

平成 29 年 12 月 6 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 甲状軟骨固定用器具
[販 売 名] チタンブリッジ
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申 請 日] 平成 29 年 6 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 29 年 12 月 6 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 6 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

甲状軟骨形成術 2 型に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用に関する技能や内転型痙攣性発声障害に関する知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で、講習会の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 29 年 11 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 医療用品 04 整形用品
- [一 般 的 名 称] : 甲状軟骨固定用器具
- [販 売 名] : チタンブリッジ
- [申 請 者] : ノーベルファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 29 年 6 月 30 日
- [特 記 事 項] : 希少疾病用医療機器、先駆け審査
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 29 年 11 月 21 日

- [類 別]: 医療用品 04 整形用品
[一般的名称]: 甲状軟骨固定用器具
[販売名]: チタンブリッジ
[申請者]: ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]: 平成 29 年 6 月 30 日

審査結果

「チタンブリッジ」(以下「本品」という。)は、内転型痙攣性発声障害の症状を改善することを目的に甲状軟骨形成術 2 型において甲状軟骨を開大固定するために使用するチタン製の蝶番型ブリッジである。

本品の非臨床試験に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能に関する資料等が提出され、特段の問題がないことが確認された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、国内医師主導治験として実施された臨床試験(以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。本臨床試験は内転型痙攣性発声障害患者 21 症例を対象とし、本品の安全性及び臨床的有効性を評価する目的で実施された前向き非盲検非対照多施設共同臨床試験である。

本臨床試験における主要評価項目は、声の障害の程度を自覚的に評価するための指標として国際的にも認められ、日本音声言語医学会が推奨する日本語版の Voice Handicap Index-10 (以下「VHI-10」という。)が用いられた。

本臨床試験の結果、21 症例の VHI-10 の合計点数の平均について、本品留置前と術後 13 週目の差は、本臨床試験計画時に設定した差-9.6 を超える-18.905 が得られ、本品の有効性が認められた。また、当該差は、臨床的に有意差が認められる、健康成人又は音声障害を持たない患者群と音声障害を有する患者群を比較した文献の差を大きく超えていることから、本品の有効性について臨床的意義は十分に認められる。

一方、安全性評価については、21 症例の主な有害事象は手術手技に伴う疼痛等であり重篤なものは認められなかった。また、機器の破損等の不具合及び本品に関連した有害事象はなかった。

本品の有効性及び安全性は提出された資料から評価可能であり、専門協議の議論を踏まえ総合的に考察した結果、本品が希少疾病用医療機器であり、本邦において内転型痙攣性発

声障害に対して十分な治療法が確立されていない現状を考慮し、本品を臨床現場に提供する意義があると判断した。

なお、適用患者の適切な選択及び甲状軟骨形成術 2 型の手術における留意事項の遵守が本品の有効性と安全性を確保するうえで重要であることから、本疾患及び本品を用いた甲状軟骨形成術 2 型に関する十分な知識及び経験を有する医師が適用を守って適切に使用する必要があると考え、この旨を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

内転型痙攣性発声障害における症状の改善

承認条件

甲状軟骨形成術 2 型に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用に関する技能や内転型痙攣性発声障害に関する知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で、講習会の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 29 年 11 月 21 日

審議品目

- [類 別]: 医療用品 04 整形用品
- [一 般 的 名 称]: 甲状軟骨固定用器具
- [販 売 名]: チタンブリッジ
- [申 請 者]: ノーベルファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 29 年 6 月 30 日
- [申 請 時 の 使 用 目 的]: 内転型痙攣性発声障害における症状の改善
- [特 記 事 項]: 希少疾病用医療機器、先駆け審査

[目次]	頁
1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	12
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	20
ニ. リスクマネジメントに関する資料	20
ホ. 製造方法に関する資料	20
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして 厚生労働大臣が認める資料	21
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	37
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果 及び総合機構の判断	39
4. 総合評価	39

[略語等一覧]

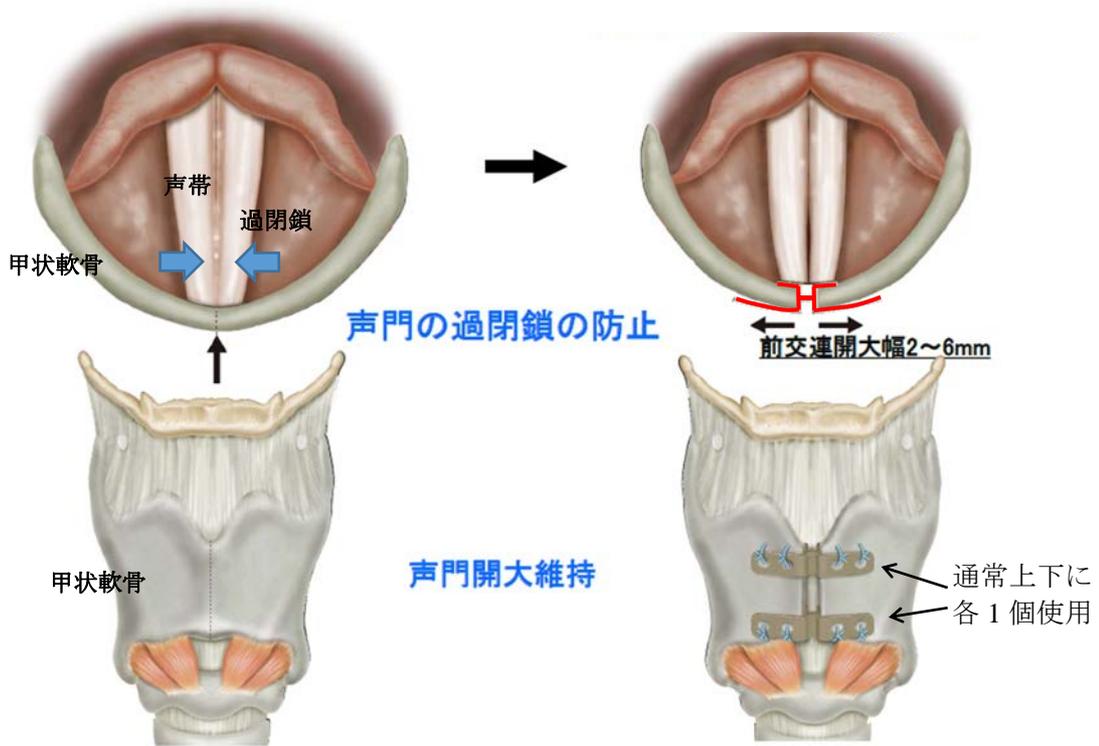
略語	英語	日本語
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
DVB	Degree of Voice Breaks	音声中の声の途切れの割合
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
HNR	Harmonics to Noise Ratio	音声中の非調波成分に対する調波成分の比
JIS	Japanese Industrial Standards	日本工業規格
LLT	Lowest Level Term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed-Effect Model for Repeated Measures	混合効果モデル
SD	Standard Deviation	標準偏差
SDF0	Standard Deviation of Fundamental Frequency	音声の基本周波数の揺らぎの標準偏差
SEM	Scanning Electron Microscope	走査型電子顕微鏡
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VHI	Voice Handicap Index	声の障害の程度を表す指標
VHI-10	Voice Handicap Index-10	声の障害の程度を表す指標（VHI から主要な 10 項目を抜粋したもの。）

1. 審議品目の概要

内転型痙攣性発声障害は、発声時に内喉頭筋が不随意的、断続的に強く内転し、声門が過閉鎖することで発声障害をきたす疾患である。その治療法である甲状軟骨形成術 2 型は、声門の過閉鎖を防ぐために甲状軟骨を正中切開し、両側甲状披裂筋の付着部である前交連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（図 1）。

「チタンブリッジ」は、当該術式において使用されるチタン製の固定用器具である。その構造は特徴的であり、正中切開した甲状軟骨を開大維持固定するための性能を発揮するブリッジ部及び甲状軟骨に縫合するための孔を有する羽部（以下「蝶番型ブリッジ構造」という。）からなる（図 2）。本承認申請によるチタンブリッジ（以下「本品」という。）は、正中切開した甲状軟骨の厚さに応じて、ブリッジ部の蝶番部幅については 3 種（3.02、4.02 又は 5.02 mm）、長さに応じて、羽部幅は 2 種（3.0 又は 5.0 mm）が用意されている。さらに、声の調整具合に応じて開大幅を選択できるよう、開大幅については 7 種（2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0 又は 6.0 mm）のものが用意されている。なお、通常、チタンブリッジは、甲状軟骨の上下部に 1 個ずつ留置される。

チタンブリッジの適用となる内転型痙攣性発声障害の患者数は、国内で約 4,900 人から 9,800 人と推定されており^{1,2}、根本的な治療法がなく、社会生活が困難な状態が継続する疾患である。本承認申請時点では、チタンブリッジによる治療が、当該疾患に対して声の障害の程度を改善する恒常的に有効な治療法として期待される。このことから、チタンブリッジは医療上特に必要性の高い医療機器として、平成 28 年 9 月 2 日に希少疾病用医療機器の指定を受けた。また、既存治療とは異なる新規原理に基づく治療法であること、世界に先駆けて国内で早期開発される品目として、平成 28 年 2 月 10 日に医療機器に係る先駆け審査指定制度の指定を受けた。



熊本大学より提供された図を改変

図1 チタンブリッジ使用方法（甲状軟骨形成術2型）

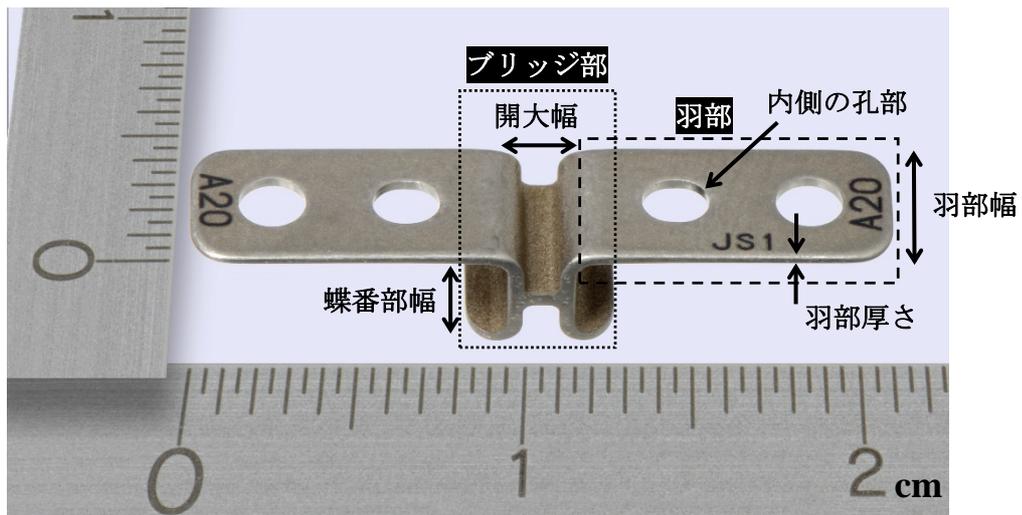


図2 チタンブリッジ外観（蝶番型ブリッジ構造）

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本承認申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【開発の経緯】

＜提出された資料の概略＞

内転型痙攣性発声障害は、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ひとつで、局所性ジストニアに分類される原因不明の難治性疾患である。発声時に不随意的、断続的に内喉頭筋が痙攣し、強く内転することで声門が過閉鎖するため、患者によって、声の詰まりや途切れ、絞り出すような努力性の発声、又は嘔声等が複合的な症状として現れる。仕事や日常生活の際に会話が円滑に行われず精神的な負担を伴い、社会生活を送るうえで大きな支障をきたすため、疾患の重篤性が高いにもかかわらず根本的な治療法がない疾患である。当該障害に対する有効性に関して確かなエビデンスはないが、非侵襲的な保存的治療として、発声時の喉頭の緊張を取り除く発声訓練（音声治療）が行われてきた。

