

令和 2 年 5 月 1 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 4 整形用品
[一般的名称] 耳管用補綴材
[販 売 名] 耳管ピン
[申 請 者] 富士システムズ株式会社
[申 請 日] 令和元年 6 月 18 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 2 年 4 月 10 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 耳管開放症の診断及び治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和2年4月1日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類別]: 医療用品 04 整形用品
- [一般的名称]: 耳管用補綴材
- [販売名]: 耳管ピン
- [申請者]: 富士システムズ株式会社
- [申請年月日]: 令和元年6月18日
- [特記事項]: なし
- [審査担当部]: 医療機器審査第一部

審査結果

令和2年4月1日

- [類別]: 医療用品 04 整形用品
- [一般的名称]: 耳管用補綴材
- [販売名]: 耳管ピン
- [申請者]: 富士システムズ株式会社
- [申請年月日]: 令和元年6月18日

審査結果

「耳管ピン」(以下「本品」という。)は、生理食塩水点鼻療法、漢方薬の投与等の保存的治療が奏功しない難治性耳管開放症患者の症状改善を目的に、過度に開放している耳管内腔を狭くする機器である。

本品の原材料はシリコンであり、本品が耳管から脱落することを防止するためのフック部及び耳管に挿入する本体部からなる。全長は23.0 mmであり、有効長、幅、及び厚みはバリエーションがある。本品のサイズが耳管内腔に対し過度に大きい場合は中耳炎、耳痛等が発症するおそれが高まり、小さい場合は有効性が減弱するため、術前に内視鏡、Computed Tomography (CT) 等の画像診断を行ったうえで患者の耳管内腔径にあわせて適切なサイズのものを使用することが重要である。

本品の非臨床試験に関する資料として、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料、滅菌残留物に関する試験等が提出され、特段の問題はないことを確認した。

本品の臨床試験成績に関する資料として、医師主導治験として実施された国内臨床試験(以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。本臨床試験は、難治性耳管開放症患者30例30耳を対象とし、本品の有効性及び安全性を評価する目的で実施された前向き非盲検非対照多施設共同臨床試験である。

本臨床試験の主要評価項目は、耳管開放症の症状である自声強聴・自己呼吸音聴取等の聴覚異常感の改善度を評価するため、耳鳴の指標として国際的に使用されている Tinnitus Handicap Inventory 12 (以下「THI12」という。)を改変した Patulous Eustachian tube Handicap Inventory 10 (以下「PHI10」という。)が用いられた。

本臨床試験の結果、ベースライン時に 34.4 ± 4.2 点であった PHI10 合計スコアが、術後3か月には 6.4 ± 9.0 点 ($p < 0.001$) に改善した。当該差は、保存的治療が奏功しない耳管開放症によって苦しんできた患者に対して有効性の観点から臨床的意義がある。また、16点以

下の成功例は 23 例、成功割合は 82.1%であり、閾値割合 40%を達成したことから本品の有効性が認められた。

安全性評価については、29 例中 21 例に有害事象が認められた。主な有害事象は手術手技に伴う疼痛、滲出性中耳炎であり、治験中止に至った重篤な有害事象は 1 例で認められた。当該症例は耳鳴を発症し、随伴症状によって不眠及び気分不快を伴い、被験者本人の希望によって治験機器が抜去された。耳鳴発症の機序は不明ではあるものの、本品を抜去した症例は 29 例中 1 例（3.4%）であること、治験機器の抜去及び鼓膜穿孔閉鎖術の施行により症状が軽快したこと、並びに当該症例について添付文書等で適切に情報提供することから、専門協議で議論した結果、安全性について手術手技を含めて特段の問題点はないと判断した。

本品の有効性及び安全性は提出された資料から評価可能であり、専門協議の議論を踏まえ総合的に考察した結果、本邦において難治性耳管開放症に対して十分な治療法が確立されていない現状を考慮し、本品を臨床現場に提供する意義があると判断した。

なお、適用患者及び本品サイズの適切な選択、並びに挿入術における留意事項の遵守が本品の有効性と安全性を確保するうえで重要であることから、耳管開放症の診断及び治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が、使用目的及び使用方法を遵守して適切に使用する必要があると考え、この旨を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

保存的治療が奏功しない難治性耳管開放症の症状改善を目的に、過度に開放している耳管内腔を狭くする。

承認条件

耳管開放症の診断及び治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告

令和2年4月1日

審議品目

- [類 別]: 医療用品 04 整形用品
- [一 般 的 名 称]: 耳管用補綴材
- [販 売 名]: 耳管ピン
- [申 請 者]: 富士システムズ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和元年6月18日
- [申請時の使用目的]: 保存的治療では改善しえない難治性耳管開放症に対し、過度に開放している耳管内腔を狭くする目的で使用する。
- [特 記 事 項]: なし

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	10
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料.....	12
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	13
ホ. 製造方法に関する資料.....	13
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	14
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	36
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断.....	36
4. 総合評価.....	37

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
JIS	Japanese Industrial Standards	日本産業規格
TTAG	Tubo Tympano Aero dynamic Graphy	耳管鼓室気流動態法
QOL	Quality of life	生活の質
THI12	Tinnitus Handicap Inventory 12	耳鳴の主観的評価指標
PHI10	Patulous Eustachian tube Handicap Inventory 10	耳管開放症による症状の主観的評価指標 (THI12を改変したもの。)
PS	Performance Status	全身状態の指標
ATP	Adenosine Triphosphate Disodium Hydrate	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物
PET001		本品の治験識別番号

1. 審議品目の概要

本品は、保存的治療が奏功しない難治性耳管開放症に対し、過度に開放している耳管内腔を狭くする目的で使用するシリコーン製のピンである。本品の基本形状は、本体部が先端に向かうにつれ幅が細くなるテーパ形状（3～5号）と、ストレート形状（6～9号）の2種類があり、本体部とフック部から構成され、全長は23 mmである（図1参照）。

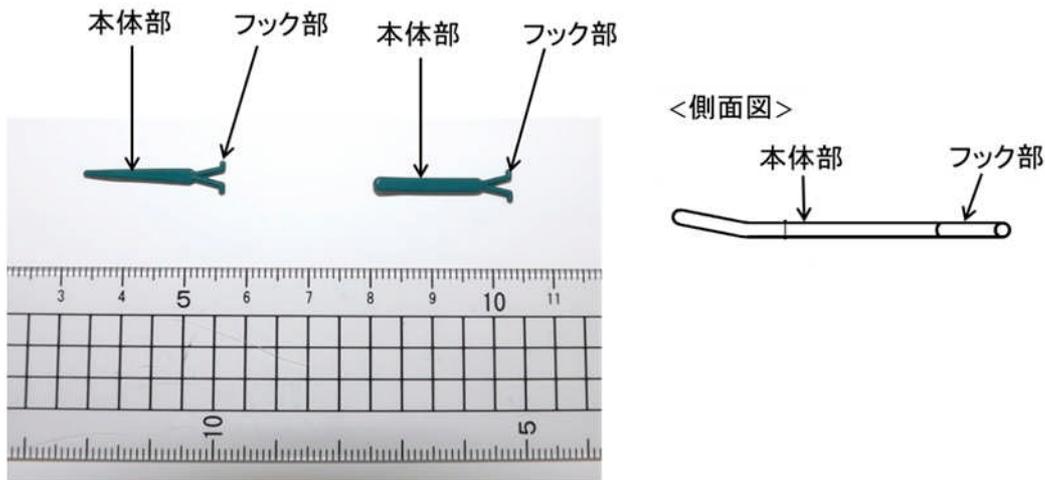


図 1. 耳管ピンの外観

本体部は、耳管内へ挿入・留置される部位である。先端は丸みを帯びたラウンド形状となっており、先端部は挿入性を良くするため、屈曲している。フック部は、耳管への脱落を防止するために本体部の後端側に具備されており、本体部との一体成形となっている。また、本品は、白色着色剤の[]又は緑色着色剤の[]の2種類のいずれか又は組み合わせて使用する。造影剤（[]）は、含有しているものとしていないものがある（表1参照）。

表 1. 耳管ピンの添加剤

[] (白色着色剤)	いずれか一方又は組み合わせて使用する。
[] (緑色着色剤)	
[] (造影剤)	含有しているものとしていないものがある。

本品の形状は、過去の臨床研究（以下「先行臨床研究」という。）で使用していた機器を参考に決定された。耳管の全長は約35 mmであり、鼓室側1/3の骨部と上咽頭側2/3の軟骨部に分かれており骨部と軟骨部の境目の峡部が最も狭くなっている。本品の留置により峡部を狭くすることが耳管開放症の症状の緩和につながる。先行臨床研究から、全長が23 mmであれば機器の先端が軟骨部まで到達し、峡部を狭くすることが確認されたため、本品の全

長は 23 mm とした。本体部のサイズは、耳管開放の程度にあわせて適切なサイズが選択できるよう 7 種類設定された（表 2、図 2 参照）。

表 2. 本品のサイズバリエーション

サイズ (呼称)	有効長	本体部 最大幅／肩部幅	本体部 最小幅／先端幅	フック幅
3号	18.25 mm	2.5 mm	1.0 mm	5.5 mm
4号			1.5 mm	
5号			2.0 mm	
6号			2.5 mm	
7号	18.20 mm	3.0 mm	3.0 mm	
8号		3.5 mm	3.5 mm	
9号	18.15 mm	4.0 mm	4.0 mm	
公差	■ mm	■ mm	■ mm	■ mm

