

201442008A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業
（難治性疾患実用化研究事業））

内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた
甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告

業務主任者 讃岐 徹治
平成 27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人熊本大学が実施した平成26年度「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究	1
讃岐徹治	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 治験調整事務局設置、プロジェクトの総合推進	7
讃岐徹治	
2. 甲状軟骨形成術2型の講習	11
讃岐徹治、楯谷一郎	
3. 医師主導治験実施	13
湯本英二、讃岐徹治、東家完	
4. 医師主導治験実施	18
畠山博充、溝口兼司	
5. 医師主導治験実施	20
折館伸彦、佐野大佑、千葉欣大	
6. 痙攣性発声障害患者の脳活動に対する甲状軟骨形成術2型の影響—予備研究—	22
楯谷一郎	
7. 痙攣性発声障害における音響分析の検討	24
二藤隆春	
III. 学会等発表実績	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35

厚生労働科学研究委託費
平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））
委託業務成果報告（総括）

内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた
甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究

業務主任者 讃岐徹治 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

研究要旨

26年度は新規医療機器「チタンブリッジ」の薬事承認申請を目的に医師主導治験「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型による治療」の実施体制構築と治験実施計画書や手順書、治験機器概要を作成した上でPMDAとの相談を終え治験届を提出した。PMDAによる30日調査中治験機器の不具合（健康被害などなし）が判明したため、原因分析等が終了するまで一時治験を中断することとした。

研究分担者：

湯本英二

（熊本大学大学院生命科学研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野・教授）

畠山博充

（北海道大学病院耳鼻咽喉科・助教）

二藤隆春

（東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・講師）

折館伸彦

（横浜市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科・教授）

楯谷一郎

（京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科・講師）

A. 研究目的

痙攣性発声障害は、喉頭に器質的異常や運動麻痺を認めない機能性発声障害の一つで、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である。本症は内転型と外転型に分類され、内転型が約95%と多数を占める。内転型は発声時に声帯が不随意的、断続的に強く内転することで呼气流が断たれ、声が途切れ、締め付けられるような努力性発声となる。その結果、社会生活を送る上で大きな支障となり、心の負担を強いるものである。様々な治療方法が報告されてきたが、永続的な治療法は国際的にもなかった。

甲状軟骨形成術2型は、症状が声門が過閉鎖することで発現することに着目し、

声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状披裂筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する術式である。本邦より2001年に本術式が有効であると報告され、その後症例が蓄積された。当初は甲状軟骨切開部位開大維持材料として自家軟骨、シリコンブロックなどが利用されたが、一部の症例において材料の破損や甲状軟骨の破壊から症状が再燃し再手術が必要となった。

開大維持材料として強く、生体親和性に優れた純チタンを用いたチタンブリッジが本邦で開発された。臨床研究ではチタンブリッジ使用例において術後の症状は消失し、その後再燃はなかった。最近の研究対象17例について国際的に用いられるVHI-10でQOLを評価した。VHI-10値は、術前29.2が術後1年目に4.9となり統計学的に有意に減少し、さらに発声機能検査も改善を認めた(讃岐徹治・他、喉頭2012)。

内転型痙攣性発声障害は難治性で治療法がないのが現状で、本術式は、本邦独自の技術開発であり、世界の標準治療となる可能性がある。本術式は症状の永続的消失をもたらし、患者のQOLを高め、医療費、社会福祉費の軽減が見込まれることから、社会的要請に応えるために、当面医師主導で開発を進めるものである。

以上より、本研究でチタンブリッジの薬事申請を取得すべく、医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

1. 治験調整医師のもとで治験調整事務局体制の構築とPMDAとの対応(讃岐)

1. 治験調整事務局体制の構築(讃岐)
2. 甲状軟骨形成術2型手術講習会の開催(讃岐、楯谷)
3. 音響評価委員会の設置(二藤)
4. 痙攣性発声障害患者の脳活動に対する甲状軟骨形成術2型—予備研究—(楯谷)
5. 治験実施施設(北海道大学、横浜市立大学、京都大学、熊本大学)での治験実施体制の構築(畠山、折館、楯谷、湯本)
6. 日本主導の国際共同治験開催目的でシンポジウムを開催(讃岐、楯谷、湯本)

目的	平成25年度	平成26年度		平成27年度		平成28年度		平成29年度	
	前年	前半	後半	前半	後半	前半	後半	前半	後半
試験物製造	製品の完成	QMS製造と供給							
臨床試験	ヒトPOC試験								
申請関連	PMDA対応準備		治験施設						
			治験種				治験申請		
				オープン 機器申請について厚労省と交渉					採集収集プロセス
治験の準備	治験調整事務局設置			熊大IRB承認	徳大IRB承認				
	プロトコル作成		手帳書作成						
治験の実施				患者リクルート					
				多施設共同治験の実施					
付随研究									解析報告書
付随研究									機能的MRIを用いた研究
実施状況									

(倫理面への配慮)

本研究に係る全ての者は薬事法及びその関連省令・通知に従う。医師主導治験は熊本大学、北海道大学、横浜市立大学、京都大学で実施し、治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が本治験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて口頭で十分に説明し、本治験の参加について自由意思による文書同意を被験者から得るものとする。

