

新医療機器使用要件等基準策定事業 (残存聴力活用型人工内耳) 報告書

一般社団法人 日本耳鼻咽喉科学会

平成 26 年 3 月

(EASに関するガイドライン検討研究会 研究員)

主任研究員：竹中 洋

副主任研究員：森山 寛、原 晃、小川 郁、高橋 姿、丹生 健一

研究員：神崎 晶

目次

1. 残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) ガイドライン	1
2. EAS ガイドライン作成までの検討項目	3
2-1. 適応拡大について：ヨーロッパ認証機構で治験中に適応拡大がなされたことについての妥当性 について	3
2-2. 補聴器装用時の両耳検査にて 65 dBSPL を選んだ妥当性について	4
2-3. 自己免疫疾患でリウマチなど難聴を随伴又は原因とならない疾患を除外するかしないかについ て	5
3. EAS 機器説明	6
3-1. 起原又は発見の経緯	6
3-2. 本品開発の経緯	6
3-3. 本品の安全性	7
3-4. 本品の構成	8
4. EAS 講習会概要	9
5. 資料集	10
6. あとがき	11

1. 残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) ガイドライン

下記の4条件全てを満たす感音難聴患者を適応とする。

1)-1, 純音による左右気導聴力閾値が下記のすべてを満たす(下段の図1)。

125Hz、250Hz、500Hzの聴力閾値が65dB以下

2000Hzの聴力閾値が80dB以上

4000Hz、8000Hzの聴力閾値が85dB以上

※ただし、上記に示す周波数のうち、1カ所で10dB以内の範囲で外れる場合も対象とする。

1)-2, 聴力検査、語音聴力検査で判定できない場合は、聴性行動反応や聴性定常反応検査(ASSR)等の2種類以上の検査において、1)-1に相当する低音域の残存聴力を有することが確認できた場合に限る。

2) 補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が65dB SPLで60%未満である。

※ただし、評価は補聴器の十分なフィッティング後に行う。

3) 適応年齢は通常の小児人工内耳適応基準と同じ生後12か月以上とする。

4) 手術により残存聴力が悪化する(EASでの補聴器装用が困難になる)可能性を十分理解し受容している。

禁忌・慎重な適応判断が必要なもの

一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会が定めた人工内耳適応基準および小児人工内耳適応基準2014の「禁忌」「慎重な適応診断」に準ずる。さらに、禁忌事項に急速に進行する難聴を加える。

具体的には

禁忌

1) 中耳炎などの感染症の活動期(小児人工内耳適応基準2014と同じ)

2) 急速に進行する難聴

慎重な適応判断が必要なもの

1) 画像診断で蝸牛に人工内耳を挿入できる部位が確認できない場合(小児人工内耳適応基準2014と同じ)。

2) 反復性の急性中耳炎が存在する場合(小児人工内耳適応基準2014と同じ)。

3) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる場合など高度な内耳奇形を伴う場合(小児人工内耳適応基準2014と同じ)。

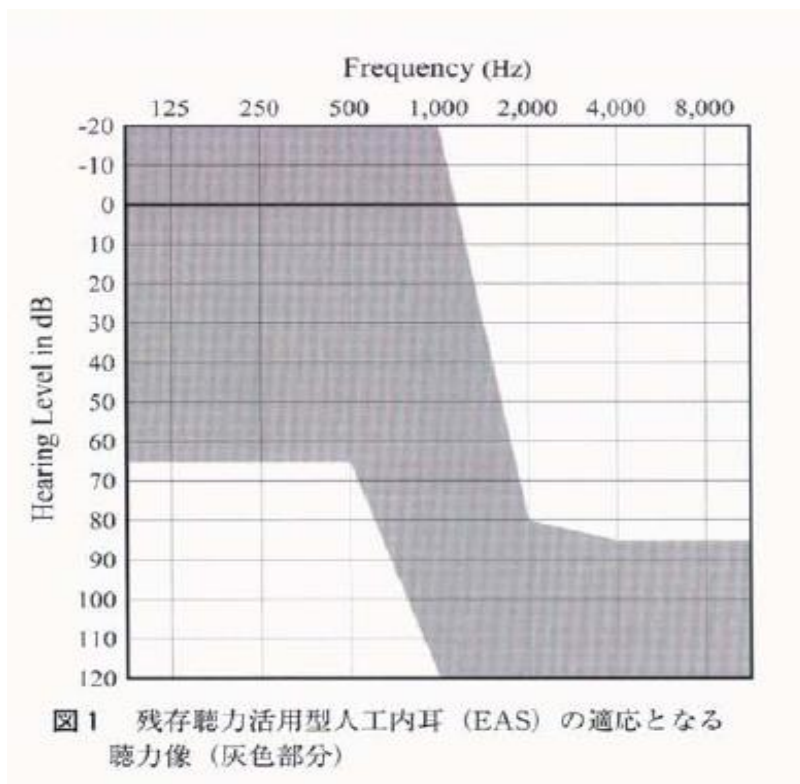
4) 重複障害および中枢性聴覚障害では慎重な判断が求められ、人工内耳による聴覚補償が有効であると予測がなければならぬ(小児人工内耳適応基準2014と同じ)。