※全長：23.0mm、フック径：1.0mm、厚み：1.0～1.5mm、屈曲長：3～8mm

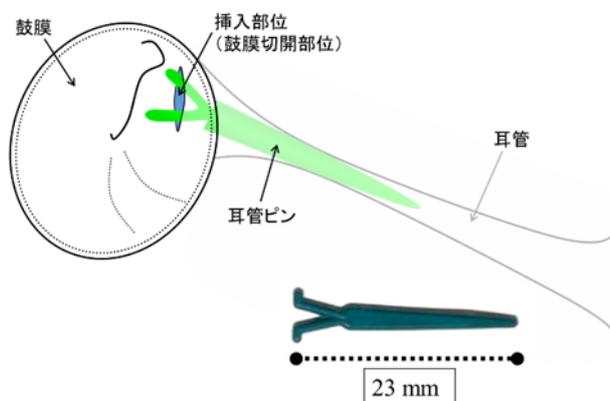


図 2. 耳管ピンを挿入した状況（右耳）

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

ヒトの耳は外側から、外耳・中耳・内耳に分けられている。外耳と中耳の間にある鼓膜の内側には鼓室（中耳腔）という空洞があり、鼓室は耳管によって上咽頭とつながっている。耳管は通常は閉鎖しており、嚥下等の際に一秒以内の短い時間だけ開放することで、中耳圧が調整される。耳管開放症は、この耳管が閉鎖されず、常時開放した状態になることにより、耳が塞がったように感じる（以下「耳閉感」という。）、自分の声や呼吸音が耳に響くこと（以下、前者を「自声強聴」、後者を「自己呼吸音聴取」という。）等の症状を呈する疾患である。

耳管開放症を発症する要因は多種多様であり、急激な体重減少、妊娠や経口避妊薬の服用、中耳炎、運動、口蓋裂等が考えられており、ときどき症状を呈するような軽症を含めると一般人口の約5%に耳管開放症の症状が見られる¹。

耳管開放症患者に対する治療として、生理食塩水点鼻療法、漢方薬の投与といった保存的治療、生活指導等が行われている¹。一方で保存的治療が奏功しない難治性耳管開放症に対しては、過去には耳管そのものを治療する耳管結紮術²や、開放した耳管内に患者の耳珠より採取した軟骨片を挿入する耳管内軟骨挿入術³に関する研究が行われてきたが、標準治療は存在しない（表3参照）。

表 3. 耳管ピン挿入術と難治性耳管開放症に対する治療法の研究

	耳管ピン挿入術	耳管内軟骨挿入術	耳管結紮術
手技	局所麻酔下で鼓膜を切開した後、本品を耳管に留置する。最後に鼓膜切開部を被覆する。	耳管ピン挿入術と類似しているが、患者の耳珠から採取した軟骨片を挿入するという点が異なる。	経鼻腔的に全身麻酔下に耳管咽頭口を糸で完全に結紮する。
特徴	2001年より252例以上の患者に対して臨床研究が行われた。	1995年から1998年にかけて15例の臨床研究が行われた。再手術を行う際に軟骨が周囲と癒着して抜去が困難である。	不可逆的な操作を加える手技である。高率で滲出性中耳炎の合併を生じる。

そこで、耳管内軟骨挿入術の研究を行っていた医療法人寶樹会 仙塩利府病院 小林俊光医師によって、耳管内軟骨挿入術の問題点を解決するために、局所麻酔下において挿入でき、軟骨より全長が長く、周囲の組織との癒着の可能性が低いシリコン製の「耳管ピン」が考案された。

小林医師の依頼により、2001年に[]が耳管ピンのプロトタイプを作製した。プロトタイプは115例の患者に挿入され、そのうち26例において機器が咽頭に脱落してい

たことが確認された。そのため、フック部の形状を改良した新タイプを作製し、2008 年から新タイプを用いて 137 例に対して先行臨床研究を行った。フック部の形状変更後は咽頭への脱落は起こらなかった。

プロトタイプ及び新タイプを挿入した先行臨床研究では、83.0%の患者で症状の改善が見られ、19.7%の患者において、機器の挿入後 1～37 か月の間に外傷性鼓膜穿孔の症状がみられた。14.7%の患者において、機器の挿入後 1～37 か月の間に中耳滲出液の発生が見られ、そのうち 9.1%の患者が鼓膜換気チューブの挿入が必要となった。また、1.2%の患者において、2週間以上の持続性耳漏があり、機器の抜去を行っているが、いずれの患者においても重大な合併症等は発生しなかった。

これらの結果を踏まえて、小林医師が治験機器及び申請品の仕様を決定し、富士システムズ株式会社が製造した。新タイプの図面においてフック幅は 5 mm とされていたが、実際のサンプルを測定したところ 5.4～5.6 mm であったことから、治験機器のフック幅を 5.5 mm とした。また、先行臨床研究において、先端幅 3.0 mm より太い仕様が要求されることがあったことから、先端幅が太いタイプを追加した。耳管ピンの仕様の変遷を表 4 に示す。

小林医師は耳管ピンの実用化に向けた検討のため、平成 28 年度に日本医師会が国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の臨床研究・治験推進研究事業の「医師主導治験の実施の支援及び推進に関する研究」に採択された枠に「耳管開放症難治例を対象とした PET001 の有効性および安全性を評価する検証的治験（医師主導治験）」として申請を行い、日本医師会から平成 29 年 1 月 13 日に採択された。

表 4. 臨床研究使用品及び治験機器の本品との違い

		寸法	本品との相違点・共通点
臨床研究 使用品	プロトタイプ (2001 年～ 2007 年)	全長：23 mm フック部：3 mm 先端幅：1.0～3.0 mm	<ul style="list-style-type: none"> ・フック部の形状が異なる。 ・全長以外の寸法が異なる。 ・原材料はシリコンゴムだが、臨床研究使用品は ████████ が開発したものであるため、詳細は不明である。
	新タイプ (2008 年以降)	全長：23 mm フック部：5 mm 先端幅：1.0～3.0 mm	<ul style="list-style-type: none"> ・形状が同一である。 ・全長以外の寸法が異なる。 ・原材料はシリコンゴムだが、臨床研究使用品は ████████ が開発したものであるため、詳細は不明である。
治験機器		全長：23 mm フック部：5.5 mm 先端幅：1.0～4.0 mm	<ul style="list-style-type: none"> ・形状及び寸法は同一である。 ・原材料は ████████ の製造業者が異なる。

(2) 外国における使用状況

<提出された資料の概略>

本品についての外国での許認可及び販売実績はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

【性能及び安全性に関する規格】

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格として、外観、先端形状、破断強度及びエックス線不透過性が設定された。本品の安全性に関する規格として、生物学的安全性、無菌性保証水準及びエチレンオキサイド滅菌の残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【物理的、化学的特性】

<提出された資料の概略>

本品の物理的、化学的特性は、後述する【安定性及び耐久性に関する資料】及び【性能を裏付ける資料】に含まれているため、物理的、化学的特性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特性については、後述の【性能を裏付ける資料】により確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）並びに埋植試験が提出された。本品に使用されている[]（着色剤）以外の原材料は、造影剤も含めて本品と接触リスクが同等以上の「CV カテーテル」（承認番号22100BZX01081000）（以下「自社既承認品」という。）で使用実績があり、原材料に由来する不具合等は報告されていないことから、[]をシリコーンゴムに添加したものを検体として生物学的安全性試験を実施した。いずれの項目についても問題となる所見は認められず、本品の生物学的安全性は担保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の生物学的安全性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【安定性及び耐久性に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品に使用されている原材料は、[REDACTED] 以外は自社既承認品目に使用されている原材料であり、製造方法及び滅菌方法も同一である。また、当該既承認品の使用期限は3年を越えて設定されており、承認取得後から現在まで原材料の安定性及び耐久性に関する問題は生じていない。

[REDACTED] については、シリコンゴムに [REDACTED] を添加した検体を用いて加速試験及び実保管試験による安定性試験を実施し、3年を越える安定性は維持されることが確認された。

以上を踏まえて、本品は3年を越える有効期間が設定された。

安定性及び耐久性については、平成25年2月8日付薬食機発1227第5号「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」に基づき、試験についての宣誓書が添付された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【性能を裏付ける資料】

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、外観、先端形状、破断強度及びエックス線不透過性試験が提出された。

外観に関する試験では、表面を目視で確認したときに傷、ばり又は異物の付着がないことを確認した。

先端形状に関する試験では、先端形状を目視にて検査したとき、先端部は滑らかで、且つ丸みを帯びていることを確認した。

破断強度試験は、[REDACTED] の検体を用いて本体部とフック部の両方で実施した。[REDACTED]、試験検体については、予備試験として [REDACTED] の破断強度を測定した。その結果、[REDACTED] ワースト検体であることを確認した。本体部については、本体部を引張速度 500 mm/min で引張り、破断時の強度を測定したとき、破断強度は [REDACTED] N 以上であることを確認した。フック部については、本体を

固定してフック部を引張り、■N以下で破断しないこと確認した。

エックス線不透過性試験については、エックス線透視下で本体を視認出来ることを確認した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。破断強度試験の規格については、本品は過度に開放した耳管内腔径を適切に保つために耳管に挿入する医療機器であり、挿入時及び交換時において本品に過度な力が掛かるものではないことから本体部及びフック部の破断強度の規格値は受け入れ可能と判断した。

【使用方法を裏付ける資料】

<提出された資料の概略>

本品の使用方法は本臨床試験で確認されているため、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品は挿入時に耳管内腔径に合わせてサイズを選択する必要があり、選択方法及び注意点が使用者に情報提供されること、及び本臨床試験において使用方法が確認され不具合及び挿入時の破損等も発生していないことから、使用方法については特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>の「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 適応患者について」で述べるように、本品の適用患者の選択及び本品サイズを選択、耳管ピン挿入術の手術における留意事項の遵守は重要である。有効性が得られ、

