

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）リコンビナントヒト IGF-1（メカセルミン）の突発性難聴への適応拡大のための医師主導型治験

（英語）Physician-led clinical trial of recombinant human IGF-1 for treatment of sudden deafness

研究開発実施期間：2015年11月2日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）中川 隆之

（英語）Takayuki Nakagawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）京都大学・大学院医学研究科・講師

（英語）Graduate School of Medicine, Kyoto University・Lecturer

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

邦文

背景

WHOは、Global Burdens of Diseasesにて人類が克服しなければならない重要課題として難聴をあげ[1]、World Hearing Dayのレポートでは、全世界で4.6億人の難聴者が存在し、年に80兆円近い経済的損失に相当するとの試算を示している[2]。一方、難聴が認知症を進行させる重要因子であることが報告され[3]、感音難聴治療開発に対する社会的関心は高まっている。しかしながら、現在感音難聴に対する薬物治療は確立されていない。このような背景から、感音難聴治療薬開発が強く求められている。感音難聴治療薬開発の臨床応用への糸口としては、発症早期の介入が行いやすく、効果判定が行いやすい急性感音難聴が対象疾患として望ましい。

研究目的

われわれは、感音難聴治療法として、生体内で分解されるポリマーを用いたドラッグデリバリーシステムであるゼラチンハイドロゲルを用い、インスリン様細胞増殖因子1（IGF-1）を中耳腔内に局所投与し、内耳に徐放する治療法の研究開発を行ってきた。本治療法は、音響外傷や内耳虚血による急性感音

難聴モデルにおいて、有毛細胞保護効果および聴力回復効果を示し[4-6]、急性感音難聴の代表的疾患である突発性難聴を対象疾患とした臨床研究において、安全性、有効性を示唆する結果が示されている[7-10]。本研究では、小人症や特殊な耐糖能異常に対するオーファンドラッグとして保険適応があるリコンビナント・ヒト IGF-1 製剤であるメカセルミンの突発性難聴への保険適応拡大を目指した医師主導型治験を行うことを目的とした一連の研究開発を行った。

研究開発の方法および経緯

先行する2つの臨床研究[7, 9]で用いたゼラチンハイドロゲルと同じ規格のゼラチンハイドロゲルをGMP 準拠委託製造し、最小限度のGLP 準拠安全性試験を行い、臨床試験デザインは先行するランダム化対照試験の成果を最大限活用することにより、研究期間内での医師主導治験を完了する計画を立案した。医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談事前相談を実施し、主な問題点として、1）先行研究で用いたゼラチンハイドロゲルに含有されるグルタルアルデヒドに対する安全性の担保に関する問題、2）非臨床試験における安全性検証では聴力評価が必須であること、3）先行する臨床研究では、現在国際的に最も有効性が期待できるとされているステロイド鼓室内投与を対照群治療としたが、ステロイド鼓室内投与は感音難聴の保険適応ではないことから、対照治療としての妥当性が問われた。

PMDA 薬事戦略相談事前相談で指摘された課題を解決するために、1）グルタルアルデヒド非含有のゼラチンポリマーをメカセルミンの担体とする、2）中耳への薬物投与後の聴力評価が実施可能な実験動物の選択、聴性脳幹反応が可能なGLP 準拠非臨床試験実施施設の選択、3）保険適応の治療法であり、本邦で最も標準的治療法とされるステロイド内服を対照治療とする臨床試験デザインを立案することとし、大幅な計画変更を行った。新規ゼラチンポリマーを用いることから、薬物動態および薬効の再現性検証を目的とする非臨床試験を追加することを優先事項とした。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究班」と連携し、本邦における突発性難聴治療におけるステロイド全身投与治療効果に関する情報収集を行い、先行する臨床研究データを再度解析し、医師主導治験として実施可能な治験デザインを行う計画とした。非臨床試験については、京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科（京大）にてパイロットスタディを先行し、諸条件決定後、GLP 準拠あるいは信頼性基準での非臨床試験をデザインした。

研究結果

モルモットを実験動物とし、薬物動態試験、薬効試験のパイロットスタディを京大にて施行した。薬物動態試験では、試験治療予定投与濃度での局所投与後、蝸牛外リンパ、脳脊髄液、血清での経時的濃度変化を解析し、蝸牛外リンパへの良好なIGF-1 移行が認められ、脳脊髄液、血清への移行は無視できるレベルにあることが判明した。薬効試験では、音響曝露後に試験治療予定投与濃度での局所投与を行い、聴性脳幹反応閾値が有意に改善することが示された。GLP 準拠あるいは信頼性基準での非臨床試験における薬物動態試験では、試験治療予定投与濃度および高濃度での解析を行い、両投与量ともに全身への移行が無視できるレベルにあることを確認した。薬効試験では、試験治療予定投与濃度を中心とした3 濃度での解析を行い、京大でのパイロットスタディと矛盾しない結果が得られた。毒性試験では、試験治療予定投与濃度および高濃度での解析を行い、両投与量ともに聴力への影響など局所毒性を示唆する所見は認められず、全身毒性を示唆する所見も認められなかった。以上の結果から、新規ゼラチンポリマーを担体としてメカセルミンを中耳局所投与する治療法は、内耳にメカセルミンを適切に到達させ、全身への移行はきわめて限定されること、投与部位への局所毒性が認められないこと、音響外傷モデルに対し先行研究と同等の薬効を有することが示された。

