

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山口 俊晴 \_\_\_\_\_ 技術委員：

## 先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 · 条件付き適 · 否 コメント：

「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術（整理番号B114）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国際医療福祉大学三田病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

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

適応症：一側性高度または重度感音難聴

内容：

（概要）

一側性の高度～重度感音難聴患者に対し、書面を用いて十分な説明の上同意を取得し行う。手術は保険診療で実施されている人工内耳埋込術と同様に、全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイを挿入、固定する手法にて行う。手術手法自体は、適応が異なる以外は、すでに保険診療で実施されている通常の人工内耳挿入術と同一である。

- ・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
- ・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

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）

予定症例数：38例

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は3,182,165円である。先進医療に係る費用は2,726,755円で、このうち2,619,533円は企業で負担するため、患者負担額は249,085円である。

申請医療機関	国際医療福祉大学三田病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1) 開催日時：令和3年1月15日（金） 16:00～  
(第111回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

国際医療福祉大学三田病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第111回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国際医療福祉大学三田病院からの新規医療技術について、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B114）

評価委員 主担当：一色  
副担当：後藤 副担当：上村 技術専門委員：一

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	国際医療福祉大学三田病院
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、騒音下での聞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：38例</p>

### 【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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。） 前回の指摘事項が適切に反映されていたことから適とした。		
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"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<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"/>	・ 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" 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。） 指摘事項に対して適切に修正されていたことから適とした。		
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。）		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/>	条件付き適	継続審議	不適		
予定症例数	38 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。)						

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 聰

※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ください。

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 聰

※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する”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みます。

”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しょうが、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は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る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 検定を行い、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 一側性高度難聴に対する人工内耳挿入術（概要概念図）

## 手術前

### 一側性高度または重度感音難聴患者

言語習得後の一側高度または重度感音難聴罹患側の平均聴力が70 dB HL以上、もしくは罹患側の最高語音明瞭度が30%以下  
難聴の発症から6か月以上経過し、他の治療での聴力改善が期待できない  
反対側の平均聴力が40 dB HL以内

## 手術

### 手術により悪聴耳側に人工内耳を挿入

両側高度感音難聴の治療に用いられる人工内耳と同一の機器を一側性高度または重度難聴患者に適用

## 手術後

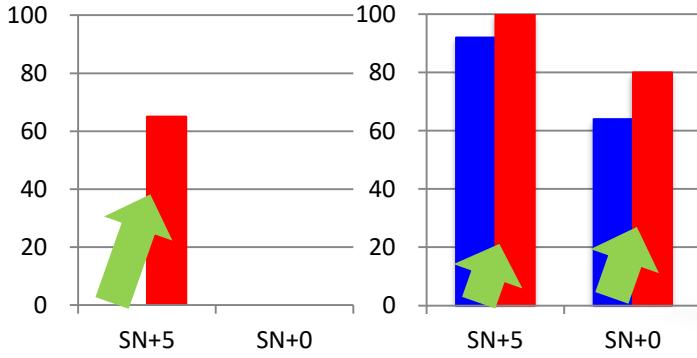
### 悪聴耳への人工内耳装用後

語音弁別能：騒音下での聴取能が改善  
聴力：聴取閾値の改善  
方向定位：方向感の改善

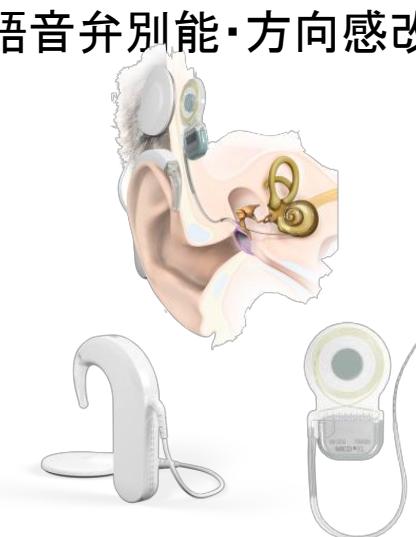
## 単音節

## 単語

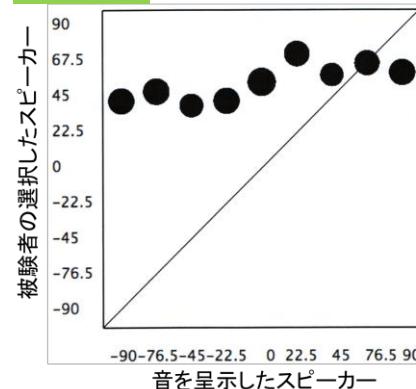
■ 術前  
■ 術後



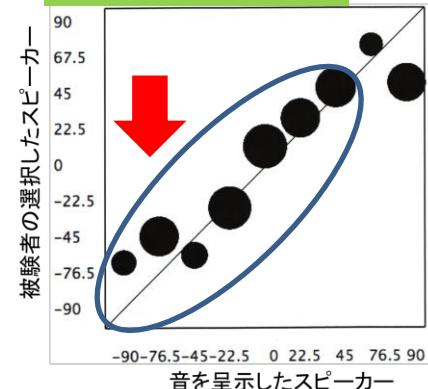
語音弁別検査



## 手術前



## 人工内耳装用後



方向定位検査

### 人工内耳装用開始後の騒音下での語音弁別検査の結果

騒音下での語音弁別能は、ノイズの増大に伴い、人工内耳装用時（赤色）での正答率は人工内耳装用無しの条件（青色）に差を認め、人工内耳装用時のほうが正答率が高く騒音環境下での日本語の聴取に人工内耳が有効であることが明らかとなった。

### 人工内耳装用開始後の方向定位検査の結果

人工内耳装用前には、どのスピーカーから音を呈示しても健聴側のみから聴こえると回答しているが（左図）、人工内耳装用後には方向感が著明に改善し、ほぼ呈示したスピーカーと同一のスピーカーを回答することが出来ていることが明らかとなった。

# 薬事承認申請までのロードマップ

- 試験機器：人工内耳 (SYNCHRONY) オーディオプロセッサ - (SONNET) インターフェイス (MAX、MAESTRO)
- 先進医療での適応疾患：一側性高度または重度感音難聴患者

## 臨床研究

- 試験名：同側に耳鳴を伴う、一側高度または重度感音難聴に対する、人工内耳の装用効果に関する研究
- 試験デザイン：単群前後比較試験
- 期間：2012年～2014年
- 被験者数：5名
- 結果の概要：語音弁別能(4例)、方向定位能(全例)、純音聴力が改善(全例)