かつ耳管閉塞によって中耳炎等の有害事象が発生しない適度なサイズを選択するための知識、及び耳小骨連鎖等に影響を与えずに挿入するための技能が必要であることから、申請者は講習会を行うことで術者に適切に情報提供すると説明し、機構はこれを了承した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の性質上、滲出性中耳炎を発症することが予想されることから、定期的な術後経過観察が必要であり、感染に伴うコントロール困難な耳漏が出現した際には速やかに本品を抜去する必要がある。また、本臨床試験において耳鳴によって治験機器を抜去した症例が 1 例いたことから、当該症例について適切に情報提供する必要がある。申請者は添付文書において前述 2 点について注意喚起を行うと説明した。

本品は耳管開放症の根治治療を行う医療機器ではないことから、本品挿入後に耳管開放症が再発する可能性が考えられる。再発時には、患者の状態等を考慮したうえで必要に応じて入替えを行う場合もあるが、本臨床試験では 2 回以上の入替えに対する有効性及び安全性は検証されていないことから、その旨を注意喚起する必要があると考え、添付文書において情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

〈提出された資料の概略〉

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO 14971 : 2007 (Medical Devices - Application of risk management to medical devices) を参照し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、八項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の〈総合機構における審査の概要〉で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

〈提出された資料の概略〉

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料、並びに滅菌方法及び無菌性保証に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本臨床試験は、難治性耳管開放症に対する本品の有効性及び安全性を確認することを目的として、国内4施設において2017年6月から2019年1月に30症例を対象に実施された非盲検非対照多施設共同臨床試験である。治験プロトコル、主な患者選択基準及び除外基準の概要は表5のとおりである。

表 5. 治験プロトコルの概要

試験の目的	難治性耳管開放症を対象としたPET001（以下「治験機器」という。）の有効性及び安全性について、耳管開放症の改善度を主要評価項目として検証する。
試験の種類	多施設、非盲検、非対照
対象疾患	耳管開放症難治例
選択基準	以下のすべてを満たす症例 ① スクリーニング検査時に耳管開放症診断基準案2016 ⁴ に合致する耳管開放症確実例である患者 ② 登録時に連続した6か月以上の生活指導、耳管閉塞処置などの保存的治療（他院での治療期間を含む）で軽快しない患者 ③ スクリーニング検査時にPHI10スコア26点以上の患者 ④ スクリーニング検査時に平均気導聴力40 dB以下の患者 ⑤ 本治験内容について十分な説明を受け、本人及び代諾者（必要時）から文書同意が得られた患者 ⑥ 同意取得時に12歳以上の患者 ⑦ 治験実施計画書規定日に従って通院することが可能な患者
除外基準	以下のいずれかに該当する症例 ① 同意取得前6か月以内の外耳道・中耳感染症の既往がある患者 ② スクリーニング検査時に妊娠もしくは妊娠の可能性のある患者 ③ リドカイン・キシロカインに対してアレルギーを有する患者 ④ スクリーニング検査時に唯一聴耳の患者（対側60 dB以上を除外の対象とする。） ⑤ スクリーニング検査時に鼓膜穿孔のある患者 ⑥ 登録時にPerformance Status（以下「PS」という。）が2以上の患者

	<p>⑦ スクリーニング検査時にPHI10アンケートを正確に判断するのに困難な疾患を有する患者</p> <p>⑧ 登録時に免疫抑制剤・ステロイドを内服している、または定期的に注射を受けている患者</p> <p>⑨ スクリーニング検査時の画像所見により、治験機器の挿入に不適切な異物の存在が認められる患者</p> <p>⑩ 登録時に他の治験に参加している患者</p> <p>⑪ 治験責任医師又は分担医師が不適格と判断した患者</p>
症例数	30 例
使用方法	鼓膜切開を行った上で、経外耳道的に耳管に留置する。
有効性評価項目	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>術後 3 か月における自覚症状改善度（PHI10 スコアが 16 点以下の割合）</p> <p>ただし、治験機器の入替えを行った場合は、治験機器入替え日から 3 か月後における自覚症状改善度を主要評価項目とする。</p> <p>〈副次的評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 耳管機能検査上の改善度（Sonotubometry, Tubo Tympano Aero dynamic Graphy（以下「TTAG」という。）） ・ 視診、聴診上の改善度（鼓膜呼吸性動揺、オトスコープ所見）
安全性評価項目	<p>(1)有害事象発生</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 重篤な術後疼痛（各種鎮痛剤で治まらない疼痛） ② 重度の感染 ③ 出血 ④ 難聴（40 dB以上） ⑤ 気圧変化などに伴う耳痛 ⑥ その他の有害事象 <p>ただし、治験機器挿入のための術日前後の予定入院は通常診療の範囲内とし、有害事象としない。</p> <p>(2) 治験機器の不具合</p>
治験機器の入替え基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入替え日が術後 2 か月の規定日以前であること 2. 入替え前の検査で PHI10 スコアが 18 点以上であること 3. 入替え前の検査で鼓膜の呼吸性動揺、Sonotubometry 法、TTAG 法のいずれかで耳管開放状態が確認できること 4. 患者が治験機器の入替えを希望していること 5. 治験機器の入替えを一度も行っていないこと 6. 対象耳に有害事象が発生していないこと <p>※治験機器の入替えは上記 6 項目すべてに合致する場合のみ可能とする。</p>

使用期間	長期
観察期間	6か月
併用療法	<p>同意取得以前から行っている耳管開放症の保存的療法（生食点鼻、漢方薬、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物（以下「ATP」という。）等）については、併用可能とする。保存的療法の用法・用量については、原則として変更しない。ただし、主治医が必要と判断した際には、病状に応じた調整はやむを得ない。なお、被験者の強い希望があり、被験耳と対側の耳管開放症に対して新たに治療を行う場合には、生食点鼻並びに耳管咽頭口処置（ジェルやルゴール塗布等）とする。その他、耳管開放症に対する治療以外については、併用療法は特に制限しない。</p> <p>（耳管開放症に対する治療以外で主に考えられる併用療法）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症予防を目的とした抗菌薬の投与。 ・滲出性中耳炎を併発した場合の鼓膜換気チューブ挿入。 ・治験機器挿入に伴う麻酔薬・キチン膜の貼付。 <p>また、周術期感染予防のため、手術日より抗菌薬内服投与を行う。術後感染の場合は、感染の程度並びに、必要時には耳漏培養検査を行い、その時点で適切と判断される抗菌薬を経口または点滴にて投与する。点耳抗菌薬、消炎鎮痛薬などを併用することも可能とする。</p>

本臨床試験では30例から同意を取得し、すべての患者が登録された（図3参照）。登録された患者のうち1例が登録後に事故によって入院し、治験治療前に実施すべき検査をすべて実施できず、治験開始前に中止となった。

治験機器を挿入するための手術を実施した患者29例中1例は、最もサイズの小さい治験機器の挿入が不可能な程度に耳管骨部が狭いことが術中に判明したため、治験機器が挿入されなかった。本品の製造販売後にも同様の事象が起り得ることを考慮して、当該患者を安全性解析集団として採用した。

また、治験機器を挿入した28例中27例が治験を完了し、1例は重篤な有害事象が発現したために治験を中止し、治験機器を抜去した。

なお、治験機器を入替えた患者は27例中4例だった。

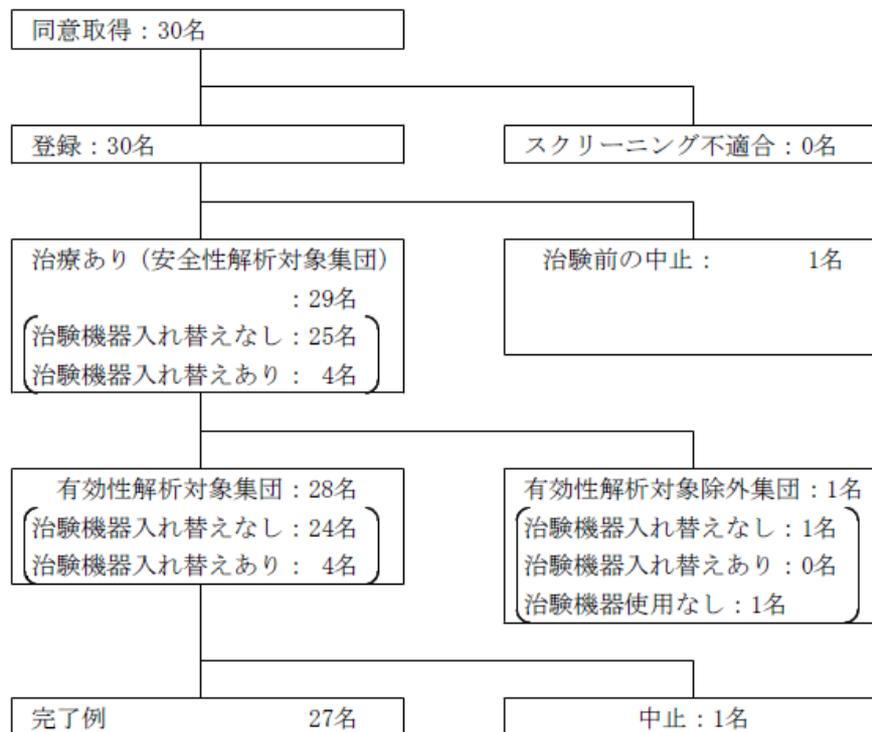


図 3. 患者の内訳

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

本臨床試験の有効性の主要評価項目は、術後3か月における自覚症状改善度（PHI10スコアが16点以下の割合）とした。ただし、治験機器の入替えを行った場合は、入替え日から3か月後における自覚症状改善度を主要評価項目とした。PHI10は、耳鳴の指標として国際的に使用されているTHI12⁵を改変した評価指標である（表6参照）。

