

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧49）

評価委員 主担当： 上村（尚）
副担当： 飛田 技術専門委員： 池園

先進医療 の名称	人工内耳植込術
申請医療 機関	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 70dB 以上の高度～重度難聴に限られており、一側性高度～重度感音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～重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によって評価する。また、安全性を検証するために、有害事象の有無およびその内容、機器の不具合の有無およびその内容に関し検討を行なう。</p> <p>○主要評価項目： 安全性評価基準：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。 有効性評価基準：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（$S_{0N_{hh}}$）で語音弁別検査を行い SN+0dB の条件における改善度合いを用いて判断する。</p> <p>○副次評価項目： 有効性評価基準： 1) 方向定位試験、2) 標準純音聴力閾値検査・自由音場閾値検査</p> <p>○予定症例数：38 例（登録症例数：38 例）</p>

	○試験期間：2021年4月～2023年11月
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>全38症例中36例を解析集団とした結果、主要評価項目として日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表（67S語表）を用いた雑音負荷（S_0N_{nh}）で語音弁別検査雑音負荷での語音弁別検査、副次評価項目として方向定位試験及び自由音場閾値検査のいずれにおいても、術前術後の比較および無治療ヒストリカルコントロールとの比較において、有意に良好な改善を示したことから、本医療の有効性が示された。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>音入れ後12ヶ月までに発現した有害事象を収集した結果、38例中30例（78.9%）に43件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は1例（2.6%）1件であり、重度が0例（0.0%）、中等度が2例（5.3%）2件、軽度が29例（76.3%）41件であった。本医療に関連する有害事象に関しては、いずれも保険医療で実施されている両側性感音難聴に対する人工内耳植込術において既知の有害事象であり、本医療特有の新規の有害事象は認められなかったことから、保険医療として実施されている通常的人工内耳植込術と同等であると考えられる。</p> <p>○結論</p> <p>本先進医療の前後における騒音条件下での語音弁別検査および方向定位試験及び自由音場閾値検査に関して、有効性の検討を36症例に行った。その結果、無治療ヒストリカルコントロールと比較して有意に良好な改善を示しており、本医療の有効性が明らかとなった。また、安全性に関する検討を38症例に行った結果、本医療と関連すると考えられる有害事象は、いずれも保険医療として実施されている通常的人工内耳植込術における既知の有害事象であり、治療によるベネフィットはリスクより大きいと判断されることから、治療が有効であると判断した。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTs032200430

主担当： 上村（尚） 構成員

有効性	<p><input type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：本試験が開始される際に、ヒストリカルデータの妥当性が議論され、従来の医療技術では改善が殆ど見込めないことを前提として試験が開始された。有効性主要評価項目（雑音負荷での語音弁別検査による改善度合い）、副次評価項目（方位定位試験、自由音場閾値検査）のいずれの指標においても事前に設定された基準をみたしており、有効性が示された。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>少ないものの一定の頻度で、重篤な副作用や合併症が発生している。いずれも既知のリスクであり、適切に管理していく必要がある。ただし指摘したリスクは、本技術で得られるベネフィット（有効性）を考慮すると、許容される範囲のものと考えられる。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

総合的なコメント欄	事前に設定された有効性の閾値を上回る有効性が確認された。先行研究の結果とも矛盾していない。安全性に関する一定のリスクは存在するものの、本技術のベネフィット：リスク比は、許容できると考えられる。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>今回の研究の結果は、薬事承認申請の効率化に資するものであると考える。一方で、今回の研究は、この分野で十分な経験と実績を持つ医師グループが単一施設で実施した試験であり、結果を直ちに一般診療に外挿する際にはいくつかの懸念がある。</p> <p>(1) 対象患者の違い 単一の施設での臨床試験では、その施設の地域や患者の特性に固有のものである可能性があり、一方で一般診療では、様々な人口や地域にわたる患者に結果を適用する必要がある。単一施設での結果が他の場所や集団に適用できるかどうかを慎重に検討する必要がある。特定の患者プロフィールや施設内の環境による偏りやバイアスが生じる可能性があるため、一般診療においては、これらの偏りやバイアスを適切に補正する必要がある。</p> <p>(2) 治療の適用範囲 今回前提となったヒストリカルコントロールの妥当性は引き続き議論していく必要がある。一般診療ではさまざまな治療法が実施されるので、他の治療法やアプローチとの比較も必要となる可能性について検討しておく必要がある。</p> <p>(3) サンプルサイズ 今回の単一施設での臨床試験であったため、サンプルサイズも小さく、統計的有意差のみで結果を一般診療に外挿することには慎重になるべきであろう。より大規模なデータセットでの評価や複数の研究結果を考慮することも重要である。一般診療に応用していくには、より長期間、広範囲にわたるデータの収集が必要であり、今後、承認申請に必</p>
--	--