本治験で収集された症例報告書を当該医療期間外に提供する際には、被験者識別コードを付して連結可能匿名化を行う。

また、症例報告書の作成・取り扱い。医学雑誌への発表等においては、被験者の秘密を保全する。

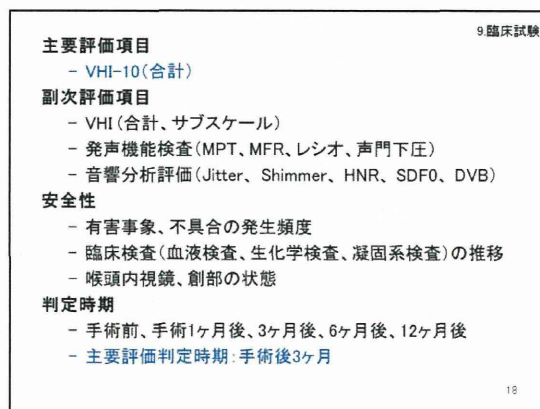
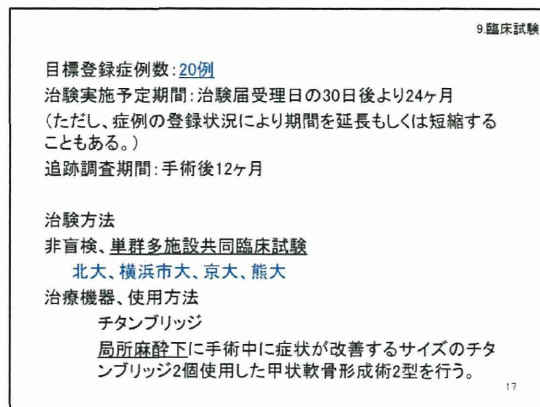
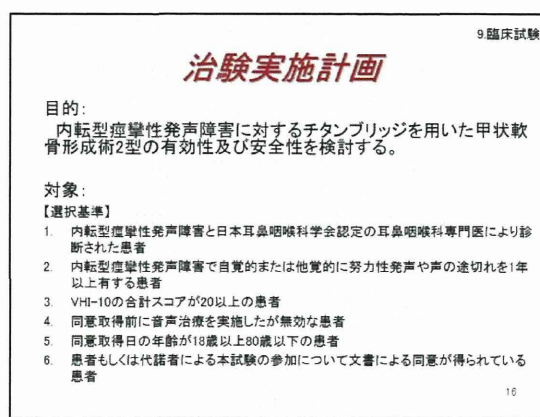
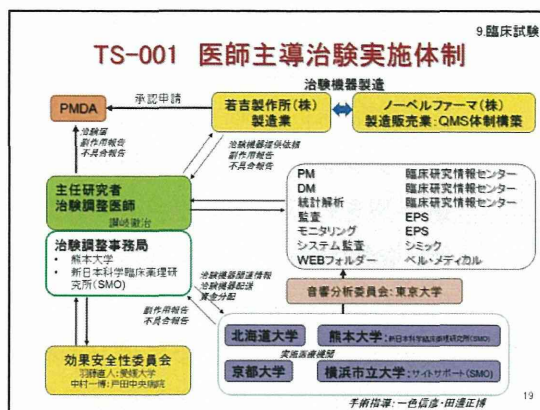
本研究に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、PMDA と治験審査委員会への届け出と共に、実施医療機関での適切な治療その必要な処置を講ずる。

C. 研究結果

1. 治験調整医師のもとで治験調整事務局体制の構築とPMDAとの対応 (讃岐)

26年度熊本大学において多施設共同医師主導治験を実施する目的で耳鼻咽喉科・頭頸部外科内に治験調整事務局を設置した。治験調整医師は治験調整事務局、治験責任医師と分担医師とともに治験に関する標準手順書、治験実施計画書、治験機器概要書、同意説明文書等を作成し、PMDA への治験相談を行い、2施設で院内治験倫理委員会において治験実施の承認後に PMDA へ治験届を提出した。

PMDA による 30 日調査中治験機器の不具合（健康被害などなし）が判明したため、原因分析等が終了するまで一時治験を中断することとした。



2. 甲状軟骨形成術2型手術講習会の開催（讃岐、楯谷）

多施設共同医師主導治験でチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型を行うに当たり、治験責任医師、治験分担医師の手術手技統一を図る目的で、手術術式開発者の京都大学名誉教授一色信彦先生と小松病院名誉院長田邊正博先生に講師を依頼し2014年8月30日京都大学耳鼻咽喉科頭頸部外科解剖実習室において摘出喉頭を用いた手術講習会を実施した。治験実施施設の治験責任医師、治験分担医師が参加し技術統一を図った。

3. 音響評価委員会の設置（二藤）

痙攣性発声障害患者の音声を音響分析により解析し、健常者と比較検討した。ジッタ率をはじめ各種項目で健常者との間に有意差を認め、音響分析は重症度や治療効果の判定に有用であると考えられた。