表 6. THI12 及び PHI10 の質問項目

質問項目			
No.	THI12	No.	PHI10
1	耳鳴のために集中しにくいことがありますか	1	症状のために集中しにくいことがありますか
2	耳鳴がひどいため、人の話が聞き取りにくいことがありますか	2	症状がひどいため、人の話が聞き取りにくいことがありますか
3	耳鳴のためにイライラすることがありますか	3	症状のためにイライラすることがありますか
4	耳鳴から逃れられないと感じることがありますか	4	開放症から逃れられないと感じることがありますか
5	耳鳴のために、人とのつきあいに支障がありますか	5	症状のために、人とのつきあいに支障がありますか
6	耳鳴のためにフラストレーション(欲求不満)を感じるがありますか	6	症状のためにフラストレーション(欲求不満)を感じるがありますか
7	耳鳴のために仕事や家事全般に支障があります	7	症状のために仕事や家事全般に支障がありますか
8	耳鳴のために、読むのに支障がありますか	-	-
9	耳鳴のために家族や友人との間で緊張を感じたり関係がうまくいかないと感じることがありますか	8	症状のために家族や友人との間で緊張を感じたり関係がうまくいかないと感じることがありますか
10	耳鳴以外のことに注意を向けられないことがありますか	9	開放症以外のことに注意を向けられないことがありますか
11	耳鳴のために、不安になることがありますか	10	症状のために、不安になることがありますか
12	耳鳴とうまくつきあっていけないと感じることがありますか	-	-

※よくある：4点、たまにある：2点、ない：0点

耳鳴は、最重度聴覚障害患者においても確認されていることから、言葉を発していなくても症状が発現する。一方で耳管開放症においては、自声が強調されるという特徴を有することから、言葉を発しているときに症状を自覚する。そのため、PHI10では読書への支障度を表す質問項目であるTHI12の質問項目8を削除した。また、12項目のうち、有用性、妥当性を統計学的に検討したところ、質問項目8に加えて、質問項目12も有用性、妥当性が優位に低かったため、PHI10では削除した。また、先行臨床研究⁶において耳管ピン適応患者群と生理食塩水適応患者群でアンケートを行った結果、質問項目12については生理食塩水適応患者との差が認められなかったこと⁷も踏まえて、PHI10を作成した。

PHI10を用いる前は、Poeらの評価法⁸を引用して①完全な症状緩和、②顕著な改善（追加の保存的治療により症状が抑制される）、③わずかな改善（追加の治療を必要とする明確な

残存症状はある程度改善)、④変化なし、⑤悪化と分類し、①及び②を有効例と判定していた。先行臨床研究の初期は、Poeらの評価法を用いて本品の有効性評価を行っていた⁶。PHI10作成後は、PHI10の妥当性を評価するためにPoeらの評価法及びPHI10を用いて耳管ピンを挿入した患者18例に対する有効性を評価したところ、PHI10が16点以下の患者においては、Poeらの評価方法を用いて評価を行った場合でも有効性が確認された。また、16点をカットオフ値とした場合の18例に対する有効率は77%となり、他の252例に対して実施した先行臨床研究の有効率と概ね一致したことから、申請者は術後の評価基準として有用であると判断した。以上のことから、本臨床試験においては、PHI10スコアが16点以下の患者を治療成功例とした。また、耳管ピンが適応と判断される症例については、結果としてPHI10において26点以上のスコアを提示した。

主要評価項目である術後3か月におけるPHI10合計スコアの平均値は、 6.4 ± 9.0 点であった。16点以下の成功例は23例、成功割合は82.1%（95%信頼区間：63.1%～93.9%）であり、本臨床試験を成功とする判断基準を満たしていた（表7参照）。

表 7. 自覚症状改善度（PHI10スコア）の評価

項目	統計量または区分	有効性解析対象集団
術後 3 か月における自覚症状改善度（PHI10スコア）	例数	28
	平均値±標準偏差	6.4 ± 9.0
	中央値	2.0
	最小値～最大値	0～34
	成功例 ^{※1}	23
	成功割合 ^{※2}	82.1
	成功割合の95%信頼区間 ^{※3}	63.1～93.9%

※1：術後にPHI10スコアが16点以下となった被験者。

※2：被験者のうち70%の成功をもって本治験を成功とする。

※3：閾値割合については、既存治療法などは難治例での改善はほとんど見込めないことから40%と見積もることとした。

また、PHI10スコアの変化を表8及び図4に示した。PHI10スコア（平均値±標準偏差）のベースライン値は 34.4 ± 4.2 だったが、2日後に 7.8 ± 9.8 、3か月後に 6.4 ± 9.0 、6か月後に 5.7 ± 8.6 まで減少した（ $P < 0.001$ ，対応のあるt検定）。なお、1か月後の規定日から2か月後までの規定日に電話等で確認を行い、患者に異常がなく、かつ入替を希望しない場合には2か月後の来院を必須としなかった。2か月後にPHI10スコアを測定した9例中6例は20点以上だったが、4例は3か月後にはPHI10は16点以下まで改善したことから、2か月後のPHI10は参考値である（表8、図4参照）。

表 8. 各時点における PHI10 スコアの推移

	ベースライン	2日後	1か月後	2か月後	3か月後	6か月後	中止時
例数	28	28	28	9	28	27	1
平均値	34.4	7.8	8.6	20.7	6.4	5.7	0.0
標準偏差	4.2	9.8	9.9	11.1	9.0	8.6	-
最小値	26	0	0	0	0	0	0
中央値	34	2.0	3.0	22.0	2.0	2.0	0.0
最大値	40	34	32	34	34	34	0
p 値 (対応のある t 検定)	-	<0.001	<0.001	0.006	<0.001	<0.001	-

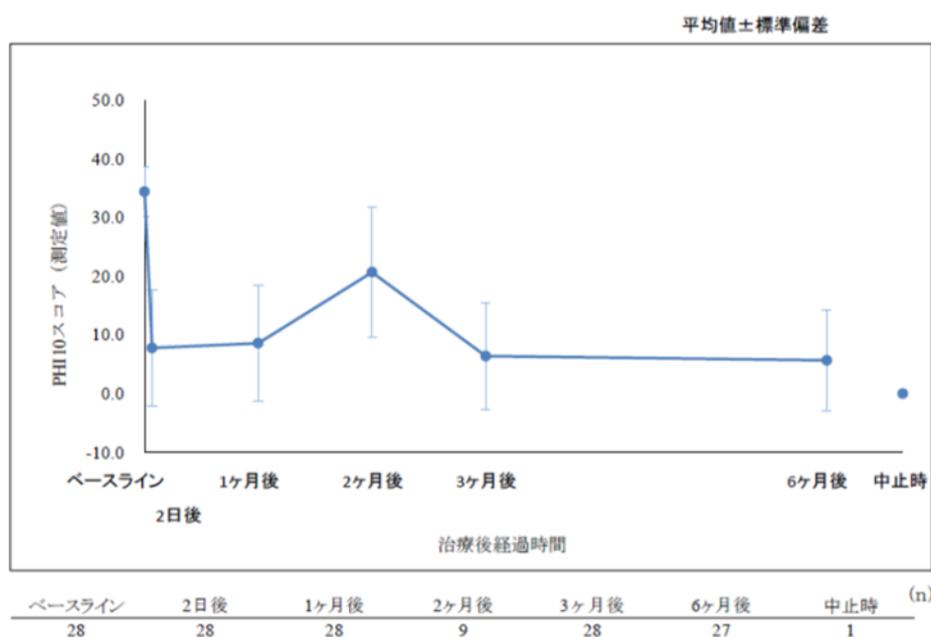


図 4. 各時点における PHI10 スコアの推移

2) 副次評価項目

i) Sonotubometry (音響法)

Sonotubometryは、耳管開放の有無を確認するために行う検査であり、鼻咽腔側に提示したプローブ音を外耳道に設定したマイクで音圧を計測し、提示音圧と嚥下時のパターンから耳管開放状態の有無を評価する。提示音圧100 dB未満または嚥下時開放プラトー型を開放耳管とする⁹⁾。

Sonotubometryによる陽性所見の有無は、ベースライン時では21例が陽性所見あり、7例が

陽性所見なしだったが、3か月後では22例が陽性所見なし、6か月後では27例がなしだった（表9参照）。

Sonotubometryによる提示音圧（dB）は、ベースラインの値（平均値±標準偏差）は96.61±11.71 dBだったが、1か月後で107.64±11.33 dB、3か月後では108.39±11.06 dBとなり、6か月後では109.89±7.50 dBとなった（表10参照）。

表 9. Sonotubometry（音響法）による陽性所見の有無の変化

時点		ベースライン時		
		あり (n=21)	なし (n=7)	合計 (n=28)
2 日後	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	6 (75.0%)	2 (25.0%)	8 (100.0%)
	合計	6 (75.0%)	2 (25.0%)	8 (100.0%)
1 か月後	あり	5 (17.9%)	1 (3.6%)	6 (21.4%)
	なし	16 (57.1%)	6 (21.4%)	22 (78.6%)
	合計	21 (75.0%)	7 (25.0%)	28 (100.0%)
2 か月後	あり	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	なし	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
	合計	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)
3 か月後	あり	5 (17.9%)	1 (3.6%)	6 (21.4%)
	なし	16 (57.1%)	6 (21.4%)	22 (78.6%)
	合計	21 (75.0%)	7 (25.0%)	28 (100.0%)
6 か月後	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	20 (74.1%)	7 (25.9%)	27 (100.0%)
	合計	20 (74.1%)	7 (25.9%)	27 (100.0%)
中止時	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
	合計	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)

※ベースライン時に陽性所見ありは21例、陽性所見なしが7例、合計28例。

※割合（％）は、各時点の合計患者数を母数として算出している。

表 10. 各時点における Sonotubometry (音響法) : 提示音圧 (dB) 変化

	ベース ライン	2 日後	1 か月後	2 か月後	3 か月後	6 か月後	中止時
例数	28	8	28	3	28	27	1
平均値 (dB)	96.61	117.00	107.64	101.33	108.39	109.89	113.00
標準偏差 (dB)	11.71	4.50	11.33	11.93	11.06	7.50	-
最小値 (dB)	76.0	109.0	81.0	88.0	78.0	101.0	113.0
中央値 (dB)	96.50	117.50	109.00	105.00	109.00	108.00	113.00
最大値 (dB)	121.0	123.0	123.0	111.0	123.0	123.0	113.0
p 値 (対応の ある t 検 定)	-	0.002	<0.001	0.816	<0.001	<0.001	-

ii) TTAG (耳管鼓室気流動態法)