## 先進医療

- 試験名：一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術
- 試験デザイン：単群ヒストリカルコントロール比較試験
- 期間：～2023年8月(登録)、～2024年9月(観察)、～2024年10月(総研究期間)
- 被験者数：38名
- 主要評価項目：語音弁別検査
- 副次評価項目：方向定位検査、自由音場閾値検査

## 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会

## 欧米での現状

薬事承認：米国(有)欧州(CEマーク取得)他120か国承認済。

ガイドライン記載：(無)

## 当該先進医療における

選択基準：言語習得後の一側高度または重度感音難聴、罹患側の4周波数平均による平均聴力が70 dB以上もしくは罹患側の最高語音明瞭度が30%以下、難聴の発症から6か月以上経過し他の治療での聴力改善が期待できない、反対側の聴力が4周波数平均による平均聴力が40 dB以内

除外基準：感音難聴の発症が言語取得前である、過去6か月以内に4周波数平均による平均聴力で15 dB以上の改善がみられる、蝸牛内耳骨化による難聴(髄膜炎、耳硬化症など)、蝸牛奇形や蝸牛内構造の閉塞がある、人工内耳を装用することが不可能な外耳奇形、全身麻酔が禁忌である場合、活動性の中耳感染がある場合、後迷路性の難聴であることが明らかな成人の場合、重度の精神発達遅滞がある成人の場合

予想される有害事象：味覚障害、顔面神経損傷、顔面神経麻痺、嚥下障害、めまい、術後感染症、血腫形成、出血、電極挿入困難、電極スリップアウト、脊髄液噴出、創部の炎症、創部の腫張、創部の壊死、創部の痛み、創部の瘢痕化、しづれ、顔面神経刺激、埋め込み部位の痛み、刺激時の痛みや不快感、人工内耳機器の技術的な故障、医療用シリコンアレルギー

【別添1】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の申請医療機関等(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・国際医療福祉大学三田病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の期待される適応症、  
効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

3-1 適応症：

突発性難聴（ICD10 コード：H91.2）

一側性高度または重度感音難聴（ICD10 コード：H90.4）

ムンプス難聴（ICD10 コード：B26.8）

先天性サイトメガロウイルス感染症（ICD10 コード：P35.1）

3-2 効能・効果：

- 一側性の高度～重度感音難聴は突発性難聴、外リンパ瘻、真珠腫性中耳炎、聴神経腫瘍など様々な原因により発症する疾患であるが、原因として最も頻度が高い疾患が突発性難聴である。宇佐美らが実施した調査結果によると、後天発症の一側性の高度～重度感音難聴の原因の55%が突発性難聴であることが明らかとなっている（Usami et al., Acta Oto-Laryngol 2017）。
- 突発性難聴は、突発的に一側の高度または重度感音難聴を来す代表的な疾患である。厚生労働省研究班が2001年に実施した全国疫学調査によると、全国推定受療患者数は約35,000人（100万人あたり275人）であり、比較的頻度の高い疾患である。好発年齢は60歳代であり男女差は認めない（Kitoh et al., Acta Oto-Laryngol 2017）。
- 突発性難聴の主な治療法としては急性期にステロイド剤の全身投与が行われるが、治療有効性は確立しておらず、約1/3の症例では治療効果を認めない。
- 一側性の高度難聴は音源定位能力の低下、騒音下での聞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、それに伴い日常生活や社会生活の質（QOL）を著しく低下させる（Iwasaki et al., 2013）。
- 小児期に発症する一側性高度～重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。
- 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。現在までに有効な治療法は確立しておらず、大部分の症例に一側性の重度難聴が残存する。
- 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、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はムンプスと同様、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。

- 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、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。
- 欧州で実施された多施設臨床研究では、一側性高度～重度感音難聴症例を対象に人工内耳挿入術を実施することにより、(1)雑音下での語音弁別能の向上、(2)方向感覚の改善、(3)生活の質の向上、(4)重度の耳鳴の緩和などの効果が認められた。
- 米国において実施された治験では、(1)雑音下での語音聴取の改善、(2)方向感の改善、(3)生活の質の向上が得られることにより、2019年7月22日にFDAの承認が得られている。なお、承認に際しては、文献的証拠等により小児にも有効であると考えられることより5歳以上が適応として承認された。
- 国際医療福祉大学三田病院および共同研究施設において臨床研究として、人工内耳挿入術を実施した一側性高度感音難聴患者5症例では、罹患側の聴取能の著しい改善を認めるとともに(別紙4参照)語音弁別検査、方向感に関しても著明な改善を認めており(Kitoh et al., 2016)海外と同様に日本人の一側性高度または重度感音難聴患者においても、罹患側の聴取閾値の大幅な改善とともに、雑音下での語音弁別能の向上、方向感覚の改善、生活の質の向上、重度の耳鳴の緩和などの効果が期待される。

## 【別添3】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の被験者の適格基準 及び選定方法（申請書類より抜粋）

### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

#### 5-1. 被験者の適格基準

本先進医療は以下の全てを満たすものを対象とする。

##### 5-1-1. 一般的適格基準

- ・ インフォームドコンセントが得られ、同意書に日付と署名が記入されていること。  
(未成年の場合は代諾者による署名を得るものとする)
- ・ 同意取得時の年齢が6歳以上であること。

##### 5-1-2. 聴覚的適格基準

- ・ 言語習得後の一側性高度または重度感音難聴
- ・ 標準純音聽力検査による罹患側の4周波数平均による平均聽力が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。
- ・ 難聴の発症から6ヶ月以上経過し、他の治療での聽力改善が期待できること。
- ・ 反対側の聽力が4周波数平均による平均聽力40 dB HL以内であること。

#### 5-2. 被験者の除外基準

以下のいずれかの条件に該当するものは本先進医療の対象としない。

- ・ 過去6ヶ月以内に、4周波数平均による平均聽力で15 dB以上の改善がみられた場合。
- ・ 蝸牛内耳骨化による難聴である場合（髄膜炎、耳硬化症など）。
- ・ 蝸牛奇形や蝸牛内構造の閉塞がある場合。
- ・ 人工内耳を装用することが不可能な外耳奇形を伴う場合。
- ・ 全身麻酔が禁忌である場合。
- ・ 活動性の中耳感染がある場合。
- ・ 後迷路性の難聴であることが明らかな成人の場合。
- ・ 重度の精神発達遅滞がある成人の場合。

#### 5-3. 選定方法

選定基準を満たす一側性高度または重度感音難聴患者に対して、聴覚検査や語音弁別検査を行い、適格基準を満たすと認められた場合に、6-2. 説明および同意の取得に従い本先進医療についての説明を行い、書面にて本人の同意が得られれば本先進医療の対象とする。実施責任医師あるいは実施者は本研究計画書の8. モニタリング体制及び実施方法に基づき、被験者の適格性に関する評価を受けた後に本先進医療を実施するものとする。