4. 痙攣性発声障害患者の脳活動に対する甲状軟骨形成術2型の影響—予備研究—（楯谷）

内転型痙攣性発声障害患者3名を対象としてポジトロン断層法を用いた予備研究を行い、補足運動を中心とした運動のプログラミングに異常があること、甲状軟骨形成術2型により改善されうることが示唆された。

5. 治験実施施設（北海道大学、横浜市立大学、京都大学、熊本大学）での治験実施体制の構築（畠山、折館、楯谷、湯本）

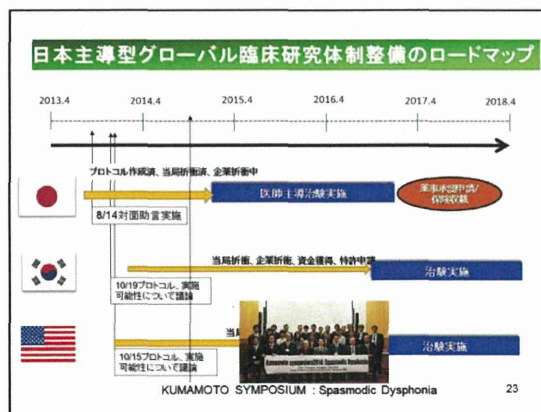
内転型痙攣性発声障害に対する

チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の有効性及び安全性の検討を目的として各治験実施施設において院内実施体制（リソースや診断、治療設備の充実）を整え、倫理委員会での承認（北海道大学、熊本大学）もしくは承認申請準備中（横浜市立大学、京都大学）である。

6. 日本主導の国際共同治験開催目的でシンポジウムを開催（讃岐、楯谷、湯本）

米国、韓国での拠点施設の選定を行う目的で2014年11月20日熊本大学医学部山崎記念館において

Kumamoto Symposium : Spasmodic Dysphonia 2014 を京都大学、先端医療振興財団臨床研究情報センターとともに開催した。



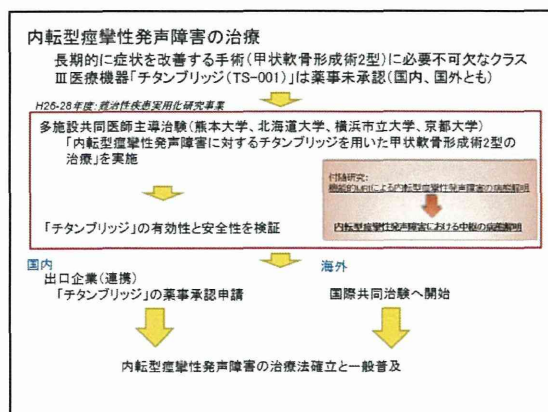
D. 考察

新規医療機器「チタンブリッジ」を薬事承認目的として多施設共同医師主導治験を熊本大学、北海道大学、横浜市立大学、京都大学を計画し、治験調整医師（讃岐）を中心に熊本大学に治験調整事務局を作成した。またプロジェクトマネジメント、モニタリング、監査、システム監査、統計解析業務、安全性情報収集業務等を外部業者へ選定し委託した。

北海道大学、横浜市立大学、京都大学、熊本大学に治験実施施設を設置、東京大学に音響分析の中央評価を依頼した。

日本での薬事承認申請のみではなく、海外でもチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型を内転型痙攣性発声障害の標準治療にするため日本主導のグローバル共同治験を目的として熊本大学にてシンポジウムを開催し、国際共同治験のキックオフに成功した。

本年度末から来年度は、医師主導治験の実施と国際共同治験実施に向けた準備を継続する。



E. 結論

26年度は新規医療機器「チタンブリッジ」の薬事承認申請を目的に医師主導治

験「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型による治療」の実施体制構築と治験実施計画書や手順書、治験機器概要を作成した上で規制当局との交渉を終え治験届提出した。

しかし、治験届の調査中治験機器の不具合（健康被害などなし）が判明したため、原因分析等が終了するまで一時治験を中断し、今後分析結果をもとにPMDAと相談を行い、来年度早期に治験再開を計画している。

また日本主導のグローバル共同治験を目的として熊本大学にてシンポジウムを開催し、国際共同治験のキックオフに成功した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanuki T, Yumoto E, Kodama N, Minoda R, Kumai Y: Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx* 41(3) : 285-289, 2014
- 2) 折館伸彦, 城本修, 生井友紀子, 田口亜紀, 田村悦代, 溝口兼司, 渡邊雄介, 大森孝一, 湯本英二: 推奨版 VHI および V-RQOL 作成と質問紙のアンケート調査. *音声言語医学* 55(4) : 284-290, 2014
- 3) 城本修, 折館伸彦, 生井友紀子, 田口亜紀, 溝口兼司, 渡邊雄介, 田村悦

- 代, 大森孝一, 湯本英二: 推奨版 VHI
および VHI-10 の信頼性と妥当性の
検証. 音声言語医学 55(4): 291-298,
2014
- 4) 讃岐徹治, 湯本英二: 痙攣性発声障
害の診断-アンケート調査による検討-
喉頭 26(2): 81-85, 2014
2. 学会発表
- 1) Sanuki T : Long-term Voice
Handicap Index after type II
thyroplasty using titanium bridges
for adductor spasmodic dysphonia.
Kumamoto symposium2014:
Spasmodic dysphonia, 2014.11.20
Kumamoto, Japan
- 2) Tateya I : Type II thyroplasty
changes cortical activation in
patients with spasmodic dysphonia.
Kumamoto symposium2014:
Spasmodic dysphonia, 2014.11.20
Kumamoto, Japan
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費
平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告（業務報告）

