

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術

2020年1月9日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科

宇佐美真一

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 米国での薬事承認の際にどのようなデータで評価がされたのか、一側性及び両側性難聴それぞれについてご回答ください。

また、国内での両側性の高度～重度感音難聴に対して薬事承認申請にはどのようなデータを使用したのかについてもご回答ください。

【回答】

米国では、両側性難聴については小児及び成人のそれぞれについて治験を実施し、承認申請に使用し承認されました。一側性難聴については、成人のみに対して治験を実施し、承認申請に使用し、治験の適応年齢よりも広い5歳以上に対して承認されました。

FDAが開示している SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)がありますので、詳細はそちらをご覧ください。次ページ以降に一側性難聴に関する治験の概要を記載しましたので合わせてご確認ください。

米国：

一側性難聴

[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P000025S104B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000025S104B.pdf)

両側性難聴

[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P000025b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000025b.pdf)

なお、米国では機種ごとにFDAの承認となるシステムで、現時点ではモデル社の人工内耳のみが一側性難聴について承認されております。

本邦では、両側性難聴については、1991年に高度先進医療として承認され、1994年に保険適応されました。また、1997年に小児に対する保険適応も認められました。

## 米国で行われた一側性難聴に対する治験の概要

### 治験の目的：

一側性難聴患者が人工内耳植込み術を受けた後、語音弁別、方向定位能、および生活の質の改善を示したかどうかを判断することを目的に実施。

試験デザイン： 前向き、非ランダム化、非盲検、の単群前後比較試験を実施した。

対象人数 : 40 人

### 適格基準：

- ・ 18 歳以上
- ・ 片側中等度から重度の感音難聴
- ・ 裸耳の聴力閾値（罹患側の平均聴力レベル 70dB 以上）
- ・ 反対側の聴力は正常から軽度難聴（35dB 以下）
- ・ 補聴器装用時の語音明瞭度 80%以上（静寂下）
- ・ 発症から 10 年以下
- ・ 従来の補聴器、骨導デバイス、CROS などの治療オプションを使用した経験がある
- ・ 罹患側の補聴器装用下の語音明瞭度が 60%以下であること
- ・ 認知に問題がないこと（MMSE に pass）

### 除外基準：

- ・ 英語を母国語としない人
- ・ 両耳の伝音難聴
- ・ 聴覚神経障害（前庭神経鞘腫の既往歴のあるものを含む）
- ・ 内耳に骨化がある場合
- ・ 髄膜炎、自己免疫疾患、中耳/内耳の手術または麻酔を禁じる病状の病歴
- ・ 難治性めまいを伴うメニエール病
- ・ 耳鳴治療を主な目的としての人工内耳の装用
- ・ 耳鳴苦痛度質問票（Tinnitus Handicap Inventory）のスコアが非常に悪い例

### 評価内容：

術前および術後 1、3、6、9、および 12 か月時に評価を行った。評価内容は、術前および術後の聴力閾値、静寂下および騒音条件下での語音弁別能検査、方向定位能、質問紙を用いた評価を実施した。また、有害事象および合併症の有無と内容。

評価方法：

- 1) 術前および術後の聴力閾値：通常の純音聴力検査および人工内耳装用閾値検査を実施
- 2) 静寂下の語音弁別検査：CNC 単語検査、AzBio 文章検査
- 3) 騒音下の語音弁別検査：AzBio 文章検査
  - ・検査条件は  $S_0N_0$ （シグナルとノイズが前方から）、 $S_0N_{nh}$ （シグナルは前方、ノイズは非罹患側から）、 $S_0N_{ci}$ （シグナルは前方、ノイズは罹患側から）の3条件
  - ・検査の S/N 比は、SN+10dB、SN+5dB、SN+0dB の3つの条件の中から、症例ごとに術前の正答率が 50%を下回る S/N 比を選択。
- 4) 方向定位検査：
  - ・ランダムに選択された 11 個のスピーカ-のいずれか（等間隔-180~180 度）から 70 dB SPL の音圧で呈示。
- 5) 質問紙：
  - ・音声、空間および聴力の質（SSQ）
  - ・補聴器等の効果（APHAB）
  - ・耳鳴苦痛度質問票（THI）