TTAGは耳管開放の有無を確認するために行う検査であり、外耳道に圧トランスデューサを設置して、鼻咽腔側圧変化の中耳側への伝達を測定する。耳管開放症では、鼻すすりや深呼吸による鼻咽腔圧の変化に同期した圧変化が外耳道圧の動揺として観察される^{9,10}。

TTAGによる陽性所見の有無は、ベースライン時は被験者28例中25例が陽性所見あり、3例が陽性所見なしだったが、3か月後では26例が陽性所見なしだった。また、6か月後では被験者25例中22例が陽性所見なしだった (表11参照)。

表 11. TTAG による陽性所見の有無の変化

時点		ベースライン時		
		あり (n=25)	なし (n=3)	合計 (n=28)
2日後	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
	合計	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
1か月後	あり	4 (23.5%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)
	なし	12 (70.6%)	1 (5.9%)	13 (76.5%)
	合計	16 (94.1%)	1 (5.9%)	17 (100.0%)
2か月後	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)
	合計	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)
3か月後	あり	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)
	なし	23 (82.1%)	3 (10.7%)	26 (92.9%)
	合計	25 (89.3%)	3 (10.7%)	28 (100.0%)
6か月後	あり	3 (12.0%)	0 (0.0%)	3 (12.0%)
	なし	20 (80.0%)	2 (8.0%)	22 (88.0%)
	合計	23 (92.0%)	2 (8.0%)	25 (100.0%)
中止時	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	なし	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	合計	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)

※ベースライン時に陽性所見ありは25例、陽性所見なしが3例、合計28例。

※割合(%)は、各時点の合計患者数を母数として算出している。

iii) 呼吸性動揺の有無

鼓膜の呼吸性動揺の有無は、患者が患側鼻孔から強制深呼吸を行った際の鼓膜を顕微鏡あるいは内視鏡で観察し、呼吸にあわせて鼓膜が動く場合は陽性と判断する。

ベースライン時は、28例中19例が呼吸性動揺あり、9例がなしだったが、1か月後で呼吸性動揺ありの被験者が1例となった。その後、6か月後まで新たに呼吸性動揺がありとなる患者はいなかった(表12参照)。

表 12. 呼吸性動揺の有無の変化

時点		ベースライン時					
		あり (n=19)		なし (n=9)		合計 (n=28)	
2 日後	あり	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	なし	11	(84.6%)	2	(15.4%)	13	(100.0%)
	合計	11	(84.6%)	2	(15.4%)	13	(100.0%)
1 か月後	あり	1	(3.6%)	0	(0.0%)	1	(3.6%)
	なし	18	(64.3%)	9	(32.1%)	27	(96.4%)
	合計	19	(67.9%)	9	(32.1%)	28	(100.0%)
2 か月後	あり	1	(8.3%)	0	(0.0%)	1	(8.3%)
	なし	4	(33.3%)	7	(58.3%)	11	(91.7%)
	合計	5	(41.7%)	7	(58.3%)	12	(100.0%)
3 か月後	あり	1	(3.6%)	0	(0.0%)	1	(3.6%)
	なし	18	(64.3%)	9	(32.1%)	27	(96.4%)
	合計	19	(67.9%)	9	(32.1%)	28	(100.0%)
6 か月後	あり	1	(3.7%)	0	(0.0%)	1	(3.7%)
	なし	17	(63.0%)	9	(33.3%)	26	(96.3%)
	合計	18	(66.7%)	9	(33.3%)	27	(100.0%)
中止時	あり	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	なし	1	(100.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
	合計	1	(100.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)

※ベースライン時に陽性所見ありは 19 例、陽性所見なしが 9 例、合計 28 例。

※割合 (%) は、各時点の合計患者数を母数として算出している。

iv) オトスコープ所見による外耳道経由の音声漏れの有無

オトスコープ所見は、外耳道経由の音声漏れの有無を確認するために行う。患者の外耳道にオトスコープを入れ、他方を検査者の耳に入れたうえで患者に発声させ、外耳道経由の患者音声の漏れを聴診する。異常に大きな音声聞こえる場合は陽性と判定する¹¹⁾。

オトスコープ所見による外耳道経由の音声漏れの有無は、ベースライン時は28例中20例があり、8例がなしだったが、2日後及び1か月後ではすべての患者でなしであった。3か月後及び6か月後では1例がありとなった (表13参照)。

表 13. オトスコープ所見による外耳道経由の音声漏れの有無

時点		ベースライン時					
		あり (n=20)		なし (n=8)		合計 (n=28)	
2 日後	あり	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	なし	20	(71.4%)	8	(28.6%)	28	(100.0%)
	合計	20	(71.4%)	8	(28.6%)	28	(100.0%)
1 か月後	あり	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	なし	20	(71.4%)	8	(28.6%)	28	(100.0%)
	合計	20	(71.4%)	8	(28.6%)	28	(100.0%)
2 か月後	あり	1	(10.0%)	0	(0.0%)	1	(10.0%)
	なし	6	(60.0%)	3	(30.0%)	9	(90.0%)
	合計	7	(70.0%)	3	(30.0%)	10	(100.0%)
3 か月後	あり	1	(3.6%)	0	(0.0%)	1	(3.6%)
	なし	19	(67.9%)	8	(28.6%)	27	(96.4%)
	合計	20	(71.4%)	8	(28.6%)	28	(100.0%)
6 か月後	あり	1	(3.7%)	0	(0.0%)	1	(3.7%)
	なし	18	(66.7%)	8	(29.6%)	26	(96.3%)
	合計	19	(70.4%)	8	(29.6%)	27	(100.0%)
中止時	あり	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	なし	1	(100.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
	合計	1	(100.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)

※ベースライン時に陽性所見ありは 20 例、陽性所見なしが 8 例、合計 28 例。

※割合 (%) は、各時点の合計患者数を母数として算出している。

(2) 安全性評価

有害事象については、治験機器を挿入するための手術を実施した 29 例を解析対象とした。安全性解析対象 29 例中 21 例において合計 49 件の有害事象が発現した (表 14 参照)。

主な有害事象は、処置による疼痛、中耳炎及び鼓膜穿孔だったが、いずれも重症度が Grade 2 以下であり、治験期間中に回復または軽快となった。また、通常の中耳手術において起こりうる有害事象 (重篤な術後疼痛、重度の感染、出血、難聴、及び気圧変化に伴う耳痛) のうち、本臨床試験で発現した有害事象は、出血 1 件、気圧変化に伴う耳痛 1 件であった。

重篤な有害事象は 3 例で 4 件発生した。そのうち、本品と因果関係あり又は因果関係が否定できない有害事象は 1 例 1 件であり、当該症例は重篤な耳鳴を発症し、随伴症状によって不眠及び気分不快を伴ったため、患者本人の希望により治験機器を抜去した。治験機器挿入直後の発症ではないことから、治験機器挿入によって強い内耳障害を起こしたとは考えにくい、鼓膜穿孔が大きいことが伝音難聴を惹起し、耳鳴が改善しにくい原因の 1 つとなっている可能性が考えられたため、治験責任医師によって本品と因果関係が否定できないと判断された。当該症例は、治験機器の抜去及び鼓膜穿孔閉鎖術の施行後に軽快となった。その他に 3 件の重篤な有害事象が発現したが、発現箇所が耳以外であったことから治験機

器との因果関係が否定された。なお、本臨床試験では、死亡例および不具合はなかった。

表 14. 本臨床試験において発生した有害事象

事象名	安全性解析対象集団 (n=29)					
	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
感染症及び寄生虫症	3	1(3.4%)	16	12(41.9%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	2	2(6.9%)	0	0(0.0%)
乳腺炎	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	3	1(3.4%)	5	4(13.8%)	0	0(0.0%)
中耳炎	0	0(0.0%)	5	5(17.2%)	0	0(0.0%)
急性中耳炎	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
出血性貧血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
神経系障害	0	0(0.0%)	2	2(6.9%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
網膜出血	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	2	2(6.9%)	5	4(13.8%)	1	1(3.4%)
耳痛	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
耳管開放	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(3.4%)
鼓膜穿孔	2	2(6.9%)	2	2(6.9%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(3.4%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
上気道の炎症	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
口腔咽頭不快感	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
過形成性胆嚢症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(3.4%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
痂皮	1	1(3.4%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部	1	1(3.4%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)

位の状態						
発熱	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
医療機器による疼痛	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(3.4%)	9	7(24.1%)	0	0(0.0%)
処置後出血	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	1	1(3.4%)	8	7(24.1%)	0	0(0.0%)

※Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は 0 件。

表 15. 有害事象の Grade 分類基準

Grade	重症度
1	軽症。症状がない、または軽度の症状である。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない。
2	中等度。最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 ^{※1} 。
3	重症または医学的に重要であるが、直ちに生命を脅かすものではない。入院または入院期間の延長を要する。活動不能／動作不能。身の回りの日常生活動作の制限 ^{※2} 。
4	生命を脅かす。緊急の処置を要する。
5	有害事象による死亡。