さらに、音声治療が奏功しない患者については、表 1 に示す別の治療が施される。

表 1 音声治療が有効でない内転型痙攣性発声障害に対する治療法の比較

治療法 特徴	甲状軟骨形成術 2 型 (チタンブリッジ)	A 型ボツリヌス毒素 注入療法	甲状披裂筋切除術
侵襲性	中	低	高
麻酔	局所麻酔	なし	全身麻酔
効果の持続時間	永続的	一時的 (3~4 か月)	基本的に永続的
適用症状	軽症~重症	軽症~重症	中等症~重症
特徴	局所麻酔下での施術のため、患者が手術中に声を発して症状の改善を確認しながら正中切開した甲状軟骨の開大幅を調節できる。	国際的に一般的な治療法であるが、国内では未承認である。注入後、しばらくは嚥下や呼吸しにくい等の症状を呈することがある。	術後の声帯萎縮、瘢痕による嘔声が継続する。

本邦では、発声障害の原因となる甲状披裂筋を全身麻酔下に喉頭直達鏡下で可能な限り切除する、甲状披裂筋切除術が適用されてきた。しかし、侵襲性の高い術式であること、術後の声帯萎縮、瘢痕による嗄声が継続すること等から、ごく一部の限られた医療機関のみでしか実施されていない^{3,4}（表 1 右列参照）。

一方、本邦では承認されていないが、国際的に一般的な低侵襲な治療法として、A 型ボツリヌス毒素を用いた治療がある。内喉頭筋に局所注入することで声帯の不随意的な運動を抑制する効果をねらったものである。同治療は有効率も高いと報告されるが、治療効果の持続期間が 3 か月から 4 か月間と限定的であり^{5,6}、注入後しばらくは嚥下や呼吸がしにくい等の症状を呈することがある（表 1 中央列参照）。

甲状軟骨形成術 2 型は、発声時に内喉頭筋が強く内転しても声門が強く閉まらないように、甲状披裂筋の付着部である前交連部を温存したまま甲状軟骨を正中切開し、外側に開大して固定する術式である。同術式は、既存の外科的治療である甲状披裂筋切除術と比較して低侵襲であり、永続的な治療効果の維持が見込まれる。また、局所麻酔下で患者の声を確認しながら開大幅を調節することが可能であり、術後経過によっては、よりよい治療改善効果が得られるよう再手術も可能という観点から、有用な術式と考えられる（表 1 左列参照）。

甲状軟骨形成術 2 型は、2001 年に一色らによって開発された術式であり⁷、同術式においては甲状軟骨を開大固定するための材料（以下「開大維持材料」という。）が必要となる。当初、開大維持材料としては、自家軟骨やシリコンブロック、チタン・ミニプレート等が使用されていたが、開大維持材料の破損や甲状軟骨の破壊等が一部症例で認められたことから、同術式の成功には専用の開大維持材料の開発が望まれた。2002 年には、生体適合性や耐久性の観点から純チタンを原材料とし、甲状軟骨の開大維持に最適な蝶番型ブリッジ構造をもつ、いわゆるチタンブリッジが開発されることとなった。

一色らは、チタンブリッジを用いた症例（41 症例）を蓄積し、その有効性を示した^{8,9}。チタンブリッジは、当初は、患者に応じて羽部、ブリッジ部等の厚さや幅、長さが異なる複数の仕様があったが、2006 年には、讃岐らによる熊本大学における 2 度の臨床研究¹⁰を経てチタンブリッジの仕様（治験仕様）が決定されていた。また、当該臨床研究（47 症例）と並行して、熊本大学を含む国内 8 施設での臨床使用経験（338 症例）が蓄積され、2014 年 12 月までにはあわせて 385 症例のチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型（以下「先行臨床研究」という。）が実施された。

甲状軟骨形成術 2 型に関するチタンブリッジの臨床使用状況と仕様の変遷を表 2 に示す。

表 2 甲状軟骨形成術 2 型に関するチタンブリッジの臨床使用状況と仕様の変遷について

時期	臨床使用状況	チタンブリッジの仕様等
2002.12 ~ 2005.12	一色らによる京都ボイス surgery センターでの臨床使用経験 (文献報告された 41 症例)	蝶番型ブリッジ構造を持つが、患者に応じた様々な仕様。羽部、ブリッジ部等の厚さや幅、長さが異なる。
2006.8 ~ 2014.12	熊本大学における 2 度の臨床研究 (文献報告された 47 症例)	当初は一色らと同様の患者に応じた様々な仕様。症例経験を積むことにより治験仕様が決定され、2 度目の臨床研究では全ての症例が治験仕様のもの。
2002 年頃* ~2014.12	熊本大学を含む国内 8 施設での使用経験 (338 症例)	一色らと同様の患者に応じた様々な仕様。熊本大学での臨床研究で使用された治験仕様のものも含まれる。
2015.7 ~ 2017.3	熊本大学を含む国内 4 施設での医師主導治験 (21 症例)	治験仕様のもの。

*一色らにより開発されたチタンブリッジを用いた国内 8 施設での臨床使用経験において、再手術事例を調査した結果に基づくもの。開始された時期に関しては完全に明らかではない。

先行臨床研究において、更なる嗄声や発声の詰まりの改善等が期待された 19 症例について再手術を行ったところ、11 症例において羽部にある内側の孔部の破断が認められた。ただし、当該破断によって、治療前の声の症状が再燃する兆候や周辺組織への有害事象は認められなかった。現品回収ができたもの (2 症例) を分析したところ、チタンブリッジ留置時に患者の甲状軟骨にあわせるよう、術者が曲げ加工を行った部分での疲労破断が確認された。また、先行臨床研究の症例とは別に、外国籍の患者 1 症例でブリッジ部の破断が認められた。当該破断の原因として、同患者の甲状軟骨が厚く、用意したチタンブリッジの留置に難渋し、甲状軟骨を削ったうえで適用しており、術中又は術後に無理な力がブリッジ部にかかったことが想定された。

先行臨床研究の結果を踏まえ、讃岐らはチタンブリッジの実用化に向けた検討のため、2014 年度に厚生労働科学研究委託事業 (難治性疾患克服研究事業) 及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業として採択された「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」を開始した。同研究では、2015 年から実施した国内での医師主導治験「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」(以下「本臨床試験」という。) の実施と並行して、チタンブリッジ製品化のための仕様の検討を行うこととされた。

チタンブリッジを用いた治療の有効性を評価するため、本臨床試験では、声の障害の程度を自覚的に評価するための指標として国際的にも認められ日本音声言語医学会が推奨する

日本語版の Voice Handicap Index-10（以下「VHI-10」という。）を主要評価項目として用いた¹¹⁻¹⁴。21 症例の VHI-10 の合計点数の平均について、留置前と術後 13 週目の差は-18.905 であり、当該差は、海外で検討されたボツリヌス毒素注入療法の効果判定¹⁵をもとに本臨床試験計画時に設定された差-9.6 を超え、治療の有効性が確認された。

ただし、本臨床試験で用いられたチタンブリッジ（以下「治験仕様品」という。）は 2014 年 12 月までの臨床使用状況を踏まえたうえで最適とされた仕様をもつ製品である。製品化に向けて治験仕様品から本品で仕様変更された部分を表 3 として示した。

本品の仕様変更の妥当性は、先行臨床研究 385 症例の中で発生した 11 症例の羽部の破断事例や 1 症例のブリッジ部の破断事例を考慮し、臨床的に必要とされる患者の甲状軟骨にあったチタンブリッジの形状と甲状軟骨の開大維持のための強度の観点から評価された。甲状軟骨には通常、声帯開閉や嚥下等による力が日常的に繰り返し加わる。これらの力は、ブリッジ部には圧縮力、羽部には曲げの力として加わることになる。仕様変更された本品の形状が、これらの力に対して疲労耐久性をもつかどうか、整形外科分野で荷重部位に使用される金属プレートの疲労試験を参考にして評価された。その結果、ブリッジ部は甲状軟骨を圧縮破壊する強度以上の力で■■■回の反復に耐えうる疲労耐久性をもつこと、また、羽部は治験仕様品と比較して曲げに対して疲労耐久性が向上したことが示され、臨床的には十分な強度を持つことが示された。

本承認申請は、これら本臨床試験の結果及び製品化に向けた本品の仕様変更の妥当性評価の結果をもってなされた。

表 3 治験仕様品からの仕様変更点について

変更点		本品	治験仕様品
羽部	形状	形状は 2 タイプ。 治験仕様品と同一のものと、甲状軟骨の上下方向の長さが短い患者（女性等）を考慮し、強度は保ちつつ羽部幅を短くしたものを用意。	形状は ■ タイプ。
	内側の孔部	形状は 2 タイプ。 羽部形状の強度を上げるために羽部幅に対して直径を小さくした長円タイプと、甲状軟骨の上下方向の長さが短い患者（女性等）用には、強度を保ちつつ短くした羽部幅に対して直径を小さくした真円タイプを用意。	形状は ■ タイプ (■■■)。
ブリッジ部		形状は 3 タイプ。 治験仕様品と同一のものと、甲状軟骨の厚さが厚い患者（体格のよい男性等）を考慮した、蝶番部幅と厚さを厚くした 2 タイプを用意。	形状は ■ タイプ。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品についての外国での承認、許可はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

【性能及び安全性に関する規格】

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する規格として、ブリッジ部に対する静的圧縮強度及び圧縮疲労強度、外觀検査が設定された。安全性に関する規格として、エチレンオキサイドガス滅菌残留物及び生物学的安全性が設定された。各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、後述するロ項の【性能を裏付ける資料】も含めて審査した結果、本品の規格の設定に特段の問題はないと判断した。

【物理的、化学的特性に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品の原材料である純チタン原板の品質を確認するため、純チタン原板の引張試験が実施され、引張強さ、耐力、伸びが評価された。その結果、JIS H 4600「チタン及びチタン合金―板及び条」の純チタン2種に適合することが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

本品は、JIS H 4600「チタン及びチタン合金―板及び条」の純チタン2種に適合した原材料のみを使用しており、JIS H 4600に適合した純チタンは平成22年7月30日付け薬食機発0730第10号「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について」（以下「体内固定用プレート等のガイドライン」という。）の別表1に記載のとおり、体内固定用ネジ及び体内固定用プレートとしての使用が確認されている規格材料である。本品は、体内固定用ネジ及び体内固定用プレートと使用目的及び使用方法は異なるが、接触部位及び接触時間は既承認品と同等であるため、生物学的安全性試験に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の生物学的安全性について審査した結果、生物学的安全性試験を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【安定性及び耐久性に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品の安定性は、原材料が金属材料である純チタンのみからなり、その安定性は既知であり、また、本品は放射線滅菌される医療機器ではなく材質劣化することもないため、安定性及び耐久性に関する試験は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、純チタンは広く医療用材料として使用されており、それらの安定性及び耐久性は既知であることから、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【性能を裏付ける資料】

<提出された資料の概略>

申請者は、本品の性能を裏付ける資料に関して以下のように説明した。

(1) 本品の仕様設定について

先行臨床研究を踏まえ、製品化に向けた患者の甲状軟骨のタイプにあわせた本品の基本仕様を決定した。基本仕様は、治験仕様品と比べて羽部強度を向上させた「標準仕様品」1タイプ、患者の甲状軟骨の大きさに合わせた「甲状軟骨が厚い患者用」2タイプ、「甲状軟骨が短い患者用」1タイプの合計4タイプからなる。なお、これらの基本仕様とは別に、声の調整具合に対応できるよう、ブリッジ部の開大幅については7種(2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0又は6.0 mm)が用意された。