試験結果（概要）：

#### 1) 静寂下における語音弁別能

- ・罹患側の聞き取りに関しては、術前と比較して改善を示した。
- ・両側（裸耳+人工内耳装用下）の聞き取りに関しては術前後で変化はなかった。

#### 2) 騒音下における語音弁別能

- ・正面からの検査音と騒音を付加した  $S_0N_0$  条件では、術前裸耳と比較し、術後 12 か月時に改善が認められた。術前補聴器装用（骨導補聴器）条件との比較でも同等の改善が示された。
- ・正面からの検査音と健聴側に騒音を付加した  $S_0N_{nh}$  条件では、術前裸耳と比較し、術後 12 か月時に大幅な改善が認められた。術前補聴器装用（骨導補聴器）条件との比較でも同等の改善が示された。
- ・正面からの検査音と罹患側に騒音を付加した  $S_0N_{ci}$  条件では、術前裸耳と比較し、大きな変化は見られなかった。一方、術前補聴器装用（骨導補聴器）条件との比較では改善が

示された。（骨導補聴器等では騒音を増幅してしまい聞こえる側の聴取を妨げるため。）

SSD	SONO			SONCI			SONContra		
	術前 裸耳	術前 骨導補聴器	12か月 人工内耳	術前 裸耳	術前 骨導補聴器	12か月 人工内耳	術前 裸耳	術前 骨導補聴器	12か月 人工内耳
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
平均*	37.5	31.5	47.2	83.4	61.25	85.0	16.5	18.3	52.6
(SD)	(10.98)	(16.56)	(10.72)	(9.51)	(27.92)	(11.04)	(12.78)	(13.50)	(21.43)
最小 - 最大	20 - 64	0 - 59	29 - 68	59 - 94	0 - 98	60 - 97	0 - 45	0 - 59	8 - 86

\* 正答率%を示す。数値が大きいほど良好な聴取であることを示す。

### 3) 方向定位試験

術前裸耳と比較し、術後12か月時に大幅な改善が認められた。術前補聴器装用（骨導補聴器）条件との比較でも同等の改善が示された。

SSD	術前 裸耳	術前 骨導補聴器	12か月 人工内耳
方向定位能			
N	20	20	20
平均 (SD) *	66.5 (20.47)	69.6 (18.71)	26.7 (6.32)
最小 - 最大	42.9 - 109.1	45.3 - 106.1	13.6 - 38.4

\* 平均誤答角度で示されているため、数値が小さいほど正答率が高いことを示す。

### 4) 質問紙

術前裸耳と比較し、術後12か月時にSSQ、APHABともに改善を認めた。

### 5) 有害事象

重篤な有害事象、予期できない有害事象、機器に関連した有害事象は報告されなかった。

機器又は手術に関連した報告された事象	件数	症例数	被験者の割合
回転性めまい/めまい/ふらつき	11	9	22.5%
関連しない感染	3	3	7.5%
音質又は音量の変化	3	2	5%
うつ	3	2	5%

耳閉感	2	2	5%
顔面刺激	2	2	5%
頭痛	2	2	5%
心房細動	1	1	2.5%
術部の出血	1	1	2.5%
電極の移動	1	1	2.5%
落下に関連したインプラント損傷	1	1	2.5%
ティンパノグラム C 型	1	1	2.5%
短絡	1	1	2.5%
合計	32	21*	52.5%

