

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
総括研究報告書

声帯癬痕患者に対する KP-100(ヒト組み換え HGF；肝細胞増殖因子)の声帯内投与  
に関する第 I/II 相試験-医師主導治験-（H25-医療技術-一般-007）

研究代表者 平野 滋 京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

研究要旨

声帯癬痕（溝症を含む）を有する患者を対象として、GMP 準拠治験薬 KP-100LI（ヒト組み換え HGF；肝細胞増殖因子）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、有効性評価指標を探索するための第 I/II 相試験（医師主導治験）を施行中である。対象は、20 歳~65 歳の声帯癬痕患者で、KP-100LI 水溶液を経口的に声帯粘膜内に計 4 回注射投与する。患者の適格性検査は京都大学附属病院で行い、症例登録および治験治療は先端医療センター病院で行う。治療後の経過観察は京都大学附属病院で行う。薬剤量は一声帯あたり 1, 3, 10 $\mu$ g の 3 容量とし、投与後 24 週まで追跡し、安全性および有効性を検討する。有効性の評価項目として、Voice handicap index-10 (VHI-10), MPT, Jitter, NMWA を用いる。現在低用量 Step I の 6 名の治療を完了し、安全性評価中であり、問題がなければ来年度に中—高容量（Step II, III）の治療を完遂する予定である。  
用量、評価項目の検証をおこない、次の検証治験への資料とする。

A. 研究目的

声帯癬痕（溝症を含む）を有する患者を対象として、KP-100（ヒト組み換え HGF；肝細胞増殖因子）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、有効性評価指標を探索するための第 I/II 相試験（医師主導治験）を行う。

B. 研究方法

医師主導治験を以下のごとく行う。（別添研究計画書参照）

【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と、振動の減弱、声門閉鎖不全を認め、両側の声帯癬痕と診断された患者。
- (4) 喉頭内視鏡検査で声帯の他の病変および運動障害がない患者。
- (5) 同意取得時の VHI-10 スコアが 11 点以上の患者。
- (6) 同意取得前 6 ヶ月以内に既存治療（喉頭形成術、コラーゲンや脂肪の声帯注入術、癬痕除去術、ステロイド投与）が行われていない患者。
- (7) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応が陽性の患者。
- (8) 本治験中に妊娠を希望する女性、妊娠中の女性、授乳中の女性または治験期間中にパートナーが妊娠を希望する患者。ただし、不妊手術を受けているもの、閉経後 2 年を経過したものを除く。
- (9) 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。
- (10) 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。

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、火傷による気道損傷を有する患者。
- (2) コントロール不良の糖尿病 (HbA1c >8.4% NGSP 値)、自己免疫疾患を有する患者。
- (3) 悪性腫瘍の既往又は合併している患者。
- (4) 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。
- (5) 薬物・アルコール依存症を合併している患者。
- (6) 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」を参考とする）。

#### 【症例数と期間】

目標症例数 : 18 例 (1, 3, 10 $\mu$ g/片側声帯、各 6 例)

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 : 同意取得日から後観察終了日 (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、オープン試験、容量漸増

#### 【治験薬】治験薬 (KP-100)

1 バイアル中に 5-アミノ酸欠損型 HGF 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-100 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

・治療期開始前(スクリーニング期)と治療期終了後 24 週目の VHI-10 スコア, MPT, NMWA, GRBAS, jitter の差  
 ・治療期終了後 4 週目、12 週目目における MPT, NMWA, GRBAS, jitter の改善の有無(治療期開始前(スクリーニング期)との比較)

## (倫理面への配慮)

研究遂行にあたっては、ICH-GCP 省令、およびヘルシンキ宣言に則り、京都大学・先端医療センター病院の倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを取得したうえで遂行する。被験者の個人情報には匿名化することで公表されないように十分注意する。

## (COI への配慮)

治験遂行にあたり、主任研究員および分担研究員においては、京都大学 COI 委員会、および先端医療振興財団先端医療センター病院 COI 委員会で審議され了承をえている。