※1：身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理等を指す。

※2：日常生活動作とは、入浴、着衣及び脱衣、食事、トイレの使用、服薬が可能で寝たきりではない状態を指す。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 本臨床試験の妥当性について
 - 1) PHI10 を用いて有効性評価を行うことの妥当性について
 - 2) PHI10 スコアが 16 点以下の患者を治療成功例とすることの妥当性について
 - 3) 症例数について
 - 4) 評価期間について
- (2) 有効性について
 - 1) 自覚症状評価が改善し、客観的評価が改善しなかった症例について
 - 2) 術後に妊娠が判明した症例について
- (3) 安全性について
 - 1) 有害事象について
 - 2) 耳管ピンの入替えについて
- (4) 本品の適応について
- (5) 臨床的位置づけについて
- (6) 使用成績評価の要否について

(1) 本臨床試験の妥当性について

1) PHI10を用いて有効性評価を行うことの妥当性について

申請者は、本臨床試験で設定した有効性の主要評価項目について、次のように説明した。

耳鳴の症状は、音源が無いにも関わらず、異常音が鳴り響くというものであり、重症患者では聴覚異常感により、日常生活に著しい障害をきたす。耳管開放症の主症状は自声強聴、耳閉感及び自己呼吸音聴取であり、自分では制御できない聴覚異常感によってQOLの低下をきたすという点では耳鳴と同様であると考えられるため、THI12を参考に耳管開放症のPHI10の質問項目を作成した。

総合機構は、以下のとおり考える。

現時点では、耳管開放症による聴覚異常感が日常生活に影響を与える頻度を評価するための確立された評価指標はない。そのため、耳鳴の指標として信頼性及び妥当性が確認され、国際的に使用されているTHI12をもとにPHI10を作成することは受け入れ可能である。また、先行臨床研究の結果に基づきTHI12から耳管開放症の症状との相関が認められなかった2項目を除外してPHI10を構築したことは妥当と考える。耳管開放症の3主症状は自声強聴、耳閉感及び自己呼吸音聴取であり、PHI10は3主症状のいずれに効果があるのか評価することは困難であるが、3主症状のうちどの症状を有するか患者によって異なり、また、その程度にも個人差があると考えられることから、PHI10を用いて3主症状が日常生活に影響を与える頻度を総合的に評価することは妥当と判断した。

2) PHI10スコアが16点以下の患者を治療成功例とすることの妥当性について

申請者は、PHI10スコアが16点以下の患者を治療成功例とすることの妥当性について、次のように説明した。

本品の開発者は、PHI10が作成される前はPoeらの評価法⁸を引用し、①完全な症状緩和、②顕著な改善、③わずかな改善、④変化なし、⑤悪化と分類して耳管開放症治療の有効性評価していた。なお、①及び②を有効例と判定していた。

PHI10作成後には、先行臨床研究において18例の患者について前述の有効性評価項目に従って評価したところ、PHI10が16点以下の患者においてはPoeらの評価方法を用いて評価を行った場合でも有効性が確認された。また、18例の患者に対して16点をカットオフ値として設定して有効性を評価したところ有効率は77%となり、他の252例の患者に対する有効率と概ね一致することから、術後の評価基準として有用であると判断した。

機構は、以下のとおり考える。

Poeらによる定性的な指標を、PHI10によって定量的に評価できるよう工夫した点は、耳鼻咽喉科のような感覚器領域における臨床試験を実施する上で参考となる重要な点である。そのため、Poeらの評価法をもとにPHI10スコアのカットオフ値を設定したうえで本品の有効性を評価することは受け入れ可能である。また、PHI10スコアが26点以上から16点以下まで改善することは、5項目以上において症状により支障を感じる頻度が「よくある」から「た

まに」と変化している、又は2項目以上において支障を感じる頻度が「なくなった」に変化していると考えられることから、16点をカットオフ値にすることに臨床的意義があると考ええる。本臨床試験では、PHI10の平均値が 34.4 ± 4.2 から 6.4 ± 9.0 まで改善していることから、前述の支障を感じる頻度よりも改善度が大きいと考えられる。このように日常生活において支障を感じる頻度が低減することは、難治性耳管開放症によって苦しんでいた患者にとって臨床的意義があると判断した。

3) 症例数について

申請者は症例数の妥当性について次のように説明した。

難治性耳管開放症に対する治療法の研究結果等¹を参考に、主要評価項目である耳管開放症の自覚症状が改善以上になる割合の期待値を70%と見積もった。閾値については、既存治療等は難治症例での改善は見込めないことから40%と見積もり、有意水準を両側2.5%、検出力を80%とした場合の必要症例数は24例と算出され、脱落等を考慮して目標症例数を30例と設定した。

総合機構は、以下のとおり考える。

既存治療等は難治症例での改善は見込めず、また、本邦において難治性耳管開放症の標準治療が存在しないことも踏まえて本臨床試験の閾値割合を設定し、症例数を設定することは妥当と考える。また、保存的治療が奏功せず耳管開放症の症状に6か月以上苦しんでいる患者の40%以上に有効性が示されることに臨床的意義があると判断した。

4) 観察期間の妥当性について

申請者は観察期間について次のように説明した。

先行臨床研究において、新タイプは効果不足や装着の違和感から137例中18例、13.1%の症例に対して再挿入が行われた。また、そのうち14例、77.8%の患者に対して耳管ピン挿入後半年以内に再挿入が実施されていた。そのため、長期安全性については耳管ピン最終挿入後に半年程度の期間を確認することで十分に判断できると考え、観察期間を6か月にした。

主要評価項目の観察時期については、本品の作用機序、先行臨床研究等の結果を踏まえると1か月から2か月で耳管開放症状による自声強聴が改善されていることから、3か月時点にて本品のコンセプトは達成されていると判断した。また、難治性耳管開放症患者にとっては、3か月間症状から解放されたとすればQOLの向上が大きく見込まれること、一度本品が有効であった場合には、再発時に本品の入替えを行うことで有効性が期待できるため3か月時点に有効性評価を行った。

総合機構は、以下のよう考える。

耳管開放症を発症する要因は、急激な体重減少、妊娠や経口避妊薬の服用、中耳炎、運動、口蓋裂等といわれており、本品は過度に開放した耳管に留置して適度な耳管内腔径を保つための医療機器であるという特徴を考慮すると、本品挿入後に症状再発に伴う入替えを行

う可能性があると考えられる。しかしながら、本品は耳管に長期間留置する医療機器であることから効果の持続性及び長期安全性の評価が必要である。

有効性評価については、耳管ピン挿入術によって症状が安定した後から耳管開放症再発前の適切な時期に行う必要がある。本品は過度に開放している耳管内腔を狭くする目的で耳管に挿入する医療機器であるという特徴を踏まえると術後すぐに有効性が得られると考えられ、実際に先行臨床研究等では1か月から2か月で症状が改善することが確認されている。一方、本品は耳管に長期留置する医療機器であることから効果の持続性を評価するために挿入後3か月に有効性評価を行うことは受け入れ可能と判断した。また、有効な治療法がなく、耳管開放症の症状に6か月以上苦しんできた患者は、症状から3か月以上解放されることでQOLが向上すると想定されるため、3か月以上効果が持続することに臨床的意義があると考えた。

安全性評価については、先行臨床研究の症例では現在に至るまで重大な有害事象は確認されていないこと、本臨床試験終了から本申請までに新たな有害事象は発しなかったことから、術後6か月の結果から評価可能であると判断した。また、本臨床試験の患者は2017年8月から2018年1月に治験機器を挿入しており、一年を通じて感冒症状に伴う滲出性中耳炎を発症しやすい冬期が観察期間に含まれており、安全性評価に適した観察期間であると判断した。

(2) 有効性について

1) 自覚症状評価が改善し、客観的評価が改善しなかった症例について

本臨床試験において、表16に示す4例はPHI10スコアによる自覚症状評価が改善し、Sonotubometry、TTAG、鼓膜呼吸性動揺及びオトスコプ所見による客観的評価の一部項目が改善しなかった。

申請者は、自覚症状評価が改善し、客観的評価が改善しなかった症例について、次のように説明した。

PHI10が16点以下となり、客観的評価項目の陽性の項目数が減少した。また、自覚的に耳管開放症の症状が改善したことから、成功例とすることが妥当であると説明した。

総合機構は、以下のように考える。

客観的評価は再現性が低く、また、耳管開放症は必ずしも自覚的所見と客観的評価が相関する疾患ではないことから個々の客観的検査が必ずしも患者の病態の全貌をとらえているとはいえない。客観的評価の陽性の項目数が減少したこと、耳管開放症の主な治療目的は患者の自覚症状を改善することであると考えられることから、本臨床試験においてPHI10が改善した症例に対して本品の有効性が示されたと判断した。また、表16の4例を除いたとしても成功例は28例中19例、成功割合は67.9%（95%信頼区間：47.6～84.1%）であり、閾値割合40%を超えたことから本品の有効性が示されたと判断した。

表 16. 自覚症状評価が改善し、客観的評価が改善しなかった症例

被験者コード	評価項目		ベースライン時	術後3か月
NU-002 (302)	主要評価項目	PHI10スコア	34	6
	副次評価項目	Sonotubometry	あり	あり
		TTAG	あり	あり
		鼓膜呼吸性動揺	あり	なし
		オトスコープ所見	あり	あり
NU-003 (304)	主要評価項目	PHI10スコア	34	10
	副次評価項目	Sonotubometry	あり	あり
		TTAG	あり	なし
		鼓膜呼吸性動揺	あり	なし
		オトスコープ所見	あり	なし
NU-008 (308)	主要評価項目	PHI10スコア	40	6
	副次評価項目	Sonotubometry	あり	あり
		TTAG	あり	なし
		鼓膜呼吸性動揺	あり	なし
		オトスコープ所見	なし	なし
NU-011 (311)	主要評価項目	PHI10スコア	26	6
	副次評価項目	Sonotubometry	あり	あり
		TTAG	あり	なし
		鼓膜呼吸性動揺	あり	なし
		オトスコープ所見	あり	なし

