

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

2021年1月7日

所属・氏名：国際医療福祉大学三田病院 岩崎 聡

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明同意文書及びアセント文書において、実施医療機関の患者相談窓口についても追記して下さい。

また、「この研究に関する問い合わせ先」と「この研究に関して問題や不安がある場合の連絡先」について、それぞれどのような場合の連絡先なのかももう少し具体的な記載をご検討ください。

【回答】

ご指摘事項に従い、実施医療機関の患者相談窓口に関しても追記を行いました。また、「この研究に関する問い合わせ先」と「この研究に関して問題や不安がある場合の連絡先」に関して、どのような場合の問合せ先なのかが明確となるように文章の変更を行いました。

以上

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

2021年1月7日

所属・氏名：国際医療福祉大学三田病院 岩崎 聡

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書に記載の主要評価項目の解析方法についてですが、“9.2.1. 有効性主要評価項目に関して”では、ヒストリカルコントロールとの間での t 検定、すなわち平均の差をみると読めます。“9.4. 統計解析手法”では、主要評価項目では 34.4%以上の正解率の向上を認めた場合に有効と判断するとあります。34.4%は、平均という意味なのですが、9.2.1.とは異なる概念かと思います。“9.4.1.有効性主要評価項目”では、術前と比較し 34.4%以上 語音弁別検査の結果が改善する例を有効例と判断することとし、有効例の割合がヒストリカルコントロールの 17.6%と比較し介入群において 2 倍以上に相当する 40%以上の症例が有効であった場合に本医療が有効であると判断する、とあります。9.2.1 とも 9.4 とも全く異なる評価方法です。これらの記載の不一致についてご確認いただき、仮説の明確化をご検討ください。

【回答】

突発性難聴を代表とする一側性高度～重度感音難聴に対する治療法に関しましては、急性期の薬物療法のみであり、慢性期の一側性高度～重度感音難聴に対する有効な治療法は無い状況です。従いまして、本治療の有効性を評価するためには対照治療が存在しないことより、無治療のヒストリカルコントロールとの比較により有効性の評価を行うデザインとしており、ヒストリカルコントロールとの間での t 検定、すなわち平均の差を見ることで判断をする計画です。

昨年3月に技術審査部会での指摘事項でご指摘いただきました、有意差があること＝臨床的に十分な意義があるということでないという指摘を踏まえ、ご助言に基づき、本技術の先行実施例の結果を参照にしつつ判断基準を設定し(先行実施例の平均改善度は 34.4%でしたので)、34.4%を上回る例を有効例と判断することにし、試験計画全体としては、有効例の割合が、ヒストリカルコントロールの 17 例中 3 例(17.6%)と比較し、介入群において 2 倍以上に相当する 40%以上の症例が有効例であった場合に、臨床的に意義があると考えよう閾値を設定した経緯がございます。

しかしながら、判断基準の 34.4%、また閾値の 2 倍以上という数値に関しては、あくまでも臨床的意義を念頭に設定した数値であり、統計学的に設定した閾値でないことを踏まえ、あくまでも主要評価項目は t 検定で行い、上記基準を満たすことも参考事項として併せて確認するということが明確になるように記述を改めました。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B099）