	<p>要な有効性や安全性のデータセットについての議論を経て、多施設での試験で有効性や安全性を検証する必要がある。</p>
--	--

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄： 本試験の予定症例数は、先行実施例 5 例および無治療ヒストリカルコントロール 17 例のデータから、有効性主要評価項目として雑音負荷での語音弁別検査による改善度合い、副次評価項目として方位定位試験、自由音場閾値検査の 3 つの評価項目をいずれも検討できる症例数として 38 例が設定されています。</p> <p>有効性評価項目の統計解析については、無治療ヒストリカルコントロールとの比較、術前術後の比較に加えて、個別の症例の有効性判断として、それぞれ事前に設定された術前からの改善効果の閾値に対する有効症例の割合の評価も行われています。</p> <p>3 つの有効性評価項目に対する解析結果は、いずれも事前に計画された有効性の基準を満たしていますが、無治療ヒストリカルコントロールと本試験の対象集団との比較可能性については患者背景として年齢、性別と各項目のベースライン値の情報しかなく、かつ、ヒストリカルコントロールも 17 例と少数例での検討であるため、単純な比較の本試験結果の取り扱いについては注意が必要かと考え、B と判断しています。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 1 例で創部感染による入院加療の重篤な有害事象が認められ、また観察期間終了後に 1 例で創部感染によるインプラント摘出手術が必要になっているが、人工内耳植込術において既知の有害事象とのことであり B と判断しています。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術専門委員： 池園委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：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効果がない症例は、現在の保険診療の範囲内に有効な治療法は無いのが現状である。これらの症例の患側耳に人工内耳を用いた場合の有効性が検討された。その結果から、従来の医療技術を用いるより大幅に有効であると考えられる。	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：従来の人工内耳手術と比べて安全性は同等である。	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又</p>
--------	---

	<p>は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

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：人工内耳植込術

2024年4月4日

所属・氏名：国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科・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. 途中脱落となった2症例(SSD-12、SSD-27)の脱落原因及び脱落までの各評価項目の詳細について説明してください。

【回答】

ご指摘をふまえ、総括報告書の「10.2 実施計画書からの逸脱」に以下の記載を追加しました。

SSD-12:6ヶ月評価以降に未来院。連絡が取れなくなったため、脱落となった。3ヶ月評価では主要評価項目(語音弁別検査)85%(術前 60%)、副次評価項目(方向定位試験:18.75(術前 25.0)、自由音場閾値検査:32.5dB(術前 67.5dB)であった。

SSD-27:12ヶ月評価に未来院。連絡が取れなくなったため、脱落となった。6ヶ月評価では主要評価項目(語音弁別検査)85%(術前 55%)、副次評価項目(方向定位試験:34.17(術前 81.67)、自由音場閾値検査:40.0dB(術前 67.5dB)であった。

途中脱落となったものの、2症例ともに早い評価時期であっても改善が見られていた。

2. 有効性評価については、無治療ヒストリカルデータとの比較を行っていますが、本試験とヒストリカルデータの患者背景に差異がないかを確認できるような対比表などを提示してください。
また、仮に差異があれば有効性に評価に与える影響について考察してください。

【回答】

無治療ヒストリカルコントロールと解析対象の患者背景の比較表を作成し、付録として追加いたしました(付録表 15.7.5 解析集団およびヒストリカルコントロールの患者背景の比較を追加いたしました)。また、11.4.7 有効性の結論の箇所に「なお、解析集団と無治療ヒストリカルコントロールの患者背景に関しては大きな差を認めなかった(表 15.7.5)。」ことを追記しました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：人工内耳植込術

2024年4月4日

所属・氏名：国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科・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. 途中脱落となった2症例(SSD-12、SSD-27)の脱落原因及び脱落までの各評価項目の詳細について説明してください。