2) 術後に妊娠が判明した症例について

本臨床試験において、表17に示す症例番号105及び402は術後に妊娠していることが分かった。症例番号105については、スクリーニング検査時（2017年9月26日）には妊娠していたものの、被験者本人には認識がなく、術後の2017年10月10日に妊娠6週目であることが発覚した。症例番号402については、非対象耳の有害事象「右耳管開放症」（発現日：2018年3月2日）の転帰確認日である2018年6月8日に妊娠5か月であることを確認した。

申請者は、妊娠に伴って耳管の開放が促進されることが予測されるため、有効性評価には不利にはたらく症例であることを念頭に置いたうえで、当該症例の結果を採用することで問題ないと説明した。一方、本臨床試験の除外基準の②はスクリーニング検査時に妊娠もしくは妊娠の可能性のある患者となっており、治験実施計画書の【設定根拠】において出産により耳管開放症の症状が改善する可能性があるためと説明されている。

機構は、総合機構は、以下のように考える。

症例番号402については、耳管開放症の症状は妊娠前より確認されており、妊娠の影響による発症ではないことから、当該症例を有効性及び安全性の解析集団に入れることは受入れ可能である。

症例番号105については、スクリーニング検査時には妊娠していたが、本臨床試験の選択基準②のとおり登録時に連続した6か月以上の保存的治療で軽快しない患者であることから、妊娠前から対象耳が耳管開放症であることは明らかである。また、本臨床試験終了から2019年6月18日の本申請までの間に新たな有害事象は発生していないことから、妊娠と耳管開放症に因果関係がない患者であると考えられる。したがって、症例番号105も本臨床試験の有効性及び安全性の解析集団に入れて評価することは受入れ可能と判断した。

表 17. 術後に妊娠が判明した症例の PHI10 スコアの推移

症例番号	治験機器挿入耳	Visit	実施／未実施	実施日	PHI10合計 スコア
105	右耳	スクリーニング	実施	2017/09/26	40
		手術日(治療前)	未実施	-	-
		2日後	実施	2017/09/27	0
		1か月後	実施	2017/10/24	0
		2か月後	未実施	-	-
		3か月後	実施	2017/12/19	0
		6か月後	実施	2018/02/20	0
402	左耳	スクリーニング	実施	2017/09/14	40
		手術日(治療前)	未実施	-	-
		2日後	実施	2017/09/21	0
		1か月後	実施	2017/10/12	0
		2か月後	未実施	-	-
		3か月後	実施	2017/11/30	0
		6か月後	実施	2018/03/02	0

(3) 安全性について

1) 有害事象について

本臨床試験で発生した本品と因果関係あり又は否定できない有害事象のうち、治験中止に至った患者は1例、発生率は3.4%だった。Grade3の耳鳴を発症し、随伴症状によって不眠及び気分不快を伴ったため被験者本人の希望によって治験機器が抜去された。当該事象は、治験機器の抜去及び鼓膜穿孔閉鎖術の施行により症状が軽快したこと、発生率が29例中1例であったことから臨床的に管理可能と判断した。当該事象については添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

本品と因果関係がある耳および迷路障害は、耳痛が1例、耳鳴が2例、鼓膜穿孔が4例だった。耳痛は Grade2、鼓膜穿孔は Grade1 及び Grade2 であり、いずれも併用治療によって症状が軽快あるいは回復したことから臨床上許容可能であると判断した。

本臨床試験において、29例中5例で滲出性中耳炎を発症した。

申請者は、本手技に関わらず、いずれの疾患も耳管にかかる手技において多く発生する有害事象であることから、発生率は臨床上許容可能であると説明した。

総合機構は、以下のように考える。

当該事象は Grade 2 であること、併用薬での治療によって症状が軽快又は回復していることから臨床上的に管理可能なものである。また、本臨床試験終了から本申請までの間に新たな滲出性中耳炎は発生していない。以上を踏まえて滲出性中耳炎は臨床上許容可能であると考えるが、滲出性中耳炎の発症は本品の性質上十分予想されることから、添付文書において定期的な術後経過観察が必要であること、感染に伴うコントロール困難な耳漏が出現した際には速やかに本品を抜去することを情報提供する必要があると判断した。また、後述する承認条件にあるように、使用する医師に対しては耳管開放症及び耳管ピン挿入術に関する十分な知識及び技能が得られるよう講習の受講等を求めることが必要と判断した。

以上を踏まえて、本品の安全性について手術手技を含めて特段の問題点はないと判断した。また、後述する「4. 総合評価の (2) 製造販売後安全対策について」で述べるとおり、手術手技の留意点、及び発生し得る有害事象については適切に情報提供することとした。

表 18. 中耳炎を発症した症例に関する情報

症例番号	手術日	有害事象	発現日	転帰日	転帰	治験機器に対して取られた処置
107	2017/10/17	術後疼痛	2017/10/17	2017/10/18	回復	なし
		滲出性中耳炎	2017/11/14	2018/04/24	回復	なし
112	2017/12/19	術後疼痛	2018/01/09	2018/02/14	回復	なし
		滲出性中耳炎	2018/03/30	継続中	軽快	なし
		インフルエンザA	2018/03/26	2018/03/31	回復	なし
113	2018/01/09	急性上気道炎	2018/06/25	2018/07/02	回復	なし
		滲出性中耳炎	2018/06/28	継続中	軽快	なし
304	2017/10/17	滲出性中耳炎	2018/01/23	2018/04/10	回復	なし
		痂皮(耳腔内)	2017/12/08	2017/12/11	回復	なし
401	2017/09/07	滲出性中耳炎	2017/10/05	継続中	軽快	なし

2) 耳管ピンの入替えについて

本臨床試験では、4例の患者において治験機器の入替えが行われた。当該患者は、初回挿入後にも自覚症状及び客観的評価が継続、又は初回挿入後2か月以内に症状が再発したもので、治験計画書に定められた治験機器の入替え基準に該当していたため、1回のみ入替え

を行った。4例とも初回手術時よりも大きいサイズの治験機器に入替え、4例中2例で入替え後3か月に有効性が確認された。

申請者は、先行臨床研究では2回以上の入替えを行った患者がいるが、本臨床試験で生じた以外の有害事象等は発生していないことから、2回以上の本品の入替えも臨床上許容可能であると説明した。

総合機構は、以下のとおり考える。

本品の入替えによって鼓膜穿孔が残存する等のリスクがあるが、そのリスクは合併症や併用治療等を含む患者の状態によって異なる。また、本臨床試験において有効性及び安全性が確認された入替え回数は1回までであり、2回以上の入替えについては十分に検証されていないことも踏まえると、入替えの上限回数を示すことは困難である。しかしながら、先行臨床研究から患者によっては2回以上の入替えも問題なく行える可能性があるため、入替え時のリスクを十分に理解し、医療現場でリスク・ベネフィットを考慮して必要に応じて入替えを行うことは受入れ可能と判断した。添付文書、講習会等では、本臨床試験では2回以上の入替えに対する有効性及び安全性は検証されていない旨を注意喚起する必要があると考えた。

(4) 本品の適応について

申請者は、本品の適応は日本耳科学会が発表した耳管開放症診断基準案2016年に合致する耳管開放症確実例であり、且つ、生理食塩水点鼻療法、漢方薬等の保存的治療では症状が回復しない難治性耳管開放症であると説明した。また、成長に伴う耳管形状の変化によって症状が改善する可能性があることから、本品の対象は12歳以上であると説明した。

総合機構は、以下のとおり考える。

耳管ピン挿入術は、生理食塩水点鼻療法、漢方薬等の保存的治療よりも侵襲的な手技であることから、保存的治療によって治療可能あり、リスク・ベネフィットバランスを考慮して耳管ピン挿入術の適応から除外する必要があると判断した。一方、難治性耳管開放症については、「(3) 有効性について」、「(4) 安全性について」において述べたとおり、難治性耳管開放症を対象とした国内臨床試験によって本品の有効性及び安全性が示されたことから本品の適応にすることが妥当であると判断した。

低年齢の患者については、成長による耳管形状の変化によって自然に症状が改善する可能性があり、本品挿入後に耳管形状が変化した場合にはサイズ不適合になることが想定される。また、本品とは関係なく一般的に滲出性中耳炎を発症しやすいことが知られており、本品挿入によって滲出性中耳炎を惹起するおそれがあると考えられる。さらに、疾患及び診断方法の特徴から低年齢の患者の場合は診断の信頼性に疑問がある。しかしながら、耳管形状の変化に伴い本品サイズが不適合になる場合と、初回挿入時のサイズ不適合の場合で発生する有害事象に違いはなく、また、後述の4. 総合評価の「(2) 製造販売後安全対策について」のとおり、本品の性質上、年齢に関係なく滲出性中耳炎を発症する可能性があることを

踏まえて定期的な術後経過観察を行うように注意喚起することから、安全性の観点で臨床
上許容可能と考える。また、本臨床試験及び先行臨床研究は12歳以上の患者を対象にして
いたが、本臨床試験で実際に本品を挿入した患者は24歳以上であり、先行臨床研究に参加した
10代の患者は252例中5例だったことから、本品が必要な低年齢の患者は少ないと推測でき
る。

成長による耳管形成が完了する年齢は医学的に明らかにされておらず、本臨床試験では
結果的に24歳以上に挿入され、先行臨床研究では16歳以上に挿入されたことから、推奨年齢
を情報提供することは困難であるが、以上を踏まえて製造販売後は医療現場において患者
の状態等に応じて耳管ピン挿入術要否を判断することは受け入れ可能と判断した。医療現
場で耳管ピン挿入術要否を判断するための材料の一つとして本臨床試験及び先行臨床研究
の患者の年齢、結果等について適切に情報提供する必要があると考える。