最も頻度が高い有害事象は、回転性めまい、めまい、又はふらつきであったが、このうち、4件については機器又は手術と関連がないと考えられる。3件について不明。他の4件について、手術と関連があると考えられた。また、関連しない感染は3件あったが、2件は上気道感染、1件は静脈洞感染であり本医療と関連の無い感染であった。他の全ての事象は5%以下（2例以下）であり、既承認の両側性高度感音難聴で発生した有害事象の割合と同程度であった。

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術

2020年1月9日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科

宇佐美真一

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. そもそも子どもについて頻発が60代にもかかわらず対象とされている理由が書かれていないため、子どもを対象とする理由がわかりません。子どもを対象とする理由を研究計画書に記載してください。

・仮に子どもを研究に含めるのに合理的な理由があった場合には、以下のことが問題となります。

1) 6歳以上となっているので、現在ついているアセントは、6歳程度のものと理解しています。小学校低学年まで、小学校5、6年まで、中学生といった年齢に応じた少なくとも3種類の説明アセント文書を作成してください。

2) 上記との関係で添付のアセント文書の対象となる年齢を明らかにしてください。

3) 子どもの場合、成長発達にともなって、埋めなおすなどの対応が必要となるかについて、全く書かれていないので、それについても記載する必要があります。

・アンケートなどに答える、となっていますが、どのタイミングで、どのアンケートに答えるのか、それにはどのくらいかかるのかも明記してください。

・同意文書にも適応とならない方について書かれていますが、その根拠が研究計画書に明確にかかれていないので、その根拠を明らかにしてください。

・ほかの治療法についてですが、保険内ではない、ということですが、保険外やほかの方法がもしあれば書いてください。

・この研究に参加した場合の利益ですが、どの程度改善することが期待できるのかについて、もう少し明確に示してください。

### 【回答】

「そもそも子どもについて頻発が60代にもかかわらず対象とされている理由が書かれていないため、子どもを対象とする理由がわかりません。子どもを対象とする理由を研究計画書に記載してください。」

>小児期に発症する一側性高度難聴の原因としては、ムンプス感染後の難聴と先天性サイトメガロウイルス感染症が知られている。どちらの疾患も一定数の罹患者がいるが有効な

治療法が無い状況である。

ムンプス難聴に関しては、2001年に厚生労働省の調査研究班の実施した調査では年間受療者数が650例であった。また、2015～2016年に日本耳鼻咽喉科学会の行った調査においても2年間で384例のムンプス難聴罹患者がいることが明らかとなった。ムンプス難聴では大部分の症例（90%以上）が一側性の重度難聴となる。急性期にはステロイドを中心とした薬物治療が行われるが治療効果はほとんど期待できず（96%の症例で無効）、大部分の症例に一側性の重度難聴が残存する。両側性のムンプス難聴の場合には人工内耳が行われ、その効果が高いことが知られている。したがって、ムンプスによる一側性の重度難聴に関しても人工内耳が有効であると期待される。

先天性サイトメガロウイルス感染症は、小児期に発症する一側性難聴の原因の約6～10%を占めることが明らかとなっており（Furutate et al., 2011、Usami et al., 2017）、ムンプスと並んで小児期に発症する一側性難聴の重要な原因となっている。先天性サイトメガロウイルス感染症に関してもムンプスと同様、治療法が確立しておらず生涯にわたって一側性の重度難聴が残存する。また、先天性サイトメガロウイルス感染症に関しても、両側発症の難聴の場合には人工内耳の適応となり、装用効果が良好であることが知られていることより、一側性の重度難聴に関しても人工内耳が有効であることが期待される。

このように、小児期に発症する一側性難聴に関しては、現在までに有効な治療法が確立しておらず、人工内耳による治療が有効であることが期待される。特に、両側性難聴に対する人工内耳は本邦でも1歳前後の児にも保険医療として標準的に行われている医療であり、安全性に関しては十分に担保されていると考えられる。また、米国FDAで承認された適応基準も5歳以上と小児も含めた形で承認されていることなどを踏まえると、小児も適応とする必要があることより、先進医療の対象に含めた。

