

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

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

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 中川隆之
所属 役職 氏名： (英語) Department of otolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Lecturer Takayuki Nakagawa

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) (1) 臨床治験準備 (2) 臨床治験実施
開発課題名： (英語) (1) Preparation of clinical trial (2) Enforcement of clinical trial

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

臨床治験準備に関する業務として、1-1. 臨床治験プロトコル固定、1-2. 試験薬調達、1-3. 症例登録システム確立、1-4. 非臨床試験を実施した。1-1. 臨床治験プロトコル固定について、京大耳鼻科、臨床研究総合センター、先端医療振興財団臨床研究情報センターのグループによりプロトコルの基本骨格となる対象集団、試験デザイン、主要エンドポイント、目標症例数を作成し、副次エンドポイントについて、純音聴力検査仕様について山形大学と愛媛大学グループ、聴性脳幹反応評価方法、仕様について筑波大学、滋賀県成人病センターグループ、語音聴力検査評価方法、仕様について信州大学、虎の門病院、神戸市立医療センター中央市民病院グループ、耳鳴評価方法、仕様について慶應大学、名古屋市立大学グループが作成した。1-2. 試験薬調達については、グルタールアルデヒド非含有ゼラチンハイドロゲル製造、販売を行う企業の選定、交渉を京大耳鼻科、臨床研究総合センター、先端医

療振興財団臨床研究情報センターのグループにより行い、候補企業、製造方法を決定し、試験試料の機能解析を京大再生医学研究所および京大耳鼻科で施行し、IGF-1 徐放性能に関する知見を得た。1－3. 症例登録システム確立について、調整事務局設置可能性について、京大臨床研究総合センター、先端医療振興財団臨床研究情報センター、慶應大学、神戸市立医療センター中央市民病院と京大耳鼻科が交渉し、神戸市立医療センター中央市民病院に設置する方針とし、先端医療振興財団臨床研究情報センターおよび京大耳鼻科が支援することとした。1－4. 非臨床試験については、試験薬の齧歯類中耳腔投与技術が GLP 準拠非臨床試験委託先決定の根拠となることから、委託候補企業の技術評価を京大耳鼻科にて行い、予備試験を施行し、投与技術評価を行った。平成 28 年 12 月 PMDA 薬事戦略相談事前相談に基づき、プロトコル改訂、非臨床試験内容の再検討を行い、非臨床試験計画、治験治療準備の見直しを行った。また、臨床治験実施に向けて、試験薬投与に関する診療体制整備を行った。

As preparation of a physician-led clinical trial of recombinant human IGF-1 for treatment of sudden deafness, the protocol of a clinical protocol, the supply of experimental treatment, the system for registration and non-clinical studies have been prepared. In preparation of the protocol of a clinical protocol, a group of Kyoto University and Translational Research Informatics Center of Foundation for Biomedical Research and Innovation (TRI) has designed criteria for eligible patients, primary outcomes and a sample size. Allotted institutes have contributed to design secondary outcomes including pure tone audiometry (Yamagata University and Ehime University), auditory brainstem responses (University of Tsukuba and Shiga Medical Center for Adults), speech audiometry (Shinshu University, Toranomon Hospital and Kobe City Medical Center General Hospital) and tinnitus evaluation (Keio University and Nagoya City University). In preparation of supply for experimental treatment, we have decided a company that provides glutaraldehyde-free gelatin hydrogels, which have a function for sustained delivery of IGF-1 into the inner ear. A group of Kyoto University has analyzed the capacity of newly synthesized gelatin hydrogels without use of glutaraldehyde for sustained delivery of IGF-1. In preparation of the system for registration, we have decided to set the administrative office in Kobe City Medical Center General Hospital, which will be supported by Kyoto University and TRI. As for non-clinical studies, we have decided a company that will perform contract research according to Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, and performed pilot studies. According to suggestions from Pharmaceutical and Medical Devices Agency, we have revised our protocol and design for non-clinical studies. We have also updated medical care system for our clinical trial.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Yamahara K, Nakagawa T, Ito J, Kinoshita K, Omori K, Yamamoto N. Netrin 1 mediates protective effects exerted by insulin-like growth factor 1 on cochlear hair cells. *Neuropharmacology* 119: 26-39, 2017

2. Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Yamamoto N, Hiraumi H, Sakamoto T, Shimizu A, Ito J. Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: a retrospective observational study. *Auris Nasus Larynx* 43(5):489-94, 2016.
3. Le Q, Tabuchi K, Hara A. Ceramide-1-phosphate protection of cochlear hair cells against cisplatin ototoxicity. *Toxicology Reports* 3. DOI: 10.1016/j.toxrep.2016.04.003
4. Le Q, Tabuchi K, Warabi E, Hara A. The role of peroxiredoxin I in cisplatin-induced ototoxicity. *Auris Nasus Larynx*. 2017, 44, 205-212.
5. Okada M, Hato N, Nishio S, et al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngologica*. 2017 (in press)
6. 高橋真理子, 耳鳴症. *ENTONI*. 2016, 194, 29-23.
7. Sekiya K, Takahashi M, Murakami S, Kakigi R, Okamoto, H. Broadened population-level frequency tuning in the auditory cortex of tinnitus patients. *J Neurophysiol*. 2017, 117, 1379-1384.
8. Karino S, Usami S, Kumakawa K, Takahashi H, Tonoe T, Naito Y, Doi K, Itoh K, Suzuki M, Sakata H, Takumi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T, Discrimination of Japanese monosyllables in patients with high-frequency hearing loss, *Auris Nasus Larynx*: 43: 3: 269-280, 2016.
9. 内藤 泰,残存聴力がない例の人工内耳でも正円窓アプローチによる保存的手術に意味があるか?, *ENT 臨床フロンティア Next 耳鼻咽喉科イノベーションー最新の治療・診断・疾患概念*, 小林俊光、高橋晴雄、浦野正美 編, 初版, 中山書店, 東京, 86-88, 2016.全 276 頁
10. 藤原敬三, 内藤 泰,人工聴覚器手術 人工内耳手術ー内耳奇形の場合ー, *JOHNS* 32; 9: 1285-1290, 2016.
11. 内藤 泰,人工内耳に使用する電極は現在どのように選択しますか?, *JOHNS* 32; 12: 1688-1690, 2016.
12. 内藤 泰,小児人工内耳の大いなる成功と最近のトピックス, *小児耳* 37; 3: 295-299, 2016.
13. Naito Y, Moroto S, Yamazaki H, Kishimoto I, Speech and hearing after cochlear implantation in children with inner ear malformation and cochlear nerve deficiency, *Cochlear Implantation in Children with Inner Ear Malformation and Cochlear Nerve Deficiency*. Kaga K (ed), Published by Springer. Singapore, pp 147-165, 2017
14. 内藤 泰,小児人工内耳ー最近の話題, *小児科* 58; 1: 55-62, 2017.
15. 内藤 泰, 諸頭三郎,乳幼児聴力検査,聴覚検査の実際. 日本聴覚医学会 編, 第4版, 南山堂, 東京, 139-152, 2017. 全 232 頁

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Netrin 1 is a mediator of IGF-1 protective effects on cochlear hair cells.口頭 Nakagawa T, Yamahara K, Yamamoto N, Ito J, Omori K. 53rd Workshop on Inner Ear Biology.2016/9/19、国外

2. IGF-1 effects for hair cell protection against neomycin is mediated by paracrine of netrin-1 in supporting cells.ポスター Nakagawa T, Yamahara K, Yamamoto N, Ito J, Omori K. 40th Mid-Winter Meeting for Association for Research in Otolaryngology. 2017/2/14, 国外
3. 虚血性内耳障害に対する骨髄単核球細胞の効果、口頭、高木太郎、羽藤直人、白馬伸洋、吉田正、岡田昌浩、第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会、2016/5/19、国内
4. 高齢者の難聴と耳鳴への対応、高橋真理子、口頭、日本耳鼻咽喉科学会、2016/5/21、国内
5. 高齢者の難聴と耳鳴への対応、 関谷健一、高橋真理子、村上信五、岡本秀彦、ポスター、日本生体磁気学会、2016/6/9、国内.
6. 「耳鳴診療ガイドライン作成にむけて」耳鳴の治療、高橋真理子、村上信五、口頭、日本聴覚医学会 第 2 回耳鳴・難聴研究会、2016/7/9、国内
7. 耳鳴に対する実耳 Speech Mapping を用いた Verification、羽田野亜衣、関谷芳正、谷口里花子、福本和華子、須川愛弓、高橋真理子、村上信五、口頭、日本聴覚医学会、2016/10/20
8. 耳鳴り自体と治療に用いた音色の治療前後における評価、 福本和華子、関谷芳正、谷口里花子、須川愛弓、羽田野亜衣、渡邊啓介、大脇真奈、高橋真理子、村上信五、口頭、日本聴覚医学会、2016/10/20、国内
9. 第三者行為による外傷後性耳鳴症例の検討、 蒲谷嘉代子、高橋真理子、関谷健一、村上信五、口頭、日本聴覚医学会、2016/10/20、国内.
10. 硬膜動静脈瘻による拍動性耳鳴の検討、 高橋真理子、蒲谷嘉代子、関谷健一、村上信五、口頭、日本聴覚医学会、2016/10/20、国内.
11. 脳磁図を用いた他覚的耳鳴評価法の研究、 関谷健一、高橋真理子、村上信五、岡本秀彦、口頭、日本聴覚医学会、2016/10/20、国内.
12. 小児両側人工内耳の成績、口頭、山本亮介、内藤 泰、林 一樹、桑田文彦、原田博之、岸本逸平、末廣 篤、藤原敬三、篠原尚吾. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会、名古屋市、2016/05/19. 国内
13. 反復性髄膜炎を内耳窓閉鎖術により制御しえた common cavity 奇形の 1 例、ポスター、藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、末廣 篤、岸本逸平、原田博之、桑田文彦、山本亮介. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会、鹿児島市、2016/06/23. 国内
14. 小児人工内耳一大いなる成功と最近のトピックス (ランチョンセミナー)、口頭、内藤 泰. 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会、徳島市、2016/06/30. 国内
15. 残存聴力活用型人工内耳 (EAS: Electric acoustic stimulation) の小児例 5 例の術後成績、口頭、藤井直子、諸頭三郎、大西晶子、岸本逸平、内藤 泰. 第 11 回日本小児耳鼻咽喉科学会、徳島市、2016/06/30. 国内
16. 小児両側同時人工内耳埋め込み術の経験、口頭、道田哲彦、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、竹林慎治、原田博之、林 一樹、山本亮介、齊田浩二. 第 183 回日耳鼻兵庫県地方部会、神戸市、2016/07/09. 国内
17. 「耳鳴診療ガイドライン作成にむけて」標準耳鳴検査法ーその記載法についてー (パネルディスカッション、パネリスト)、口頭、川瀬哲明、内藤 泰. 日本聴覚医学会 第 2 回耳鳴難聴研究会、東京都、2016/07/09. 国内