実施施設基準

一般社団法人 日本耳鼻咽喉科学会が定めた人工内耳および小児人工内耳適応基準 2014 に同じである。

実施医基準

人工内耳埋め込み術を 10 例以上執刀した経験があり、講習会を受講した医師であること。



- ・実施した場合は「Cochlear Implant (EAS) 報告書」を手術実施後 3 か月以内に日本耳鼻咽喉科学会に提出すること。
- ・3 年後に本ガイドラインは変更することがある。

2. EAS ガイドライン作成までの検討項目

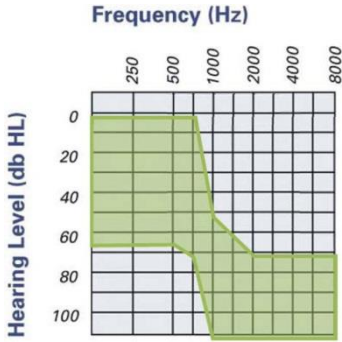
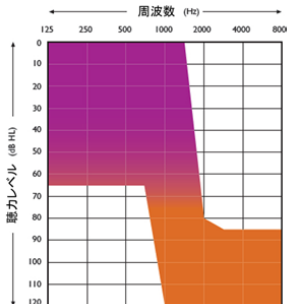
2-1. 適応拡大について：ヨーロッパ認証機構で治験中に適応拡大がなされたことについての妥当性について

ヨーロッパ認証機構 TÜV SÜD Product Service GmbH は下記のとおり EAS の適応拡大を審議し認証に至った。

残存聴力活用型人工内耳は、“低侵襲な電極”及び“インプラント埋め込み手技”により成り立つことが明らかになっており、下記の2点より本適応拡大が妥当であると判断した。

- 2004年に低侵襲電極が開発され、徐々に手術手技が改良されたことで、残存聴力温存が確立された
- 音響刺激機能を担うオーディオプロセッサ DUET2は125-1700Hzまでの音響刺激が可能である

下図のとおり、本適応拡大は、①750~1500Hzの正常域における適応を拡大、②語音明瞭度基準を50%以下から60%未満に拡大、③語音明瞭度の基準変更による適応オーディオグラムの軽微変更、④侵襲性を考慮して高音域を重度難聴のみに限定した点が異なる。

① EU 臨床試験	② EU 臨床試験後に変更された適応範囲
<div style="text-align: center;">  </div> <ul style="list-style-type: none"> ・できれば両耳装用で、最適にフィッティングされた補聴器による利益がほとんど得られていないこと（両耳最適補聴条件において65dB SPLでの語音明瞭度（静寂下、単音節）スコアが≤50%） 	<div style="text-align: center;">  </div> <ul style="list-style-type: none"> ・純音気導閾値が、上図に示すオーディオグラムの範囲に含まれる。 ・補聴器装用下において静寂下での語音明瞭度が65dB SPLの音圧レベルで60%未満

また、下記論文にて、適応拡大範囲に含まれる症例検討、及び臨床的な有効性、安全性及び妥当性が検証され、当該変更によってもこれらが確保されることが示された（p11, 5.資料集 参照）。

- 文献1（Podskarbi-Fayette R 他、2010年）：
 - 1000 Hzにて残存聴力が保全されている場合も、手術手技の確立及び電極開発により、残存聴力を活用できる適切な位置まで電極挿入でき（20mm程度）、最適な電気刺激実現可能な数の電極が蝸牛内に挿入可能なことから、有効であるとの考察。
- 文献2（Skarzyński H 他、2009年）：適応拡大範囲に含まれる症例検討、安全性、有効性の検証
- 文献3（Kuthubutheen J 他、2012年）：適応拡大範囲に含まれる症例検討、安全性、有効性の検証
- 文献4（Ha JF 他、2012年）：適応拡大範囲に含まれる症例検討、安全性、有効性の検証