評価委員 主担当：山本
副担当：上村 副担当：後藤 技術専門委員：小川

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | 一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術 |
| 申請医療機関の名称 | 国立大学法人信州大学医学部附属病院 |
| 医療技術の概要 | <p>一側性の高度～重度感音難聴は、音源定位能力の低下のみならず、騒音下での聴き取りの低下などコミュニケーションの大きな障害となり、日常生活や社会生活の質（QOL）を著しく低下させるため、適切な医学的介入が必要である。</p> <p>本邦における現在の人工内耳の適応は両側 90dB 以上の重度難聴に限られており、一側性高度難聴は適応外となっている。しかし、一側性高度～重度感音難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは困難な場合が多く、現在の保険診療の範囲内に一側性高度感音難聴患者に対する有効な治療法は無いのが現状である。</p> <p>本先進医療では、一側性高度～重度感音難聴者に対する人工内耳の有効性および安全性を、術前と人工内耳装用開始 12 ヶ月後の語音弁別能、方向定位能および聴力閾値の比較および有害事象の確認によって評価する。</p> <p>○主要評価項目：人工内耳装用開始後 12 ヶ月時の聴覚学的検査（語音弁別検査）の改善値</p> <p>○副次評価項目：人工内耳装用開始後 12 ヶ月時の方向定位試験・聴覚学的検査（純音聴力検査、自由音場閾値検査）の改善値、手術後の創部確認、人工内耳の不具合の有無、有害事象の有無</p> <p>○予定試験期間：2024 年 10 月 31 日まで（登録期間：2023 年 8 月 31 日まで）</p> <p>○予定症例数：30 例</p> |

【実施体制の評価】 評価者：山本

| | |
|-------------------------------------|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | |

【実施体制の評価】 評価者：小川

| | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【倫理的観点からの評価】 評価者：後藤

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前照会に対して回答が得られ、説明文書等の修正行われたため「適」と判断した。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：上村

| | | |
|---|---------------------------------------|--|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 下記について、議論が必要と考える。 1) 小児の組み入れタイミング これまでの両側難聴で得られた安全性データにもとづき、本試験で小児を組み入れ | | |

ることを検討したようだが、期待される臨床的有効性な観点からみても、小児の組み入れタイミングが適切かどうか？

2) 適格基準と、有効性の評価方法が適切かどうか？

特に、primary endpoint が臨床上もっとも重要な評価項目といえるか？

3) 本試験の secondary endpoint が非常に多く、それぞれがかなり複雑。

Missing data (=プロトコル逸脱) が多発するリスクはあるが、リスク管理は大丈夫か？

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【1～16の総評】

| 総合評価 | 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|---|------|-------|--------|--|
| 予定症例数 | 30 例 | | 予定試験期間 | ・ 予定試験期間：2024 年 10 月 31 日まで (登録期間：2023 年 8 月 31 日まで) |
| 実施条件： | | | | |
| コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 試験実施計画書等の評価における論点について部会で議論した上で、全ての評価が適と評価、または適切な修正の方向性が示された場合は適とする。 | | | | |

先進医療技術審査部会からの指摘事項 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 4月 16日

所属・氏名：信州大学・宇佐美真一

1. アセント文書について、試験参加により「聞こえが良くなる」とメリットを過度に強調しないように修正すること。

【回答】

試験参加のメリットを強調しないよう変更いたしました。

→アセント文書（中学生用）p. 6、（小学高学年用）p. 5、（小学低学年用）p. 4

2. 説明文書について、「補償」と「賠償」が混在しているため記載を整備すること。また、同意文書中、「確認書」を「同意文書」に、「あなたの名前」を「署名」にし、代諾者の欄を設けること。

【回答】

○説明文書について、「補償」と「賠償」が混在しているため記載を整備すること。」

本研究で加入予定の臨床研究保険は「賠償」と「補償」の両方に対応しておりますので、「賠償」と「補償」の区別が明確となるよう記載の整備を行いました。

- ・賠償：過失により研究対象者に健康被害が生じた場合
- ・補償：本研究に起因し生じた健康被害（因果関係が否定できない場合を含む）

→先進医療実施届出書 P26、研究計画書 P38、説明文書 p. 10、アセント文書（中学生用）p. 11

○「また、同意文書中、「確認書」を「同意文書」に、「あなたの名前」を「署名」にし、代諾者の欄を設けること。」

おそらく説明文書・アセント文書に関してのご指摘と思われませんが、未成年者に関しては、アセント文書を用いた説明を行い「研究への参加意思の確認」が行われ、その後両親（あるいは親権者）に対して成人用の説明文書を用いた説明・同意（代諾）が行われる予定です。