18. Electrically evoked brainstem responses of prelingually deafened children who underwent sequential bilateral cochlear implantation, ポスター, Naito Y, Kishimoto I, Moroto S, Sasaki I, Fujiwara K. 2016 Annual CORLAS meeting, Bordeaux, France, 2016.8.28-31/2016 Annual CORLAS meeting, Bordeaux, France, 2016/08/30. 国外
19. 耳科手術から見た側頭骨画像所見読影のポイント(日耳鼻領域講習講演), 口頭, 内藤 泰. 富山県呉西地区耳症例研究会, 高岡市, 2016/09/15. 国内
20. 人工内耳における低侵襲手術一術者の視点から(ランチョンセミナー), 口頭, 内藤 泰, Claude J. 第26回日本耳科学会, 松本市, 2016/10/07. 国内
21. 中耳疾患の診療において撮影されたMRI 拡散強調画像の検討(テーマセッション), 口頭, 藤原敬三, 内藤 泰, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦. 第26回日本耳科学会, 松本市, 2016/10/07. 国内
22. Two cases with novel vestibular aqueduct anomalies who underwent successful cochlear implantation, 口頭, Naito Y. New trends in hearing implant sciences 2016 -Hakuba meeting in OKUSHIGA-, 長野県下高井郡, 2016/10/09. 国外
23. 音響性聴器障害の非対称性に関する検討, 口頭, 道田哲彦, 藤原敬三, 内藤 泰. 第61回日本聴覚医学会, 盛岡市, 2016/10/21. 国内
24. データロギング機能を用いた人工内耳装用小児の装用状況と音環境の検討, 口頭, 大西晶子, 諸頭三郎, 前川圭子, 山崎朋子, 玉谷輪子, 藤井直子, 藤原敬三, 内藤 泰. 第61回日本聴覚医学会, 盛岡市, 2016.10.19-21. 2016/10/21. 国内
25. 中耳腺腫の1例, 口頭, 齊田浩二, 藤原敬三, 竹林慎治, 原田博之, 道田哲彦, 林 一樹, 山本亮介, 篠原尚吾, 内藤 泰. 第184回日耳鼻兵庫県地方部会, 西宮市, 2016/11/27. 国内
26. 髄膜炎・内耳奇形(講演・シンポジウム), 口頭, 内藤 泰. 第27回日本頭頸部外科学会総会, 東京, 2017/02/03. 国内
27. 言語習得前失聴小児の言語到達における視聴覚統合の脳機能(講演), 口頭, 内藤 泰. 第23回東大・慶大ジョイントカンファレンス, 東京, 2017/02/09. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. (どうしました) 耳が突然聞こえなくなった, 内藤 泰, 朝日新聞 2016.11.23
2. これからの難聴小児の医療について, 口頭, 内藤 泰. 神戸市立総合療育センター難聴児通園施設難聴児クラス保護者勉強会, 神戸市, 2016/12/02. 国内
3. 人工内耳と難聴の医療について(講演), 口頭, 内藤 泰. 第17回人工内耳と難聴に関する勉強会(人工内耳親の会), 神戸市, 2017/03/04. 国内

(4) 特許出願