2-2. 補聴器装用時の両耳検査にて 65 dB SPL を選んだ妥当性について

本品が対象としている高音急墜型感音難聴は、低い周波数の音は聞き取れるが、高い周波数の音は聞き取ることができない症状を示す。高周波数帯の音を増幅して聞かせても、該当箇所には有毛細胞が存在しない場合、該当周波数帯の音はきこえず、増幅された音は、有毛細胞が存在する箇所音として知覚される（図 1 (c)）。そのため、有毛細胞が存在しない周波数帯の音を増幅して聞かせることは聴覚によるコミュニケーション改善に必ずしもつながらない。

このような症例の場合、一般的には中等度難聴の聴力（40dB-70dB）を示す周波数帯を増幅する方法が有効である⁽⁶⁾。

上記より、EAS 対象患者は、補聴器をフィッティングする際、中等度難聴以下（正常～中等度難聴）の周波数帯に位置する有毛細胞を活用し、対応する周波数帯のみを増幅するか（低音部のみ）、聞き取りが困難な高い周波数帯域を圧縮し、聴力や弁別能が比較的良好な低い周波数帯域に移動させることで調整する。

補聴器が適切にフィッティングされた状態であれば、ハーフゲインルールにより、良好な装用閾値（40dB 未満）が得られる⁽⁶⁾。日常の会話音を基準とした 65dB SPL は、閾値上 25 dB 以上であり、検査音圧として適切と判断した。補聴器によっては 20 dB 以上の音響利得でハウリングを起こすことが報告されている。音圧を更にあげた場合、ハウリング、音のひずみや音がこもる等の影響により、きこえの適切な評価が難しくなることが想定されたため、当該基準で最良の語音明瞭度が得られると判断した。また、実際に本適応患者で検査を実施したところ、同程度の音圧で最高語音明瞭度が得られた⁽⁷⁾。

語音明瞭度と補聴時の音声コミュニケーション能力の関係については、“最高語音明瞭度が 60%以上であれば家庭の日常会話は聴覚のみで理解可能”とされていること⁽⁶⁾、65dB SPL にて概ね最高語音明瞭度が得られていることを鑑みると、65dB SPL にて 60%を基準とすることは妥当であると考えた。

実際、本適応患者の術前及び術後の語音明瞭度検査を実施したところ、術前 60%以下であったきこえが、術後臨床的に有意に改善していることから、本適応基準が妥当であると考えた⁽⁸⁾。

2-3. 自己免疫疾患でリウマチなど難聴を随伴又は原因とならない疾患を除外するかしないかについて

当該機器に関する適応基準は、国際的な傑出した施設のネットワークである“Hearing[※]”によって定期的に医学的な審議がなされている。本除外基準は難聴を随伴又は原因とする疾患のみを除外するものであり、聴力に影響を及ぼさない疾患に言及するものではないと結論付けられており、自己免疫疾患は進行性の難聴が多く、急速な進行性難聴は除外であることから規程した。

※ 当該ネットワークは、聴覚インプラントを専門に取り扱う医師により、様々な知見を蓄積し共有することを目的としている。

3. EAS 機器説明

(本章は、既承認品 EAS (販売名：メドエル人工内耳 EAS、承認番号：22500BZI00020000) の申請書より引用した。)

3-1. 起原又は発見の経緯

聴覚障害は、重度難聴に加え、高音域は聞こえないが低音域には聴力が残っている高音急墮型難聴も含まれている。既に我が国に導入されている人工内耳は、90dB HL 以上の音が聞こえない重度難聴患者への適応は認められているが、低音域に聴力が残っている高音急墮型難聴の患者への適応は認められていない。聴覚障害患者は、全世界の人口の約 5%と言われており、そのうち低音域に残存聴力を有する高音急墮型患者は約 2%の割合であることが示されている。

高音急墮型難聴患者に対応した、高音域の音を低中音域に変換して再生する周波数帯域圧縮(移動)機能を備えた補聴器が開発されているが、音の大幅な増幅に伴うハウリングや音がこもる等の問題から音の増幅にも限度があり適応は難しい。補聴器では純音に対する聴力は改善するが、言語のような複雑な音に対しては聞き取りの改善が見られず、コミュニケーションに必要な聴力までの改善は困難である。

そこで、メドエル社は聴力の損失が著しい高音域には人工内耳機能を用い、聴力が残っている低音域には音響刺激機能を併用することで、これまでの問題を解決した。本品は、高音域には人工内耳機能を、低音域には音響刺激機能を備えており、高音急墮型難聴患者の聴力の補助に適している。海外ではすでに 2005 年から臨床使用されている。