## 【別添4】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価に関しては、人工内耳装用による日常生活動作（ADL：Activities of daily living）の改善を主な指標として評価を行うことを目的に、騒音下でのコミュニケーションに必要な騒音下における日本語の聴取能（語音弁別検査）および音源の方向を知覚する能力（方向定位試験）を用いて評価を行う。

#### 7-1-1. 有効性主要評価項目：

有効性主要評価項目の語音弁別検査に関しては、術前および装用開始後12ヶ月の時点で、語音聴力検査用語表(67S)語表を使って、雑音負荷( $S_0N_{nh}$ )で語音弁別検査を行いSN+0dBの条件における本治療実施群の改善度合いを用いて判断する。

本技術の先行実施例（5例）の平均改善度を参考に、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にし、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、本医療が有効であると判断するものとした。

#### 7-1-1-1. 語音弁別検査

語音弁別検査に関しては、術前および装用開始後12ヶ月の時点で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表67S語表を用い騒音下（呈示音65dB SPL、SN比+10dB、+5dB、+0dBで測定）の語音弁別能の測定を行う。検査音源には検査音源用CD（日本聴覚医学会2011年2月）のCD1トラック4-11に録音されている、67-S語表を用いる。測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から1m離れた正面（0°）に設置し、雑音負荷用スピーカーは被検者から1m離れた良聴耳（非術側）方向（正面から90°）に設置し測定を行うものとする( $S_0N_{nh}$ )。被験者はスピーカーから呈示された語音について、口頭あるいは記述で回答する。結果は正答率（%）で示す。術前および装用開始後12ヶ月の時点で、語音聴力検査用語表(67S)語表を使って、雑音負荷( $S_0N_{nh}$ )で語音弁別検査を行いSN+0dBの条件における本治療実施群の改善度合いを用いて有効性の判断を行う。本技術の先行実施例（5例）の平均改善度を参考に、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にし、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、本医療が有効であると判断するものとした。

#### 個別症例の有効性判断の設定根拠：

本技術の先行実施例（5例）の平均改善度が34.4%であったことより、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た。

#### 7-1-2. 有効性副次評価項目：

副次評価項目としては、音の方向を弁別する能力を測定する検査として方向定位試験を、また人工内耳装用による効果を図るために自由音場閾値検査を用いて評価を行うこととした。術前および装用開始後12ヶ月の時点で以下に示す方法で検査を行い、本治療実施群の改善度合いの平均値が、無治療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。

#### 7-1-2-1. 方向定位試験

方向定位試験としては、術前および人工内耳装用開始後 12 ヶ月後に人工内耳装用下で、方向定位試験ソフトウェア ALPS を用いて検査を実施する。検査用スピーカーは装用者の正面を 0° として、-90° ~ 90° まで等間隔(22.5°)に 9 台を被験者からの距離 1 m の位置に半円状に設置する。スピーカーの校正は日本聴覚医学で補聴器適合検査の指針で示された、音場聴覚検査を行うための環境と同様にして行う。方向定位試験ソフトウェア ALPS は、スピーチノイズである CCITT ノイズに頭部伝達関数フィルタを適用した 2 種類の CCITT ノイズを、ランダムに 9 つのスピーカーから呈示する。また、呈示音圧も 65, 70, 75 dB SPL の 3 つからランダムに選択される。9 つのスピーカーから 3 つの音圧条件で 1 回ずつランダムに呈示を行い、合計 54 回の検査結果を基に音源定位能の評価を行う。被験者は音が呈示されたスピーカーの番号を携帯端末に入力することによって回答を行う。結果は、実際の呈示スピーカーと被験者の選択したスピーカーがどの程度乖離したかを表す  $d$  値を用いて表す。装用後 12 ヶ月の時点で、治療群の方向定位試験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、有意に治療群の方が良好な改善を示す場合に有効と判断する。

また、先進医療では年次報告・最終報告の際に個別症例での有効性判断も求められることより、個別の症例に関しては以下の基準で判断を行うこととした。

##### 個別症例の有効性判断の設定根拠 :

ヒストリカルコントロールにおける平均改善率である  $d$  値 3.7 を上回る改善を認めた場合に治療効果ありと考えられることより  $d$  値が 4 以上小さくなった場合を有効例と判断した。

#### 7-1-2-2. 標準純音聴力閾値検査・自由音場閾値検査

手術前の罹患側の標準純音聴力閾値検査および人工内耳装用後 12 ヶ月の時点で自由音場閾値検査を行い聴力閾値を測定する。標準純音聴力検査は通常の検査手法を準用し、JIS 規格(JIS T1201-1:2000 あるいは JIS T1201-1:2011)に適合するオージオメーターを用い適宜マスキングを行いながら、125、250、500、1000、2000、4000、8000Hz の気導聴力閾値を測定する。自由音場閾値検査は、純音聴力閾値検査同様に JIS 規格(JIS T1201-1:2000 あるいは JIS T1201-1:2011)に適合するオージオメーターを用い、人工内耳装用下で被験者から 1m 離した正面にスピーカーを設置し、適宜マスキングを行いながら振音を用いて測定する。装用後 12 ヶ月の時点で、治療群の聴覚学的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、有意に治療群の方が良好な改善を示す場合に有効と判断する。

また、先進医療では年次報告・最終報告の際に個別症例での有効性判断も求められることより、個別の症例に関しては以下の基準で判断を行うこととした。

##### 個別症例の有効性判断の設定根拠 :

本研究では他の治療法を用いても聴力の改善しなかった症例を対象としており、ヒストリカルコントロールでは自然改善は認めなかったことより、欧州で行われた臨床研究における改善度合いを参考に、4 周波数平均による平均聴力が手術前と比較して 30dB 以上改善した例を有効例と判断することとした。

### 7-1-3. その他の評価項目：

聴覚学的検査（語音弁別検査（単語）、聞こえに関する自覚的な評価、耳鳴に対する人工内耳の装用効果の評価）を通して、手術前および術後の結果の比較検討を行う。

#### 7-1-3-1. 語音弁別検査（単語）

単語の了解に関する検査としては、手術前および装用後 12 ヶ月時点で、人工内耳装用下で、人工内耳研究会の CI2004（試案）を用いて、騒音下（呈示音 65dB SPL、SN 比+10dB、+5dB、+0dB で測定）の正答率の測定を行う。騒音下での測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から 1m 離れた正面（0°）に設置し、雑音負荷用スピーカーは被検者から 1m 離れた良聴耳（非術側）方向（正面から 90°）に設置し測定を行うものとする（S<sub>0</sub>N<sub>nh</sub>）。被験者はスピーカーから呈示された単語・文章について、口頭あるいは記述で回答する。手術前より正答率（%）がいずれかの条件で改善した場合を有効例と判断する。

#### 7-1-3-2. Adaptive Speech テスト

Adaptive Speech テストは、手術前及び装用後 12 ヶ月時点で、裸耳及び補聴状態（手術前は補聴器、術後は人工内耳）で、Adaptive Speech テスト用ソフトウェアを用いて検査を実施する。スピーカーの校正是日本聴覚医学会の補聴器適合検査の指針で示された音場聴覚検査を行うための環境と同様にして行う。ソフトウェアは、人工内耳研究会の CI2004（試案）の文章問題及び多重不規則雑音（スピーチノイズ）を呈示する。検査音源には検査音源用 CD ( CI-2004 日本人工内耳研究会 2004 年 3 月 ) の CD3 および CD6 に録音されている、学童用日常生活文検査および成人用日常会話文検査を用いる。スピーカーは、被験者から 1m 離れた場所に設置して、3 種類の組み合わせ、 検査用語音及び多重不規則雑音は正面（0°）に設置（S<sub>0</sub>N<sub>0</sub>） 検査用語音は正面（0°） 多重不規則雑音は罹患側方向（正面から 90°）に設置（S<sub>0</sub>N<sub>ssd</sub>） 検査用語音は罹患側方向（正面から 90°） 多重不規則雑音は良聴耳（非術耳）方向（正面から 90°）に設置（S<sub>ssd</sub>N<sub>nh</sub>） 、 検査用語音は正面（0°） 多重不規則雑音は良聴耳（非術耳）方向（正面から 90°）に設置（S<sub>0</sub>N<sub>nh</sub>） で測定を行うものとする。多重不規則雑音は 65dB SPL で呈示し、呈示音圧は 65dB SPL から正答率に応じて変動される。被験者はスピーカーから呈示された語音について、口頭あるいは記述で回答する。結果は正答率が 50%（語音了解閾値）となる SN 比（dB SNR）で示す。手術前より SN 比が改善した（小さくなった）場合を有効例と判断する。

#### 7-1-3-3. 聞こえに関する自覚的な評価

##### 7-1-3-3-1. 視覚的アナログスケール（VAS）による評価

難聴による精神的苦痛、生活上の不自由、1 対 1 の会話、集団での会話、雑音の中での会話、どこから音が鳴ったかなどの項目について、主観的に 10cm の直線上の該当する位置に線をひいてもらうことによって評価を行う。手術前よりスコアが改善した場合を有効例と判断する。

##### 7-1-3-3-2. HHIA ( Hearing Handicap Inventory for Adults )

聞こえに関する 25 の質問に、はい「4 点」、時々ある「2 点」、いいえ「0 点」で答えてもらい、合計点を算出する。合計点の少ないほうが、聞こえに対して不自由を感じている度合いが少ない。0 ~ 16 点はハ

ンディキヤップなし、17～42点は軽度から中等度のハンディキヤップ、43～100点は重度のハンディキヤップと判断する。

#### 7-1-3-3-3.SSQ (Speech, Spatial Qualities of hearing scale)

日常生活での様々な環境や条件における聞こえ方に関する自己報告形式の評価である。各質問について、主観的に直線上の0から10までの間の目盛りに×印を付けてもらうことによって評価を行う。左端を最軽度(0)右端を最重度(10)として、数字が小さくなれば、症状が悪化し、数字が大きくなれば症状が改善したとみなす。当てはまらない内容の質問には、「該当しない」に×印を付けて、該当しない理由を欄の中に記載する。手術前より得点が増大した場合を有効例と判断する。

#### 7-1-3-4.日本語版 The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD尺度)

気分の変化に対する自己報告形式の評価である。不安傾向7項目、うつ傾向7項目の計14項目から構成される。それぞれの項目について、よくある「3点」、ある「2点」、あまりない「1点」、ない「0点」で評価される。手術前より得点が減少した場合を有効例と判断する。

#### 7-1-3-5.耳鳴に対する人工内耳の装用効果の評価

##### 7-1-3-5-1.視覚的アナログスケール (Visual Analog Scale : VAS)

耳鳴の大きさ、耳鳴の時間、耳鳴の苦痛などの項目について、主観的に10cmの直線上の該当する位置に線をひいてもらうことによって評価を行う。左端を最軽度(0)右端を最重度(10)として、手術前より得点が減少した場合を有効例と判断する。

##### 7-1-3-5-2.耳鳴障害度問診票: Tinnitus Handicap Inventory (THI)

耳鳴に関する25問の質問項目に対し、よくある、たまにある、ないの3段階評価を行う。よくある「4点」、たまにある「2点」、ない「0点」とし、合計点を算出する。手術前よりも点数が減少すれば、耳鳴の重症度・苦痛度は改善されたとみなす。

##### 7-1-3-5-3.ラウドネス・バランス検査

耳鳴音の大きさに関してはラウドネス・バランス検査を実施し評価を行う。ラウドネス・バランス検査では、JIS規格 (JIS T 1201-1:2000あるいはJIS T 1201-1:2011)に適合するオージオメーター(または耳鳴検査装置)を用いて、ピッチ・マッチ検査で得られた自覚的に耳鳴に最も類似した音(周波数・音源の種類)を用い耳鳴音の大きさと検査音の大きさとが等しくなる音の大きさ(音圧)を求める。手術前より耳鳴の大きさが減少した場合を有効例と判断する。

#### 7-1-4.安全性評価項目：

安全性の評価は、手術時から24週間の有害事象の有無、人工内耳の不具合の有無および術後4週間目の創部の確認を行う。

##### 7-1-4-1.有害事象の有無および術後4週間目の創部の確認

実施責任医師あるいは実施医師により症例毎に安全性に関する評価を行う。評価項目は手術時から24

週間の有害事象の有無と、術後3週間目の創部の確認とする。

#### 7-1-4-2.人工内耳の不具合の有無の確認

実施責任医師あるいは実施医師により症例毎に人工内耳の不具合の有無の確認を行う。確認項目としては、手術前および術中に、人工内耳インプラントの各電極の抵抗インピーダンスを測定し不具合が無いことを確認する。また、人工内耳のマッピングを行う際に人工内耳挿入電極の各チャンネルの不良の有無を確認する。