本品の形状及び構造と各部の名称を図3に、4タイプの基本仕様を表4に示した。表4の寸法において、下線部が施された部分は治験仕様品から変更された部分である。

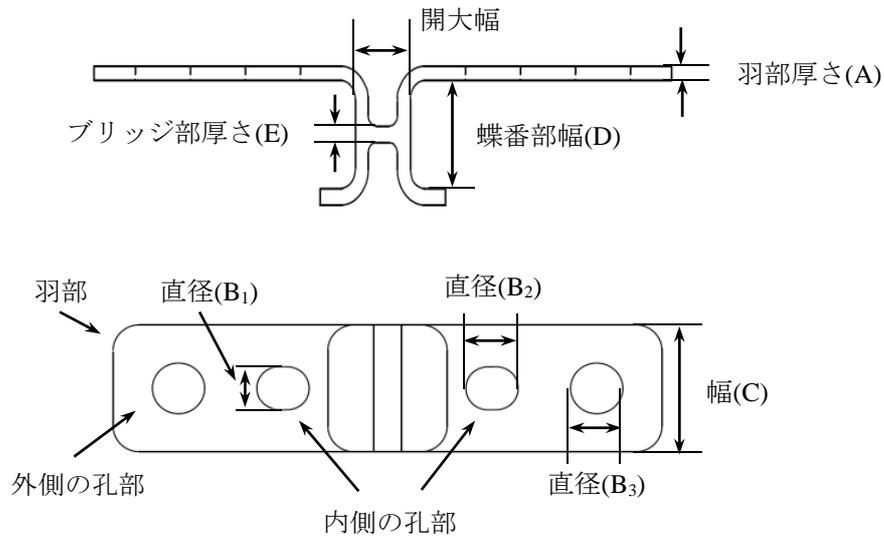


図3 形状及び構造と各部名称

表4 治験仕様品と本品の基本仕様

基本仕様		寸法 (mm)					
		羽部厚さ (A)	内側の孔径 (B ₁ /B ₂)	外側の孔径 (B ₃)	幅 (C)	蝶番部幅 (D)	ブリッジ部厚さ (E)
本品	標準仕様品	■	■	■	5.0	3.02	■
	甲状軟骨が短い患者用	■	■	■	3.0	3.02	■
	甲状軟骨が厚い患者用①	■	■	■	5.0	4.02	■
	甲状軟骨が厚い患者用②	■	■	■	5.0	5.02	■
治験仕様品 ※本品に含まれない		■	■	■	■	■	■

1) 「標準仕様品」について

先行臨床研究 385 症例のうち、更なる嘔声や発声の詰まりの改善等が期待される 19 症例の再手術を行ったところ、11 症例において羽部にある内側の孔部の破断が認められた。当該症例において、破断による留置部位周辺組織の損傷やそれに伴う痛み等の症状もなく、調整が必要な程度の声の症状はみられたが、留置前の声の症状が再燃するといったことはみられなかった。なお、先行臨床研究で使用されたチタンブリッジは、治験仕様品と同等なものも含めて患者に応じて用意された複数の仕様のもものが混在しており、どの仕様のもものが機械的に最も脆弱（ワーストケース）であったのか等は特定されなかった。

現品回収ができたチタンブリッジ（2 症例）については、破断原因が分析された。破断面を走査型電子顕微鏡（SEM）により確認したところ、チタンブリッジ留置時に患者の甲状軟

骨にあわせるよう、術者が曲げ加工を行った部分での疲労破壊が確認された。材料が脆弱化し疲労耐久性が低下する曲げ戻しを、術者が曲げ加工時に行ったかどうかまでの特定はできなかったが、その可能性は否定できない。

孔部は、主に正中切開した甲状軟骨の上下方向に留置位置がずれないように縫合固定するために使用される部分である。さらに、羽部周辺組織の癒痕化が進むことによって、チタンブリッジの固定はより強固なものとなる。最悪の場合を想定し、癒痕化が進んでいない留置初期において左右内側の孔部で羽部が破断したとしても、ブリッジ部が甲状軟骨の正中切開部分から逸脱しない限りにおいては甲状軟骨の開大部の維持は保たれ、治療効果の顕著な減弱が生じることはない。11 症例の中には、頭部打撲による変位（1 症例）や嘔声の調整が必要になる程度のずれ（1 症例）も含まれていたが、それらを含めても破断に伴う大きな位置ずれが生じた症例はなく、声の症状の再燃が見られなかったことから、孔部の破断が大きなリスクとは考えにくい。

一方で、11 症例では留置部位周辺組織の損傷等はみられなかったが、破断した羽部の破片が大きく移動する等して周辺組織を刺激し痛みを生じる等の最悪な場合も想定し、不必要な再手術等のリスクは最小限に抑えることが重要である。また、留置部位へあわせるための曲げ加工はチタンブリッジの適切な固定のためには重要であり、それに耐えうる羽部の強度は必要である。

先行臨床研究でのこれらの不具合事象と回収された不具合品の分析を踏まえ、製品化にあたっては、羽部内側の孔部の形状を長円にするほか、羽部厚さ（A）を治験仕様品よりも \blacksquare mm 厚くして羽部の強度を高めたものを「標準仕様品」として仕様設定した。

2) 「甲状軟骨が厚い患者用」について

先行臨床研究 385 症例とは別に、内転型痙攣性発声障害をもつ外国籍の患者にチタンブリッジによる治療を行った 1 症例があり、ブリッジ部の破断が認められた。当該症例の甲状軟骨は、用意されたチタンブリッジの蝶番部幅よりも厚く、甲状軟骨を蝶番部幅に合わせるよう削ってチタンブリッジが留置され、先行臨床研究にて行われた手技とは異なるものであった。

甲状軟骨形成術 2 型では、声の症状の改善において甲状軟骨の開大維持が重要であり、ブリッジ部が破損すれば開大維持が困難となるため症状の再燃にもつながる。ブリッジ部にかかる力を均等に分散し、屈曲や破損を生じさせることなく適切に開大維持をはかるためには、ブリッジ部の土台となる甲状軟骨の厚さに合った蝶番部幅を用意し、チタンブリッジの固定を安定させることが重要である。

当該症例のように甲状軟骨を削った場合には、その安定性が確保されず、ブリッジ部に想定しない異方向性の力が加わることとなり、屈曲や破損のリスクが高くなることが想定される。そこで、甲状軟骨を削らなくとも挿入できるよう、「標準仕様品」に対して、蝶番部幅（D）を \blacksquare mm 及び \blacksquare mm 増やし、それに応じてブリッジ部厚さ（E）を \blacksquare mm 及び \blacksquare mm

mm 増やした「甲状軟骨が厚い患者用」2タイプを仕様設定した。

3) 「甲状軟骨が短い患者用」について

女性等の小柄な患者においては、正中切開方向の甲状軟骨の長さが短いため、チタンブリッジを上下にそれぞれ一つずつ留置するためには幅 (C) を狭くする必要がある。「標準仕様品」に対して幅 (C) を ■ mm 狭くし、それに伴う羽部強度の低下を防ぐため、羽部厚さ (A) を ■ mm 厚く、内側・外側の孔を正円とし孔径 (B₁/B₂、B₃) をそれぞれ ■ mm とした「甲状軟骨が短い患者用」を仕様設定した。

本品は、甲状軟骨を開大固定するためのチタン製の固定器具であり、性能を検証するにあたり、整形領域の金属製骨接合用品で用いられる審査ガイドラインである体内固定用プレート等のガイドラインを参考に試験を行った。内外喉頭筋や嚥下等によって両側から圧縮する方向の応力及び繰返し応力がブリッジ部にはかかるため、性能及び安全性に関する規格として JIS T 0312「金属製骨接合用品の曲げ試験方法」及び JIS T 0313「金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法」を参考に、ブリッジ部の静的圧縮試験及び圧縮疲労試験を実施した。規格値については、甲状軟骨への機械的負荷による挫滅等に関する評価文献^{16,17}をもとに、■ N を設定した。各仕様品の強度試験結果は表 5 に示すとおりであった。

表 5 本品のブリッジ部の強度試験結果

試験及び強度 基本仕様	静的圧縮試験	
	0.2%オフセット荷重 (上段) 最高荷重 (下段)	圧縮疲労試験 最大荷重
標準仕様品	■ N ■ N	■ N
甲状軟骨が短い患者用	■ N ■ N	■ N
甲状軟骨が厚い患者用①	■ N ■ N	■ N
甲状軟骨が厚い患者用②	■ N ■ N	■ N

静的圧縮試験 (表 5 左列) の結果より、本品の基本仕様の全てのタイプで、文献による甲状軟骨が挫滅する荷重 (■ N) よりも、ブリッジ部が挫滅する荷重の方が十分大きいことが示された。本品を留置する際には正中切開した甲状軟骨を開大しながら行うが、術者が本品に過大な力を与える必要もなく、当該荷重を満たせば、臨床使用上は十分な強度といえる。

また、圧縮疲労試験 (表 5 右列) の結果より、本品の基本仕様の全てのタイプで甲状軟骨が挫滅する荷重 (■ N) を十分超える最大荷重で圧縮疲労試験を満足していた。当該試験を満足する最大荷重を本品のブリッジ部に加え続けることは、臨床的には本品の留置位置に体外から甲状軟骨を破壊するような大きな荷重を常に加え続けるようなことしかなく、日常的には想定され得ない。一方、甲状軟骨に日常的に繰り返される嚥下等による負荷は、文

献等により 0.05N から 0.1N 程度と想定される^{18,19}。この程度の負荷であれば、日常的に体重を支えるような荷重部位でもなく、本品の疲労強度であれば十分であり、強度の差によって本品が甲状軟骨を挫滅させることもない。先行臨床研究で再手術を行い不具合が確認された 11 症例においても、軟骨組織には異常がみられたものはなかったことから説明できる。これらの理由から、臨床使用上、ブリッジ部に必要とされる性能は十分に満たしていることが示された。なお、標準仕様品と治験仕様品のブリッジ部厚さと幅は同一であることから、標準仕様品が示したブリッジ部の性能の結果は、治験仕様品の性能を裏付けていると考えられる。したがって、治験仕様品でも臨床使用上の問題はないことが示された。

羽部については、製品化にあたって治験仕様品よりも強度が向上させることを目的とした。羽部の基本仕様異なる代表のものを選択し、検体を「標準仕様品」及び「甲状軟骨が短い患者用」とした。JIS T 0312「金属製骨接合用品の曲げ試験方法」及び JIS T 0313「金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法」を参考に静的 3 点曲げ試験及び 3 点曲げ疲労試験を実施した。各仕様品の結果は表 6 のとおりであり、いずれの基本仕様品も治験仕様品より強度が向上していることが示された。

表 6 本品の羽部の強度試験結果

試験及び強度 基本仕様	静的 3 点曲げ試験 0.2%オフセット荷重 (上段) 最高荷重 (下段)	3 点曲げ疲労試験 最大荷重
標準仕様品	■ N ■ N	■ N
甲状軟骨が短い患者用	■	■ N
治験仕様品 ※本品に含まれない	■ N ■ N	■ N

なお、当該試験において検体の羽部は支持治具にビスで固定されており、甲状軟骨に縫合固定される臨床使用時の状況とは異なる。臨床使用時には、羽部の孔に手術用のナイロン糸を用いて固定されるため、ビスによる固定よりも緩く、嚥下等による羽部への繰り返し負荷は少なく見積もれる。嚥下等による負荷が羽部に繰り返し加えられたとしても、本品及び治験仕様品でも疲労試験の最大荷重は上回っており、臨床使用上、羽部に必要とされる性能は十分に満たしていることが示された。

一方、術者が患者の甲状軟骨にあわせて曲げ加工を行う場合には、強度試験で加えられた荷重よりも大きな荷重が加えられることが想定される。本品と類似した、整形外科分野で使用される金属製のプレートでも一般的に曲げ加工は行われているが、その場合でも機械的強度が落ちることから、過度に曲げることや曲げ戻しをしないよう添付文書等により注意喚起されている。先行臨床研究で分析されたチタンブリッジの羽部の破損についても、回収された製品の分析では曲げ加工部位での疲労破壊であることが確認されており、術者の曲げ加工の影響も否定できない。治験仕様品は先行臨床研究を進めるなかで最適とされた仕

様であり、本品の製品化にあたっては、その治験仕様品よりも破損のリスクを低減しつつ、安定した留置のために患者の甲状軟骨の形状に合わせた必要最小限の曲げ加工が行えることも妨げてはならない。

これらの観点から、治験仕様品よりも羽部の厚さ等を調整することにより、本品の羽部の強度を向上させることとし、あわせて曲げ加工について整形外科分野で使用される金属製プレートと同様の注意喚起を行うこととした。