妊婦については、出産によって耳管内腔径が元に戻ることで耳管開放症の症状が改善す
る可能性がある。当該患者に耳管ピンを挿入した場合には、出産による耳管形状の変化によ
って滲出性中耳炎を発症するおそれがある。妊婦についても低年齢の患者と同様に後述の4.
総合評価の「(2) 製造販売後安全対策について」のとおり、定期的な術後経過観察を行うこ
とで臨床的に管理可能であることから、臨床現場においてリスク・ベネフィットバランスを
考慮して本品を使用可能であると判断した。

(5) 臨床的意義について

耳管開放症は、耳閉感、自声強聴、自己呼吸音聴取等によって「聞こえ方」に支障をきた
す疾患であり、難治性耳管開放症の場合はコミュニケーション障害もきたすこともある。特
に、発声を伴う職業に就く患者には仕事に支障が出ることもあり、退職又は失業せざるを得
ないこともある。しかしながら、このような患者に対しては生理食塩水点鼻療法、漢方薬の
投与等の保存療法は奏功せず、過去には難治性耳管開放症に対して耳管結紮術、耳管内軟骨
挿入術に関する研究が行われていたが、現在も標準治療は存在しない。

耳管ピン挿入術は、鼓膜切開を要する等の侵襲を伴う手技ではあるが、「(2) 有効性につ
いて」及び「(3) 安全性について」で述べたとおり、本品は難治性耳管開放症に対して3か
月以上の有効性及び安全性が確認されている。また、PHI10スコアの平均値は、ベースライ
ン時は 34.4 ± 4.2 だったが、3か月後には 6.4 ± 9.0 まで改善しており、臨床的意義がある改
善度だった。保存的治療が奏功せず、耳管開放症の症状に6か月以上苦しんできた患者にと
っては、耳管開放症の症状から3か月以上解放されることでQOLの向上が大きく見込まれる。
また、耳管ピン挿入術は患者の耳管内腔径に合わせて3号から9号の中から適切なサイ
ズのものを選択可能であり、また、外来又は一泊程度の入院でも実施可能であることから、
一定の耳科手術に関する経験を有する医師及び患者への負担も大きくないと考えられる。

以上を踏まえて、耳管ピン挿入術の臨床的有効性及び安全性を示したうえで、本品を臨床

現場に提供する意義があると判断した。

(6) 使用成績評価の要否について

本臨床試験において、術後 2 日目において PHI10 スコアは大きく改善し、主要評価が行われた術後 3 か月においては本品の臨床的意義が認められている。

安全性評価については、「(2) 4 観察期間の妥当性について」及び「(3) 安全性について」において述べたとおり必要な安全性評価ができていていると考えられる。

総合機構は、下記の理由によって製造販売前に必要な安全性評価ができており、製造販売後に新たな懸念点は生じないと考え、専門協議で議論したうえで使用成績評価の指定は不要と判断した。

- ・ 本臨床試験において十分な観察期間が設定され、観察期間中に特段問題となる有害事象は発生しなかったこと。
- ・ 本臨床試験終了から本申請までの間に新たな有害事象は発生していないこと。
- ・ 2001 年より行われた先行臨床研究の症例については、現在まで重大な有害事象は確認されなかったこと。
- ・ 耳鼻咽喉科領域の臨床及び手術実績があること、及び講習会等で必要な教育を受けたことが実施医の要件であるため、製造販売後に耳管ピン挿入術を実施する医師は先行臨床研究及び本臨床試験を実施した医師と同等の技量を有する医師であることが想定されること。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

総合機構は、へ項において述べたとおり、本品の製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

<GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断>

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、難治性耳管開放症の患者に対して、耳閉感、自声強聴、自己呼吸音聴取等の不快な状態を改善するために常時開放された状態の耳管を適度な内腔径にするための医療機器である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

本品を難治性耳管開放症の患者に挿入した際の有効性及び安全性を確認することを目的として実施された臨床試験の結果、主要評価項目である術後 3 か月における PHI10 合計スコアは 6.4 ± 9.0 点であった。16 点以下の成功例は 23 例、成功割合は 82.1% (95%信頼区間: 63.1%~93.9%) であり、事前に設定した閾値割合 40%を達成した。

安全性評価については、29 例中 21 例の主な有害事象は手術手技に伴う疼痛、滲出性中耳炎等であり、治験中止に至った重篤な有害事象は 1 例で認められた。当該症例は耳鳴を発症し、随伴症状によって不眠及び気分不快を伴い、被験者本人の希望によって治験機器が抜去された。耳鳴発症の機序は不明ではあるものの、本品を抜去した症例は 29 例中 1 例 (3.4%) であること、治験機器の抜去及び鼓膜穿孔閉鎖術の施行により症状が軽快したこと、当該症例について添付文書等で適切に情報提供することから、専門協議で議論した結果、安全性について手術手技を含めて特段の問題点はないと判断した。

以上より、本臨床試験の結果から難治性耳管開放症に対する本品の有効性及び安全性が示されていると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

軽症から中等症の耳管開放症は生理食塩水点鼻療法、漢方薬の投与、生活指導等の保存的治療で治療可能であることから、鼓膜切開等の侵襲的を伴う耳管ピン挿入術の適応は難治性耳管開放症である。また、低年齢の患者は成長に伴う耳管形状の変化によって症状が改善する可能性があり、妊婦については出産によって症状が改善する可能性がある。そのため、本品を使用する患者選択を適切に行うための十分な知識が必要である。

また、耳管ピン挿入術に関しては、有効性と安全性を確保するために以下について留意する必要がある。

- ・ 本品が耳管に対して大きい場合は中耳炎や耳痛等を発症し、小さい場合は有効性が減弱するため、患者の耳管内腔径にあわせて適切なサイズを挿入すること。
- ・ 鼓膜穿孔の残存や耳管閉塞に伴う滲出性中耳炎発生を念頭に、定期的な術後経過観察を行うこと。
- ・ 感染に伴うコントロール困難な耳漏が出現した際は、速やかに本品を抜去すること。
- ・ 2 回以上の入替えに対する有効性及び安全性は十分に検証されていないこと。

この点については、添付文書等による情報提供を行うとともに、本品を用いて手術を行う医師に対して、本品の適切な使用に係る必要な講習会等が実施されるよう承認条件を付すことが妥当と判断した。また、先行臨床研究で得られた有効性及び安全性に関する結果についても講習会等で医師へ提供することも望まれる。

以上の結果を踏まえ、総合機構は承認条件を付した上で以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

保存的治療が奏功しない難治性耳管開放症の症状改善を目的に、過度に開放している耳管内腔を狭くする。

承認条件

耳管開放症の診断及び治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

<参考文献>

1. 東北大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 耳管閉鎖障害の臨床, 笹氣出版印刷株式会社, 2005
2. 高橋ら, 耳管開放症の新しい外科的治療法-内視鏡下耳管結紮術の試み, *Otol Japan*, 14(2), 171-175, 2004
3. 小林ら, 鼻すすり・閉鎖不全耳管と耳疾患, *耳展* 40:3, 342-346. 1997
4. 日本耳科学会「耳管開放症診断基準案 2016」
5. 和佐野ら, 耳鳴に対する新しい質問票 (THI-12、TRS、TRSw、TSS、TSSw) の軽量心理学的検証, *Audiology Japan*, 315-316, 2011
6. Toshiaki kikuchi. et al., Effectiveness of Kobayashi plug for 252 ears with chronic patulous Eustachian tube, *ACTA OTO-LARYNGOLOGICA*, 253-258, 2017
7. Ryoukichi Ikeda. et al., New Scoring System for Evaluation Patulous Eustachian Tube Patients, *Otology & Neurotology*, 2017
8. Dennis S. Poe. 2007, Diagnosis and management of the patulous eustachian tube, *Otology & Neurotology, Inc.* 28:668-677
9. 日本耳科学会「耳管機能検査マニュアル (2016) - 代表的疾患の典型的パターンと適切な検査法の選択 -」
10. 小林俊光 (編) (2012). 実践的耳鼻咽喉科検査法, 中山書店
11. Ahmed A. Hussein. et al., Surgical Management of Patulous Eustachian Tube : A Systematic Review, 125(9), 2193-2198, 2015

審査報告書の正誤表

[販売名] 耳管ピン
[一般的名称] 耳管用補綴材
[申請者] 富士システムズ株式会社
[申請年月日] 令和元年6月18日

上記品目に係る令和2年4月1日付け審査報告書を次表のように訂正する。

変更箇所：太字

訂正前		訂正後
12頁、ハ、法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料、 ＜総合機構における審査の概要＞ 6行目	(4) <u>適応患者</u> について	(4) <u>本品の適応</u> について
27頁、＜総合機構における審査の概要＞ 6行目	4) <u>評価期間</u> について	4) <u>観察期間の妥当性</u> について
27頁、＜総合機構における審査の概要＞ 14行目	(5) 臨床的 <u>位置づけ</u> について	(5) 臨床的 <u>意義</u> について
34頁、(4) 本品の適応について 9行目	「 <u>(3)</u> 有効性について」、「 <u>(4)</u> 安全性について」において	「 <u>(2)</u> 有効性について」、「 <u>(3)</u> 安全性について」において
36頁、(6) 使用成績評価の要否について 3行目	「 <u>(2)</u> 4) 観察期間の妥当性について」及び	「 <u>(1)</u> 4) 観察期間の妥当性について」及び

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
39 頁、＜参考文献＞ 6 行目	耳鳴に対する新しい質問票 (THI-12、TRS、TRSw、TSS、 TSSw) の軽量心理学的検証	耳鳴に対する新しい質問紙 (THI-12、TRS、TRSw、TSS、 TSSw) の計量心理学的検証
39 頁、＜参考文献＞ 10 行目	New Scoring System for Evaluation Patulous Eustachian Tube Patients	New Scoring System for Evaluating Patulous Eustachian Tube Patients
39 頁、＜参考文献＞ 17 行目	Surgical Manageenti of Patulous Eustachain Tube	Surgical Management of Patulous Eustachian Tube

なお、訂正による審査結果の変更はない。