治験調整事務局設置、プロジェクトの総合推進

研究責任者 讃岐徹治 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

研究要旨

新規医療機器「チタンブリッジ」の薬事承認申請を目的として熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科に治験調整事務局を設置した。治験調整医師は治験調整事務局、治験責任医師と分担医師とともに治験に関する標準手順書、治験実施計画書、治験機器概要書、同意説明文書等を作成し、PMDA への治験相談を行った。2施設（熊本大学、北海道大学）で治験実施医療機関の治験倫理委員会において承認後に治験届を提出したが、治験機器の不具合を確認したため、安全性の再確認を行うため、一度治験届を撤回し調査を行うこととした。

A. 研究目的

新規医療機器「チタンブリッジ」の薬事承認申請を目的に医師主導治験「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型による治療」のために治験調整事務局を設置し、プロジェクトを推進する。

B. 研究方法

1. 治験調整事務局の設置

CRC や事務補佐員を採用し、プロジェクトマネジメント、モニタリング、監査、システム監査、統計解析業務、安全性情報収集業務等を外部業者へ選定し委託する。

2. 治験に関する標準手順書作成

自ら治験を実施する者が治験の準備・管理をする上で、主に必要とする標準業務手順書(Standard Operating Procedures: SOP)を作成する。

3. 治験実施計画書、治験機器概要書、同意説明文書の作成

「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型による治療」の治験実施計画書、チタンブリッジの治験機器概要書、同意説明文書を治験調整事務局として作成する。

4. PMDA での治験相談

治験実施を目的に治験実施計画書と治験実施体制等について薬事戦略相談、治験相談を施行する。

5. キックオフミーティング

治験実施計画書、治験機器概要書、同意説明文書作成後、試験開始前に責任医師・分担医師、関連部署向けのキックオフミーティングを開催する。

6. 国際共同治験の準備

米国、韓国での拠点施設の選定を行う。

7. PMDA へ治験届

各治験実施医療機関において倫理委員会での治験実施承認後に治験届提出を行う。

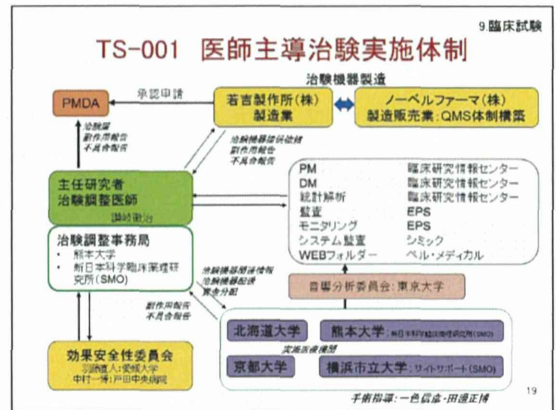
(倫理面への配慮)

治験実施計画書内に倫理面の配慮を記載する。

C. 研究結果

1. 治験調整事務局の設置

CRC1名や事務補佐員2名を採用するとともに治験調整事務局業務補佐としてSMO(治験施設支援機関)を選定し、プロジェクトマネジメント、モニタリング、監査、システム監査、統計解析業務、安全性情報収集業務等を外部業者へ選定し、熊本大学との業務委託契約を締結した。



2. 治験に関する標準手順書作成

自ら治験を実施する者が治験の準備・管理をする上で、主に必要とする標準業務手順書(Standard Operating Procedures: SOP)を作成した。

- ① 治験業務体制に関する手順書
- ② 調整医師に関する手順書
- ③ 調整事務局に関する手順書
- ④ 機器提供者に関する手順書
- ⑤ 業務委託に関する手順書
- ⑥ 手順書作成改訂廃止に関する手順書
- ⑦ プロトコル作成改訂に関する手順書
- ⑧ 治験機器概要書の作成・改訂に関する手順書
- ⑨ 説明文書・同意文書(様式)の作成・改訂に関する手順書
- ⑩ 総括報告書の作成・改訂に関する手順書
- ⑪ 治験機器の管理に関する手順書
- ⑫ 被験者の健康被害に対する補償に関する手順書
- ⑬ 安全性情報に関する手順書
- ⑭ 効果安全性評価委員会の設置

に関する手順書

⑮ 記録の保存・文書管理に関する
手順書

⑯ 教育訓練に関する手順書

3. 治験実施計画書、治験機器概要書、 同意説明文書の作成

2015年2月2日「内転型痙攣性
発声障害に対するチタンブリッジ
を用いた甲状軟骨形成術2型によ
る治療」の治験実施計画書第1版と
チタンブリッジの治験機器概要書
第1版を固定し、同意説明文書案も
作成した。

