 実施医療機関の長は、本治験に関連して被験者に生じた健康被害（副作用等）の治療に関する医療の提供、その他必要な処置を講ずる。
- 2) 本治験に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとする。
- 3) 補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約する治験保険の規定に従い、補償金を支払う。
- 4) 本項に示した健康被害であっても、本治験との関連性を否定された場合、被験者の故意もしくは 重過失により生じた場合、又は効能不発揮（治験薬が効かなかった）の場合には補償は行わない。

20. 試験の登録、成果の帰属と公表

20.1 臨床試験登録

本治験は UMIN、Japic CTI 社団法人日本医師会治験促進センターの臨床試験登録システム、Clinical Trial gov.等のデータベースへ臨床試験登録を行う。

20.2 成果の帰属と結果の公表に関する取り決め

本治験によって得られた成果は、先端医療振興財団、京都大学医学部附属病院およびクリングルファーマ株式会社に帰属する。

また、本治験に関わる学会発表や論文発表などを行う場合には、事前に治験責任医師より実施医療機関および治験薬提供者に連絡・協議の上、しかるべき国際・国内学会、peer reviewed journal を選んで発表する。

21. 目標登録症例数と治験実施予定期間

21.1 目標登録症例数

総症例数：18 例（有効性解析対象例数として）

ステップ KP-100LI 1 μ g/片側声帯/回、両側反復 4 回投与群 6 例

ステップ KP-100LI 3 μ g/片側声帯/回、両側反復 4 回投与群 6 例

ステップ KP-100LI 10 μ g/片側声帯/回、両側反復 4 回投与群 6 例

21.2 治験実施予定期間

治験実施期間：2014 年 8 月～2016 年 8 月

症例登録期間：2014 年 8 月～2015 年 12 月

症例ごとの実施期間：同意取得日～観察期終了時（治験薬最終投与後 24 週目）

22. 治験実施体制

22.1 実施医療機関・実施医療機関の連携体制・治験薬提供者

22.1.1 京都大学医学部附属病院

京都大学医学部附属病院にて、被験者の選定、同意取得、スクリーニング検査、症例登録、観察期の検査・観察等を実施する。

22.1.2 先端医療センター病院

先端医療センター病院にて、治療期における KP-100LI の投薬、検査・観察等を実施する。また、治験薬の保管・管理を行う。

22.1.3 実施医療機関の連携体制

先端医療センター病院および京都大学医学部附属病院で実施される治験および医療の質を確保するため、「共同治験に係る契約書」を締結する。この契約により、本治験の実施における両実施医療機関の役割分担および診療体制等について合意している。

先端医療センター病院で緊急事態が発生した場合は、緊急処置のみを先端医療センター病院で行い、神戸市立医療センター中央市民病院へ直ちに搬送する。

22.1.4 治験薬提供者

治験薬提供者であるクリングルファーマ株式会社は、治験責任医師に治験薬並びに治験薬に係る安全性情報など、治験実施に必要な情報の提供を行う。また、本治験において治験薬との因果関係が否定できない死亡またはその他の重篤な有害事象が認められた場合、治験薬提供者は治験責任医師より当該報告を受け、必要に応じて、さらなる情報の提供を求めることができるものとする。