従いましてアセント文書では「確認書＋本人の名前記載欄のみ」となっております。代諾者（両親）に対しては、成人用の説明文書を用いて十分な説明の上、同意を取得する

ため、同意説明文書は「同意書+代諾者欄」に修正を行いました。

→説明文書 p. 13

3. 説明文書及びアセント文書について、不利益として残存聴力が失われる可能性について明記し、適切に説明を行うこと。

【回答】

上記に関して追記致しました。

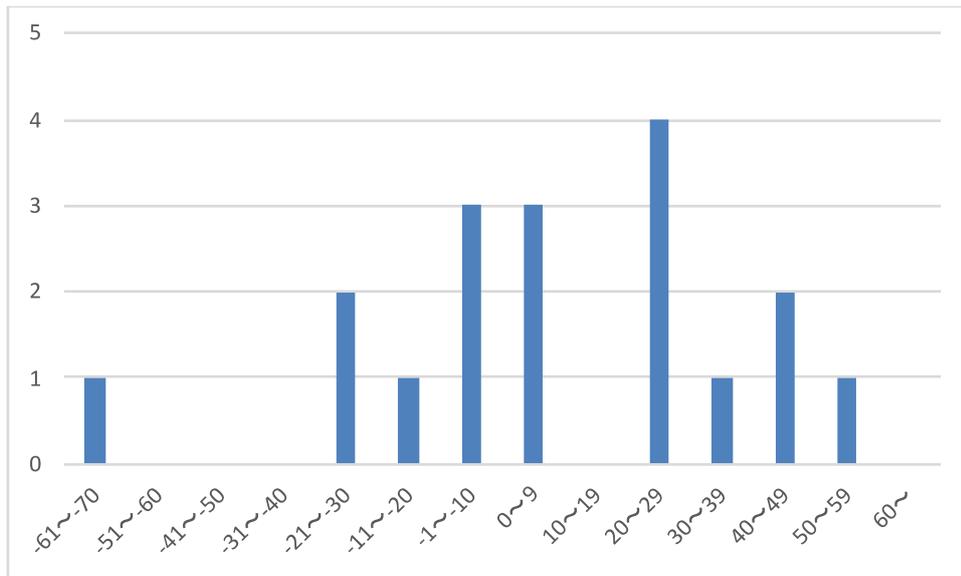
→説明文書 p. 6、アセント文書（中学生用） p. 6、アセント文書（小学高学年用） p. 5

4. 照会事項への回答および研究計画書内に記載のヒストリカルコントロールにおける12ヶ月後の平均改善値6.0%、標準偏差29.7とあるが、これらについて再度確認を行い、適切に修正を行うこと。具体的には、回答書中にヒストグラムを示した上で、今回の試験の臨床的に意味のある差（13.2%あるいは修正後の値）を越えて改善している患者がヒストリカルコントロールに何人・何%いるか、また逆に悪化している患者が何人いるかを説明した上で、臨床的に意味のある差が小さすぎないか、サンプルサイズ設計のロジックが妥当か、症状の固まった人との適格基準の設定が妥当かも併せて説明して下さい。

【回答】

ご指摘いただきました事項に関しまして、ヒストリカルコントロール群のデータを再検証しました。個別のデータも確認しましたが、実際には改善値がマイナスとなる症例もあるため、18例の全データを用いると上記の通りであることを確認しました。

1) ヒストリカルコントロール18例のヒストグラム



2) サンプルサイズ推定の手法に関して

語音弁別検査は自覚的検査であるため、検査データ自体のばらつきは大きいのですが、ヒストグラムの分布からは正規分布に従うと考えても良いと考えられることより、サンプル数の推定に t 検定を用いることはある程度妥当性があると考えられます。また、一番左端に位置する 1 例が -65% と飛び抜けて検査結果が悪化しており、外れ値として削除することにし、17 例で再度検討を行うこととしました。

3) 個別症例の有効性判断の基準に関して

当初有効性の判断基準として、介入群とヒストリカルコントロール群で有意差を生じる場合の介入群の平均値の 95% 信頼区間の下限値 (13.2%) を用いる予定でございましたが、13.2% を基準に分けてしまうと、ヒストリカルコントロール群においても 18 例中 8 例 (44%) が有効と判断されてしまい、臨床的に妥当性の低い基準になってしまっていることが明らかとなりました。