<総合機構における審査の概要>

申請者は、先行臨床研究で再手術を行った 19 症例のうち、羽部の破断が判明した 11 症例について以下のとおり説明した。羽部の破断は更なる声質の改善が期待できる患者に対し再手術を行ったときに偶然発見されたものである。当該 11 症例は、打撲による変位等を除けば、いずれの症例も本品の有効性が認められなかったもしくは術後減弱したものではなかった。また、いずれの症例も破損部位の刺激等に伴う有害事象等はなく、破断部分も含めてチタンブリッジ全体が癒痕組織に覆われてブリッジ部は甲状軟骨の適切な位置に固定されていた。チタンブリッジの有効性は、ブリッジ部による開大維持をはかることであり、羽部が破断してもブリッジ部の適切な固定が保たれていたため、留置前の声の症状の再燃には至らなかった。このように、有効性及び安全性上の懸念は生じておらず、一方、ブリッジ部の破断例 1 症例は、使用されたチタンブリッジの蝶番部幅よりも厚い甲状軟骨を削ってチタンブリッジを挿入した特殊な例であり、通常の術式とは異なっていた。

総合機構は、羽部及びブリッジ部の破断の原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、羽部の破断検体を SEM で分析した結果、内側孔部近傍を起点として、繰り返し曲げ応力により疲労破壊したものと判断されたと説明した。また、患者の甲状軟骨に合わせて挿入時に曲げ加工を行う場合には、機械器具等を使用して徐々に曲げること、曲げ戻しをしないこと、孔部を避けて曲げることにより強度低下が抑えられることから、これらを添付文書等において情報提供することとした。ブリッジ部については、ブリッジ部にかかる内外喉頭筋の力の向きや振動が左右で不均衡となったため破断したと考察した。

総合機構は、以下のように考える。

本品は留置時に症状が改善するよう確認しながら開大幅の調整が行われる。次第に癒痕組織に覆われて、本品が甲状軟骨上に適切に固定されていく過程で、留置時に最適であった調整が多少ずれることも想定される。したがって、先行臨床研究において行われた再手術 19 症例が必ずしも破損に伴うものではなく更なる症状の改善を目的に行ったということは理解できる。

先行臨床研究における羽部の破断は SEM による分析により疲労破壊によるものであったことから、製品化にあたり本品の羽部を厚くすること等により、治験仕様品よりも強度を向

上させるよう製品設計に反映させている。さらに、患者の甲状軟骨の形状にあわせて留置時に曲げ加工を行うことについては、整形外科分野で使用される金属製プレートでも行われており、使用方法にかかる注意事項として添付文書で同様な注意喚起を行うことは適切な対応であると考えます。

また、本品の有効性にかかる重要な部位はブリッジ部であり、ブリッジ部が破損せず開大幅が保たれている限りは、羽部の破断が必ずしも本品の有効性の減弱に繋がらないとする相談者の見解は受入れ可能である。また、破損による交換等の不必要な再手術を低減するために、治験仕様品よりも羽部の強度向上を図ることは妥当と考えられ、非臨床試験により治験仕様品より強度が向上したことが示されている。このため、強度に関わる内容について、承認申請書の形状、構造及び原理欄に、羽部及び孔部の形状、寸法及び位置、製造方法欄において、原材料からの本品への形状加工及び表面加工の方法を規定することを指示し、申請者はこれを了承した。

本品のブリッジ部に要求される仕様の検証については、以下の①及び②から妥当と考える。

- ① 体内固定用プレート等のガイドラインを参考に、臨床使用を模擬した試験条件下で、ブリッジ部に対する静的圧縮試験及び圧縮疲労試験を実施し、強度を検証していること。
- ② 本品のブリッジ部に要求される規格値として、甲状軟骨の強度に基づき ■ N を設定していること。

さらに、本品のいずれの仕様品も临床上必要とされる規格を満たすことが試験結果において示されている。

これらにより、総合機構は、本品に要求される仕様についての検証方法及び要求される強度規格の設定は妥当と判断した。

【使用方法を裏付ける資料】

<提出された資料の概略>

本品の使用方法は本臨床試験で確認されているため、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品は挿入時に甲状軟骨の形状に合わせて羽部を曲げる加工を行う場合があり、その曲げ加工を安全に行うための方法及び注意点が使用者に情報提供されること、本臨床試験において使用方法が確認され、不具合及び挿入時の破損等も発生していないことから使用方法に関する試験を省略することに特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>の「(3)有効性について」、「(4)安全性について」、「(5)チタンブリッジの使用に関する情報提供について」で述べるように、本品の適用患者の選択及び甲状軟骨開大方法は重要である。本品の開大効果を確実に得るための知識及び技能が必要であることから、承認申請当初に申請者が設定した事項だけでは不十分と判断し、必要な措置を講ずるよう指示した。申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

本品のリスクマネジメントに関する資料については、JIS T 14971「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料、滅菌方法並びに無菌性保証に関する資料が提出された。また、本品に必要な強度を担保するために重要な製造工程である原材料からの形状加工方法及び表面加工について規定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本臨床試験は、内転型痙攣性発声障害に対する本品を用いた甲状軟骨形成術 2 型の有効性及び安全性を確認することを目的として、国内 4 施設において 2015 年 7 月 29 日から 2017 年 3 月 29 日（最終症例の術後 52 週フォローアップ終了日）に 21 症例を対象に実施された非盲検非対照多施設共同臨床試験である。主な患者選択基準及び除外基準の概要は表 7 のとおりである。

なお、本臨床試験の治験機器として使用されたチタンブリッジは、先行臨床研究を経て基本仕様が決定された治験仕様品で行われた。

表7 対象患者、主な選択基準及び除外基準の概要

対象	<p>内転型痙攣性発声障害患者</p> <p>内転型痙攣性発声障害を有し、明らかな症状が出現した後1年以上経過した症例。また、症例選択時には内転型痙攣性発声障害と類似症状を呈する過緊張性発声障害との鑑別が必要であり、耳鼻咽喉科医又は言語聴覚士の指導の下での発声訓練（音声治療）が行われ症状が改善しなかった症例。</p>
主な選択基準	<p>(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より診断された者</p> <p>(2) 内転型痙攣性発声障害で自覚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</p> <p>(3) VHI-10の合計点数が20以上の患者</p> <p>(4) 同意取得前に音声治療を実施したが無効な患者</p>
主な除外基準	<p>(1) 嚥下障害、喉頭麻痺や声帯に器質病変を有している患者</p> <p>(2) 内転型痙攣性発声障害に対する手術の既往を有する患者</p> <p>(3) 同意取得前6か月以内にA型ボツリヌス毒素の内喉頭筋への局所注入療法を受けた患者</p> <p>(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</p> <p>(5) 試験期間中に全身麻酔による手術を予定している患者又は手術療法実施後4週未満の患者</p> <p>(6) 同意取得前12週間以内に他の介入を伴う試験に参加した患者、又は本試験に組み入れ後、本試験期間中に他の介入を伴う試験に参加予定の患者</p> <p>(7) 純チタンに対する過敏症の既往歴のある患者</p>

(1) 有効性評価

本臨床試験の有効性の主要評価項目は、「チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型手術後のVHI-10合計点数のベースラインから術後13週の差」と設定された。VHIは表8に示すとおり、発声障害に対する30項目からなるアンケート形式の評価方法である。各項目について、0点から4点の点数が患者の回答に応じて付与される。点数が高い（最大合計120点）ほど、声に対するハンディキャップを感じており、臨床的にも声の障害の程度が高いと判断される。VHI-10はVHIの主要な10項目（1、3、10、14、16、17、19、22、23、25）を抜粋したものであり、合計点数は最大40点である。VHIとVHI-10は互換性があるが、臨床現場ではより簡便なVHI-10の方が使用されることが多いため、本臨床試験の主要評価項目を評価するためにVHI-10を用いることとした。

表 8 日本音声言語医学会推奨版の VHI¹³

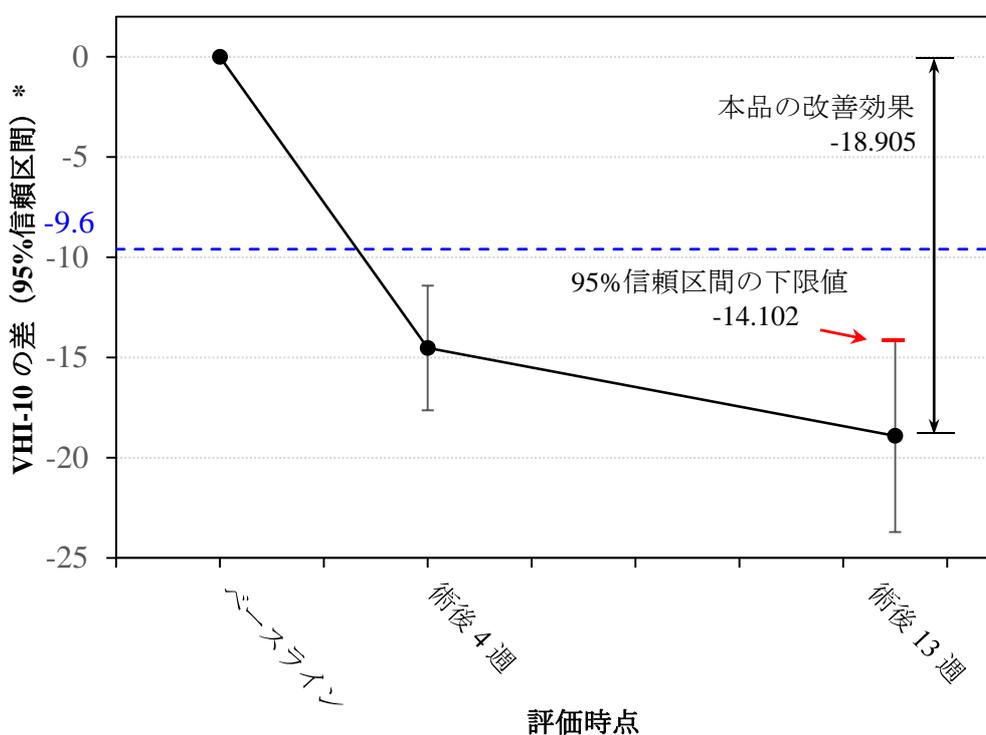
声に関する質問紙 (VHI)

声の問題であなたの日頃の生活がどのように影響を受けているかについて教えて下さい。この質問紙には声に関して起こりうる問題が記載してあります。この 2 週間のあなたの声の状態について以下の質問に答えて下さい。

0: 全く当てはまらない、問題なし、 1: 少しある、 2: ときどきある、 3: よくある、 4: いつもある

1. 私の声は聞き取りにくいと思います。
2. 話していると息が切れます。
3. 騒々しい部屋では、私の声が聞き取りにくいようです。
4. 1日を通して声が安定しません。
5. 家の中で家族を呼んでも、聞こえにくいようです。
6. 声のせいで、電話を避けてしまいます。
7. 声のせいで、人と話すとき緊張します。
8. 声のせいで、何人かで集まって話すことを避けてしまいます。
9. 私の声のせいで、他の人がイライラしているように感じます。
10. 「あなたの声どうしたの?」と聞かれます。
11. 声のせいで、友達、近所の人、親戚と話すことが減りました。
12. 面と向かって話していても、聞き返されます。
13. 私の声はカサカサした耳障りな声です。
14. 力を入れないと声が出ません。
15. 誰も私の声の問題をわかってくれません。
16. 声のせいで、日常生活や社会生活が制限されています。
17. 声を出してみるまで、どのような声が出るかわかりません。
18. 声を変えて出すようにしています。
19. 声のせいで、会話から取り残されていると感じます。
20. 話をするとき、頑張って声を出しています。
21. 夕方になると声の調子が悪くなります。
22. 声のせいで、収入が減ったと感じます。
23. 声のせいで、気持ちが落ち着きません。
24. 声のせいで、人づきあいが減っています。
25. 声のせいで、不利に感じます。
26. 話している途中で、声が出なくなります。
27. 人に聞き返されるとイライラします。
28. 人に聞き返されると恥ずかしくなります。
29. 声のせいで、無力感を感じます。
30. 自分の声を恥ずかしいと思います。

手術前の同意取得時、登録時、術前の3回取得した VHI-10 の平均値をベースラインとし、術後 13 週における VHI-10 の差（以下「本臨床試験の VHI-10 の差」という。）を声の障害の程度の改善度合いとし、これを主要評価項目とした。登録被験者数は 21 症例であり、中止・脱落症例はなく、21 症例全例を有効性解析集団（以下「FAS」という。）とした。VHI-10 のベースラインは 30.381（標準偏差（SD）4.496）、術後 13 週では 11.476（SD 7.494）であり、VHI-10 の差は-18.905（SD 6.782）、その 95%信頼区間は-23.708～-14.102 であった。図 4 は、術後 13 週までの差及び 95%信頼区間を示すとともに、A 型ボツリヌス毒素を投与した臨床試験の結果の文献値（治療前後の差：-9.6）¹⁵ を破線で示した。



* VHI-10 の術前から術後 4 週、13 週までの繰り返し測定データに対して、患者を变量効果として、混合効果モデルの MMRM (Mixed-Effect Model for Repeated Measures) 法を用いて各時点の調整平均及びベースラインと術後 4 週及び 13 週の差の 95%信頼区間を算出した。測定値を応答変数、ベースライン及び時点を固定効果とした。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし、共分散構造は Toeplitz とした。欠測はなかった。

図 4 VHI-10 のベースラインからの術後 13 週の差 (FAS)

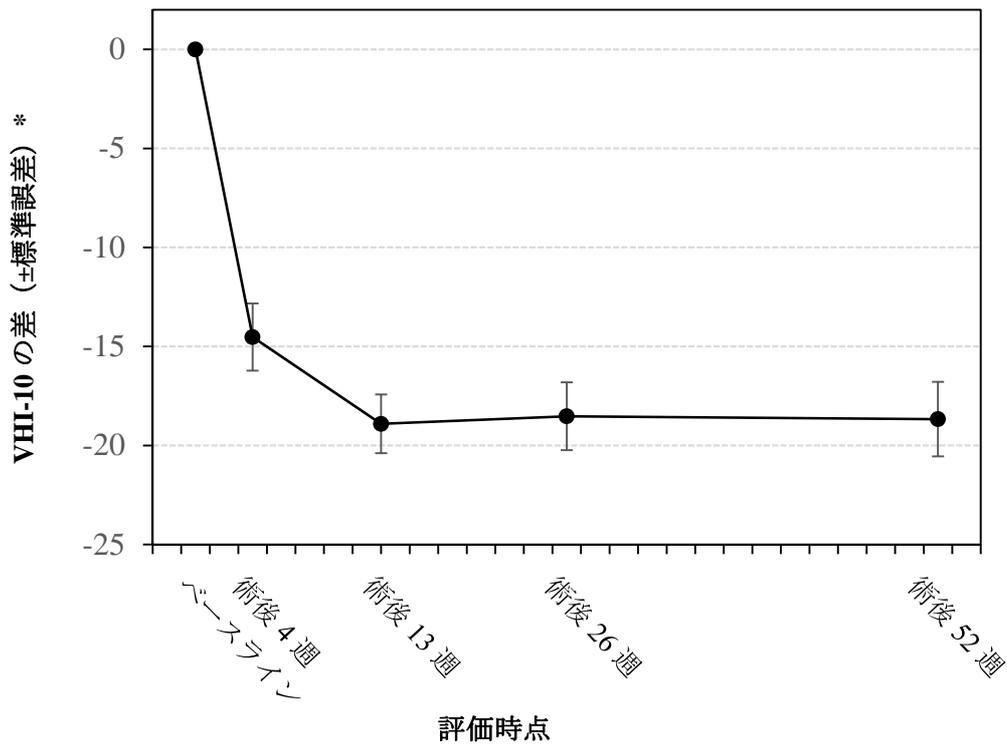
副次評価項目は、①VHI-10、VHI、VHI サブスケール、②発声機能検査、③音響分析評価による術前後の差の 52 週までの推移が設定された。

- ① VHI-10、VHI、VHI サブスケール（機能的側面(F)、身体的側面(P)、感情的側面(E))の術前後の差及びそれらの標準偏差の 52 週までの時間推移を表 9 に示した。術前後の差は、術後 4 週時点で大幅に下がり、その後 52 週まで低い値を維持した。図 5 に VHI-10 の差及びその標準誤差の術後 52 週までの時間推移を示した。

表 9 術後 52 週までの VHI-10、VHI、VHI サブスケールの差 (FAS)

差 期間	VHI-10 (SD)	VHI (SD)	VHI サブスケール*		
			機能的側面(F) (SD)	身体的側面(P) (SD)	感情的側面(E) (SD)
術後 4 週	-14.524 (7.780)	-43.143 (21.858)	-13.968 (8.026)	-15.429 (8.896)	-13.746 (7.098)
術後 13 週	-18.905 (6.782)	-56.810 (20.616)	-17.873 (7.387)	-20.762 (7.934)	-18.175 (7.434)
術後 26 週	-18.524 (7.853)	-55.762 (22.597)	-17.873 (8.226)	-19.810 (9.389)	-18.079 (7.021)
術後 52 週	-18.667 (8.614)	-56.762 (23.422)	-18.635 (7.803)	-19.524 (10.008)	-18.603 (7.567)

*サブスケールは、機能的側面(F)：自分の声の障害による社会生活での支障度や社会活動の制限を問う項目 (VHI 項目 1、3、5、6、8、11、12、16、19、22)、身体的側面(P)：自分の声の状態がどの程度悪いと感じているか、それに対してどのくらい努力しているかの度合いについての項目 (2、4、10、13、14、17、18、20、21、26)、感情的側面(E)：自分の声に対する不安や精神的な抑圧などを問う項目 (7、9、15、23、24、25、27、28、29、30) で構成される。



*MMRM 法による。測定値を応答変数、時点を固定効果とした。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし、共分散構造は Unstructured とした。欠測はなかった。

図5 術後52週までのVHI-10のベースラインからの差 (FAS)

- ② 発声機能検査は、発声の維持時間である最長発声持続時間[秒]、単位時間当たりの呼気量である平均呼気流率[mL/秒]、呼気流に対する声の強さである声の能率[%]、声門下圧[cmH₂O]の項目について、いずれも母音の持続発声に対して評価が実施された。登録時と比較して最長発声時間はスコア上昇傾向、声の能率及び声門下圧は若干のスコア上昇がみられた。平均呼気流率は術後13、26週ではスコアの上昇傾向がみられたが52週時点では登録時と比較してわずかにスコアが低下した。
- ③ 音響分析評価においては母音持続発声における音の高さの揺れ(Jitter[%])、大きさの揺れ(Shimmer[%])、調波成分の雑音成分に対する比(HNR[dB])、基本周波数の標準偏差(SDF0[Hz])、音声の中の声の途切れの割合(DVB[%])が評価された。登録時と比較して Jitter、Shimmer、SDF0 及び DVB は下降傾向、HNR は上昇傾向を示した。

(2) 安全性評価

安全性評価項目は、①有害事象、②不具合の発現頻度、③臨床検査、④喉頭内視鏡検査、⑤術創部の状態で構成された。登録被験者 21 症例全例を安全性解析集団とした。

①及び② 有害事象は、52 週後までに発現した有害事象が解析対象とされ、MedDRA 辞書（国際医薬用語集）を用いて、器官別大分類（SOC）、基本語（以下「PT」という）及び下層語コード（LLT）が割り当てられた。発現件数は、PT では、51 件、20 症例であり、複数症例で発現したものは処置による疼痛 17 症例、ウイルス性上気道感染 8 症例、喉頭血腫 3 症例、接触性皮膚炎 2 症例、蕁麻疹 2 症例、及び過剰肉芽組織 2 症例であった。全ての有害事象のうち中等度以上の有害事象は 3 症例 4 件であり、椎間板突出、不安障害、背部痛、高血圧が各 1 件みられ、いずれも中等度であった。重篤な有害事象及び治験機器との因果関係が否定できない有害事象はなかった。手術手技に関連する有害事象は、処置による疼痛 17 症例、喉頭血腫 3 症例、処置後血腫、筋緊張低下、咳嗽、皮下気腫、過剰肉芽組織のそれぞれ 1 症例であった。全ての有害事象は表 10 のとおりであった。なお、不具合は生じなかった。

表 10 PT 別 術後 52 週までに発現した全ての有害事象（安全性解析集団 N=21）

PT	発現例数	発現率(%)	PT	発現例数	発現率(%)
処置による疼痛	17	81.0	椎間板突出	1	4.8
ウイルス性上気道感染	8	38.1	頭痛	1	4.8
喉頭血腫	3	14.3	筋緊張低下	1	4.8
接触性皮膚炎	2	9.5	不安障害	1	4.8
蕁麻疹	2	9.5	月経困難症	1	4.8
過剰肉芽組織	2	9.5	喘息	1	4.8
便秘	1	4.8	咳嗽	1	4.8
下痢	1	4.8	発疹	1	4.8
嘔吐	1	4.8	皮膚剥脱	1	4.8
膀胱炎	1	4.8	皮下気腫	1	4.8
処置後血腫	1	4.8	高血圧	1	4.8
背部痛	1	4.8			

③ 臨床検査として登録時、術直後、13 週後において血液学的検査、生化学検査、凝固系検査が実施された。臨床検査の測定値は、術直後変動するも概ね安定しており本臨床試験に関連した目立った変化はみられなかった。

- ④ 喉頭内視鏡検査について、52 週後までの全観察期間において治験機器の脱落及び气道への露出について全症例が「無」、声帯可動性は全症例が「有」であった。声帯粘膜の性状について、粘膜炎及び浮腫は、術直後はそれぞれ 13 症例、11 症例が「有」であったが、いずれも術後 26 週後には全症例が「無」となり 52 週後も同一であった。
- ⑤ 術創部の状態について、感染兆候の有無で検討したところ、全観察期間において 21 症例全例が「無」であった。また、術創部の発赤は術直後 3 症例が「有」であったが、26 週後には全症例が「無」となり 52 週後も同一であった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 臨床的意義について
- (2) 本臨床試験の妥当性について
 - 1) 評価項目の妥当性及び対照群の設定について
 - 2) 症例数の妥当性について
 - 3) 評価期間について
 - 4) 本品と仕様の異なる治験仕様品を用いて実施された臨床試験結果を本品の臨床評価に外挿することの妥当性について
- (3) 有効性について
 - 1) VHI の術前後の差の臨床的意義について
 - 2) VHI-10 の改善が得られなかった 2 症例について
 - 3) 副次的評価項目について
- (4) 安全性について
- (5) チタンブリッジの使用に関する情報提供について

(1) 臨床的意義について

内転型痙攣性発声障害は難治性疾患であり重篤性が高いにもかかわらず、現在、根本的な治療法はない。本邦では承認されていないが国際的に一般的治療法として A 型ボツリヌス毒素注入療法が普及している。この治療法は侵襲性が低く有効率も高いと報告されるが、治療効果の持続期間は 3 か月から 4 か月間と短く、その期間においても注入後に嚥下や呼吸がしにくいなどの症状を呈することがある。また、外科的治療の甲状披裂筋切除術は、その治療効果は甲状軟骨形成術 2 型と同程度という報告^{20,21}がある反面、全身麻酔下で甲状披裂筋を可能な限り切除する侵襲性が高い術式である。この術式は、術後の声帯萎縮、瘢痕による嗄声が継続するため、ごく一部の限られた医療機関のみでしか行われていない。

一方、チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型は、両側甲状披裂筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げ恒常的に固定する術式であり、永続的な治療効果の維持が見込まれる。さ

らに、術式に関して、既存の外科的治療である甲状披裂筋切除術と比較して侵襲性が低く、嗄声が生じないよう患者の声を術者が聞きながら開大幅を調整することが可能である。

これらの点から、本邦において内転型痙攣性発声障害に対して十分な治療法が確立されていない現状を考慮すると、チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の臨床的有効性及び安全性を示したうえで、本品を臨床現場に提供する意義があると判断した。

(2) 本臨床試験の妥当性について

1) 評価項目の妥当性及び対照群の設定について

申請者は、本臨床試験で設定した有効性の主要評価項目について、次のように説明した。

音声機能を他覚的にかつ客観的に評価する方法としては、発声機能検査による最長発声持続時間、平均呼気流率、呼気圧、音響分析等による声帯振動の振動振幅圧等（以下「発声に関する他覚的評価」という。）が想定される。しかし、内転型痙攣性発声障害は、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により、声が詰まる、出しにくい、途切れる、震えるなどの症状が発現するものである。また、その症状の出方は症例によって様々であり、症状の悪い状態が続く中でも時と場合によって症状の程度が変動する。このことから、発声に関する他覚的評価を主要評価項目として、内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジの有効性を評価することは困難であると考えた。

一方、VHI は 1997 年 Jacobson らが提唱した発声障害に対する 30 項目からなるアンケート方式の評価方法である¹¹。本評価方法は、患者の自覚症状について、30 の質問項目からなる症状の程度を 0 点から 4 点として付与し、その合計点で声に対するハンディキャップを客観的に評価するものである。合計点が高くなるほど、そのハンディキャップを自覚的に強く感じていることになる。VHI 及び VHI の評価項目のうち主要な 10 項目を抜粋した VHI-10 は、それらの信頼性及び妥当性が検証されており^{12,14}、国際的に確立した評価スケールである。また、両スケールには高い相関関係が確認されており、臨床現場ではより簡便な評価方法として VHI-10 が用いられている。これらのことから、自覚的評価である VHI-10 を主要評価項目として用いることとした。

試験デザインについては、臨床試験を適切に実施できる医療機関は数施設と考えられ、また、対照とする代替治療はなく、これらの実施可能性の観点及び臨床的見地から、非盲検非対照試験が適切であると判断した。

総合機構は、次のように考える。

内転型痙攣性発声障害は、多彩な症状を呈するだけでなく、その症状は緊張をきたす環境や騒音下で増悪する傾向があり、症状が悪い状態の中でも場面によって変動があること、さらに、症例によって発声しにくい語句や文章が異なること等の特徴がある。発声に関する客観的評価の音響分析及び発声機能検査等では、限られた短時間の母音発声等を評価するため、患者の個々の症状の一側面を評価することは可能ではあるが、本疾患の特徴的な症状の

程度や重症度を総合的に評価することは困難である。

一方、本臨床試験で主要評価項目として用いた VHI-10 は、声の障害の程度の自覚的評価法であるが、音声障害の評価指標として信頼性及び妥当性が検証された国際的に確立された客観的な評価スケールである。したがって、内転型痙攣性発声障害の程度を評価するのに適した評価法であると考え、申請者が VHI-10 に基づきチタンブリッジの有効性を評価することは妥当と判断した。

ただし、自覚的評価である VHI-10 は、患者が手術を受けたことにより症状が悪化又は改善したと感ずることの、有効性評価におけるバイアスが否定できないが、以下の①及び②の理由から受入れ可能と判断した。

- ① チタンブリッジを用いた治療効果の真のエンドポイントは、当該障害に対して患者自身が感ずた効果の有無であり、その自覚的評価が重要であること。
- ② 副次評価項目として規定した発声に関する他覚的評価（発声機能検査及び音響分析評価等）を患者ごとに個々にみると、主要評価項目の VHI-10 の結果を支持する結果が得られていること。

また、本臨床試験では対照群は設定されなかったが、以下の①から③の理由から、対照群を設定せずとも手術前後の本臨床試験の VHI-10 の差で有効性評価を行うことは妥当と判断した。

- ① 先行臨床研究のうち熊本大学による二度の臨床研究、及び海外で検討されたボツリヌス毒素注入療法の効果判定でも VHI が用いられており、その値に基づく改善効果をもとに、本臨床試験の症例規模や有効性の効果判定の参考としていること。
- ② 代替治療となりうる侵襲性の高い外科的治療の甲状披裂筋切除術の症例は限定されており、比較対照群とするには困難があること。
- ③ 内転型痙攣性発声障害は他の音声治療が奏功しない難治性の疾患であり、治療以外の自然経過で症状の変化が見込まれないこと。

2) 症例数の妥当性について

申請者は症例数の妥当性について次のように説明した。

内転型痙攣性発声障害は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在しない。先行臨床研究に基づき、術後 3 か月時点の術前後の VHI-10 値の期待変化量を -12.8、その標準偏差を 3.8 と見積った。一方、133 症例の内転型痙攣性発声障害患者に A 型ボツリヌス毒素を投与した臨床試験では、治療サイクル中の最善の VHI-10 値の治療前後の差は -9.6 であった¹⁵。当該結果に基づきチタンブリッジを使用した術前後の VHI-10 値の閾値変化量を 9.6 とし、両側有意水準 0.05、検出力 90% で、帰無仮説 9.6 以下を棄却するのに必要な症例数は 17 症例と算出された。脱落を考慮した 20 症例の観察で、チタンブリッジ施行術は少なくとも A 型ボツリヌス毒素注入療法と同程度以上であることが確認できると考えた。また、内転型痙攣性発声障害は希少疾病であるため集積可能症例数からも判断し、上記 20 症例は妥

当と考えた。

総合機構は、次のように考える。

国内外において内転型痙攣性発声障害の標準治療が存在しないため、国際的に一般的な治療法とされている A 型ボツリヌス毒素による治療効果- 9.6 に基づき症例数を設定することは妥当である。また、チタンブリッジは希少疾病用医療機器に該当することから実現可能性の観点に基づき症例数を設定することは受入れ可能と判断した。

3) 評価期間について

申請者は、評価期間について次のように説明した。

チタンブリッジを用いた臨床研究のうち、VHI-10 により評価され術前の VHI-10 合計点数が 20 以上であった患者は 16 症例であった。これらの症例の VHI-10 合計点数の平均は、手術前は 28.3 (SD 4.6)、術後 3 か月経過時で 5.6 (SD 4.0)、その差は- 22.6 (SD 5.2) であり、その後も 1 年以上症状が安定し有効性が継続した。したがって、術後 13 週を主要評価項目の主たる観察時期として設定し、観察期間を術後 52 週間とすることは妥当であると考えた。

総合機構は、次のように考える。

先行臨床研究において、VHI-10 による評価では術後 4 週時点で大幅に改善し、その後も 1 年以上その改善を維持する傾向があることが分かっており、通常発声が可能な時期となる術後 13 週の本臨床試験の VHI-10 の差において有効性の主要評価を行うことは妥当と考える。

また、本臨床試験計画時点において、少数例ではあるが先行臨床研究での 2 年間までの有効性及び安全性に関する長期成績の知見に基づき、その他の有効性及び安全性評価を術後 52 週までとする評価期間の設定に特段の問題は無いと判断した。

4) 本品と仕様の異なる治験仕様品を用いて実施された臨床試験結果を本品の臨床評価に外挿することの妥当性について

申請者は、本臨床試験で使用されたチタンブリッジが、先行臨床研究を経て基本仕様が決定された治験仕様品であり、本臨床試験の結果を本品の臨床評価として用いることの妥当性について、以下のとおり説明した。

本品と治験仕様品の違いについては、ロ項の【性能を裏付ける資料】の<提出した資料の概略>(2)本品の性能評価について、において以下の①から③を示した。

- ① チタンブリッジの有効性にかかる重要な部位はブリッジ部であり、ブリッジ部が破損せず開大幅が保たれている限りは、羽部の破断が必ずしも本品の有効性の減弱に繋がらないこと。

② 本品の標準仕様品と治験仕様品のブリッジ部の基本仕様は同一であり、本品の基本仕様の全てのタイプで甲状軟骨が挫滅する荷重 (■N) を十分超える最大荷重で圧縮疲労試験を満足し、臨床上必要とされるブリッジ部の性能をもつこと。

③ 本品の各基本仕様における羽部の形状及び構造（幅、厚さ、内側の孔の形状等）を工夫することにより、治験仕様品よりも疲労強度を向上させ、かつ、本品及び治験仕様品も含めて、臨床上必要とされる嚙下等による繰り返し荷重への耐久性があること。

これらの理由から、本品の基本仕様全てのタイプで治験仕様品よりも強度が向上しており、臨床使用上問題ない性能を有することが示されている。したがって、治験仕様品を用いた本臨床試験の結果を本品の臨床評価として用いることは問題ないと判断した。

総合機構は次のように考える。

本品の基本仕様を見直し、治験仕様品よりも強度を向上させたことを裏付けるデータが提出され、臨床使用上問題ない機械的性能をもつことが示されたことから、申請者の説明のとおり治験仕様品による本臨床試験の結果に基づき、本品の臨床評価として有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(3) 有効性について

1) VHI の術前後の差の臨床的意義について

申請者は、主要評価項目である術前から術後 13 週の本臨床試験の VHI-10 の差の平均 (-18.905) が臨床的に意義のある差であることについて、以下のように説明した。

本臨床試験は、A 型ボツリヌス毒素を投与した内転型痙攣性発声障害に対する臨床試験の結果の文献値 (-9.6) に基づき症例数を設計しており、臨床試験の結果として得られた VHI-10 の差の平均の 95%信頼区間の下限値 -14.102 は、この -9.6 を上回っていることから、A 型ボツリヌス毒素注入療法と同程度以上の有効性が確認できたと考える。

VHI が改善することの臨床的意義に関して、総合機構は以下のように考える。

本臨床試験の結果から、チタンブリッジによる治療は、A 型ボツリヌス毒素による治療と同程度以上の VHI-10 の改善効果が得られ、有効性は示されている。ただし、本承認申請時点で A 型ボツリヌス毒素による治療は国内では未承認であり、チタンブリッジによる治療の臨床的意義については、この有効性に加えて、本臨床試験の VHI-10 の差の解釈の補足説明が必要と考える。

VHI の差のもつ臨床的意義について現時点で検証された前向き試験等はないため、公表文献を用いて考察を行った。本臨床試験の VHI-10 の差及び、VHI-10 と同様にして評価した VHI の差（以下「本臨床試験の VHI の差」という。）に対して、本邦における文献で示された音声障害患者に対する非音声障害患者又は健康成人との VHI の差を以下の表 11 から表 13 のとおり示した。

表 11 本臨床試験における VHI 及び VHI-10 値

項目	術前（ベースライン）（n = 21）			術後 13 週（n = 21）			差
	平均点	SD	95%信頼区間	平均点	SD	95%信頼区間	
VHI	87.190	15.110	79.196 - 95.185	30.381	22.413	22.386 - 38.376	56.810
VHI-10	30.381	4.496	28.334 - 32.428	11.476	7.494	8.065 - 14.887	18.905

表 12 音声障害群と健康成人群の VHI 及び VHI-10 値¹⁴

項目	音声障害群*（n = 171）			健康成人群*（n = 105）			差**
	平均点	SD	95%信頼区間	平均点	SD	95%信頼区間	
VHI	34.1	29.6	29.6 - 38.6	6.7	8.5	5.1 - 8.4	27.4
VHI-10	12.8	10.3	11.3 - 14.4	3.0	3.2	2.4 - 3.6	9.8

*音声障害群：疾患の種類は問わない音声障害患者

健康成人群：音声障害の既往のない健康成人

**参考値として平均点の差を示す

表 13 音声障害群と非音声障害群の VHI 値²²

項目	音声障害群*（n = 74）			非音声障害群*（n = 87）			差**
	平均点	SD	95%信頼区間	平均点	SD	95%信頼区間	
VHI	40.3	21.5	35.3 - 45.3	19.3	18.2	15.4 - 23.1	21

*音声障害群：音声疾患の種類は問わない音声障害患者

非音声障害群：耳鼻咽喉科外来又は音声障害専門外来を有する総合病院の通院患者で音声障害のない患者

**参考値として平均点の差を示す

公表文献において、音声障害群と健康成人群の VHI 及び VHI-10 は、両群の平均点に有意な差が示されている ($t(271)=9.23, p<.001$ 、及び、 $t(273)=9.80, p<.001$)。また、音声障害群と非音声障害群の VHI も、両群の平均点に有意な差が示されている ($t(159)=6.707, p<.001$)。これらの文献によって、VHI 及び VHI-10 を用いて比較された群間には、臨床的な意義を持って声の障害に対する明確な有意差が示されている。

本臨床試験の VHI 及び VHI-10 の差は、文献において認められた VHI 及び VHI-10 の差を大きく上回っていた。ただし、文献において検討対象とされた群と、本臨床試験で検討対象とされた群が異なるため、単純にこれらの結果を比較して、チタンブリッジによる治療が、音声障害を完全に無くす程度の効果を生じうるかどうかなどの判断はできない。

しかし、本臨床試験でも文献で認められたような VHI 及び VHI-10 の差が生じれば、臨床的にも声の症状に明らかな変化として、音声障害の症状が改善したと判断することは妥当と考える。したがって、本臨床試験の VHI 及び VHI-10 の差をもって、チタンブリッジによる治療の有効性を示すことは、音声障害の症状を改善する臨床的意義があり、申請者が承認

申請時に示した本品の使用目的を満たすものとして妥当であると判断した。

2) VHI-10 の改善が得られなかった 2 症例について

本臨床試験の VHI-10 の差が小さかった症例（術後 13 週において差が-3.67 及び-5.67）に関して、申請者は以下のように説明した。

主要評価項目の有効性が小さかった 2 症例は、表 14 に示すように、術後 52 週まで VHI-10 に大きな変化は見られなかった。

表 14 VHI-10 の術後の推移

登録番号	■		■	
	VHI-10	ベースラインとの差	VHI-10	ベースラインとの差
ベースライン	32.67	-	25.67	-
術後 4 週	32.0	-0.67	22.0	-3.67
術後 13 週	29.0	-3.67	20.0	-5.67
術後 26 週	28.0	-4.67	23.0	-2.67
術後 52 週	32.0	-0.67	29.0	3.33

VHI-10 の改善が得られなかった原因は、甲状軟骨正中切開及び開大時に、甲状軟骨断端が急激に広げられことにより右声帯前方が甲状軟骨から剥がれたため、チタンブリッジによる開大効果が減弱したと考えられた。術後の発声機能検査及び音響分析の結果では、検査時期によって結果がばらつき、これらの客観的評価から術後の声質の悪化又は改善に関する傾向を評価することは困難であった。以上のことから、添付文書の使用方法等の項において、甲状軟骨正中切開断端部は徐々に広げることが注意喚起することとした。

総合機構は、以下のように考える。

チタンブリッジによる開大効果を確実に得るためには、甲状軟骨切開及び開大時の手技上の注意点に関してより具体的に注意喚起する必要があると考える。このため、添付文書における使用方法等に関連する使用上の注意としても甲状軟骨切開開大時の手技の注意点を情報提供することが必要であると判断した。

申請者はこれを了承し、添付文書で適切に情報提供されたことから、総合機構はこれを妥当と判断した。また、後述する承認条件にあるように、使用する医師に対しては甲状軟骨切開及び開大に関して必要な知識及び技能が得られるよう講習の受講等を求めることが必要と判断した。

3) 副次的評価項目について

申請者は、以下のように説明した。

VHI、VHI サブスケールの変化は、術後 4 週において大幅にスコアが下がり、その後 52 週後まで低い値で推移しており、主要評価項目の VHI-10 の推移と同じ傾向を示した。発声機能検査については、一般的に内転型痙攣性発声障害患者は健康成人と比べて、最長発声時間、呼気流率、声の能率等の発声機能が低下又は低下傾向であると報告されている²³。本臨床試験において、術後、最長発声時間の改善傾向、声の能率及び平均呼気流率の僅かな改善傾向が見られているが、各評価時点においてばらつきが大きかった。声門下圧は術後 13 週から 26 週にかけて改善傾向を示したが、術後 52 週では術前値に近づく傾向であった。しかし、患者全体の登録時の平均値及び術後の変動幅も正常範囲に含まれていることから、声門下圧に関しては影響を与えないものと判断した。また、音響分析評価については、Jitter、Shimmer、DVB は低下傾向を示し、また、HNR は増加傾向がみられた。これらは声帯振動の乱れが低下し、声を中断する率が低下し、声門を通過する雑音成分が減少することを表しており、臨床的にみて声の改善を示している。これらの他覚的評価においても臨床的に改善傾向を示し、互いに矛盾する結果ではなく、また、主要評価項目の結果を支持する成績であり、チタンブリッジによる治療の有効性をさらに裏付けるものであった。

総合機構は、以下のように考える。

副次評価項目に関して、本臨床試験でも内転型痙攣性発声障害に特有な様々な声の障害を患者は有しており、音響分析や発声機能検査の他覚的な各種副次評価項目で 21 症例の総合的な有効性を判断することは難しい。しかし、各症例の個々の結果を見てみると、各症例において声の障害の評価を行うことに適した副次評価項目において、主要評価項目の結果を支持する改善傾向を示す結果が得られた。したがって、本臨床試験で規定された副次評価項目は、チタンブリッジによる治療の効果を確認するものとして特段の問題はなく、妥当であったと判断した。

(4) 安全性について

申請者は、以下のように説明した。

本臨床試験における有害事象に関して、最も多く観察されたものは処置による一過性の疼痛 17 症例であり、処置後数日以内に消失した。チタンブリッジとの因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象は認められず、本臨床試験では重大なリスクとなる重篤で未知の有害事象や不具合は認められなかった。

また、いずれの臨床検査値も本疾患領域及び外科手術時において想定される測定値及び変化量であり、術後においても大きな測定値の変動はみられなかった。本臨床試験で 2 症例以上に観察された有害事象についても術部位及び本治療領域における一般的に起こりうる事象であり、チタンブリッジによる治療に特徴的に発現しているとは考えられない。

中等度以上の有害事象は、いずれもチタンブリッジによる治療に関連して、必ずしも特異的に発現するものではないと考える。喉頭内視鏡による観察、創部の状態等に特段の問題がなかったことを踏まえて総合的に考えると、チタンブリッジによる治療に関連する手技は安全性が高いことを示唆するものである。

手術手技に関連する有害事象のうち、喉頭内で発現した過剰肉芽組織及び喉頭血腫に関して、これらが生じた原因は、前交連部周辺粘膜の損傷や不要な内軟骨膜の剥離が考えられた。これら有害事象の発現を抑えるため、甲状軟骨のみ慎重に切開し、前交連部組織損傷を避けることが重要であるため、添付文書の使用方法等に関連する使用上の注意において情報提供することとした。また、手術手技に関連する有害事象のうち、筋緊張低下のみは術後 52 週において未回復であった。甲状軟骨正中切開が正確に左右対称では無かったことが原因となり、左側声帯が軽度に弛緩する結果となったが、当該症例の VHI-10 は術前 23.0 から術後 13 週で 2.0、52 週では 1.0 へ大幅に改善し、術後の経過が良好であることが確認されており、安全性に特段の問題はないと判断した。

総合機構は、以下のように考える。

本臨床試験では、チタンブリッジの破断等の不具合及びチタンブリッジによる治療と因果関係が否定できない有害事象はなく、手術手技に関連した有害事象及び手技に関する注意点が添付文書において適切に情報提供されていることを確認した。また、手技に関する注意点については、チタンブリッジを使用する医師に対して研修、講習会等を行うことで必要な知識及び技能が得られると考え、専門協議の内容も踏まえ検討した結果、後述する承認条件に反映することで適切に情報提供可能と判断した。

(5) チタンブリッジの使用に関する情報提供について

総合機構は、以下のように考える。

内転型痙攣性発声障害は、外科的治療の前に適切な発声訓練（音声治療）が行われること、音声治療によって症状が改善する類似疾患があること、また、罹患後まもなくは症状が不安定で増悪する場合があること等に鑑み、患者選択を慎重に行う必要がある。また、甲状軟骨形成術 2 型の手術に関して、甲状軟骨の切開及び開大時に注意すべき事項として、前交連部を損傷しないように甲状軟骨のみ切開すること、前交連部の剥離を避けるために切開した甲状軟骨の断端部を徐々に広げること等がある。甲状軟骨形成術 2 型において甲状軟骨の切開部位は、その裏面に声帯付着部があるため丁寧な手技が必要とされる。これらは、添付文書等の注意喚起だけでなく、講習会等において周知されることが適切と考える。

これらの点より、本品は内転型痙攣性発声障害に対する十分な知識と甲状軟骨形成術 2 型に必要な知識及び経験を有する医師によって適切に使用される必要がある。したがって、添付文書による情報提供に加えて、手術を行う医師に対して必要な知識及び技能が得られるよう、申請者が必要な措置を講ずるための承認条件を後述のように付す必要があると判断

した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

チタンブリッジの有効性及び安全性に関して、本臨床試験以外で長期成績が明確なものは、讃岐らによるレトロスペクティブな調査報告²⁴がある。同報告では、術後 36 か月以上（本承認申請時点）の有効性及び安全性が示唆されているが症例数も 17 症例と限定的である。また、本臨床試験の観察期間も 52 週間であり、症例数も 21 症例と限定的である。

さらに、国内開発品であり、同様な治療を行う海外の製品や海外での使用実績もない。

これらのことから、製造販売後の本品の使用実態を踏まえて有効性及び安全性を評価する必要があるとして、予定症例数を 100 症例（10 施設以上）、症例追跡期間を 2 年間とし、調査の実施予定期間を 6 年間とする使用成績調査を行うこととした。

甲状軟骨形成術 2 型は外科手術であり、基本的に退院後の薬物治療等が不要であるため、術後症状の改善に伴い患者が来院しなくなることが予想される。したがって、本調査の観察期間 2 年における脱落率を 50%と見積もり、調査を予定する症例数を 50 症例と設定し、予定登録数を 100 症例とした。

調査事項は、自覚所見として VHI-10、客観的評価として嗄声の程度（Grade）及び嗄声の性状（粗糙性（Rough）、気息性（Breathy）、無力性（Asthenic）、努力性（Strained））を他覚的に評価する GRBAS 尺度²⁵とした。GRBAS 尺度を設定した理由は、GRBAS 尺度は嗄声に対する聴覚心理学的評価として日本音声言語医学会発声機能検査法委員会で作成された評価方法であり、検査機器を必要とせずに嗄声の性状及び重症度を短時間で再現性の高い評価が可能な点であると説明した。また、安全性評価としては、喉頭内視鏡検査、有害事象及び不具合等を設定した。

使用成績調査実施計画書（案）の概要を表 15 に示した。

表 15 使用成績調査実施計画書（案）の概要

目的	術後長期間に渡る本品の不具合、不具合による健康被害及び有害事象を含めた安全性及び品質、有効性に関する情報を検出し、確認すること。
予定症例数	100 症例
調査期間	6 年 (販売準備期間：0.5 年、症例登録期間：2 年、症例追跡期間：2 年、解析期間：1.5 年)
調査項目	(1) 術前のベースライン ①医師・患者情報、②患者背景、③自覚所見：VHI-10 及び客観的評価：GRBAS、⑤原疾患評価 (2) 甲状軟骨形成術 2 型の施行に関する情報 ①本品の情報（サイズ、ロット番号）、②安全性評価（喉頭内視鏡検査）、③有害事象、不具合、不具合による健康被害 (3) フォローアップ（術後 4、13、26、52、78 及び 104 週後） ①自覚所見：VHI-10 及び客観的評価：GRBAS、②再手術の有無、③患者の社会的環境の変化、④治療（観察）の中止・脱落、⑤有害事象、不具合、不具合による健康被害

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、チタンブリッジは希少疾病用医療機器であり、本臨床試験において評価された症例数が 21 症例と限定的であること、国内開発品のため海外使用実績はないことから、製造販売後調査において引き続き有効性及び安全性を確認することは妥当と考える。評価項目については、有効性評価として本臨床試験と同じく VHI-10 及び客観的指標により評価することは妥当と考える。GRBAS 尺度は嗄声の種類と重症度を評価するものであり、チタンブリッジを使用した甲状軟骨形成術 2 型の特徴である嗄声を生じないように開大幅を調整可能である点も踏まえて評価方法として適切であると判断した。

使用成績調査期間の設定の妥当性については、以下の①及び②を考慮した。

① 有効性について

本承認申請時点で確認可能な 2 年程度の成績としては、先行臨床研究においてレトロスペクティブに調査された長期観察症例と本臨床試験の症例であり、少数に限られること。

② 安全性について

本臨床試験ではチタンブリッジの破断等の報告されていないが、先行臨床研究 385 症例では羽部の破断症例（11 症例）と、先行臨床研究とは別のブリッジ部の破断症例（1 症例）の合計 12 症例が認められた。当該症例の約 70%にあたる 8 症例が、手術日から 2 年以内に実施された再手術の際に確認されたものであった。これらの破断症例におい

ては、ブリッジ部の破断の症例を除いて、留置周辺の組織に損傷が見られる等の有害事象の発現は認められておらず、破断症例におけるチタンブリッジの固定は維持されていた。しかし、本臨床試験の症例数も少数に限られており、当該事象に関連した有害事象の発現についても考慮すべきとして、本品上市後も一定期間追跡する必要はあると考える。

これらの点から、症例追跡期間を 2 年とし、使用成績調査期間を 6 年とする申請者の計画は妥当と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

＜GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（へ-1-1 及びへ-2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、内転型痙攣性発声障害の症状を改善することを目的に甲状軟骨形成術 2 型において甲状軟骨を開大固定するために使用するチタン製の蝶番型ブリッジである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品と仕様の異なる治験仕様品を用いて実施された臨床試験結果を本品の臨床評価に外挿することの妥当性について、(2) 有効性及び臨床的意義について、(3) 製造販売後の安全対策について、(4) 使用成績に関する評価についてであった。以上の論点を含め、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品と仕様の異なる治験仕様品を用いて実施された臨床試験結果を本品の臨床評価に外挿することの妥当性について

以下に示す①から③を総合的に判断することにより、本品に要求される強度及び仕様変更にて特段の問題はなく、治験仕様品を用いて実施された本臨床試験を本品の臨床評価として外挿することは妥当と判断した。

① 本品のブリッジ部について

本品のブリッジ部は、甲状軟骨を開大維持する部位である。このため、ブリッジ部に要求される臨床的に許容可能な強度は、甲状軟骨の破壊強度に基づき ■N と設定された。臨床使用を模擬した非臨床試験（静的圧縮試験、圧縮疲労試験）において、承認申請されたいずれのタイプも十分な強度を有していることが示されている。また、本品は治験仕様品と同等（標準仕様品及び甲状軟骨が短い患者用）又は同等以上（甲状軟骨が厚い患者用）の機械的強度を持つよう設計されており、本臨床試験の治験仕様品でもブリッジ部の不具合は確認されていない。

一方、甲状軟骨の強さに比べて本品の強度が強いため、甲状軟骨の断端部の挫滅が考えられる。しかし、内外喉頭筋及び嚥下等によりブリッジ部に繰り返しかかる力は、甲状軟骨の破壊強度に比べて弱いことは自明であり、これらの力により甲状軟骨が挫滅することは考えにくい。また、先行する臨床研究及び本臨床試験においても甲状軟骨挫滅等の有害事象は発現していない。

これらにより、総合機構は、本品のブリッジ部に要求される強度の設定及び評価方法については妥当と判断した。

② 本品の羽部について

先行臨床研究で使用されたチタンブリッジの羽部の内側孔部において破断が生じ、分析の結果、破断理由は繰り返し応力による疲労破壊と推察された。これに対応して、治験仕様品の羽部強度を向上させた製品を本品とした。羽部強度は、静的3点曲げ試験及び3点曲げ疲労試験において、承認申請されたいずれのタイプも治験仕様品に比べて強度が向上したことが示された。羽部強度は疲労試験における部位の断面と純チタンの原材料強度によって決まるため、承認申請書の原材料欄に純チタンの原材料規格が、形状、構造及び原理欄に羽部及び孔部の形状、寸法、孔部位置がそれぞれ規定された。さらに、破断部位において、術者が患者の甲状軟骨の形状に合わせて行った曲げ加工が確認されたため、本品の挿入時の注意点として、患者の甲状軟骨に合わせて曲げ加工を行う場合には徐々に湾曲させること、曲戻しを行わないこと及び孔部を避けて曲げることが添付文書に規定された。

これらにより、総合機構は、本品の羽部に要求される安全性に関して特段の問題はないと判断した。

③ 本品と治験仕様品の仕様が異なることについて

治験仕様品による臨床試験の結果に基づき本品の承認申請がなされたが、①及び②の判断に基づき、本品は治験仕様品と同等以上の機械的性能及び安全性をもつことから、本品と治験仕様品が異なることに特段の問題はないと判断した。

(2) 有効性及び臨床的意義について

本臨床試験における VHI-10 に基づく有効性評価の結果、術後 13 週において声の障害の程度が改善し、その改善度は、国際的に一般的治療である A 型ボツリヌス毒素注入療法の治療効果と同程度以上であることが示された。また、その効果が 52 週まで持続することが示された。

総合機構は、チタンブリッジによる治療前後の VHI 及び VHI-10 の差がもつ臨床的意義について、VHI 及び VHI-10 を用いて臨床的に明確に差が認められる音声障害群と非音声障害群を比較した文献をもとに考察した。対象の異なる臨床データに基づき本臨床試験におけるチタンブリッジの治療効果を説明することには限界がある。しかし、文献で認められた VHI 及び VHI-10 の差が本臨床試験においても生じれば、臨床的にも声の症状に明らかな変化が現れたと判断することは妥当と考える。したがって、本臨床試験で示されたチタンブリッジによる治療の有効性は、発声障害の症状を改善する臨床的意義があり、申請者が示した承認申請書の申請時の使用目的を満たすものと判断した。

(3) 製造販売後の安全対策について

内転型痙攣性発声障害は、外科的治療の前に適切な発声訓練（音声治療）が行われること、音声治療等の非侵襲治療によって症状が改善する類似疾患があること、罹患後まもなくは症状が不安定で増悪する場合があること等に鑑み、本品を使用する患者選択を慎重に行う必要があると考える。また、甲状軟骨形成術 2 型の手術に関しては、安全性及び有効性を確実に得る観点からそれぞれ注意点がある。

安全性に関しては、以下の①及び②が重要である。

① 喉頭内で生じた有害事象を低減するために甲状軟骨切開時に前交連部の損傷や剥離を避けること。

② 患者の甲状軟骨の形状に合わせて本品の羽部を曲げる場合には、強度の低下を防ぐために、徐々に曲げること及び曲げ戻しを行わないこと、孔部を避けて曲げること。

また、有効性に関しては、前交連部の剥離を避けるために甲状軟骨開大時に断端部を徐々に広げることが重要である。

上記の点については、本品を使用した治療の有効性及び安全性の観点から、添付文書等による情報提供を行うとともに、本品を用いて手術を行う医師に対し、本品の適切な使用に係る必要な研修、講習会等が実施されるよう承認条件を付すことが妥当と判断した。

また、先行臨床研究等や本臨床試験により治療を受けた患者の情報収集については、本品の治療を受けることとなる患者の情報と同様に継続的に収集することに努め、これらの情報に基づき、より安全な治療実現のための情報等を医師等へ提供することも望まれる。

(4) 使用成績に関する評価について

本臨床試験において、術後 4 週時点で VHI-10 が大きく改善し、主要評価が行われた 13 週では本品の臨床的意義が認められている。また、本承認申請時点までの先行臨床研究及び本臨床試験の成績では 2 年程度の長期有効性は確認されている。したがって、本品においても同程度の治療効果が持続することは想定され得る。しかし、以下の①及び②から、使用成績調査が必要であると考えられる。

- ① 先行臨床研究や本臨床試験において評価された症例の長期成績が少数例に限られること。
- ② 先行臨床研究で確認された不具合事象は本臨床試験では確認されなかったが、本品上市に伴う不具合事象の発現及び当該事象に関連した有害事象の発現を捕捉するため、一定程度追跡する必要があること。

したがって、販売準備に 0.5 年、症例登録に 2 年、症例追跡期間を 2 年、解析に 1.5 年を必要とすることから、使用成績調査期間を 6 年として使用成績調査を実施する申請者の計画は妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

内転型痙攣性発声障害における症状の改善

承認条件

甲状軟骨形成術 2 型に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用に関する技能や内転型痙攣性発声障害に関する知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で、講習会の実施等、必要な措置を講ずること。

なお、本品を使用成績評価の対象として指定し、使用成績調査の調査期間は 6 年とすることが妥当と判断する。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

<参考文献>

1. 兵頭ら, 痙攣性発声障害に関する調査研究:平成 25 年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
2. 兵頭ら, 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査.; 音声言語医学, 57 1-6, 2016.
3. Tsuji D. H. et al., Impact in vocal quality in partial myectomy and neurectomy endoscopic of thyroarytenoid muscle in patients with adductor spasmodic dysphonia.; Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 72(2), 261-266, 2006.
4. Nakamura K. et al., Surgical treatment for adductor spasmodic dysphonia - efficacy of bilateral thyroarytenoid myectomy under microlaryngoscopy.; Acta Oto-Laryngologica, 128(12), 1348-1353, 2008.
5. Tisch S. H. D. et al., Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients—an Australian experience.; Journal of Clinical Neuroscience, 10(4), 434-438, 2003.
6. Blitzer A., Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series.; European Journal of Neurology, 17, Suppl 1, 28-30, 2010.
7. Isshiki N. et al., Thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia: Further Experiences.; The Laryngoscope, 111, 615-621, 2001.
8. Sanuki T. et al., Overall evaluation of effectiveness of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia.; The Laryngoscope, 117, 2255-2259, 2007.
9. Isshiki N. et al., Type 2 thyroplasty for spasmodic dysphonia: fixation using a titanium bridge.; Acta Oto-Laryngologica, 124(3), 309-312, 2004.
10. 讃岐ら, 内転型痙攣性発声障害; 喉頭, 24, 80-83, 2012.
11. Jacobson B. H. et al., The voice handicap index (VHI): Development and validation.; American Journal of Speech Language Pathology, 6(3), 66-70, 1997.
12. Rosen C. A. et al., Development and validation of the voice handicap index-10.; Laryngoscope, 114, 1549-56, 2004.
13. 日本音声言語学会, 日本音声言語学会推奨版 VHI.; 2012.
14. 城本ら, 推奨版 VHI および VHI-10 の信頼性と妥当性の検証—多施設協同研究—; 音声言語医学, 55, 291-298, 2014.
15. Novakovic D. et al., Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: longitudinal functional outcomes.; The Laryngoscope, 121, 606-612, 2011.
16. Bockholdt B. et al., Experimental investigations of fractures of the upper thyroid horns.; Legal Medicine, 5, S252-S255, 2003.
17. Plant R. L. et al., Pullout Strength of Adaption Screws in Thyroid Cartilage.; American Journal of Otolaryngology, 19(3), 154-157, 1998.
18. 佐藤ら, 睡眠中の嚥下と呼吸; 音声言語医学, 52, 132-140, 2011.
19. 愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座 website, 健常成人における至適嚥下量の検討; <http://www.dent.aichi-gakuin.ac.jp/HP/gakuganmengeka/kenkyu.html>
20. 中村ら, 内転型痙攣性発声障害に対する甲状披裂筋切除術と甲状軟骨形成術 2 型の比較検討; 日本気管食道科学会会報, 60(3), 231-239, 2009.
21. 野本ら, 痙攣性発声障害に対する手術治療の効果に関する検討; 日本気管食道科学会会報, 64(1), 8-13, 2013.
22. 城本ら, 音声障害の自覚的評価尺度 VHI, V-RQOL 日本語版の信頼性と妥当性の検討; 音声言語医学, 52, 254-262, 2011.
23. Sanuki T. et al., Effects of type II thyroplasty on adductor spasmodic dysphonia.; Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 142(4), 540-546, 2010.
24. Sanuki T et al., Long-term Evaluation of Type 2 Thyroplasty with Titanium Bridge for Adductor Spasmodic Dysphonia.; Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 157(1) 80-84, 2017.
25. 牧山ら, 嗄声の聴覚心理学的評価 (GRBAS 尺度) ; 日耳鼻, 930-931, 2012