高い周波数帯は通常的人工内耳と同様に直接聴覚神経を刺激し、低い周波数帯は音響刺激機能により増幅した信号で聴覚神経を刺激する事で、双方の周波数帯をカバーし、低音域に残存聴力のある聴覚疾患に対応できるような構造となっている。

3-2. 本品開発の経緯

(1) オーディオプロセッサ

初期の EAS は、電気刺激機能としてオーディオプロセッサ TEMPO+、音響刺激機能として補聴器を用いた。

EAS の有用性が認められたことにより、電気刺激機能と音響刺激機能を一体化させた DUET が開発された。その後、DUET2 が開発された。DUET2 の電気刺激機能は本邦で承認された「メドエル人工内耳 OPUS」を用いた。また、リモコンであるファインチューナーの使用により、オーディオプロセッサを装着部から外さずに音量や感度を調節できるようになった。

(2) インプラント

➤ 筐体

初期の EAS では、セラミック製のインプラント COMBI40+を用いた。

その後、PULSAR、SONATA、CONCERTO が順次開発され、材質も形状も変更した。

▶ 電極

初期の EAS では、スタンダード電極あるいは電極アレイの短い M 電極を用いた。M 電極は蝸牛への深部挿入が不可能もしくは望ましくない症例で用いるために開発された。

その後、FLEX24 電極が開発された。当該電極は、電極挿入時の力価による内耳構造の損傷に対し、残存聴力をできるだけ温存することを目的に開発された。当該電極では、先端部の 5 つの電極を片面のみに配置し、内部の導線数を減らすことで細く柔軟性の高い構造に設計した。残存聴力を温存することが重要な EAS では、従来のスタンダード電極や M 電極と比較して、当該電極が適している。

3-3. 本品の安全性

本品において ISO 14971 : 2003 に基づきリスクマネジメントを実施するとともに、各種の公的基準と規格に基づく各種非臨床試験を実施し、電気的、生物学的、機械的、滅菌の適合性を検証したので、本品の安全性が確認された。また、臨床試験の結果により、本品の有効性及び安全性が検証された。

(1) 電気的安全性及び電磁両立性

JIS T 0601-1:1999、IEC 60601-1-2:2001、JIS T 0601-1-2:2002、EN 60601-1-2:2001、EN301 489-3:2002 に基づく試験の結果、所定規格に合格したことが確認された。

(2) 生物学的安全性

インプラントは、ISO 10993-1:2003 に基づき、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、埋植試験を行った結果、使用時に生体に有害作用をもたらす可能性は低いことが確認された。

(3) 機械的安全性

オーディオプロセッサは、EN 45502-1 に基づく振動試験、衝撃試験（落下試験）を、インプラントは、振動試験、衝突試験、衝撃試験、電極絶縁試験、電極リードの引張試験、振り試験及び曲げ試験、電極挿入時の力価試験、コイル衝撃試験、刺激器衝撃試験を行った結果、所定規格に合格したことが確認された。

(4) 安定性

インプラントは、2 年経過品について安定性試験を行った結果、安定性が確認された。

(5) 滅菌方法

インプラントは、滅菌バリデーション基準に従ったエチレンオキシドガス滅菌及び残留エチレンオキシド濃度試験結果より、滅菌プロセスが原因で生体に有害作用をもたらす可能性は低いことが確認された。

3-4. 本品の構成

(1) オーディオプロセッサ



DUET2



付属品：ファインチューナー

(2) インプラント



CONCERTO FLEX24



FLEX24 型電極アレイの拡大像

4. EAS 講習会概要

(1) 実施期間：2014年4月1日より2016年9月30日迄

(2) 開催時期：

日本耳鼻咽喉科学会総会、日本聴覚医学会総会、耳鼻咽喉科臨床学会総会、日本耳科学会総会等に併設して年2回を目安に開催する。又、施設の要望に応じて各施設内にて開催する。

(3) 場所：上記学会場内、周辺施設又は実施対象施設

(4) 所用時間：1時間程度

(5) 会費：無料

(6) 講師：

企業当該製品マーケティング担当者、あるいは先進医療実施施設の医師を予定。

(7) 講習会内容：

1. 概要

(ア) 適応範囲

(イ) 動作原理

2. システム構成

(ア) インプラント CONCERTO FLEX24

(イ) オーディオプロセッサ DUET2

3. 低侵襲手術手技

4. フィッティング機材環境

(8) 問い合わせ先：

メドエルジャパン株式会社

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-1-20 お茶の水ユニオンビル 5階

代表：TEL:03-5283-7266 FAX:03-5283-7265

担当：マーケティング部 畑田貴宏 (takahiro.hatada@medel.com)