#### 7-1-4-3.有害事象の定義

有害事象とは、本臨床研究を受けた患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない徵候を示す症状または病気をさす。必ずしも当該臨床研究との因果関係は問わない。

有害事象については、その内容、程度（重症度）、発現日、処置、転帰、転帰日および因果関係に関して有害事象報告書に記載する。なお、有害事象の程度、因果関係、転帰に関しては下記の区分を参考に記載する。

##### 【有害事象の程度】

- ・ 軽度：日常生活が妨げられないもの
- ・ 中等度：日常生活が妨げられるのもの
- ・ 重度：日常生活が不能となるもの

##### 【有害事象の因果関係】

- ・ 関連なし：手術と事象発現の時間的な順序関係が成立しない、あるいは事象発現が他の原因（原疾患、合併症、併用処置）によることが考えられる場合（関連なしの場合はその理由をコメント欄に記載する）
- ・ 関連ないともいえない：手術と事象発現の時間的な順序関係が成立し、また、事象発現が他の原因（原疾患、合併症、併用処置）によることが推定できるが、本研究による可能性も否定できない場合
- ・ たぶん関連あり：手術と事象発現の時間的な順序関係が成立し、かつ、事象発現が他の要因（原疾患、合併症、併用処置）に起因する可能性がほぼ除外できる場合
- ・ 明らかに関連あり：手術と事象発現の時間的な順序関係が成立し、明らかに本臨床研究（手術）に起因する場合

##### 【転帰の区分】

- ・ 回復：有害事象が消失し、有害事象発現前の状態に回復した場合
- ・ 軽快：有害事象がほぼ消失し、有害事象発現前の状態に近い状態に戻った場合
- ・ 不変：有害事象が消失せず、有害事象発現時とほぼ同様の状態にある場合
- ・ 悪化：有害事象が発現時と比べさらに悪化した状態にある場合
- ・ 不明：情報が無く不明の場合（不明の場合はその理由をコメント欄に記載）

#### 7-1-4-4.有害事象発現時の処置

先進医療を実施した被験者に有害事象が生じた場合には実施責任医師あるいは実施医師は速やかに医療上最善の処置を講ずる。また、その詳細な内容を記録として残すとともに、医療安全委員会や所属機関の長などに報告し委員の評価を受けるものとする。有害事象の報告に関しては、先進医療評価制度、臨床研究に関する倫理指針に定める報告体制に基づき各地方厚生局、厚生労働省医政局研究開発振興課および関係機関に周知・報告・公表する。

#### 7-1-4-4.有害事象情報の検討体制

有害事象に関して1年ごとに実施責任医師あるいは実施医師による先進医療に係る安全性に関する報告会を行い、安全情報のとりまとめを行い、有害事象の有無および、有害事象有の場合には件数とその詳細について検討を行う。また、研究期間終了後には全症例について安全性についてのまとめを行う。取りまとめた有害事象に関しては、院内、協力医療機関に周知するとともに、先進医療評価制度、臨床研究に関する倫理指針に定める報告体制に基づき各地方厚生局、厚生労働省医政局研究開発振興課に周知・報告・公表する。

## 【別添5】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

### 7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

登録期間：先進医療承認日から 2023年8月31日

観察期間：先進医療承認日から 2024年9月30日

総研究期間：先進医療承認日から 2024年10月31日

予定症例数：38 症例

既に実績のある症例数：1 症例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本臨床研究の試験期間及び症例数は下記のように設定した。

#### 7-2-1. 試験期間の設定根拠

本先進医療の対象となる一側性高度感音難聴患者の大部分は突発性難聴によるものであると考えられている。厚生労働省研究班が 2001 年に実施した全国疫学調査によると、全国推定受療患者数は約 35,000 人（人口 100 万人あたり 275 人）であり、そのうち 1/3 はステロイドの効果が認められない。このうち本先進医療の対象となる高度難聴以上の難聴が残存する例は罹患者全体の約 14% であることより、実際に本臨床研究の対象となる症例は人口 100 万人あたり 45 人程度と予測される。当施設において、適応となる患者数の頻度に関する調査を行った結果においても、ほぼ同程度の頻度で対象患者がいることが確認されているため、本計画では症例登録から手術実施後 12 ヶ月まで有効性の評価を行う期間および準備にかかる期間などを加味して 3 年間の実施期間が必要だと考えた。

#### 7-2-2. 症例数の設定根拠

症例数の設定に関しては、有効性主要評価項目、有効性副次評価項目に含まれる 3 つの検査に関して総合的に検討し、少なくとも 34 例程度の症例数が必要であり、途中離脱の可能性を考え 38 例を対象症例数とした。

#### 7-2-2-1. 有効性主要評価項目について

##### 7-2-2-1-1. 語音弁別検査について

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保険診療の範囲内には無い。本治療の有効性を評価するためには、一側性高度～重度感音難聴患者の ADL に直結する「騒音化での日本語の聴取」を主要な指標とし、対象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。

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、語音を正面から、雑音を裸耳（人工内耳）側から呈示した場合 ( $S_0N_{nh}$ ) の、語音弁別検査を実施したところ、12 ヶ月時の平均改善量は 10.9 %、標準偏差 24.4 であった。一方、国際医療福祉大学三田病院および共同研究施設により経験症例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)
- Group 'B' mean,  $\mu_B = 10.9$  (ヒストリカルコントロールの平均)
- Standard Deviation,  $\sigma = 24.4$  (ヒストリカルコントロールの標準偏差)

これらの結果をもとに、有意水準を 0.05 として検出力 90 %を得るためにサンプルサイズを t 検定により計算すると、33.8 と算出された。

#### 7-2-2-2-2. 有効性副次評価項目に関して

##### 7-2-2-2-2-1. 方向定位試験に関して

一側性高度または重度難聴に対して人工内耳を装用することにより、方向感(音源定位)の改善が期待される。

一側性高度または重度難聴側患者 18 例(ヒストリカルコントロール)に対し、方向定位試験を 1 ヶ月時および 12 ヶ月時に実施したところ、d 値の平均改善量は 3.7、標準偏差 21 であった。一方、国際医療福祉大学三田病院および共同研究施設により経験症例として実施した人工内耳症例 5 例の d 値の平均改善量は 31.8 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,  $n_B = 18$  (ヒストリカルコントロールの例数)
- Group 'A' mean,  $\mu_A = 31.8$  (既実施症例の平均)
- Group 'B' mean,  $\mu_B = 3.7$  (ヒストリカルコントロールの平均)
- Standard Deviation,  $\sigma = 21$  (ヒストリカルコントロールの標準偏差)