4. PMDAでの治験相談

2014年11月14日付けで「チタ
ンブリッジ」の医療機器治験相談を
申込み2014年12月11日にPMDA
から助言を受けた。治験実施期間は
12ヶ月であるが、主要評価項目判定
時期を術後3ヶ月目以降として薬事
承認申請は可能であることを確認し
た。

5. キックオフミーティング

治験実施計画書、治験機器概要書、
同意説明文書作成後、試験開始前に
責任医師・分担医師、関連部署向け
のキックオフミーティングを2015
年1月10日神戸オリエンタルホテ
ルにおいて開催した。

6. 国際共同治験の準備

米国、韓国での拠点施設の選定を
行う目的で2014年11月20日熊本
大学医学部山崎記念館において

Kumamoto Symposium :
Spasmodic Dysphonia 2014 を京
都大学、先端医療振興財団臨床研究

情報センターとともに開催した。



7. PMDAへ治験届

熊本大学と北海道大学での治験倫
理委員会から治験実施承認を受け、
2015年2月25日PMDAへ治験届
を提出した。

D. 考察

新規医療機器「チタンブリッジ」の薬
事承認申請を目的に医師主導治験「内転
型痙攣性発声障害に対するチタンブリ
ッジを用いた甲状軟骨形成術2型によ
る治療」のために治験調整事務局を設
置し、治験実施体制を整え、熊本大学と北
海道大学を治験実施施設として治験届
提出することができた。PMDAによる
30日間調査中に治験機器の不具合が見
つかり、3月13日にPMDAにて対面助
言を受け、治験機器の構造と品質の再検
討を行うように助言を得た。現在の治験
届を一時撤回し、治験機器の分析を行う
こととした。来年度以降はPMDAと相
談しつつ、再度倫理委員会での治験実施
承認申請を行い、治験変更届とともに全国
4施設での治験実施予定である。

登録目標症例20例の術後3ヶ月目の
主要評価項目がEDC上登録された時点
で総括報告書を準備し、薬事承認申請を
行うこととした。

また日本主導グローバル国際共同治験実施体制を整えるため本年度に引き続き、来年度もシンポジウム開催や海外拠点施設での治験・臨床研究の資金獲得を計画する。

E. 結論

26年度熊本大学において多施設共同医師主導治験を実施する目的で耳鼻咽喉科・頭頸部外科内に治験調整事務局を設置した。治験調整医師は治験調整事務局、治験責任医師、分担医師とともに治験に関する標準手順書、治験実施計画書、治験機器概要書、同意説明文書等を作成し、PMDAへの治験相談を行った。PMDAによる30日間調査中に治験機器の不具合が見つかり、3月13日にPMDAにて対面助言を受け、治験機器の構造と品質の再検討を行うように助言を得た。現在の治験届を一時撤回し、治験機器の分析を行うこととした。

来年度以降はPMDAと相談しつつ、再度倫理委員会承認後に計画を実施して薬事承認申請を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanuki T, Yumoto E, Kodama N, Minoda R, Kumai Y : Long-term Voice Handicap Index after type II

thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx* 41(3) : 285-289, 2014

- 2) 讃岐徹治, 湯本英二 : 痙攣性発声障害の診断-アンケート調査による検討-. *喉頭*. 26(2) : 81-85, 2014

3) Kumamoto symposium

2. 学会発表

- 1) Sanuki T : Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Kumamoto symposium2014 : Spasmodic dysphonia*. 2014.11.20 Kumamoto, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

「甲状軟骨形成術2型に用いるチタン製スペーサー及びそのキット」

2014年7月特許出願中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費

平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））

委託業務成果報告（業務報告）

甲状軟骨形成術 2 型の講習

研究分担者 讃岐徹治 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

研究協力者 楯谷一郎 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

研究要旨

多施設共同医師主導治験でチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型を行うに当たり、治験責任医師、治験分担医師の手術手技統一を図る目的で、手術術式開発者の京都大学名誉教授一色信彦先生と小松病院名誉院長田邊正博先生に講師を依頼し、2014年8月30日京都大学耳鼻咽喉科頭頸部外科解剖実習室において摘出喉頭を用いた手術講習会を実施した。治験実施施設の治験責任医師、治験分担医師が参加し技術統一を図った。

A. 研究目的

多施設共同医師主導治験でチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型を行うに当たり、治験責任医師、治験分担医師の手術手技統一を図る。

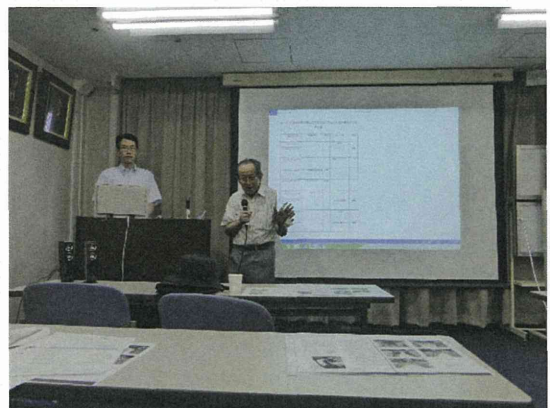
B. 研究方法

手術術式開発者の京都大学名誉教授一色信彦先生と小松病院名誉院長田邊正博先生に講師を依頼。京都大学耳鼻咽喉科頭頸部外科解剖実習室において摘出喉頭を用いた手術講習会を実施した。