5. 資料集

1. Electric stimulation complements functional residual hearing in partial deafness.
Podskarbi-Fayette R, Pilka A, Skarzynski H. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(8):888-96.
2. Results of partial deafness cochlear implantation using various electrode designs.
Skarzyński H, Lorens A, Piotrowska A, Podskarbi-Fayette R. *Audiol Neurootol.* 2009;14 Suppl 1:39-45.
3. A case series of paediatric hearing preservation cochlear implantation: a new treatment modality for children with drug-induced or congenital partial deafness.
Kuthubutheen J, Hedne CN, Krishnaswamy J, Rajan GP. *Audiol Neurootol.* 2012;17(5):321-30.
4. Incomplete cochlear partition type II variants as an indicator of congenital partial deafness: a first report.
Ha JF, Wood B, Krishnaswamy J, Rajan GP. *Otol Neurotol.* 2012;33(6):957-62.
5. 小寺一興、補聴器フィッティングの考え方（改訂第3版）（診断と治療社）
6. 高橋真理子、「語音明瞭度からわかること」、聴覚障害者児の日本語言語発達のために～ALADJIN のすすめ～（公益財団法人テクノエイド協会）178-183.
7. 宇佐美真一ほか、「残存聴力活用型人工内耳（EAS：electric acoustic stimulation）を使用した一症例：人工内耳手術における残存聴力の試み」, *Otology Japan*, 2010;20(3):151-155.
8. 宇佐見真一、「厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野））総括研究報告書 新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究」
9. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS).
Usami S, Miyagawa M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M, Kitano Y, Iwasaki S. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(4):377-84.
10. Combined electric acoustic stimulation with the PULSARCI(100) implant system using the FLEX(EAS) electrode array.
Helbig S, Van de Heyning P, Kiefer J, Baumann U, Kleine-Punte A, Brockmeier H, Anderson I, Gstoettner W. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(6):585-95.
11. 小児人工内耳適応基準（2014）
12. 「小児人工内耳適応基準」の見直しの概略と解説（2014）

6. あとがき

EASに関するガイドライン検討研究会は、先進医療として臨床研究が実施されていた新医療技術である「残存聴力活用型人工内耳」について、保険収載を前提として、国民に安全で実効性のある医療技術として用いられるよう、一般社団法人 日本耳鼻咽喉科学会が厚生労働省から委託を受けた事業である。公正を期して、耳科領域の手術を含めた専門家として森山寛、高橋姿、小川郁ならびに神崎各構成員、補聴器の専門家として原 晃構成員、学会の新医療技術評価WGから丹生構成員と竹中が検討に参加した。

保険収載される医療技術としては、適応（ならびに適応外の基準）、実施医基準、実施施設基準を優先的に審議した。日本語特性から補聴効果を期待できる難聴の程度について確認がされた。また、欧州で実施された臨床研究の詳細について報告された論文を中心に検証をした。先進医療として実施されている我が国の臨床データも可能な限り入手し検討した。

その結果、本報告書に記載したように新医療技術として難聴に悩む国民に安全で適切な適応基準が定められたと考えている。同時に本学会を始め、関連する学会として、将来のガイドラインの見直しを指導し医療機器を提供するメドエル社については適切な講習会の開催を要請した。

6回の研究会の開催に当たり、参加を頂いた、厚生労働省医療機器製作室、医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室、PMDA 医療機器審査第二部各位ならびに資料の整理に協力して頂いた本学会事務局職員に感謝いたします。

EASに関するガイドライン検討研究会

竹中 洋

2014.03.17.

研究会次第

第1回EASに関するガイドライン検討研究会

2013年9月20日 17時～18時

TKPガーデンシティ品川（元ホテルパシフィック）1F「アベリア」

第2回EASに関するガイドライン検討研究会

2013年10月11日 17時～19時30分

日本耳鼻咽喉科学会事務局会議室

第3回EASに関するガイドライン検討研究会

2013年11月1日 17時～18時30分

AP品川 9F会議室N

第4回EASに関するガイドライン検討研究会

2013年12月12日 18時～19時00分

日本耳鼻咽喉科学会事務局会議室

第5回EASに関するガイドライン検討研究会

2014年1月17日 16時45～17時30分

AP品川 9F会議室N

第6回EASに関するガイドライン検討研究会

2014年2月14日 17時30～18時30分

TKPガーデンシティ品川（元ホテルパシフィック）1F「アベリア」