そこで、下記のとおり、サンプルサイズの再計算、有効性判断基準の再計算を行いました。その結果、介入群の平均改善度は 25.74% 以上 (95% 信頼区間 16.1% ~ 35.3%) で有意差を生じるという推定値となりました。

推定値を元に、新たに臨床的に妥当な判断基準として、有意差を生じる介入群の平均値である 25.8% 以上改善した場合を有効と判断することになると、ヒストリカルコントロール 17 例中、有効と判断される割合は 4 例 (23%) となり、ある程度の臨床的妥当性のある基準値になったと考えられます。

4) 症状の固まった人との適格基準の設定の妥当性

一般的に突発性難聴の治療効果は、(QOL の代替アウトカムである) 純音聴力検査の聴力閾値を用いて判断します。本研究でも症状の固定した症例という判断は聴力閾値が改善しない症例のことをイメージしております。

(騒音負荷語音弁別検査は QOL を反映する指標ではあるものの、集中して聞き取らな

いと成績が悪くなるなど、ばらつきが大きい検査であることが知られております)。症状が固まったことを担保するために、適格基準の一部を変更することも可能です。

元

- ・ 難聴の発症から 6 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。

改定後

- ・ 難聴の発症から 6 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。
(過去 6 ヶ月以内に 4 周波数平均聴力で 15dB 以上の聴力改善を認めない症例)

以下は患者数推定および有効性判断基準推定の根拠です。

(1) 対象症例数および症例数の設定根拠に関して

信州大学を受診した一側高度または重度難聴患者 17 例 (ヒストリカルコントロール) に対し、語音を健聴側から、雑音を正面から提示呈示した場合 (S_0N_{th}) の、語音弁別検査を発症後 1 ヶ月時および 12 ヶ月時に実施し、外れ値を除いた 17 例では平均改善量は 10.9%、標準偏差 24.4 であった。一方、信州大学および共同研究施設において臨床研究として実施した人工内耳症例 5 例の平均改善量は 34.4% であった (Kitoh et al., 2016)。

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

- ・ Sample Size, $n_B = 17$ (ヒストリカルコントロールの例数)
- ・ Group 'A' mean, $\mu_A = 34.4$ (既実施症例の平均改善量)
- ・ Group 'B' mean, $\mu_B = 10.9$ (ヒストリカルコントロールの平均改善量)
- ・ Standard Deviation, $\sigma = 24.4$ (ヒストリカルコントロールの標準偏差)

上記式に代入すると、 $\kappa = 1.142$ 、 $n_A = 19.41$ となる。

よって、有意水準を 0.05 として検出力 90 % を得るためのサンプルサイズを t 検定により計算すると 19.4 例と算出された。有効性主要評価項目・副次項目に関して有意差を得るためには少なくとも 20 例が必要であり、途中離脱の可能性を考え 25 例を対象症例数とした。

(2) 有効性の判断基準に関して

なお、この場合に帰無仮説は「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」を棄却するための水準に関しては以下のようになる。

信州大学を受診した一側性高度または重度難聴患者 17 例(ヒストリカルコントロール)に対し、語音(単音節)を正面から、雑音を良聴耳側から呈示した場合(S0Nnh)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10.9%、標準偏差24.4であった。本研究では20例を対象に研究を行なうとすると、本治療群の人数を25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24.4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 \bar{x}_1 は以下の式により計算できる。

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

となる。この場合、自由度(25+17-2)=30のt分布表を元に有意水準は $t \geq 2.042$ となるので、代入して計算を行うと $\bar{x}_1=25.74$ となる。

したがって、帰無仮説を棄却する介入群の平均改善度は25.74%以上(95%信頼区間16.1%~35.3%)となる。

これに伴い、個別症例の有効性の判断基準は13.6%以上改善した場合に「有効例」と判断することにしました。

5. 照会事項への回答において、「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」とのことであるが、症例毎の改善度合いあるいは改善した症例の割合のいずれによって評価がなされるのか明らかにすること。