C. 研究結果

講習会参加者には受講証明書を授与すると共にインストラクターの手術手技はビデオに記録し、DVDとして参加者へ配布した。（写真添付）

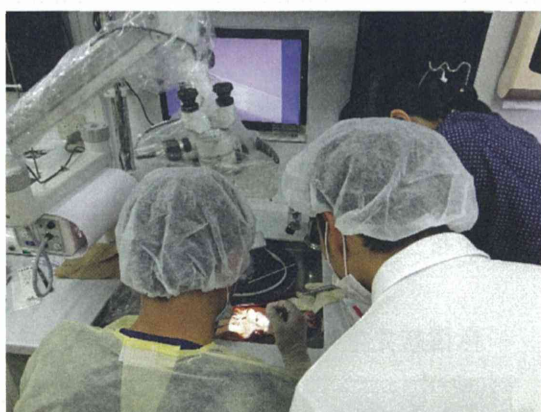
一色信彦先生の講演



田邊正博先生による実演



参加者による実習風景



D. 考察

治験責任医師、分担医師を集め摘出喉頭を用いた甲状軟骨形成術2型の手術講習を行うことで、治験実施にさいして前に一定の手術手技統一が図られた。また田邊正博先生による手術手技をビデオ録画しDVD配布したことで、実際の治験実施時に必要に応じて確認可能となった。

E. 結論

チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の成功は、手術手技が重要である。さらに多施設共同治験において手術手技統一が重要であり、本講習会実施により安全に治験実施が可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

DVD「甲状軟骨形成術2型手術講習会」

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費

平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））

委託業務成果報告（業務報告）

医師主導治験実施

研究分担者 湯本英二 熊本大学大学院生命科学研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 教授
研究協力者 讃岐徹治 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
研究協力者 東家 完 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員

研究要旨

内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の有効性及び安全性を検討する。

A. 研究目的

医師主導治験を熊本大学医学部附属病院にて準備し実施する。

B. 研究方法

治験調整事務局、熊本大学治験支援センターと協力し院内体制を整える。

IRB承認手続きと院内キックオフミーティングを行い、治験実施準備を行う。

（倫理面への配慮）

本研究に係る全ての者は薬事法及びその関連省令・通知に従う。治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が本治験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて口頭で十分に説明し、本治験の参加について自由意思による文書同意を被験者から得るものとする。

本治験で収集された症例報告書を当該医療期間外に提供する際には、被験者識

別コードを付して連結可能匿名化を行う。

また、症例報告書の作成・取り扱い、医学雑誌への発表等においては、被験者の秘密を保全する。

本研究に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、PMDA と治験審査委員会への届け出と共に、実施医療機関での適切な治療その必要な処置を講ずる。

C. 研究結果

1. 手術講習会参加

（ア）2014年8月30日に京都大学医学耳鼻咽喉科・頭頸部外科実習室で開催された甲状軟骨形成術 2 型手術講習会に参加し手技指導を受けた。

(受講賞授与写真)



2. 熊本大学医学部附属病院治験支援センターと連携会議

3. 治験キックオフミーティング出席。
治験調整事務局が2015年1月10日に神戸オリエンタルホテルで開催した治験キックオフミーティングに参加した。

4. IRB 審査準備

治験実施体制

【治験責任医師】

- ・北海道大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 島山 博充
- ・横浜市立大学附属病院 耳鼻いんこう科 折館 伸彦
- ・京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 橋谷 一郎
- ・熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 湯本 英二

【治験調整医師】

- ・熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 讃岐 徹治

痙攣性発声障害について

- ・喉頭ジストニア(局所性ジストニア)
- ・独特の声
- ・声帯に病巣、麻痺が無い
- ・若年者、女性に多い
- ・音声治療、心理療法が無効
- ・患者数は全国で1,200~1,500名と推計

【分類】

内転型(約95%)、外転型(約5%)、混合型

痙攣性発声障害の治療

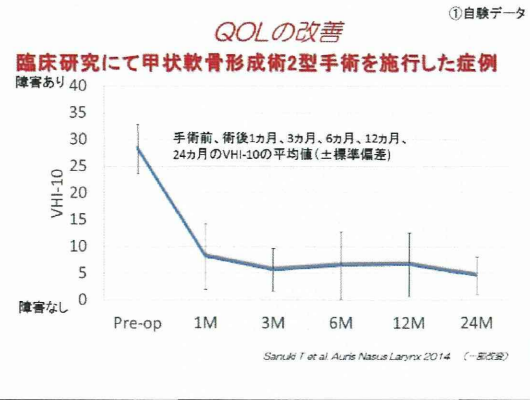
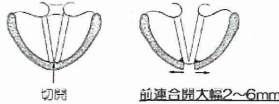
治療法	長所	短所
ボツリヌス毒素注射 <small>国内未承認(治療中) 金銭的負担あり</small>	世界的に最も行われている ・皮膚切開が不要	・効果が一時的(3ヶ月) ・一過性に声がかすれる、飲み込みにくくなる
甲状披裂筋切除術 <small>数例試して実施</small>	効果が永続的 ・重症例にも効果あり ・皮膚切開が不要	・全身麻酔が必要 ・かすれ声が残る
甲状軟骨形成術2型 <small>国内未承認(治療中) 手術的負担あり</small>	効果が永続的 ・声がかすれない ・軽症~重症例に効果あり ・局所麻酔なので手術中に実際に声を出しながら調節できる	・皮膚切開が必要