これらの結果をもとに、有意水準を 0.05 として検出力 90 %を得るためにサンプルサイズを t 検定により計算すると、12 と算出された。

#### 7-2-2-2-2-2. 聴取閾値の改善について

本臨床研究の症例数に関して、同様の手技により一側性高度感音難聴を対象に治療を行った欧州の結果および通常の人工内耳挿入術の両側性重度感音難聴に対する人工内耳の装用閾値より 4 分法の聴取閾値の改善度の平均は 50 ~ 70dB、標準偏差は 10 ~ 15dB であり、一側性高度感音難聴でも同程度と想定されるため、有意水準 0.05 として、検出力 90%を得るためにサンプルサイズをペアード t 検定により計算すると、0.5 ~ 1.0 という数字を得られるため 1 例以上の実施で有効性の評価が可能であると考えられる。

## 【別添6】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

#### 6-1. 手術前検査

下記の項目について検査を行い、5-1.被験者の適格基準を満たすこと、5-2.除外基準に該当しないことを確認し、5-3.の選定方法に従って被験者の選定を行う。

- ・手術予定日の12週間以内に適応となる患者の標準純音聴力検査を行い、適格基準を満たすことを確認する。（検査法の詳細は6-7-1.参照）
- ・手術予定日の12週間以内に静寂下における語音聴取能の検査を行い、罹患側の聴取能が不十分であることを確認する。（検査法の詳細は6-7-3. 参照）
- ・手術予定日の12週間以内にCT、MRIなどの画像診断を行い、人工内耳挿入の妨げとなるような高度の内耳奇形が無いことを確認する。

#### 6-2. 説明および同意の取得

- ・対象者が本研究に参加する場合には、必ず書面を用いた説明と同意を得て実施する。対象者が未成年の場合には代諾者（親権者）より書面で同意を得て実施する。
- ・具体的には、対象者に対して、本臨床研究に関する説明文書を用いて、（1）研究の目的と方法、（2）判明しているもしくは予期される潜在的リスクおよび利益についての詳細な説明を行い、その後、対象者（あるいは代諾者）から同意を得られた場合のみ、本研究に参加するものとする。
- ・説明に際しては（3）研究に参加しなくても不利益を被ることはない旨、また、（4）いつでも自由な意思により同意を撤回できること、またその場合も不利益を被ることはないということに關しても併せて説明を行う。
- ・ただし、本臨床研究では外科的手術により人工内耳インプラントを体内に埋め込む手術を行うため、手術後の同意の撤回に際しては、研究協力に対する同意の撤回は可能であるが、人工内耳インプラントを抜去するのは再手術が必要となり困難である旨を併せて説明するものとする。また、被験者がどうしてもインプラントの抜去を希望する場合には全額自己負担となる旨も併せて説明を行う。

上述の説明を実施した上で、研究協力に同意した場合にのみ、同意書への署名と日付の記入を行う。説明と同意を行う担当者は、研究の目的とリスクおよび利益が参加者に説明されたことを確認して、参加者の同意書への署名および日付の記入の際に説明者署名を行う。なお、説明と同意は該当研究に関する倫理委員会によって承認されている実施責任医師あるいは実施者が行うものとする。

#### 6-3. 全身麻酔実施のための検査

手術は全身麻酔下で行われるため、手術予定日の12週間以内かつ同意取得後に、胸部レントゲンや血液検査など全身麻酔に関する検査を行い全身麻酔下手術に際し問題となる事項が無いことを確認する。

#### 6-4. 手術

全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイ（メドエル人工内耳

SYNCHRONY) を挿入、固定する手法にて行う(別紙1参照)。手術手法自体は、すでに保険診療で実施されている通常の人工内耳挿入術と同様であるため、手術に関するリスクは通常の人工内耳挿入術と同程度である。

#### 6-5. 手術後(入院期間中~1ヶ月後まで)

- 通常の人工内耳手術と同様、術後数日間は創部を圧迫固定とし、抗生素の点滴投与を行う。この間、患者に対する特別な安静措置などは必要としない。術後約1週間後に創部の抜糸を行う。本体埋め込み部などに問題が無いことを数日間確認し、退院となる。入院期間中には残存聴力活用型人工内耳挿入術に準じた方法でステロイド加療を行う。ステロイドの治療のプロトコールは6日間の静脈注射による漸減投与を行う。初日8mgから始め8mg、4mg、4mg、2mg、2mgと漸減する。
- 手術後3週間後に創部の確認を行い、本体埋め込み部などに問題が無いことを再度確認する。

#### 6-6. 手術1ヶ月後から12ヶ月後

- 手術1ヶ月後よりオーディオプロセッサの装用を開始し、MAXを介して初回の人工内耳の調整(マッピング)を行う(別紙2、3参照)。初回の機器の調整が完了したら、下記に示す方法で自由音場閾値検査、語音弁別検査などの検査を行う。
- その後、安定した聴取能が得られる適切な調整(マッピング)が完了するまで、機器の調整をおおよそ1ヶ月ごとに繰り返し行う。適切な調整(マッピング)が完了したら、その後は通常の人工内耳と同様に、人工内耳調整の間隔を3ヶ月~6ヶ月に1回程度の頻度で調整を行う。
- 人工内耳の装用効果を評価する検査は、人工内耳装用開始から1、3、6、12ヶ月後に、下記に示す方法で行う。
- 手術前評価において被験者が罹患側に耳鳴を伴う場合には、6-7-9.に記載した耳鳴の検査も併せて行う。
- 手術後の診療・評価に関しては前後2週間を許容範囲とする。

#### 6-7. 各検査の詳細

##### 6-7-1. 標準純音聴力検査

手術前および人工内耳装用開始1、3、6、12ヶ月後に裸耳での標準純音聴力検査を行い聴力閾値を測定する。純音聴力検査は通常の検査手法を準用し、JIS規格(JIS T 1201-1:2000あるいはJIS T 1201-1:2011)に適合するオージオメーターを用い適宜マスキングを行いながら、125、250、500、1000、2000、4000、8000Hzの気導聴力閾値および骨導聴力閾値を測定する。また、両耳での聴取における影響を検討することを目的に反対側(非術側)の聴力も測定する。

##### 6-7-2. 自由音場閾値検査

手術前および人工内耳装用開始後、1、3、6、12ヶ月後の時点で補聴器または人工内耳装用下での自由音場閾値検査を行い聴力閾値を測定する。自由音場閾値検査は通常の検査手法と同様に、被験者から1m離した正面にスピーカーを設置し、適宜マスキングを行いながら125、250、500、1000、2000、4000、8000Hzの振音を用いて測定する。

### 6-7-3.語音弁別検査

手術前および語音弁別検査に関しては、人工内耳装用開始後1、3、6、12ヶ月時に裸耳および補聴状態（手術前は補聴器、術後は人工内耳）で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表67S語表を用いて、静寂下および騒音下（呈示音65dB SPL、SN比+10dB、+5dB、+0dBで測定）の語音弁別能の測定を行う。検査音源には検査音源用CD（日本聴覚医学会2011年2月）のCD1トラック4-11に録音されている67-S語表を用いる。静寂下での測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から1m離れた正面に設置して測定を行う。また、騒音下での測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から1m離れた正面（0°）に設置し、雑音負荷用スピーカーは被検者から1m離れた良聴耳（非術側）方向（正面から90°）に設置し測定を行うものとする（S0Nnh）。被験者はスピーカーから呈示された語音について、口頭あるいは記述で回答する。結果は正答率（%）で示す。

### 6-7-4.語音弁別検査（単語）

単語の了解に関する検査としては、手術前および人工内耳装用開始後1、3、6、12ヶ月後に裸耳または補聴器または人工内耳の装用下で、人工内耳研究会のCI2004（試案）を用いて、静寂下および騒音下（呈示音65dB SPL、SN比+10dB、+5dB、+0dBで測定）の正答率の測定を行う。検査音源には検査音源用CD（CI-2004日本人工内耳研究会2004年3月）のCD5に録音されている、成人用単語検査を用いる。静寂下での測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から1m離れた正面に設置して測定を行う。また、騒音下での測定においては、検査用語音を呈示するスピーカーは、被検者から1m離れた正面（0°）に設置し、雑音負荷用スピーカーは被検者から1m離れた良聴耳（非術側）方向（正面から90°）に設置し測定を行うものとする（S0Nnh）。被験者はスピーカーから呈示された単語・文章について、口頭あるいは記述で回答する。結果は正答率（%）で示す。

### 6-7-5. Adaptive Speech テスト

Adaptive Speech テストは、手術前および人工内耳装用開始後1、3、6、12ヶ月後に裸耳または補聴状態（手術前は補聴器、術後は人工内耳）で、Adaptive Speech テスト用ソフトウェアを用いて検査を実施する。スピーカーの校正は日本聴覚医学会の補聴器適合検査の指針で示された音場聴覚検査を行うための環境と同様にする。ソフトウェアは、人工内耳研究会のCI2004（試案）の文章問題および多重不規則雑音（スピーチノイズ）を呈示する。検査音源には検査音源用CD（CI-2004日本人工内耳研究会2004年3月）のCD3およびCD6に録音されている、学童用日常生活文検査および成人用日常会話文検査を用いる。スピーカーは、被験者から1m離れた場所に設置して、3種類の組み合わせ、検査用語音および多重不規則雑音は正面（0°）に設置（S0N0）、検査用語音は正面（0°）、多重不規則雑音は罹患側方向（正面から90°）に設置（S0Nssd）、検査用語音は罹患側方向（正面から90°）、多重不規則雑音は良聴耳（非術耳）方向（正面から90°）に設置（SssdNnh）、検査用語音は正面（0°）、多重不規則雑音は良聴耳（非術耳）方向（正面から90°）に設置（S0Nnh）で測定を行うものとする。多重不規則雑音は65dB SPLで呈示し、呈示音圧は65dB SPLから正答率に応じて変動される。被験者はスピーカーから呈示された語音について、口頭あるいは記述で回答する。結果は正答率が50%（語音了解閾値）となるSN比（dB SNR）で示す。

### 6-7-6.方向定位試験

方向定位試験は、手術前および人工内耳装用開始後 1、3、6、12 ヶ月後に人工内耳装用下で、方向定位試験ソフトウェア ALPS を用いて検査を実施する。検査用スピーカーは装用者の正面を 0°として、-90° ~ 90°まで等間隔 (22.5°) に 9 台を被験者からの距離 1m の位置に半円状に設置する。スピーカーの校正は日本聴覚医学会で補聴器適合検査の指針で示された音場聴覚検査を行うための環境と同様にして行う。方向定位試験ソフトウェア ALPS は、スピーチノイズである CCITT ノイズに頭部伝達関数フィルタを適用した 2 種類の CCITT ノイズを、ランダムに 9 つのスピーカーから呈示する。また、呈示音圧も 65、70、75 dB SPL の 3 つからランダムに選択される。9 つのスピーカーから 3 つの音圧条件で 1 回ずつランダムに呈示を行い、合計 54 回の検査結果を基に音源定位能の評価を行う。被験者は音が呈示されたスピーカーの番号を携帯端末に入力することによって回答を行う。結果は、実際の呈示スピーカーと被験者の選択したスピーカーがどの程度乖離したかを表す  $d$  値 (下式) を用いて算出する。

$$d = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N d_k = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N |\bar{\psi}_k - \varphi_k|$$

$N$ =検査回数 (54 回),  $\bar{\psi}$  = 呈示したスピーカー,  $\varphi$  = 回答したスピーカー

#### 6-7-7. 聞こえに関する自覚的な評価

質問紙を用いた聞こえに関する自覚的な評価は、術前および人工内耳装用開始後 1、3、6、12 ヶ月後に実施する。小児の場合には親権者等が説明を行い回答を補助する。

##### 6-7-7-1. 視覚的アナログスケール (VAS) による評価

難聴による精神的苦痛、生活上の不自由、1 対 1 の会話、集団での会話、雑音の中での会話、どこから音が鳴ったかなどの項目について、主観的に 10cm の直線上の該当する位置に線をひいてもらうことによって評価を行う。左端を最軽度 (0) 右端を最重度 (10) として、数字が大きくなれば、症状が悪化し、数字が小さくなれば、症状が改善したとみなす (添付資料 1 参照)。

##### 6-7-7-2. HHIA (Hearing Handicap Inventory for Adults)

聞こえに関する 25 の質問に、はい「4 点」、時々ある「2 点」、いいえ「0 点」で答えてもらい、合計点を算出する。合計点の少ないほうが、聞こえに対して不自由を感じている度合いが少ない。0 ~ 16 点はハンディキャップなし、17 ~ 42 点は軽度から中等度のハンディキャップ、43 ~ 60 点は重度のハンディキャップと判断する (添付資料 2 参照)。

##### 6-7-7-3. SSQ (Speech, Spatial Qualities of hearing scale)

日常生活での様々な環境や条件における聞こえ方に関する自己報告形式の評価である。各質問について、主観的に直線上の 0 から 10 までの間の目盛りに×印を付けてもらうことによって評価を行う。左端を最軽度 (0) 右端を最重度 (10) として、数字が大きくなれば、症状が悪化し、数字が小さくなれば症状が改善したとみなす。当てはまらない内容の質問には、「該当しない」に×印を付けて、該当しない理由を欄の中に記載する (添付資料 3 参照)。

##### 6-7-8. 日本語版 The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD 尺度)

気分の変化に対する自己報告形式の評価である。不安傾向 7 項目、うつ傾向 7 項目の計 14 項目から構成される。それぞれの項目について、よくある「3 点」、ある「2 点」、あまりない「1 点」、ない「0 点」で評価される。得点範囲は 0 ~ 21 点で、得点が高いほど、不安、うつ傾向が高いと評定される。0 ~ 7 点 = 症状なし、8 ~ 10 点 = 疑いあり、11 ~ 21 点 = 症状ありとされる（添付資料 4 参照）。

#### 6-7-9.耳鳴に対する人工内耳の装用効果の評価

##### 6-7-9-1.耳鳴問診票による評価

耳鳴に関するさまざまな臨床経過に関する詳細な問診と、耳鳴の属性等について問診を行う。問診では、耳鳴の部位、耳鳴の種類、耳鳴に気づいた時期、耳鳴音の自覚的表現、耳鳴音の高低、耳鳴音の清濁、耳鳴音の大きさ、耳鳴の持続について質問を行う。また、人工内耳装用前後での耳鳴の大きさ、耳鳴による苦痛、耳鳴の鳴っている時間、耳鳴が気になる時間の長さなどの項目について質問する（添付資料 5 参照）。

##### 6-7-9-2.視覚的アナログスケール（Visual Analog Scale : VAS）

耳鳴の大きさ、耳鳴の時間、耳鳴の苦痛などの項目について、主観的に 10cm の直線上の該当する位置に線をひいてもらうことによって評価を行う。左端を最軽度（0）右端を最重度（10）として、数字が大きくなれば、症状が悪化し、数字が小さくなれば、症状が改善したとみなす。

##### 6-7-9-3.耳鳴障害度問診票：Tinnitus Handicap Inventory（THI）

耳鳴に関する 25 項目の質問項目に対し、よくある、たまにある、ないの 3 段階評価を行う。よくある「4 点」、たまにある「2 点」、ない「0 点」とし、合計点を算出する。この評価では、0 ~ 16 点（Grade1）18 ~ 36 点（Grade2）38 ~ 56 点（Grade3）58 ~ 76 点（Grade4）78 ~ 100 点（Grade5）と 5 段階の重症度に分類され、点数の多いほうがより耳鳴症状が重く、耳鳴の重症度・苦痛度が示唆される。点数が減少すれば、耳鳴の重症度・苦痛度は改善されたとみなす（添付資料 6 参照）。

##### 6-7-9-4.ピッチ・マッチ検査

耳鳴音の高さに関してはピッチ・マッチ検査を実施し評価を行う。ピッチ・マッチ検査では、JIS 規格（JIS T 1201-1:2000 あるいは JIS T 1201-1:2011）に適合するオージオメーター（または耳鳴検査装置）を用い、125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000 Hz の純音、バンドノイズ、およびホワイトノイズを比較音として用いて検査を行う。比較音の音圧は閾値上 10 ~ 15 dB で比較音の長さは 2 ~ 3 秒表示するものとする。通常のピッチ・マッチ検査は耳鳴の罹患側耳で検査を行うが、本研究の場合は高度～重度の一側性難聴であるため、十分な聴取が困難であることより反対側の良聴耳で検査を行う。

125 Hz と 12000 Hz 純音を交互に聞かせてどちらに似ているかを尋ね、似ていないと回答した方を 1 段階ずつ似ているほうへ近づける手順を繰り返し、主観的に最も耳鳴音に類似の音の高さ（周波数）を決定する。どの純音も似ていないと回答した場合、あるいは純音よりもバンドノイズの方がよく似ていると回答した場合にはバンドノイズを用いて同様の手順にて検査を行う。また、バンドノイズでも同定できない場合には、ホワイトノイズを用いて同様の手順で検査を行う。

#### 6-7-9-5. ラウドネス・バランス検査

耳鳴音の大きさに関してはラウドネス・バランス検査を実施し評価を行う。ラウドネス・バランス検査では、JIS 規格 ( JIS T 1201-1:2000 あるいは JIS T 1201-1:2011 ) に適合するオージオメーター ( または耳鳴検査装置 ) を用いて、ピッチ・マッチ検査で得られた自覚的に耳鳴に最も類似した音 ( 周波数・音源の種類 ) を用いる。また、比較音の長さは 2~3 秒とする。通常のラウドネス・バランス検査は耳鳴の罹患側耳で検査を行うが、本研究の場合は高度~重度の一側性難聴であるため、十分な聴取が困難であることより反対側の良聴耳で検査を行う。検査に関しては、上記ピッチ・マッチ検査で得られた音を用い聴力閾値レベルから 5 dB ステップで上昇・下降を繰り返し、耳鳴音の大きさと検査音の大きさとが等しくなる音の大きさ ( 音圧 ) を求める。耳鳴の種類が 2 種類以上の場合は自覚的に大きい耳鳴から検査を行う。

【別添7】「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：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	
. 実施責任医師の要件	
診療科	要（耳鼻いんこう科）
資格	要（耳鼻咽喉科専門医）
当該診療科の経験年数	要（1）年以上
当該技術の経験年数	要（1）年以上
当該技術の経験症例数（注1）	実施者〔術者〕として（1）例以上 〔それに加え、助手又は術者としての経験不要〕
その他（上記以外の要件）	
. 医療機関の要件	
診療科	要（耳鼻いんこう科）
実施診療科の医師数（注2）	要 具体的な内容：耳鼻咽喉科専門医3名以上
他診療科の医師数（注2）	要 具体的な内容：麻酔科専門医1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要（言語聴覚士）
病床数	要（200床以上）
看護配置	要（10対1看護以上）
当直体制	不要
緊急手術の実施体制	要
院内検査（24時間実施体制）	要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	不要
医療機器の保守管理体制	要
倫理審査委員会による審査体制	（臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（1症例以上）
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	（1）装用後のリハビリテーション体制を有していること。 （2）人工内耳の調整を担当する者は、あらかじめ機器の調整に関するトレーニングを受けること。
. その他の要件	
頻回の実績報告	不要

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

- 注1)当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（　　）例以上・不要」の欄を記載すること。
- 注2)医師の資格（学会専門医等）経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数　年以上の　科医師が　名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。