【回答】

先進医療全体としては、ヒストリカルコントロール群と介入群との比較により介入群の改善が有意に良好な場合に有効と判断する計画です。

一方、先進医療の場合、年次報告を提出する必要があるのですが、報告書には症例毎に有効性を判断して記載する欄がありますので、そのための判断基準として「語音弁別検査が術前と比較し13.6%以上改善した例を有効例と判断する」を記載しております。上記が分かるように記載を改めました。

6. 評価項目が多岐にわたりプロトコル逸脱のリスクが危惧されている点に留意し、適切にリスク管理を行うこと。

【回答】

本研究では主要評価項目および副次評価項目に関して主に評価を行う計画であるため、主要評価項目・副次評価項目の検査に不備・不足のない場合には、解析対象集団（Per protocol set:PPS）として解析に組み入れることとしました。

また、その他の評価項目が多岐に渡るため、CRFとは別にチェックリストを作成し検査の抜け落ちを防ぐ。また、定期的にデータの確認を行い、データの欠落がある場合には担当医にフィードバックを行う予定です。

以上

先進医療技術審査部会からの指摘事項 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 4月 16日

所属・氏名：信州大学・宇佐美真一

1. 前回の照会への回答(4)のうち、 n 値および症例数の計算が間違いないか再度確認すること。

【回答】

ご指摘の通り誤りがありました。

(1)対象症例数および症例数の設定根拠に関して

信州大学を受診した一側高度または重度難聴患者 17 例(ヒストリカルコントロール)に対し、語音を健聴側から、雑音を正面から提示呈示した場合(S0Nnh)の、語音弁別検査を発症後 1 ヶ月時および 12 ヶ月時に実施し、外れ値を除いた 17 例では平均改善量は 10.9%、標準偏差 24.4 であった。一方、信州大学および共同研究施設において臨床研究として実施した人工内耳症例 5 例の平均改善量は 34.4%であった(Kitoh et al., 2016)。

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

- Sample Size, $n_B = 17$ (ヒストリカルコントロールの例数)
- Group 'A' mean, $\mu_A = 34.4$ (既実施症例の平均改善量)
- Group 'B' mean, $\mu_B = 10.9$ (ヒストリカルコントロールの平均改善量)
- Standard Deviation, $\sigma = 24.4$ (ヒストリカルコントロールの標準偏差)

上記式に代入すると、

$$17 = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(24.4 \times \frac{1.96 + 1.282}{34.4 - 10.9}\right)^2$$

$$17 = \left(\frac{k+1}{k}\right) \left(24.4 \times \frac{3.242}{23.5}\right)^2$$

$$17 = \left(\frac{k+1}{k}\right) \times (3.366)^2$$

$$17 = \left(\frac{k+1}{k}\right) \times 11.329$$

$$17k = 11.329k + 11.329$$

$$5.671k = 11.329$$

$k=1.99$ 、 $nA=33.8$ となる。

よって、必要な症例数は 33.8 例と算出された。有効性主要評価項目・副次項目に関して有意差を得るためには少なくとも 34 例が必要であり、途中離脱の可能性を考え 38 例を対象症例数とした。

or

2の回答にも記載しましたが、有効と判断される基準値を 34.4%と設定し、有効と判断される症例の比率が、介入群とコントロール群で有意となるサンプル数を、有意水準 0.05、検出力 80%で算出すると下記の式になる。

$$n = 16 \frac{p(1-p)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$p_1 = 0.5$ (介入群で有効と判断される症例の割合・推定値)

$p_2 = 0.176$ (ヒストリカルコントロールで有効と判断される症例の割合)

したがって、

$$n = 16 \frac{0.338 \times 0.662}{(0.5 - 0.176)^2}$$

$$n = 34.1$$

よって、必要な症例数は 34.1 例と算出された。有効性主要評価項目・副次項目に関して有意差を得るためには少なくとも 34 例が必要であり、途中離脱の可能性を考え 38 例を対象症例数とした。