22.2 治験実施体制

治験実施計画書別冊を参照

23. 文献

1. Hirano S. Current treatment of vocal fold scarring. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:143-7.
2. 平野 滋、平野 実 . 癒痕声帯の治療の現状と可能性 . 喉頭 15:1-10,2003
3. 平野 滋 : 癒痕声帯と嗄声 . *JOHNS* 22:571-575,2006.
4. 平野 滋 : 声帯癒痕治療の現状と可能性 - 再生医学的アプローチの可能性 - 喉頭 16:96-101,2004.
5. 平野 滋 : 声帯癒痕の治療戦略 . *日気食* 58:161-162,2007.
6. Tsunoda K, Kondou K, Kaga K, Niimi S, Baer T, Nishiyama K, Hirose H. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: Long-term result of type-1 transplantation and the future. *Laryngoscope* 2005;115(Part 2) Suppl:1-10.
7. Rousseau B, Hirano S, Scheidt TD, Welham NV, Thibeault SL, Chan RW, Bless DM. Characterization of Vocal Fold Scarring in a Canine Model. *Laryngoscope* 2003;113:620-627.
8. Rousseau B, Hirano S, Chan RW, Welham NV, Thibeault SL, Ford CN, Bless DM. Characterization of Chronic Vocal Fold Scarring in a Rabbit Model. *J Voice* 2004;18:116-24.
9. Thibeault SL, Rousseau B, Welham NV, Hirano S, Bless DM. Hyaluronan levels in acute vocal fold scar. *Laryngoscope* 2004;114:760-764.
10. Hirano S, Bless DM, Rousseau B, Welham N, Scheidt T, Ford CN. Fibronectin and adhesion molecules on canine scarred vocal folds. *Laryngoscope*. 2003;113:966-972.
11. Hirano S, Minamiguchi S, Yamashita M, Ohno T, Kanemaru S, Kitamura M. Histologic characterization of human scarred vocal folds. *J Voice* 2009;23(4):399-407.
12. Hirano S, Thibeault S, Bless DM, Ford CN, Kanemaru S. Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in rat and rabbit vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:661-666.
13. Hirano S, Bless D, Heisey D, Ford C. Roles of Hepatocyte Growth Factor and Transforming Growth Factor β 1 in Production of Extracellular Matrix by Canine Vocal Fold Fibroblasts. *Laryngoscope* 2003; 113:144-148.
14. Hirano S, Bless DM, Heisey D, Ford CN. Effect of growth factors on hyaluronan production by canine vocal fold fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:617-624.

15. Hirano S, Bless DM, Massey RJ, Hartig GK, Ford CN. Morphological and functional changes of human vocal fold fibroblasts with hepatocyte growth factor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:1026-1033.
16. Hirano S, Bless DM, Rousseau B, Welham N, Montequin D, Chan RW, Ford CN. Prevention of Vocal Fold Scarring by Topical Injection of Hepatocyte Growth Factor in a Rabbit Model. *Laryngoscope* 2004;114:548-556.
17. Hirano S, Bless DM, Nagai H, Rousseau B, Welham NV, Montequin D, Ford CN. Growth Factor Therapy for Vocal Fold Scarring in a Canine Model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:777-785.
18. Ohno T, Hirano S, Kanemaru S, Yamashita M, Umeda H, Suehiro A, Tamura Y, Nakamura T, Ito J, Tabata Y. Drug delivery system of hepatocyte growth factor for the treatment of vocal fold scarring in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:762-769.
19. Kishimoto Y, Hirano S, Kitani Y, Suehiro A, Umeda H, Tateya I, Kanemaru S, Tabata Y, Ito J. Chronic vocal fold scar restoration with hepatocyte growth factor hydrogel. *Laryngoscope* 2010;120:108-113.
20. Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-deleted type hepatocyte growth factor. *Laryngoscope* in press
21. Hirano S, Tateya I, Kishimoto Y, Kanemaru S, Ito J. Clinical Trial of Regeneration of Aged Vocal Folds With Growth Factor Therapy *Laryngoscope* 2012;122:327-331.
22. Ohno T, Yoo MJ, Swanson E, Hirano S, Ossoff R. Regeneration of Aged Rat Vocal Folds using Hepatocyte Growth Factor Therapy. *Laryngoscope* 119;1424-1430,2009.
23. Suehiro A, Wright H, Rousseau B. Optimal concentration of hepatocyte growth factor for treatment of the aged rat vocal fold. *Laryngoscope*. 2011 ;121(8):1726-34.
24. Hirano S, Mizuta M, Kaneko M, Tateya I, Kanemaru SI, Ito J. Regenerative phonosurgical treatments for vocal fold scar and sulcus with basic fibroblast growth factor. *Laryngoscope*. 2013 :123:2749-2755