治験参加大学の担当医師へは手術手技講習等実施済み

甲状軟骨形成術2型

内転型痙攣性発声障害の症状が、発声時に不随意的、断続的に強く内喉頭筋が内転することで声門が過閉鎖することで発現することに着目し、発声時に声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状披裂筋の附着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する手術術式である。

→固定機器にチタンブリッジを用いる

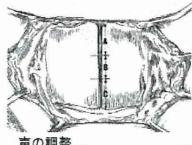


手術手順

局所麻酔 1-1.5時間

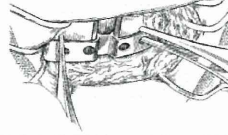
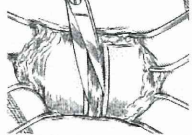
甲状軟骨正中切開

切開線の剥離



声の調整

チタンブリッジを用いた固定



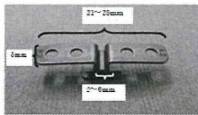
これまでの臨床試験結果より

(チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の特徴)

- ・効果が永続的である
- ・局所麻酔なので手術中に実際に声を出しながら調整できる(嘔声を生じない)
- ・軽症から重症例に適応可能である

チタンブリッジ(治験機器TS-001)

- ① チタンブリッジ(医療機器分類:クラスⅢ)
- ② 体内固定用プレートとして「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドライン」規格を満たす
- ③ 甲状軟骨形成術2型手術時に声門間隙を保持するために甲状軟骨の接合に用いる。
- ④ 甲状軟骨前交連部を起点として甲状軟骨(上下2個使用)を左右に開大して保持する蝶番型の構造
- ⑤ 生体内の埋め込みに関する生物学的な安全性は既に確認されている。



本試験の目的

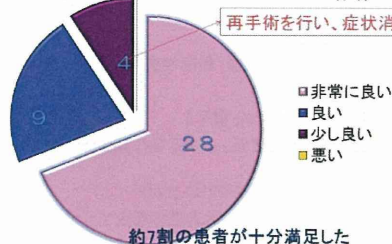
1. 内転型痙攣性発声障害を対象にチタンブリッジ(TS-001)を用いた甲状軟骨形成術2型の有効性及び安全性を検討する。
2. 本治験結果で有効性及び安全性が確認された際には、内転型痙攣性発声障害に対する根治的治療法として、保険診療として取り扱われるように、薬事承認取得を目指す。
3. 副次的目的として、日本初の医療機器として本治験結果をエビデンスとし、世界に情報発信する。

術後の満足度

①自験データ

声の出やすさ、手術の満足度をアンケート

N=41



Sanuki T, Ishihiki N. Laryngoscope. 2007.

選択基準

1. 内転型痙攣性発声障害と日本耳鼻咽喉科学会認定の耳鼻咽喉科専門医により診断された患者
2. 内転型痙攣性発声障害で自発的または他覚的に努力性発声や声の途切れを1年以上有する患者
3. VHI-10*の合計点が20以上の患者
*VHI-10の値は、同意取得時・登録時に取得した、2時点共に20以上であること
4. 同意取得前に音声治療を実施したが無効な患者
5. 同意取得日の年齢が18歳以上80歳以下の患者
6. 患者もしくは代諾者による本試験の参加について文書による同意が得られている患者

除外基準

1. 嚥下障害、喉頭麻痺や声帯に器質的異常を有している患者
2. 内転型屈腱性発声障害に対する手術の既往を有する患者
3. 同意取得前6ヶ月以内にA型ボツリヌス毒素の内服経筋への局所注入療法を受けた患者
4. 重篤な合併症(心疾患、肺線維症、間質性肺炎、出血傾向、コントロール不良な高血圧症や糖尿病など)を有する患者
5. 試験期間中に手術を予定している患者或いは手術療法実施後4週未満の患者
6. 同意取得前12週間以内に他の試験に参加した患者。または本試験に組み入れ後、本試験期間中に他の試験に参加する患者
7. 治療を要する精神疾患または試験遂行に影響する精神障害または知的機能障害を有する患者
8. アルコール依存や薬物乱用の経歴を持つ患者
9. 既チタンに対する過敏症の既往歴のある患者
10. 試験期間中に妊娠を希望する女性、妊娠中の女性患者
11. その他、治験責任医師が不適格と判断した患者

併用禁止治療

以下の治療法又は薬剤を使用した場合、本試験を中止する。

1. 喉頭・声帯部分への手術療法
2. A型ボツリヌス毒素の内服経筋への局所注入療法
3. 手術前投薬としてのアトロピン硫酸塩(アトロピン注)、ヒドロキシジン塩酸塩(アタラックスP注)の使用