→研究計画書 p.6, 14, 18, 19, 28, 30, 32, 36, 41

2. 同回答(4)によれば、ヒストリカルコントロールでも 1/4 の症例で 30%以上の改善を認める(ヒストグラムより)ような疾病に対し、介入による改善度 25%を有効と判断する試験デザインが妥当であるのか疑問である。本技術の先行実施例を参照しつつ閾値を決める方がより良いと考えられる。

【回答】

前回ご回答させていただきました通り、ヒストリカルコントロール群(N=17)の平均改善度は 10.9%程度ですので、介入群の平均改善度が 25.7%以上の改善を認めれば、計算上2群間の有意差は得られます。しかしながら、ご指摘いただきました、有意差があること＝臨床的に十分な意義があるということでないという点、ヒストリカルコントロール群 1/4 の症例が有効性判断基準を上回ってしまうため、判断基準としては妥当性にかけるという点を踏まえ、本技術の先行実施例の結果を参照し判断基準を再検討いたしました。

ご助言に基づき、本技術の先行実施例の結果を参照にしつつ判断基準を設定した場合、先行実施例の平均改善度は 34.4%でしたので、34.4%を上回る例を有効例と判断することにし、試験計画全体としては、有効例の割合が、ヒストリカルコントロールの 17 例中 3 例(17.6%)と比較し、介入群において 2 倍以上に相当する 40%以上の症例が有効例であった場合に、臨床的に意義があるため本医療が有効であると判断するように閾値を再設定いたしました。