上記の理由を研究計画書に追記した。

「・仮に子どもを研究に含めるのに合理的な理由があった場合には、以下のことが問題となります。

1) 6歳以上となっているので、現在ついているアセントは、6歳程度のものと理解しています。小学校低学年まで、小学校5、6年まで、中学生といった年齢に応じた少なくとも3種類の説明アセント文書を作成してください。」

>作成いたしました。

「2) 上記との関係で添付のアセント文書の対象となる年齢を明らかにしてください。」

>各アセント文書の表紙に対象年齢を記載しました。

「3) 子どもの場合、成長発達にともなって、埋めなおすなどの対応が必要となるかについて、全く書かれていないので、それについても記載する必要があります。」

>人工内耳は、成長発達に伴い埋め直す必要は無く、基本的には一生そのまま使い続けることが可能です。現在、両側性難聴に対する人工内耳手術は保険適応の医療として1歳前後で手術が行われておりますが、こちらも成長発達に伴い埋め直す必要は無く、基本的には一生そのまま使い続けることが可能です。

以上の情報を同意説明文書に追加しました。

「・アンケートなどに答える、となっておりますが、どのタイミングで、どのアンケートに答えるのか、それにはどのくらいかかるのかも明記してください。」

>質問紙を実施するタイミングは研究計画書の測定スケジュール(表)に記載の通り、術前、人工内耳装用開始後1ヶ月時、3ヶ月時、6ヶ月時、12ヶ月時に行います。質問紙は1種類につき3分~5分程度かかります。小児の場合には親御さんに説明をしていただきながら回答していただきます。

以上の情報を同意説明文書に追加しました。

「・同意文書にも適応とならない方について書かれていますが、その根拠が研究計画書に明確にかかれていないので、その根拠を明らかにしてください。」

>除外基準の各項目に関して、その根拠を追記しました。

「・ほかの治療法についてですが、保険内ではない、ということですが、保険外やほかの方法がもしあれば書いてください。」

>現時点では難聴そのものを治療する方法は保険内外を問わずありません。聴力の程度に応じて補聴器を用いる場合がありますが、一側高度~重度難聴の場合には補聴器の効果が得られない場合も多く、他の治療法は存在しない状況です。明確となるように記載を改めました。

「・この研究に参加した場合の利益ですが、どの程度改善することが期待できるのかについて、もう少し明確に示してください。」

>本臨床研究に参加して人工内耳を用いることで、一側の高度~重度感音難聴のある側のきこえが30dB程度まで大幅に改善するとともに、ことばの聞き取りや音の方向感が改善することが期待されます。信州大学等が実施した臨床研究では、騒音下の日本語の聞き取り能力(ひらがな単音の聞き取りの際の正答率)が、手術前が31%であったものが手術後は65.4%へと改善しました。また、耳鳴の改善効果が見られることも予想されます。信州大学等が実施した臨床研究では5例中5例に耳鳴の改善を認めました。

以上の内容を研説明文書に追記しました。

### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術

2020年1月9日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科

宇佐美真一

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 一側性高度または重度感音難聴で、標準治療に抵抗性の症例に対しては、アンメットメディカルニーズがあることは理解できる。聴覚的適格基準に「難聴の発症から六ヶ月以上経過し、他の治療での聴力改善が期待できないこと」とあるが、“他の治療”とは何か、“聴力改善が期待できない”とは何か、の定義がないままであると、十分な治療が施行されないまま本試験に組み入れることも可能な基準になっていることに懸念を感じる。例えば、適格基準には、聴覚的適格基準が設定されえているが、それは補聴器を使っても聴力が基準を満たさないものを行っているのか？

適格基準には「同意取得時の年齢が6歳以上であること」とあるが、現時点で、人工内耳の埋め込みに関わるベネフィットがそのリスクを上回るとは明らかではない。まずは成人での有効性と安全性を評価したうえで、段階的に小児への適応を拡大することを考慮すべきであろう。一つの方法として、いわゆるセンチネルコホートとして、例えば最初の15～20例までは、成人の患者に限定し、有効性と安全性について効果安全性評価委員会などでの評価を経て、小児を対象にすることの可否を判断するなど、一定の配慮は必要である。

#### 【回答】

「1. 一側性高度または重度感音難聴で、標準治療に抵抗性の症例に対しては、アンメットメディカルニーズがあることは理解できる。聴覚的適格基準に「難聴の発症から六ヶ月以上経過し、他の治療での聴力改善が期待できないこと」とあるが、“他の治療”とは何か、“聴力改善が期待できない”とは何か、の定義がないままであると、十分な治療が施行されないまま本試験に組み入れることも可能な基準になっていることに懸念を感じる。例えば、適格基準には、聴覚的適格基準が設定されえているが、それは補聴器を使っても聴力が基準を満たさないものを行っているのか？」

>突発性難聴等の一側性重度感音難聴の場合には、急性期にはステロイド等の薬物治療が行われるが、厚生労働省調査研究班の実施した疫学調査によると、発症後1ヶ月以降に薬物治療を開始した場合には、ほとんど治療効果が期待できないことが明らかとなっている。このことより、一般的には発症後6ヶ月以上経過している場合には、聴力は固定化（不可逆の一側性難聴が残存）してしまっており、有効な治療法は無いと考えるのが一般的である。

また、聴力が固定（不可逆の一側性難聴が残存）している症例に対しては、その聴力レベルに応じて補聴器の装用を行なうこととなるが、一側性難聴が高度～重度難聴である場合には補聴器の装用効果が得られない場合が多く、実質的には治療法が無い状況である。

しかしながら、審査員の懸念も理解できるため、適格基準に補聴器による治療を行っても効果が不十分であるということが明確となるよう一文追記した。

- ・ 標準純音聴力検査による罹患側の4周波数平均による平均聴力が70 dB HL以上、もしくは、**補聴器を使用しても**罹患側の最高語音明瞭度が30%以下。

「適格基準には「同意取得時の年齢が6歳以上であること」とあるが、現時点で、人工内耳の埋め込みに関わるベネフィットがそのリスクを上回るとは明らかではない。まずは成人での有効性と安全性を評価したうえで、段階的に小児への適応を拡大することを考慮すべきであろう。一つの方法として、いわゆるセンチネルコホートとして、例えば最初の15～20例までは、成人の患者に限定し、有効性と安全性について効果安全性評価委員会などでの評価を経て、小児を対象にすることを可否を判断するなど、一定の配慮は必要である。」  
>現在、小児の両側性感音難聴に対する人工内耳手術は、保険医療として1歳前後で実施されていることを踏まえると、全く同一の医療機器・手術手技で実施される本医療の安全性に関しては十分担保されており、リスクが高いとは考えられない。また、ムンプス難聴や先天性サイトメガロウイルス感染症に伴う難聴など、小児期発症の一側性難聴は一定数罹患患者頻度が認められ、人工内耳以外に有効な治療法が無いことから、小児へも適応することが望ましいと考えられる。

また、米国では既に一側性難聴に対する人工内耳が既にFDAにて承認されているが、その際、承認された年齢基準は5歳以上であり、小児一側性難聴に対する人工内耳の効果に関する文献の情報を加味して判断しても、本先進医療の6歳以上という基準は妥当であると考えられる。

2. 届出書によれば、主要評価項目である語音弁別検査について、「装着後12ヶ月の時点で、手術前より正解率（語音弁別能）がいずれかの条件で10%以上改善した場合を有効例とする」とあるが、提出された資料（信州大学での症例の概要）によれば語音弁別能の判定では、ノイズの条件だけでなく、単音節、単語、文章、などの複数の条件により複数の“正解率”が存在しているようだが、すくなくとも、どの条件で評価するのが、最も適切な評価になるのかを十分に検討したうえで、適切な条件に絞り込んで評価すべきである。また、“いずれかの条件で”という文言については、研究計画書の中で記載がないので、明確化が必要である。