プロトコル概要

◆ 治験デザイン: 非盲検、非対照の多施設共同臨床試験

◆ 治験実施期間: 治験届受理日の30日後より24ヶ月
(ただし、医師の総数は2以上の期間を延長し得る。) (注)

◆ 追跡調査期間: 手術後52週

◆ 目標登録症例数: 20例

◆ 治験機器: チタンブリッジ(TS-001)

(使用方法: 喉頭麻痺下に手術時に追加使用するサイズのチタンブリッジを使用した。甲は軟骨形成促進型を)

併用・支持治療

手術後に下記の症状が発生した場合には、以下の併用・支持療法を許容する。

1. 声帯・喉頭浮腫
→ 副腎皮質ステロイドの点滴注射、ステロイド剤含有の吸入
2. 感染予防
→ ペニシリンやセフェム等の抗生物質の点滴、内服等
3. 喉頭炎
→ 去痰剤や消炎剤等の内服
4. 音声振戦様症状
→ 試験開始前より使用の既往がある場合のみ、βブロッカーやクロナゼパムを用いる。術前には、ステロイド外用剤の使用可能。
5. 過緊張発声障害
→ 音声治療は術後2~3ヶ月目処に開始可能。

スケジュール

	同意書取得時 (試験開始前2週以上前)	手術前 (試験開始前1日)	手術後 0日	手術後 7日	術後 4週	術後 13週	術後 26週	術後 52週	中止時
許容範囲									
評価		●							
評価		●							
VHI	●	●			●	●	●	●	●
喉頭検査		●		●		●			
発声検査		●		●	●	●	●	●	●
音響分析		●		●	●	●	●	●	●
喉頭内視鏡		●		●	●	●	●	●	●
手術			●						
術後評価			●	●	●	●	●	●	●
生活療法		●							

* VHIは1つでも20以上であれば全可 □ 手術前の3回平均値を術前VHI(評価)に使用とする。

被験者の中止基準

以下のいずれかに該当する場合、各症例における本試験を中止する。

1. 被験者が同意を撤回した場合
2. 併用禁止療法を実施した場合
3. 重篤な有害事象発現のため試験の参加継続が妥当でないと判断した場合
4. 適格基準を満たさないことが判明した場合
5. 転院等の理由により当該症例の追跡が継続できない場合
6. その他、治験責任医師が医学的理由をもって試験の参加継続が困難と判断した場合

評価項目

■ 有効性評価項目

主要評価項目

▶ チタンブリッジ(TS-001)を用いた甲状軟骨形成術後のVHI-10合計点のベースラインから術後13週の差

副次評価項目

VHI(合計、測定値の差)
発声機能検査(MFT、MFR、レンゾ、声門下圧)
音響分析検査(Jitter、Shimmer、HNR、SDP0、DVB)

■ 安全性評価項目

有害事象、不具合の発生頻度
臨床検査(血液検査、生化学検査、尿因系検査)の推移
喉頭内視鏡、創部の状態

【判定時期】

手術前、手術後4週、術後13週、術後26週、術後52週
主要評価判定時期: 術後13週

当該試験の費用について

【本試験費用】

厚生労働科学研究費(難治性疾患実用化研究)

【被験者に支払われる費用】

- ・ 医療費用: 治験機器、手術手技に関する費用は、試験費用より支払い
- ・ 負担軽減費: 1来院あたり7,000円
(ただし、入院の場合で1回7,000円)

5. IRB 承認審査

2015年2月23日熊本大学医学部附属病院治験審査委員会で審査され医師主導治験「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型による治療」の実施が承認された。

D. 考察

治験調整事務局と連携し、熊本大学医学部附属病院内部の治験実施体制の構築と倫理委員会承認審査を行い承認された。今後本年度内に内転型痙攣性発声障害患者への説明と院内キックオフミーティングを開催し、翌年度から治験実施ができるように計画を進めることとしている。

E. 結論

院内治験実施体制を確立し、倫理委員会で治験実施の承認を受けた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanuki T, Yumoto E, Kodama N, Minoda R, Kumai Y : Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx*. 41(3) : 285-289, 2014
- 2) 折館伸彦, 城本修, 生井友紀子, 田口亜紀, 田村悦代, 溝口兼司, 渡邊雄介, 大森孝一, 湯本英二 : 推奨版 VHI および V-RQOL 作成と質問紙のアン

ケート調査. *音声言語医学*

55(4) : 284-290, 2014

- 3) 城本修, 折館伸彦, 生井友紀子, 田口亜紀, 溝口兼司, 渡邊雄介, 田村悦代, 大森孝一, 湯本英二 : 推奨版 VHI および VHI-10 の信頼性と妥当性の検証. *音声言語医学*.

55(4) : 291-298, 2014

- 4) 讃岐徹治, 湯本英二 : 痙攣性発声障害の診断-アンケート調査による検討-喉頭. 26(2) : 81-85, 2014

2. 学会発表

- 1) Sanuki T : Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. *Kumamoto symposium2014 : Spasmodic dysphonia*. 2014.11.20 Kumamoto, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし