

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) トラフェルミン声帯内投与による新たな加齢性声帯萎縮症治療法の研究開発 - 医師主導治験準備研究

(英語) Study of a new treatment for age-related vocal fold atrophy by intracordal trafermin injection - Preparatory study for investigator-initiated clinical trial

研究開発実施期間: 令和5年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 渡邊雄介

(英語) Yusuke Watanabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人国際医療福祉大学・医学部耳鼻咽喉科東京ボイスセンター・教授

(英語) International University of Health and Welfare, School of Medicine, Dept. of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

加齢性声帯萎縮症は声帯内で不良コラーゲンの蓄積や浅層内のヒアルロン酸減少及び声帯筋の萎縮などが生じ、その結果発声時の声門閉鎖不全により声帯振動が阻害され発声障害をきたす疾患である。この疾患に対して侵襲性が低く音声改善効果の期待できる局所麻酔下での声帯内トラフェルミン注入術がある。我々はこの声帯内トラフェルミン注入術に関する医師主導治験を行うため、本年度下記の研究計画及びマイルストーンを設定し、その研究成果を示す。

(1) 治験実施計画書の作成 (担当者：渡邊、長谷川、岡野、藤田、上村、飯室、山崎) [達成度 100%]:

マイルストーン (a)：治験実施計画書作成

医師主導治験実施計画書に関して、令和4年5月及び9月実施したPMDA事前面談及び令和5年1月25日に実施した対面助言の結果を基に、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の医師主導治験の治験実施計画書を作成した。治験実施計画書案の作成に際し、研究分担研究者である岡野が耳鼻咽喉科領域の専門家の立場から、山崎が臨床試験の専門家の立場からそれぞれ助言を行った。そのうえで生物統計家の上村が試験デザインと必要症例数、統計解析手法を決定し、臨床試験データ管理の専門家である飯室がデータ収集項目や収集方法、QC、QAに関する計画を立案した。プロジェクトマネージャーである藤田が、治験全体の予算計画、外注予定企業・大学（ARO・CRO・SMO等）との交渉と費用見積、治験薬提供企業との調整を行った。これらの情報を研究代表者である渡邊と分担研究者である長谷川がまとめあげ、株式会社スーザックと協力し治験実施計画書を作成し予定していた成果を着実に得ることができた。この成果は今後予定している第Ⅱ相及び第Ⅲ相の医師主導治験の実装及び高齢者の音声コミュニケーション障害の音声改善に資するものであり、高齢者の社会進出という社会的ニーズに即したものである。

(2) 治験実施体制の確立 (担当者：長谷川、藤田) [達成度 95%]:

マイルストーン (a)：治験業務の準備

マイルストーン (b)：治験実施体制の構築

マイルストーン (c)：手順書作成

以下のように第Ⅱ相および第Ⅲ相医師主導治験の実施体制を構築した。契約は未締結だが、試験規模、実施予定時期、予算総額について合意している。監査業務については、実施予定時期が1年以上先であり具体的に定まっていないため、時期が決まり次第リソースを確認して受託可否に関する報告を受けることになっている。また、標準業務手順書は株式会社スーザックと協力し作成した。

治験調整事務局：国際医療福祉大学 東京ボイスセンター

治験調整事務局支援(PM)：国際医療福祉大学 研究支援センター 赤坂研究支援部

EDC構築・データ管理業務：株式会社スーザック

統計解析業務：東京大学 生物統計情報学分野

安全性情報管理：東京大学医学部付属病院 臨床研究推進センター

モニタリング/薬事申請支援：東京大学医学部付属病院 臨床研究推進センター

SMO：株式会社アイロム

監査：未定（株式会社アイクロスと調整中）

(3) 企業との連携体制の確立と治験薬準備（担当者：長谷川、藤田）〔達成度 80%〕：

マイルストーン (a)：企業との連携体制確立

マイルストーン (b)：治験薬準備

令和3年12月にトラフェルミンの販売元であるノーベルファーマ社とは秘密保持契約を締結しており、トラフェルミンに関する安全性情報の提供を得ることについて内諾を得ている。さらに、医師主導治験への治験薬提供について、ノーベルファーマ社同意のもとでトラフェルミンの製造元企業である科研製薬との調整を進めている。現時点で、製剤の提供は可能であるとの内諾を得ているが、2重盲検試験に必要なプラセボ薬の製造・供給手段、費用等については検討課題が残っており協議を進めている。

(4) IRB 申請と承認（担当者：渡邊、長谷川、藤田）〔達成度 0%〕：

マイルストーン (a)：IRB 申請と承認

IRB 申請に関して上述のように治験薬の準備ができなかったため、申請を行えなかった。

(5) 治験計画届け提出（担当者：渡邊）〔達成度 0%〕：

マイルストーン (a)：治験計画届け提出

上述のように、治験薬準備、及び IRB 申請が行えなかったため、予定していた令和6年3月に治験計画届けを提出できなかった。

以上のように本年度は医師主導治験実施計画書を完成させることができ、標準業務手順書作成の作成、企業との連携体制の確立も達成した。治験実施体制の確立に関して治験業務の準備、治験実施体制の構築もほぼ達成できたが、来年度以降の達成できなかった課題として治験薬準備がある。今後、治験薬について、ノーベルファーマ社同意のもとでトラフェルミンの製造元企業である科研製薬との調整を進めており、製剤の提供は可能であるとの内諾を得ている。しかし、2重盲検試験に必要なプラセボ薬の製造・供給手段、費用等については検討課題が残っており、協議を進めている。

本研究の意義として、本研究の最終目標である声帯内へのトラフェルミン注入における医師主導治験を行い安全性及び有効性を証明し薬事承認を得ることができれば、高齢者の音声改善のみならず健康寿命を延ばす可能性があることである。加齢性声帯萎縮症は高齢化と共に声帯が萎縮する疾患である。この加齢性声帯萎縮症に対して簡便で即時効果の高い声帯内注入術により高齢者の音声改善すれば、高齢者の社会進出や健康寿命を延長でき生活の質を向上させる可能性がある。就業および社会活動を行う高齢者の割合は今後本邦において増加することが予想される。本邦では出生率の低下もあり、高齢者の就業及び社会進出を促進することが国の維持及び発展のために必要不可欠であると考え。我々は音声コミュニケーション障害が高齢者の就業及び社会進出を阻む原因の一つと考えているため、本治療を多くの国民が保険医療で受けられることがわが国には必要不可欠と考えている。このように加齢性声帯萎縮症に対して、音声改善効果も証明されており簡便な治療方法である声帯内トラフェルミン注入術に薬事承認が得られれば、今後の日本社会の発展に大いに貢献できると考える。また、声帯内トラフェルミン注入術は加齢性声帯萎縮症以外にも、声帯麻痺症、声帯溝症、声帯癬痕などでも音声改善効果を認めている。本医師主導治験に

より声帯内へのトラフェルミン注入の安全性が担保されれば、声帯麻痺症、声帯溝症、声帯瘢痕に対して
も適応を拡大できる学術的メリットがあることはもちろんのこと、声帯麻痺症、声帯溝症、声帯瘢痕で悩
む患者様にも治療の選択肢が広がると考える。

Results and Significance of Research and Development

Age-related vocal fold atrophy is a disorder in which the accumulation of defective collagen in the vocal folds, a decrease in hyaluronic acid in the shallow layer, and atrophy of the vocal fold muscles occur. As a result, the vocal fold vibration is inhibited due to glottal gap, resulting in dysphonia. For this disease, a less invasive and more effective method is intracordal trafermin injection under local anesthesia. In order to conduct an investigator-initiated clinical trial on intracordal trafermin injection, we conducted research and development this year with the milestones of establishing a clinical trial protocol and implementation system, establishing a system for collaboration with companies, preparing investigational drugs, IRB application and approval, and submission of a clinical trial plan.

For the investigator-initiated clinical trial protocol, Okano and Yamazaki provided advice on from the standpoints of an expert in the field of otolaryngology and clinical trials, respectively, as co-researchers. Biostatistician Uemura determined the study design, number of cases, and statistical analysis methods. Iimuro, clinical trial data management expert, drew up plans for data collection items, collection methods, QC, and QA. Fujita, the project manager, planned the budget for the entire clinical trial, negotiated and estimated costs with companies and universities (ARO, CRO, SMO, etc.) that planned to outsource, and coordinated with companies that provided study drugs. Watanabe, the principal investigator, and Hasegawa, the co-investigator, compiled this information, contracted with Suxac Corporation, and created a clinical trial protocol.

The milestones for the establishment of the clinical trial implementation system were preparation of the clinical trial operations, establishment of the clinical trial implementation system, and preparation of the Standard Operating Procedures. The coordination secretariat was set up at Tokyo Voice Center in the International University of Health and Welfare. The following five organizations have been established to provide support for the clinical trial coordination office: The research support center of International University of Health and Welfare for clinical trial coordination secretariat support, Suxac Corporation for EDC construction and data management, Department of Biostatistics & Bioinformatics in the University of Tokyo for statistical analysis, Clinical Research Promotion Center for safety information management, monitoring and support for pharmaceutical application, and Irom Group Co., Ltd. for CRC dispatch. Although contracts have not yet been signed with each of the supporting organizations, at this point the size of the study, the planned implementation period, and the total budget have been agreed upon.

The milestones for establishment of a system for collaboration with companies and preparation of investigational drugs, in December 2021, we concluded a nondisclosure agreement with Nobelpharma Co. Ltd., the distributor of Trafermin, and received informal consent for the provision of safety information on Trafermin. Furthermore, with Nobelpharma's consent, the company is coordinating with Kaken Pharmaceutical Co. Ltd., the manufacturer of trafermin, regarding the provision of investigational drugs for investigator-initiated clinical trials. With regard to the preparation of the investigational drug, the company has informal consent to provide the formulation. However, there are still issues to be discussed regarding the means and costs of manufacturing and supplying the placebo drugs necessary for the double-blind study, and discussions are underway.

The milestones for the IRB application, approval, and clinical trial plan submission, preparation of the investigational drug could not be accomplished during the R&D period, and therefore could not be performed. The preparation of investigational new drugs, IRB application and approval, and submission of clinical trial plan are still under discussion, and as soon as they are accomplished, preparations for the investigator-initiated clinical trial will be made.

The significance of this study is that if the safety and efficacy of intracordal trafermin injection, which is the ultimate goal of this study, can be proven and approved by the pharmaceutical affairs bodies, it may not only improve the voice of elderly people but also extend their healthy life span. Age-related vocal fold atrophy is a disease that increases with age. If the voice of the elderly can be improved by a simple and effective intracordal injection for age-related vocal fold atrophy, it may improve the quality of life of the elderly by extending their social participation and healthy life span. The percentage of the elderly who are employed

and socially active is expected to increase in Japan in the future. In view of the declining birth rate in Japan, we believe that it is essential to promote the employment and social activities of the elderly for the maintenance and development of the country. Since we believe that voice communication disorders are one of the causes that prevent the elderly from working and entering society, we believe that it is essential for Japan to make this treatment available to as many of its citizens as possible through health insurance. We believe that approval of this simple and effective treatment for age-related vocal fold atrophy will contribute greatly to the future development of Japanese society.