【回答】

有効性の判断は、語音を正面から、雑音を裸耳（人工内耳）側から呈示した場合（S0Nnh）

の、語音弁別検査（単音節）の結果のうち S0Nh 条件の結果を元に判断を行なうことが明確となるようプロトコル・計画書の記載を訂正しました。

3. ヒストリカルコントロールとの比較の問題点としては、ヒストリカルコントロールに偏りが生じている場合、特にヒストリカルコントロールの治療経過が特に不良であった場合には、本試験に組み込まれる患者群での有効性を過大評価してしまう可能性がある。主要評価項目に関する仮説（primary hypothesis）を定量的に記載していただいたほうが、内容がわかりやすいと思う。具体的には、研究者がお持ちのヒストリカルコントロールとの間で有意な差がでるとするのは、この試験に組み込まれた患者さんにおける正解率の改善の度合い（＝前後比較での正解率の差）の信頼区間の下限が何%以上になることになるのか明確に示していただきたい。

【回答】

本研究のインクルージョンクライテリアを満たすような症例には、他の治療法が存在していない。そもそも治療していないため、治療経過が特に不良な症例が入るということ自体が考えづらい状況である。しかしながら審査員の意見の内容も理解できることより、記載内容の訂正を行った。

有効性主要評価項目である語音弁別検査に関しては、本治療実施群における術前後の改善度合いが、ヒストリカルコントロールの改善度合いと比較し、有意に良好である場合に有効と判断するものとした。したがって帰無仮説は「本治療実施群における術前後の改善度合いと、ヒストリカルコントロールの改善度合いが等しい」となる。

信州大学を受診した一側性高度または重度難聴患者 18 例（ヒストリカルコントロール）に対し、語音を正面から、雑音を良聴耳側から呈示した場合（S0Nh）の、語音弁別検査を実施したところ、12 ヶ月後の平均改善量は 6.0%、標準偏差 29.7 であった。本研究は 30 例を対象に研究を行なう計画であるため、本治療群の人数を 30 人、標準偏差は現状では不明であるためヒストリカルコントロールと同じ 29.7 と仮定した場合に、有意水準 0.05 で帰無仮説を棄却できる術前後の改善度合いの平均値は 23.8%以上（95%信頼区間 13.2%～34.5%）となる。

以上のことより、語音弁別検査が術前と比較し 13.2%以上改善した例を有効例と判断する。また研究全体としては、治療群の語音弁別検査の改善値と無治療ヒストリカルコントロールデータとの比較を行い、治療群の方が有意に良好な改善を示す場合に有効と判断するものとした。

4. 成人用の同意書にも、インプラントの図があった方が良い。

【回答】

インプラントの図を加えました。

#### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名：一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術

2019年1月14日

所属・氏名：信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科

宇佐美 真一

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

アセント文書の3つに共通していますが、

1. あなたがなぜ選ばれたのかが分かりにくいので、最初にあなたはどのような状況で、なぜこの研究に選ばれたのかを分かりやすく書いてください。
2. 発達段階によって埋め直さなくて良いことも記載ください。

【回答】

1. あなたがなぜ選ばれたのかが分かりにくいので、最初にあなたはどのような状況で、なぜこの研究に選ばれたのかを分かりやすく書いてください。

＞追記致しました。なお、アセント文書（中学生用）に関しては既に記載済みであるため、順番を最初になるよう変更し、文章を追加しました。

2. 発達段階によって埋め直さなくて良いことも記載ください。

＞追記致しました。なお、アセント文書（中学生用）に関しては人工内耳の仕組みの箇所に記載済みです。