

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 伝音難聴の簡易非侵襲診断に関する研究開発

(プログラム名) (英語) Study of a simple noninvasive diagnosis for conductive hearing loss

実施期間: 令和 3 年 5 月 31 日 ~ 令和 5 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 村越道生

(英語) Michio Murakoshi

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 金沢大学・理工研究域フロンティア工学系・准教授

(英語) Kanazawa University・Faculty of Frontier Engineering, Institute of Science and Engineering・
Associate Professor

II 補助事業の概要

現在、我が国の65歳以上人口は、総人口の約30%の3,619万人にのぼり、その約半数の2000万人弱が何らかの聴覚障害を有していると推定される。また、毎年誕生する80万人弱の新生児のうち1000人に1~2人、すなわち、年間1000人前後の新生児が聴覚疾患をもって生まれてくる。先天性疾患の中でも最も高頻度の疾患である。

中耳病変にともなう伝音難聴の検査にはティンパノメトリー検査(TYM)が広く使用され、滲出性中耳炎では特に有効である。しかし他の中耳病変の場合、計測原理上、異なる疾患であっても似た計測結果が得られるため有効とはいいがたい。また、TYMは生後9か月未満の新生児期では正しい結果が得られないことが知られている。さらに、中耳疾患診断にはCTやMRIによる画像診断も行われるが、その解像度はサブミリ程度であるのに対し耳小骨のサイズがミリオーダーであることから、画像の角度や中耳の状態によっては判別が難しいこともしばしばである。さらに新生児においては被爆や鎮静のリスクなどからその適用は限定的である。したがって、適切な時期の診断・治療ができない問題がある。臨床現場から疾患部位の特定を含む伝音難聴の新しい検査方法の開発が望まれている。

我々はこれまでに、中耳疾患によって中耳系の共振周波数が変化するというところを見出し、イヤホンから耳に刺激音(周波数掃引音もしくは疑似雑音)を入れ、その反射音を解析するだけでこの変化を検出できる独自の技術を開発してきた。この技術を用いた中耳機能判別装置(SFI/WFIメーター)を開発し、大人から新生児に適用しその有効性も示してきた。しかし、申請者自身の医療機器開発に関する知識と経験の不足および医療機器開発に知見のある企業との連携体制が構築できていないことなどが要因となり、社会実装に至る道筋を見いだせていない。

そこで本研究では、開発サポート機関によるサポートを受け、要素技術の発展・開発に加え、医療機器としての基本的コンセプトの明確化を図り、研究シーズの社会実装に向けた基礎研究を完了することを目指す。具体的には、まず、よりロバストな刺激音として swept-sine 音等の応用可能性について検討し、既存機器に対する優位性を高めることを試みる。次に、開発サポート機関および金沢大学先端医療開発センター(iCREK)と協力し、医療機器開発に長けた企業との連携体制を構築し、同企業とともに技術改良と改良版プロトタイプ仕様を策定する。さらに、SFI/WFIと新規開発技術を用いて、正常聴力を有する成人および幼児(3~6歳)、中耳疾患患者(ただし10歳以上)および新生児聴覚スクリーニング(newborn hearing screening: NHS)において要精密検査(リファア)となった児(NHSリファア児)を対象に測定を実施し、これらを比較することで、中耳機能測定を可能とする新規の測定方法・原理(開発コンセプト)を確立する。

技術開発について、Swept-sine音等を用いた新規測定原理を確立することを試みた。従来法より測定対象の時変にロバストな刺激音として、周波数確定音である swept-sine 音を応用した計測方法を検討した。信号生成プログラムおよびその解析法の確立し、キャビティを使った検証とヒトでの計測・検証を実施し、従来のSFI/WFIとの同等性を確認した。さらに計測時間の短縮とノイズの低減を実現した。原理検証を終え特許出願した。

次に、プロトタイプ機の作製を行い、人工聴覚モデルおよび正常聴力を有する成人に対して試験測定を行うことで動作検証を実施することを試みた。プロトタイプ(2台)を完成させ、金沢大学附属病院耳鼻科と金沢医療センター耳鼻科へ設置し、計測は言語聴覚士が実施できる体制を構築した。さらに、プロトタイプ機で正常聴力成人に対しても計測を行い、新規測定原理の優位性を示した。

臨床ニーズの把握と分析のため、開発したプロトタイプ機を病院に設置し耳鼻科医および言語聴覚士にいつでも使用してもらえる環境とすることで、継続的に臨床現場からの同プロトタイプに対する改善要求をもらう体制を構築し、当初新生児を主な対象に検討を進めていたが、ニーズ分析の結果、対象を新生児、3歳児、小児および成人の3つに分けて整理することとし客観的評価資料にまとめた。

知財に関して、現の特許への実施例追加を計画通り実施した。さらに新規測定法の先行技術調査を実施し、競

合する知的財産がないことを確認し、発明届の申請と特許出願を完了した。

基本コンセプトの明確化について、開発サポート機関に提案シーズを持ち込み、臨床ニーズの整理に基づく技術レビューを実施した。これにより、提案シーズの要素技術の検証と医療機器としての基本的コンセプトを明確化した。

技術改良と改良版プロトタイプの前製にも取り組んだ。試作機を作成する際に、ユーザビリティエンジニアリングの手順を確認しながら進めた。また、企業連携に際し、当初計画に沿って開発サポート機関からの支援（メドテックマッチング等）を受けながら進めるとともに、金沢大学附属病院先端医療開発センター（iCREK）からのサポートを受けることや、直接医療機器メーカーへ働きかけることなど複数のアプローチを試みた。また想定している事業戦略よりも少し幅を広げて探索することで広く企業とコンタクトを試みた。その結果、開発サポートのマッチングイベント、JST マッチングイベント、その他のマッチングイベント、直接企業への連絡、企業からの問い合わせなどを進め、新たに 14 社とコンタクトを取り、5 社と NDA 締結まで進み、2023 年度末にそのうちの 1 社と共同研究を開始した。

プロトタイプ機を用いたデータ集積について、正常聴力成人および中耳疾患患者に関しては目標症例数(30 例)を達成した。NHS リファア新生児に関しては 2 例の症例があったものの、患者状態等の理由で計測には至らなかった。新生児への外挿と適用可能性検証を目的に幼児(3~6 歳)を対象として計測を実施し目標症例数(30 例)を達成した。現在のところ、新生児についてはそのほとんどが正常聴力児に対してのデータであり、健聴でない児に対する計測は今後の課題である。関連学会と連携して、多施設での共同研究を実施するなどして計測症例を今後増やしていく計画である。幼児については、なかに中耳炎および耳管狭窄症の児が複数名いた。今後データを解析する予定である。また、本事業で構築した臨床研究体制を基盤に、今後、多施設での伝音難聴患者症例および新生児(要精密検査)症例の計測、3 歳児健診での計測、20~60 代の健聴成人例の計測などへと拡充していく計画である。

薬事および保険償還に関して検討を行った。薬事については、検討中の開発コンセプトに従い、既取得の対面助言記録を活用することとした。国内においては、薬事戦略だけでは事業化はできず、保険戦略も重要となる。どのような戦略で保険償還を進めていくべきかを確認する目的で、厚労省医政局産情課の事前相談を利用し、今後の方針の確認を行った。

各種戦略((1) ニーズステートメント, (2) ニーズクライテリア, (3) ギャップ分析, (4) 市場規模推計, (5) リスク評価サマリー, (6) 薬事戦略, (7) 知財戦略(第 2 版), (8) 事業戦略) について検討を進め、最終的な医療機器としてのコンセプトを策定した。本品の価値は、第一にこれまで計測不可能であった新生児への適用が可能であること、第二に伝音難聴の状態が従来法(ティンパノメトリー)よりもよくわかること、との整理をした。また、これとは別に、導出するためにどういう戦略にするかという点については、企業と今後検討していく課題である。ただし、アカデミアにおける研究・技術開発としては、どんなことを実現したいのかという重要な目的を見失わないことに注意をしつつ、同時に、どういう形ならば導出していけるのかというバランスの良い道筋を産学連携で検討を進めていきたいと考えている。

The number of people aged 65 and over in Japan has reached 36.19 million, which is about 30% of the total population. Although about 800,000 babies born each year, 1 or 2 out of 1000 babies, that is, around 1000 babies per year, are born with hearing loss. It is one of the most common congenital diseases among newborn babies. Tympanometry (TYM) is widely used for diagnosis of conductive hearing loss, which is known to be sensitive for detection of otitis media with effusion. However, in the case of other middle ear dysfunctions, it is not effective because similar measurement results would be obtained even for different diseases due to its measurement principle. In addition, TYM is known to show incorrect in neonates aged below 9 months old. Development of a new diagnosis method for middle ear dysfunction is therefore indispensable.

We have developed SFI and WFI meters, which discriminate middle ear function in detail, using sweeping frequency sound and pseudo noise, respectively, and applied them to adults and newborns. However, due to lack of knowledge and experience in medical device development and due to lack of collaboration with experienced companies in medical device development, we have not yet found a path to social implementation of our techniques.

In the present study, therefore, we aimed to develop our core technologies and to clarify the basic concept of our techniques as a medical device by receiving intensive support from development support organization. First, we would like to examine the applicability of swept-sine sound as a more robust stimulus sound, leading to an enhancement of its superiority over existing equipment. Furthermore, measurements will be performed to neonates and adults with normal hearing and middle ear dysfunctions using SFI / WFI and the newly developed technique. By comparing these data, a new method for testing middle ear function (development concept) will be established.

Regarding the development of measurement techniques, we tried to establish a new measurement principle using swept-sine sound. We investigated a measurement method with the swept-sine sound, and confirmed the equivalence with conventional SFI/WFI. Furthermore, the measurement time was shortened and the noise was reduced.

A prototype system was then developed and performed test measurements on adults with normal hearing (30 cases), demonstrating the superiority of the new measurement principle. Measurements were also performed to patients with middle ear disease and NHS-referred neonates. For the purpose of extrapolating to neonates and verifying applicability, measurements were also carried out on infants (3 to 6 years old). At present, most of the data for newborns are for normal-hearing children, and measurement for neonates with hearing loss is a future issue. In collaboration with related academic societies, we plan to increase the number of measurement cases in the future by conducting joint research at multiple institutions. In addition, based on the clinical research system built in this project, we will measure patients with conductive hearing loss, NHS-referred newborns, 3-year-old infants and normal-hearing people from 20s to 60s at multiple institutions.

Based on various strategies ((1) needs statement and needs criteria, (3) gap analysis, (4) market size estimation, (5) risk assessment, (6) regulatory affairs, (7) intellectual property, (8) business strategy), the final concept of our device was developed. The value of this device is, firstly, that it is applicable to newborns, which was previously impossible by TYM. Secondly, our device can detect the conductive hearing loss with higher sensitivity than the conventional TYM. As for the strategy for derivation of this technique, it should be discussed with companies in the future work.