## C. 研究結果

**医師主導治験の進捗状況**

1. PMDA と対面助言(本相談): H26 年 2 月

27 日に終了

2. IRB: 平成 26 年 5 月 28 日 先端医療振興財団先端医療センター病院 IRB、同年 6 月 23 日 京都大学 IRB で審査のうえ承認。
3. 治験届: 平成 26 年 7 月 8 日 治験届提出: 照会事項あり回答
4. IRB 再審査: 8 月 27 日 先端医療振興財団先端医療センター病院 IRB、9 月 16 日 京都大学 IRB にて再審査施行、承認をえる。
5. 治験開始: 平成 26 年 9 月 25 日
6. FPI: 同年 11 月 17 日に Step I の第一例目に対し、治験薬の投与を施行
7. 現在: Step I の 6 名に対する治験薬投与を完了した。

## D. 考察

今年度は治験開始にむけ準備を進め、予定よりは 6 か月程度遅れながら、治験を開始することができた。現在の進捗状況として、患者登録は順調であり、今後のリクルートも見込まれており、ほぼ順調に進行している。現在、Step I の 6 例の投与を完了しているが、今のところ、局所、ならびに全身性の SAE は認めておらず、順調に次の Step II に移れる予定である。

本疾患は難治性の希少疾患であり、革新的治療法の開発に大きく貢献するものと考えられる。

## E. 結論

声帯癬痕患者に対する KP-100LI (ヒト組み換え HGF ; 肝細胞増殖因子) の声帯内投与に関する第 I/II 相試験-医師主導治験を開始した。患者登録およびリクルートは順調に進行しており、次年度で全患者登録および治験薬投与を完了する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1 . 論文発表

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 2014;124:E81-6

Graupp M, Kiesler K, Friedrich G, Ainödhofer H, Gruber HJ, Kieslinger P, Saxena A, Hirano S, Gugatschka M. Vocal Fold Fibroblast Response to Growth Factor Treatment is Age Dependent: Results From an In Vitro Study. J Voice. 2014;28:420-423.

Mizuta M, Hirano S, Kishimoto Y, Hiwatashi N, Tateya I, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Pharmacokinetics

and safety of human recombinant hepatocyte growth factor administered to vocal folds. Laryngoscope. 2014;124:2131-2135.

Gugatschka M, Ainodhofer H, Gruber H, Graupp M, Kieslinger P, Kiester K, Saxena A, Hirano S, Friedrich G. Age effects on extracellular matrix production of vocal fold scar fibroblasts in rats. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271:1107-1112.

## 2 . 学会発表

Hirano S. Growth , age, and regeneration of the vocal fold. 6th International Course on Laryngostroboscopy and Fiberendoscopic Phonosurgery. Cesena, Italy, April 1-2, 2014.

Hirano S. Histological findings in aging voice. 18th Int'l workshop on laser voice surgery, Paris, Mar 28-29, 2014

Hirano S. Growth factor and vocal folds. 18th Int'l workshop on laser voice surgery, Paris, Mar 28-29, 2014

Kobayashi T, Hirano S, Mizuta M, Hiwatashi N, Kishimoto Y, Ito J. Acute vocal fold scar restoration with

injectable basic fibroblast growth factor hydrogel. 94th American Bronchoesophagological Association, Las Vegas, May 14-15,2014.

Kishimoto Y, Wei A, Toya Y, Ling C, Hirano S, Welham N. Targeted depletion of monocyte-lineage cells attenuates vocal fold scar formation in mice. 94th American Bronchoesophagological Association, Las Vegas, May 14-15,2014.

Hiwatashi N, Mizuta M, Tateya I, Kobayashi T, Kanemaru S, Ito J, Hirano S. The comparison of mesenchymal stem cells for regeneration of rat chronic vocal fold scar. 135th American Laryngological Association, Las Vegas, May 14-15,2014.

Hirano S. Growth factor for treatment of vocal fold scar. Garnd Round Univeristy of Pittsburgh Medical Center, May 23 2014

Hirano S. Tissue engineering approach to regeneration of the larynx with growth factors. 13th Biennial Phonosurgery Symposium -Strategic Directions in Laryngeal Tissue Regeneration. Madison, July 10-12, 2014

平野 滋 . 医薬品関連・薬事戦略相談を受けて：肝細胞増殖因子を用いた声帯癒痕の再生治療（医師主導治験）. PMDA 関西支部開設 1周年記念シンポジウム（大阪）  
2014年11月5日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし