作成／更新日：令和 8 年 6 月 2 日
課題管理番号： 25hk0102096h0002

日本医療研究開発機構　　医療機器開発推進研究事業
事後評価報告書

公開

Ⅰ 基本情報

研究開発課題名：
（日本語）声門閉鎖不全の治療効果と患者 QOL を高めるチタン製声帯内方移動用インプラントの開発
（英　語）Development of titanium implant for vocal cord augmentation to improve therapeutic effects and QOL in patients with glottic insufficiency

研究開発実施期間：令和 6 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日(予定)

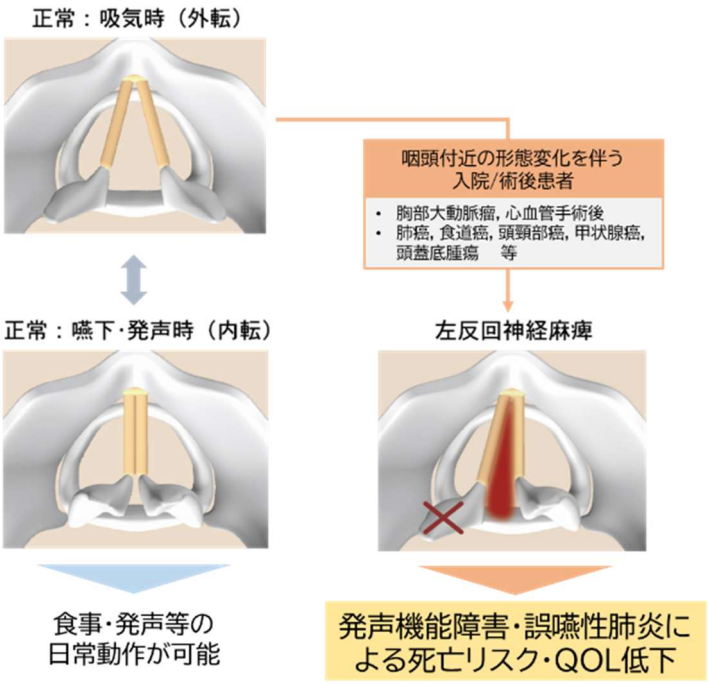
研究開発代表者　氏名：（日本語）折舘　伸彦
（英　語）Nobuhiko Oridate

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）公立大学法人横浜市立大学・大学院医学研究科　耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・教授
（英　語）Professor, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine

研究開発の成果およびその意義等

【背景・医療上の課題】

声帯は左右一対の粘膜ヒダであり、その開閉運動により呼吸・嚥下・発声の機能に関与している。片側の声帯運動が障害されると声門が十分に閉じなくなり（声門閉鎖不全）、発声障害（嗄声）と嚥下障害を生じ、いずれも患者の生活の質（QOL）を低下させるとともに、誤嚥を通じて誤嚥性肺炎のリスクを高める。声門閉鎖不全は、胸部大動脈瘤や心臓血管手術後、あるいは肺がん・食道がん・頭頸部がん・甲状腺がん・頭蓋底腫瘍等の治療に伴う反回神経麻痺などを契機として広く生じ、その社会的・経済的損失は大きい。

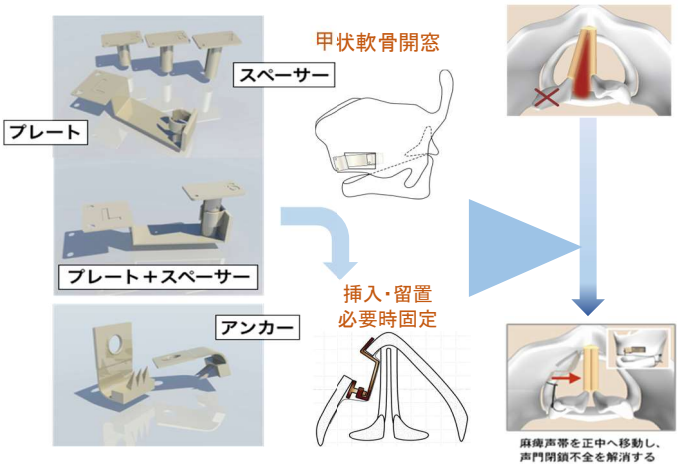


声帯閉鎖不全の病態および形態学的変化

重度の声門閉鎖不全に対しては、喉頭形成手術による声帯内方移動（甲状軟骨形成術Ⅰ型）が外科的治療として推奨されており、日本音声言語医学会および日本喉頭科学会が公表する診療ガイドラインにも記載されている。しかし、ガイドラインにはこれらの手術に用いる専用インプラントに関する記載がなく、国内には規制当局の承認を得た専用インプラントも存在しない。このため実臨床では、本来は心血管手術用であるゴアテックス®等の材料を代用しており、確実性に乏しく、術者の技量に大きく依存する手技となっている。

【開発の内容】

本研究開発では、この医療上の課題を解決する国内初の専用医療機器として「チタン製声帯内方移動用インプラント（チタンプレート）」を開発した。本品は、麻痺した声帯を喉頭内で正中側へ押し込み固定して声門閉鎖を回復させるものであり、生体適合性に優れた純チタンを用いている。本事業で開発した形態では、軟骨に固定する構成部品（アンカー）を併用することにより、従来は披裂軟骨内転術の併用を要した重度例においても確実な声帯内方移動を可能とし、二つの術式を一つに統合して手術の低侵襲化と標準化を実現できる点に特徴がある。



「声帯内方移動用インプラント」の仕様特徴

本開発品の有効性の根拠は、チタンプレートの試作機を用いた先行パイロット試験により示されている。同試験では、術後 3 か月・6 か月・12 か月の時点で十分な音声改善が得られ、重篤な術後合併症は認められなかった。

【本事業期間の成果】

これらの結果を踏まえ、本事業期間（令和 6〜7 年度）は、検証的な医師主導治験を開始するための非臨床開発フェーズと位置づけ、(1) 治験の実施に必要な非臨床試験の完了、(2) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との合意に基づく治験実施計画書の確定を到達目標として取り組んだ。

非臨床試験では、インプラントを構成する各部位について、想定される破損の様式に対応した強度試験（静的曲げ強度試験および曲げ疲労強度試験等）を実施した。喉頭内でインプラントに作用すると想定される生体内荷重に対し、十分に大きな安全余裕を有することを確認し、長期にわたる体内留置に耐えうる力学的安全性を実証した。

治験準備では、PMDA との規制相談（RS 戦略相談および複数回の対面助言）を計画的に重ね、PMDA と合意の上で治験実施計画書を確定した。確定した治験は、声門閉鎖不全による発声障害・嚥下障害を有する患者を対象とする、単群・非ランダム化・非盲検・非対照の多施設共同介入試験であり、治験期間は 2026 年 4 月から 2027 年 12 月（治験総括報告書完成）まで、目標症例数は 10 例、主要評価項目は最長発声持続時間の手術前後（登録時と術後 12 週）における変化量である。あわせて、インプラント留置時の位置決めを支援する手術器具を試作し、頸部 CT による声帯位置の計測と組み合わせることで留置位置を標準化し、再現性を高められるようにした。さらに、将来の海外展開を見据え、国内申請と海外申請で共通して用いることのできる評価体系の整備など、重複を避けた効率的な追加非臨床試験戦略を確立した。

なお、当初目標とした治験届の提出については、医師主導治験の実施体制の確定に伴う契約手続き等の関係から令和 8 年度に移行したが、治験開始に必要な要素は本事業期間内におおむね整備された。

【意義と今後の展望】

本開発品は、国内初の声帯内方移動用専用インプラントとして、術者の技量への依存を低減し、喉頭形成手術の標準化と低侵襲化を実現するものである。これにより、声門閉鎖不全による発声障害・嚥下障害の確実な改善が期待され、患者の QOL 向上と誤嚥性肺炎の予防を通じて、医療上および社会的なニーズに応えるものである。本研究で確定した検証的医師主導治験は、この治療効果を客観的な指標によって実証する段階へと開発を前進させた。今後は、令和 8 年度以降に医師主導治験を実施し、その結果に基づき、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（薬機法）に基づく承認の取得を最終目標とする。さらに、保険収載および海外展開を進め、実用化を目指す。本研究で得られた成果については、必要な知的財産として国内特許出願および PCT 出願により保護を図っている。

Summary

The vocal folds are a pair of mucosal folds whose opening and closing movements are essential to respiration, swallowing, and phonation. Impaired movement of one vocal fold causes insufficient glottic closure, resulting in voice impairment (dysphonia) and dysphagia, both of which reduce patients' quality of life (QOL) and, through aspiration, increase the risk of aspiration pneumonia. Such glottic insufficiency frequently follows recurrent laryngeal nerve palsy associated with thoracic and cardiovascular surgery or with the treatment of lung, esophageal, head-and-neck, thyroid, and skull-base tumors.

For severe glottic insufficiency, vocal fold augmentation by laryngeal framework surgery—type I thyroplasty (thyroid cartilage plasty type I)—is recommended as a surgical treatment in the practical guidelines published by The Japan Society of Logopedics and Phoniatrics and The Japan Laryngological Association. However, the guidelines contain no description of an implant dedicated to these procedures, and no dedicated implant has been approved by the regulatory authorities in Japan. In real-world practice, many facilities substitute materials such as Gore-Tex®, which is intended for cardiovascular surgery; this offers limited reliability and yields a procedure that depends heavily on the surgeon's skill.

To address this unmet need, we are developing Japan's first dedicated medical device for this purpose: a titanium vocal-fold medialization implant ("titanium plate") that pushes the paralyzed vocal fold inward and fixes it within the larynx to restore glottic closure. The device is made of biocompatible pure titanium and, in the form developed in this project, incorporates an anchoring component that secures the implant to the cartilage. This ensures reliable medialization even in severe cases that would otherwise require arytenoid adduction, thereby consolidating two procedures into one and enabling a less invasive, standardized operation.

The rationale for the device's effectiveness is supported by a prior pilot study using the titanium-plate prototype, in which sufficient voice improvement was obtained at 3, 6, and 12 months after surgery with no serious postoperative complications. Building on these results, the present project (FY2024–2025) constituted the non-clinical development phase preparing for a confirmatory, investigator-initiated clinical trial. In non-clinical testing, static and fatigue bending-strength tests were performed on each component of the device, confirming a large safety margin against the physiological load expected within the larynx and demonstrating mechanical safety adequate for long-term implantation. In parallel, through repeated regulatory consultations with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), we finalized a mutually agreed protocol for a single-group, non-randomized, open, uncontrolled, multicenter interventional clinical trial in patients with glottic insufficiency causing voice and/or swallowing disorders. The study period is from October 2026 to September 2028 (completion of the clinical study report), with a planned enrollment of 10 cases; the primary endpoint is the difference in maximum phonation time between baseline and 12 weeks after surgery. We also prototyped surgical instruments that, combined with cervical CT measurement, standardize implant positioning, and we established an efficient additional non-clinical testing strategy reusable for both domestic and overseas applications. Submission of the clinical trial notification, the original target, was carried over to FY2026 owing to contractual procedures accompanying finalization of the trial framework; nonetheless, the elements required to start the trial were largely in place by the end of the project.

The final goal of this project is approval of the titanium vocal-fold medialization implant under the Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices, followed by reimbursement listing and overseas expansion, aiming for commercialization.