【回答】

ご指摘をふまえ、総括報告書の「10.2 実施計画書からの逸脱」に以下の記載を追加しました。

SSD-12:6ヶ月評価以降に未来院。連絡が取れなくなったため、脱落となった。3ヶ月評価では主要評価項目(語音弁別検査)85%(術前 60%)、副次評価項目(方向定位試験:18.75(術前 25.0)、自由音場閾値検査:32.5dB(術前 67.5dB)であった。

SSD-27:12ヶ月評価に未来院。連絡が取れなくなったため、脱落となった。6ヶ月評価では主要評価項目(語音弁別検査)85%(術前 55%)、副次評価項目(方向定位試験:34.17(術前 81.67)、自由音場閾値検査:40.0dB(術前 67.5dB)であった。

途中脱落となったものの、2症例ともに早い評価時期であっても改善が見られていた。

2. 有効性評価については、無治療ヒストリカルデータとの比較を行っていますが、本試験とヒストリカルデータの患者背景に差異がないかを確認できるような対比表などを提示してください。
また、仮に差異があれば有効性に評価に与える影響について考察してください。

【回答】

無治療ヒストリカルコントロールと解析対象の患者背景の比較表を作成し、付録として追加いたしました(付録表 15.7.5 解析集団およびヒストリカルコントロールの患者背景の比較を追加いたしました)。また、11.4.7 有効性の結論の箇所に「なお、解析集団と無治療ヒストリカルコントロールの患者背景に関しては大きな差を認めなかった(表 15.7.5)。」ことを追記しました。

先進医療B 人工内耳植込術 一側性感音難聴 (概要)

手術前

一側性高度または重度感音難聴患者

対象症例: 38例・解析集団: 36例

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

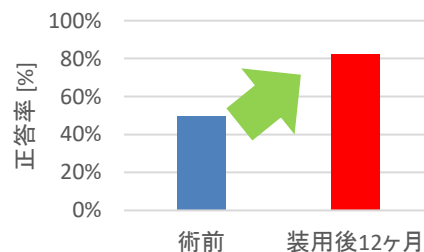
方向定位: 方向感の改善

安全性評価: 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

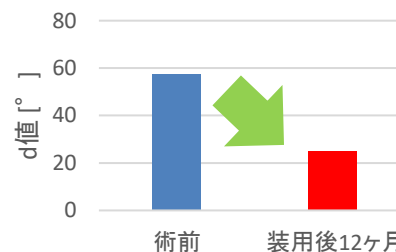
被験者背景:

全38症例における年齢の平均値±標準偏差(中央値)は、47.6 ± 16.5歳(52歳)であった。性別は男性18例、女性20例であり、男性47.9 ± 15.9歳(52歳)、女性47.2 ± 17.4歳(51.5歳)であった。

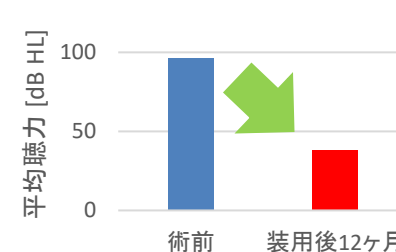
騒音下での語音弁別検査



方向定位検査



自由音場閾値検査



有効性主要評価項目(騒音下での語音弁別検査)

術前と比較して平均32.7%改善した。

40%以上改善を示した有効例は、36例中19例(52.8%)であった。

有効性副主要評価項目①(方向定位検査)

d値は平均32.3° 改善した。

4° 以上改善した有効例は、32例(88.9%)であった。

有効性副主要評価項目②(音場閾値検査)

4周波数平均による平均聴力は平均58.2dB HL改善した。

30dB HL以上改善した有効例は、36例全例(100.0%)であった。

安全性主要評価項目

有害事象は、38例中30例(78.9%)43件認められた。重篤な有害事象は1例(2.6%)1件発生した。いずれも既知の有害事象であった。

結論

本先進医療の実施前後における騒音負荷の語音弁別検査、方向定位試験及び自由音場閾値検査に関する検討を36症例に行った。その結果、40%以上の症例において無治療ヒストリカルコントロールと比較して良好な改善を示した。また、安全性に関する検討を38症例に行った結果、いずれも既知の有害事象であり、治療によるベネフィットはリスクより大きいと判断されることから、治療が有効であると判断した。