臨床試験デザインとしては、突発性難聴重症新鮮例を対象とし、ステロイド内服単独投与群を対照群、

ステロイド内服+メカセルミン中耳投与群を試験治療群とし、主要評価項目を純音聴力検査平均聴覚閾値変化量とするランダム化対照試験計画書を作成した。目標症例数は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究班」における突発性難聴新鮮例重症例におけるステロイド全身投与による聴力回復データ[11]および先行する臨床研究である{急性高度難聴患者に対する生体吸収性徐放ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1の中耳腔投与による感音難聴治療のランダム化対照試験}(UMIN000004366、KUTR-010-2)におけるステロイド全身投与後にメカセルミン中耳局所投与を行った際の聴力回復データ[9]に基づき算出した。

総括

PMDA 薬事戦略相談事前相談結果に対応し、グルタルアルデヒド非含有ゼラチンポリマーを担体とするメカセルミン中耳局所投与による突発性難聴治療に関する医師主導治験に必要な非臨床試験を完了し、保険適応治療であるステロイド内服を対照治療とするランダム化対照試験計画書を作成し、医師主導治験実施に必要な準備を完了することができた。

参考文献

1. Vos T, et al., Lancet 2017; 390: 1211-59.
2. <http://www.who.int/deafness/en/>
3. Livingstone G, et al., Lancet 2017; 390: 2973-2734.
4. Iwai K, et al., Laryngoscope 2006; 116: 526-533.
5. Lee KY, et al., Otol Nruotol 2007; 28; 976-981.
6. Fujiwara T, et al., Neuroreport 2008; 19:1585-1588.
7. Nakagawa T, et al., BMC Med 2010; 8:76.
8. Nakagawa T, et al., Otol Neurotol 2012; 33:941-6.
9. Nakagawa T, et al., BMC Med 2014; 12:219.
10. Nakagawa T, et al., Auris Nasus Larynx 2016; 43:489-94.
11. Okada M, et al., Acta Otolaryngol.2017;137(sup565):S30-S33.

英文

Backgrounds

Hearing loss is included in a list of serious problems in WHO Global Burden of Diseases [1], and the majority is sensorineural hearing loss (SNHL) due to cochlea damage. In WHO report for World Hearing Day, 466 million people live with disabling hearing loss, which poses an annual global cost of \$750 billion [2]. Furthermore, SNHL is one of risk factors for dementia [3]. Then, research and development of therapeutics for SNHL is becoming a matter of public concern. However, at present we have no therapeutics for the treatment of SNHL. Prevention and/or restoration of SNHL due to aging by pharmacological treatments may have most significant effects to resolve social problems. Considering early intervention and effect measurements, sudden SNHL or sudden deafness is suitable for clinical trials.

Aim

We have developed topical application of recombinant human insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

using gelatin hydrogels for the treatment of acute SNHL. Our previous studies using animal models for acoustic trauma or ischemia demonstrated that topical IGF-1 application effectively prevent hair cell degeneration leading to acute SNHL [4-6]. Based on those results, we performed clinical trials of topical IGF-1 therapy for the treatment of sudden deafness, indicating the safety and efficacious for hearing recovery in patients with sudden deafness refractory to systemic steroids [7-10]. In this project, we planned a physician-led clinical trial of topical IGF-1 therapy using a gelatin hydrogel for sudden deafness for marketing authorization for pharmaceuticals.

Progress and Outcomes

According to suggestions from Pharmaceutical and Medical Devices Agency Japan (PMDA), we have revised our protocol. The major changes include use of a new type of gelatin polymers, which contain no glutaraldehyde, for local delivery of IGF-1, and substitution of oral steroids for intratympanic injection of steroids as a control treatment. We have performed non-clinical tests of pharmacokinetics, pharmacological effectiveness and toxicity in compliance with GLP, indicating the safety and efficacious of topical IGF-1 application using new gelatin polymers. In addition, we have designed a randomized controlled clinical trial to compare hearing recovery in patients treated with oral steroids and topical IGF-1 therapy with that treated with oral steroids alone. A sample size was determined according to previous data for an initial steroid effect on sudden deafness in Japan [11] and our previous clinical trial data for effects of systemic steroids followed by topical IGF-1 therapy [9].

Conclusions

We have completed preparation for a physician-led clinical trial of topical IGF-1 application using new gelatin polymers in patients with sudden deafness.

References

1. Vos T, et al., *Lancet* 2017; 390: 1211-59.
2. <http://www.who.int/deafness/en/>
3. Livingstone G, et al., *Lancet* 2017; 390: 2973-2734.
4. Iwai K, et al., *Laryngoscope* 2006; 116: 526-533.
5. Lee KY, et al., *Otol Nruotol* 2007; 28; 976-981.
6. Fujiwara T, et al., *Neuroreport* 2008; 19:1585-1588.
7. Nakagawa T, et al., *BMC Med* 2010; 8:76.
8. Nakagawa T, et al., *Otol Neurotol* 2012; 33:941-6.
9. Nakagawa T, et al., *BMC Med* 2014; 12:219.
10. Nakagawa T, et al., *Auris Nasus Larynx* 2016; 43:489-94.
11. Okada M, et al., *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S30-S33.