→研究計画書 p.6, 14, 18, 19, 28, 30, 32, 36, 41

3. 既存治療でも改善する可能性があり、さらに介入により現状より悪くなる可能性がある旨を、回答中に示されたヒストグラム等を示しつつ詳細に説明し同意を得ること。

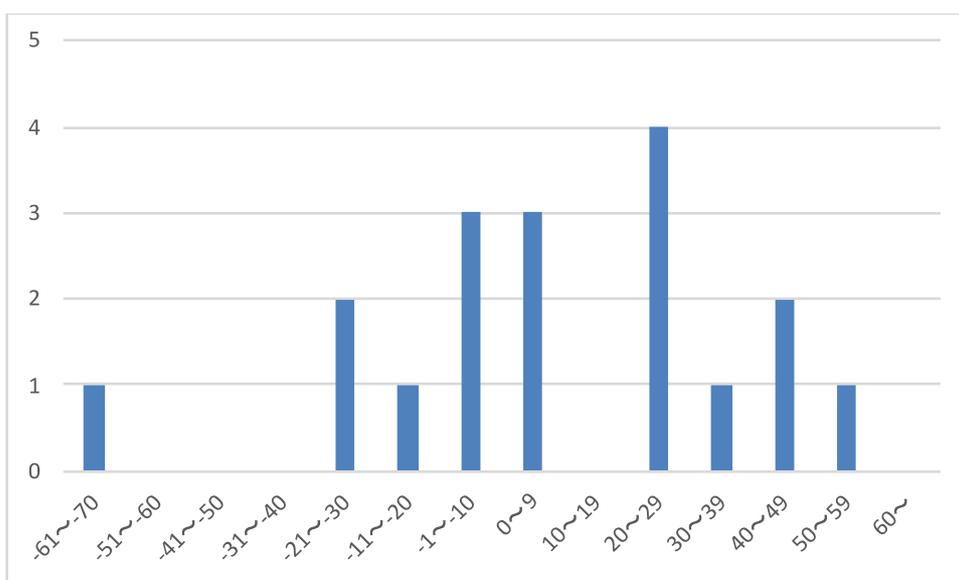
【回答】

同意説明文書に以下を追記することいたしました。

→説明文書 p.6、アセント文書(中学生用)p.7

【この研究により予期される不利益、危険または不快な状態】

・騒音下での日本語の聞き取りが改善しない、あるいは悪化する場合があります。
(これまでに先行研究として人工内耳手術を行った患者さんの騒音下での日本語聞き取りの平均改善度は 34.4%でした。一方、治療を行わなかった患者さん(17名)の騒音下での日本語の聞き取りの改善度合いは平均 10.2%でした。平均としてみた場合には、人工内耳を用いた方が騒音下での日本語の聞き取りは改善しますが、下図に示す通り 34%を上回る例も約 18%いらっしゃいました。これらの患者さんでは、人工内耳を用いることで聴力レベルは改善しますが、騒音下の日本語の聞き取りが改善しない、あるいは悪化することになります。)



以上

先進医療技術審査部会からの指摘事項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 4月 16日

所属・氏名：信州大学・宇佐美真一

1. 前回指摘事項2への回答(3)の中で、
 - 1) 「34%を上回る例も約18%いらっしゃいました」を、「治療を行わなくとも34%を上回る患者さんも17例中3例いらっしゃいました」に訂正すること。
 - 2) グラフの30～39あたりに「→改善」、0を跨いで反対側に「←悪化」と追記し、グラフの下に「治療を行わなかった患者さん17名の、聴力の改善・悪化状況」と記載すること。

【回答】

ご指摘に従い改定を行いました。

→説明文書 p.6、アセント文書 p.7

以上

先進医療Bの申請取下げについて

| 整理番号 | 先進医療名 | 適応症等 | 承認状況 | 受付日(取下げ) | 取下げ理由 | 医薬品・医療機器・再生医療等製品情報 | 申請医療機関 | 協力医療機関 |
|--------------|----------------------|------------------|---------|------------|--|---|-------------------|--------|
| ○先進医療Bの申請取下げ | | | | | | | | |
| 99 | 一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術 | 一側性高度または重度感音難聴患者 | 適応外医療機器 | 2020年5月29日 | <p>実施責任医師が2020年4月より当該医療機器の製造販売事業者の設置する寄附講座に異動したことにより、利益相反管理の上で研究責任医師の変更が必要となり、申請医療機関からの申請が困難となったため、申請中の先進医療の取り下げを行う。</p> <p>今後については、当該先進医療で用いる医療機器の製造販売業者と利害関係のない責任医師の下で、他の医療機関からの申請を検討している。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・メドエル人工内耳SYNCHRONY ・メドエルオーディオプロセッサSONNET ・メドエルインターフェイスMAX ・メドエルインターフェイスMAX(MAESTRO) メドエルジャパン株式会社 | 国立大学法人信州大学医学部附属病院 | - |

令和2年6月11日 第100回先進医療技術審査部会 議事録 (抜粋)

○医政局研究開発振興課長補佐

資料8の69ページを御覧ください。信州大学医学部附属病院から新規に申請がありました医療技術、一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術について、今回取下げの申請がございました。本技術については、本年1月の第94回先進医療技術審査部会において、新規申請技術として御審議いただきまして、条件付き適の御評価をいただいていたものです。部会でいただきました御意見に基づいて試験計画書及び説明同意文書等を御修正いただきまして、最終的には部会として適の御評価を頂いていたところ。

本来であれば、先進医療会議での御評価に進むところではありますが、今回69ページ中ほどに取下げ理由を記載しておりますが、試験の実施責任者が2020年4月より当該医療機器の製造販売事業者の設置する寄付講座に異動したことにより、利益相反管理の上で研究責任者の変更が必要となり、申請医療機関からの申請が困難となったため、申請中の先進医療の取下げを行うということです。

今後については、当該先進医療で用いる医療機器の製造販売業者と利害関係のない責任医師の下で、他の医療機関からの申請を検討しているということです。以上です。

(中略)

○山口座長

信州大学はいろいろと御事情があったようですが、取下げ理由に沿って、特にほかに御意見がなければ一応お認めしたい、手続きを進めていただくようにしたいと思います。よろしいでしょうか。はい、ありがとうございました。