

201309047B

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および  
有効性、安全性に関する調査研究

平成24～25年度 総合研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 26 (2014) 年 3月

## 目 次

I. 高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、 安全性に関する調査研究 研究班名簿 -----	1
II. 総合研究報告	
高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、 安全性に関する調査研究 -----	5
宇佐美 真一	
参考資料	
参考資料1 PMDAに提出した中間報告書 -----	25
参考資料2 対面助言記録 -----	29
参考資料3 PMDA審査報告書 -----	33
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	47

I. 高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、  
安全性に関する調査研究

研究者名簿

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業  
（臨床研究・治験推進研究事業））

高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、  
安全性に関する調査研究

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教授
研究分担者	岩崎 聡	信州大学医学部人工聴覚器学講座	教授
	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野	教授
	高橋 晴雄	長崎大学医学部耳鼻咽喉科	教授

## Ⅱ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業  
（臨床研究・治験推進研究事業））

総合研究報告書

高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術の適応症および有効性、  
安全性に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

本研究は、先進医療（B）『残存聴力活用型人工内耳挿入術』の有効性及び安全性に関して調査研究を行い、有効性に関する科学的エビデンスを構築する事で早期に当該医療機器の臨床応用を実現することを目的としている。平成24年度、25年度の2年間の研究期間を通じ、当初の計画通り、先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を実施した症例(全24症例)を対象に人工内耳装用後1ヶ月時、3ヶ月時、6ヶ月時および12ヶ月時の有効性主要評価項目、有効性副次評価項目、その他の評価項目および安全性評価項目の検査および評価を実施した。その結果、先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の有効性主要評価項目である自由音場閾値検査に関しては24例中24例と全例に有効であった。もう一つの有効性主要評価項目である日本語の聴取能力を評価する語音弁別検査に関しては24例中21例が有効、3例は不変であった。そちらの検査項目も術前と比較して有意に改善を認めており、有効性に関するエビデンスを明らかにすることができた。

また、製造・販売業者であるメドエルジャパン株式会社との連携により、平成24年10月26日にPMDAの薬事承認申請に向けた対面相談を行った。相談の結果、欧州での治験のデータに、本高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の有効性・安全性のデータを参考資料として添付して薬事申請を行った。薬事申請後、平成25年7月10日にPMDAよりヒアリングを受け、先進医療(B)残存聴力活用型人工内耳挿入術」の各被験者の個別データ(術前及び術後の純音聴力検査、術前及び術後の有効性主要評価項目)からみた聴力改善の推移と有効性について、本研究の成果をとりまとめて情報提供を行った。その結果、平成25年9月20日に薬事承認を得ることが出来た。本研究事業の成果が活用され、当初の計画

よりも大幅に早く、また米国 FDA に先駆け薬事承認をえることが出来た。デバイスラグを改善する上でも非常に有意義であり、研究事業の成果が薬事承認として臨床に還元された成功事例であると考え。

#### 研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）、岩崎 聡（信州大学医学部人工聴覚器学講座・教授）、茂木英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）、熊川 孝三（国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・部長）、東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、内藤 泰（地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院・副病院長）、高橋晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）

#### 研究協力者：

福岡久邦（信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科・助教）、塚田景大（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）、宮川麻衣子（信州大学医学部附属病院耳鼻いんこう科・助教）、西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）

#### A. 研究目的

難聴はコミュニケーションの大きな障害となるだけでなく、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こすため適切な介入が重要である。

研究代表者らは、平成 20 年～22 年度にかけて、厚生労働科学研究費を受けて、遺伝子診断に基づく難聴のサブタイプ分類と、

サブタイプに応じた適切な介入法に関する研究を行い、研究成果を先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として臨床に還元してきた。遺伝子解析研究を行い難聴のサブタイプ分類を進める中で、難聴患者の約 10% が高音急墜型の聴力像を示すことが明らかとなったが（Usami et al., 2010）、高音急墜型の聴力像を呈する難聴患者は従来の人工内耳の適応外であり、また補聴器での聴取は困難な場合が多いため、保険診療の範囲内に有効な治療法は無い状況であった。

近年、高音急墜型難聴に対する新しい治療法として、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激により聴神経を刺激する「残存聴力活用型人工内耳」が開発され、欧米を中心に臨床応用が進められている。本邦では当施設がこの新しい人工内耳を高度医療（第 3 項先進医療）（※承認後の改変により先進医療(B)に移行、以降先進医療(B)と記載）として申請し、2010 年 7 月に承認を得て臨床研究を開始した。

本研究では、残存聴力活用型人工内耳の適応症、有効性および安全性に関する研究を行い、本医療の科学的エビデンス（特に日本語話者に対する有効性に関するエビデンス）を蓄積することで、本先進医療(B)を早期に実用化することを目的とした。

また、実際に先進医療(B)を実施して行く

中で、日本語の文章の聴取検査項目が無いなどのプロトコルの課題も明らかとなってきたため、適応拡大のための追加の先進医療を申請し、先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の有効性に関するエビデンスを確立して早期の薬事承認を目指すとともに、先進医療の評価項目にはなっていないものの、検討が必要と思われる事項に関する追加の先進医療を実施し、科学的エビデンス（特に小児に対する有効性に関するエビデンス）を蓄積することを併せて目的とした。

本研究の推進により、従来治療法の無かった高音急墜型難聴に対する新しい人工内耳の有効性に関する医学的エビデンスを確立することは、今後の本医療技術の普及のために非常に重要な基盤的データとなることが期待される。

## B. 研究方法

1) 残存聴力活用型人工内耳挿入術の実施  
先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の患者選定基準を満たす症例を対象に、十分な説明の上、書面で同意を取得して残存聴力活用型人工内耳挿入術を実施した。全例とも、MedEL社のPULSAR FLEX EASインプラント（電極長：24mm）を用い、正円窓アプローチによる電極挿入を行った。また、手術完了後後約1ヶ月時点で体外器を装用を開始し、機器調整を繰り返しながら術後評価を実施した。手術に関しては、当初計画どおり平成24年11月をもって計画の24例全例の手術を完了し、フォロー

アップ期間の人工内耳装用開始後12ヶ月機器の調整および術後評価を実施した。

### 2) 残存聴力活用型人工内耳の有効性・安全性に関する検討

信州大学および共同研究実施施設で先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した24症例全例を対象に、人工内耳挿入術前後の聴力閾値の変化および残存聴力活用型人工内耳の装用効果の評価を行い、残存聴力温存の程度および日本語話者における評価を行った。研究代表者は各施設より残存聴力温存の程度および日本語話者における評価などの情報をとりまとめて有効性に関する検討を行った。

有効性に関しては、下記の有効性主要評価項目、有効性副次評価項目に関して評価を実施した。

1) 先進医療(B)における有効性評価項目  
有効性主要評価項目：  
聴覚学的検査（自由音場閾値検査、語音弁別検査）を実施し術前、および術後の装用成績を評価した。

#### ① 自由音場閾値検査

手術前の裸耳での自由音場閾値検査（あるいは純音聴力検査）および残存聴力活用型人工内耳装用後6ヶ月の時点で自由音場閾値検査を行い聴力閾値を測定した。通常の検査手法と同様に、被検者から1m離れた正面にスピーカーを設置し振音を

用いて測定する。装用後6ヶ月の時点で、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均聴力閾値が手術前と比較して30dB以上改善した例を改善例と判断した。

## ② 語音弁別検査

語音弁別能検査に関しては、術前および装用開始後6ヶ月および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)語表を使って、静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度(語音弁別能)が改善した場合を改善例と判断した。語音の呈示は被験者の1m前に設置したスピーカーを用い65dB SPLの呈示音圧にて実施した。

### 有効性副次評価項目：

純音聴力検査(気導聴力、骨導聴力)により術前および術後の聴力を評価した。

## ③ 純音聴力検査

手術前および手術3ヵ月後、6ヵ月後の裸耳での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、適宜マスクングを行ないながら、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。手術前と装用後3ヶ月および6ヶ月の時点で、125Hz、250Hz、500Hzの平均聴力閾値の変化が手術前と比較して40dB以内であった例を有効例と判断した。

上記3項目に関して、症例毎に評価を行うとともに、全症例のデータの収集を行い、術前および術後の2群間の比較を行い統計学的有意差の有無により有効性を検討した。統計解析にはSPSS ver.18を用いた。また、有意差の検定にはpaired *t*-test およびWilcoxonのマッチドペア符号付順位検定を用いた。

### 安全性評価項目：

安全性評価項目としては、術前および術中の機械の不具合の有無の確認と、手術後1ヶ月の術部の確認および検査期間を通じての有害事象の有無に関して検討を行った。

人工内耳機器の不具合に関しては、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した。また、術後1ヶ月後に人工内耳機器のマッピングを行な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した。

### 3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)への薬事事前相談の実施

製造・販売業者であるメドエルジャパン株式会社との連携により独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事申請のための対面相談を計画し実施した。

対面相談の中で、1) 薬事申請時には旧機種と新機種の両方の同時申請ではなく、新機種のみ絞ったほうが望ましい、2) 日本語話者に対する本医療の有効性を示すための参考資料として先進医療(B)「残存聴

力活用型人工内耳挿入術」のデータを付けることが望ましい旨が話し合われた。

そこで、先進医療（B）「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、報告書作成の時点で、有効性主要評価項目の評価を実施していた（装用後6ヶ月経過していた）14症例に関して、その有効性・安全性のとりまとめを行い、中間報告資料を作成しPMDAに提出を行った。（添付資料参照）また、日本語話者に対する本医療の有効性を示すための参考資料として先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」のデータを添付して薬事申請を行った

#### 4) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)のヒアリングでの報告

薬事申請後、平成25年7月10日にPMDAよりヒアリングを受け、先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の各被験者の個別データ（術前及び術後の純音聴力検査のオーディオグラム、術前及び術後の有効性主要評価項目）からみた聴力改善の推移と有効性について、本研究の成果をとりまとめて情報提供を行った。

(倫理面への配慮)

- ・当該臨床研究に関しては信州大学医学部倫理委員会で承認を得ている（承認番号：1101）。また、UMIN臨床研究登録データベースに登録済みである（UMIN000002778）。
- ・協力医療機関に関しても各施設の倫理委員会に申請し承認を得ている。

- ・研究の実施に際しては臨床研究に関する倫理指針を遵守している。
- ・本研究に関する利益相反に関しては、各施設の利益相反委員会に自己申告し、適切にマネジメントされている。

### C. 研究結果

#### 1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性・安全性に関する検討

信州大学および協力医療機関で先進医療（B）「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した24症例を対象に、術前後の純音聴力検査結果の変化に関する検討を行った。

その結果、程度にばらつきは認めるものの全例で残存聴力の温存が可能であった。詳細に見ていくと、術後6ヶ月経過時点での人工内耳電極の挿入による気導聴力閾値

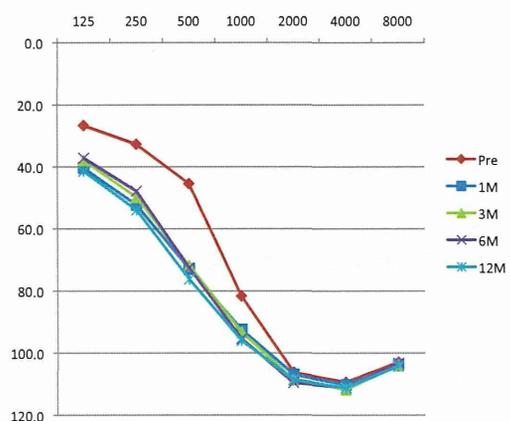


図1 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」施行前後の聴力閾値（純音聴力閾値）の変化

術前と比較して、人工内耳挿入による聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であることが明らかとなった。また、術後、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と機関が経過しても、定音部の聴力は安定に維持されていることも明らかとなった。

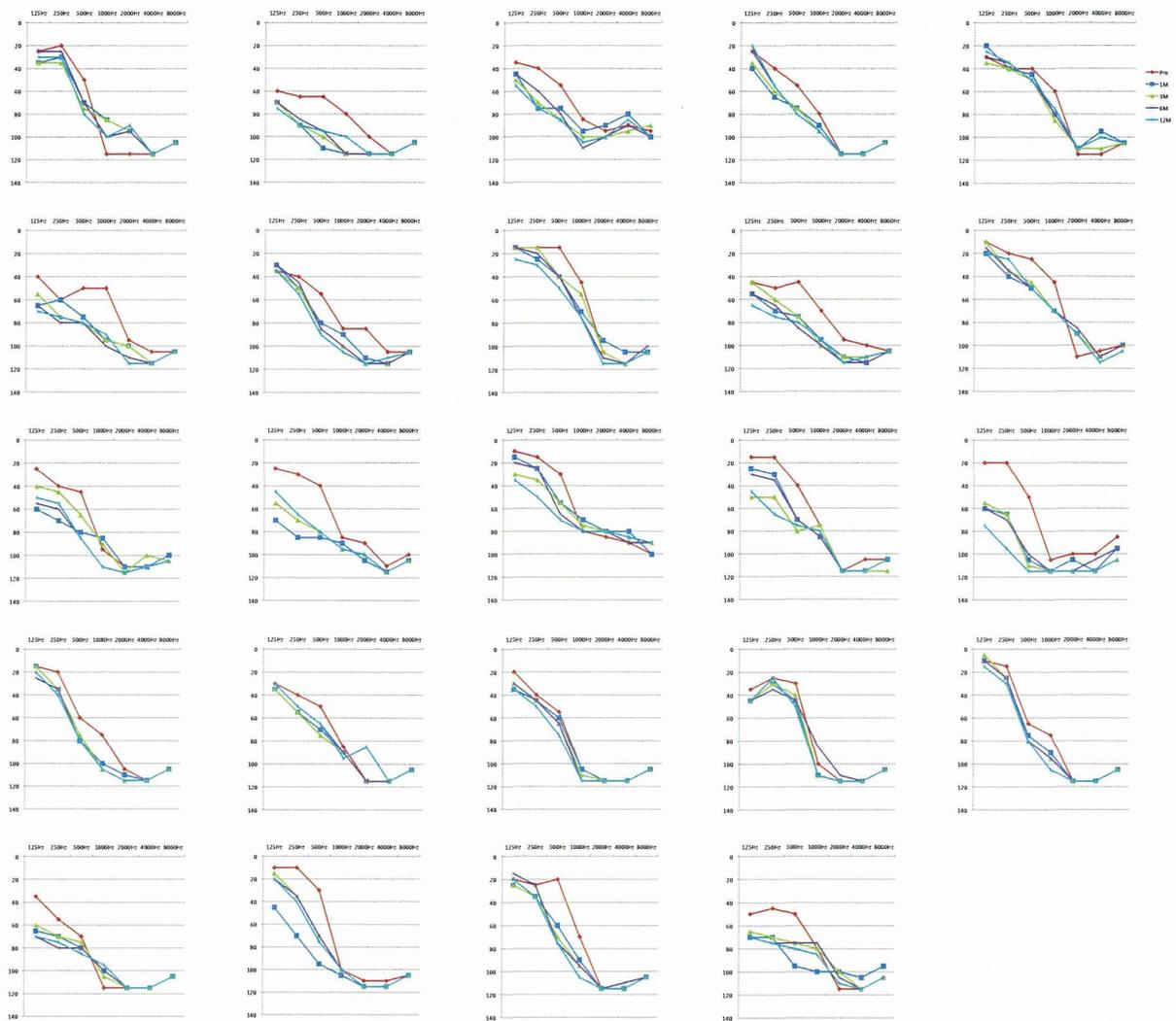


図2 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の術前、術後聴力の変化

残存聴力活用型人工内耳挿入による低音部聴力閾値の上昇をみとめるものの、音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。(Usami et al., 2014)

の上昇は気導の 125Hz で 10.5dB、250Hz で 15.1dB、500Hz で 27.2dB、1000Hz で 13.8dB であり、人工内耳挿入による聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった (図1・図2・表1)。また、併せて測定している骨導聴力閾値の上昇は 250Hz で 5.2dB、500Hz で 16.1dB、1000Hz で 6.8dB であり気導聴力閾値の上

昇と比較した場合に上昇の程度が小さい事が明らかとなった。

術後 12 ヶ月経過時点での人工内耳電極の挿入による気導聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 14.8dB、250Hz で 21.3dB、500Hz で 30.8dB、1000Hz で 14.4dB であり、6 ヶ月時点と比較して若干の聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可

検査時	気導聴力							骨導聴力				
	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz
術前	26.7	32.7	45.4	81.7	106.3	109.4	102.9	27.7	39.2	66.7	73.3	63.3
1ヶ月後	40.4	52.3	72.9	92.5	107.0	110.2	103.7	35.9	53.7	73.2	73.5	63.7
3ヶ月後	37.9	49.8	71.9	93.3	108.7	111.7	104.0	35.8	53.8	73.3	73.3	63.3
6ヶ月後	37.2	47.8	72.6	95.4	109.5	111.1	103.3	33.0	55.2	73.5	74.1	63.7
12ヶ月後	41.5	54.0	76.3	96.0	108.5	111.3	104.2	38.0	58.9	73.0	73.6	63.6
閾値変化(6ヶ月)	10.5	15.1	27.2	13.8	3.3	1.7	0.3	5.2	16.1	6.8	0.8	0.4
閾値変化(12ヶ月)	14.8	21.3	30.8	14.4	2.3	1.9	1.3	10.2	19.7	6.3	0.3	0.3

表1 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の術前、術後の平均聴力の変化

残存聴力活用型人工内耳挿入術を施行し電極を挿入することにより、術後6ヶ月時では125Hzで10.5dB、250Hzで15.1dB、500Hzで27.1dB、1000Hzで13.7dBの閾値上昇が認められた。術後12ヶ月時では125Hzで14.8dB、250Hzで21.3dB、500Hzで30.8dB、1000Hzで14.4dBの聴力閾値が認められた。術後に閾値上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。

能であった(図1・図2・表1)。

またレントゲン画像より、内耳に挿入した後のインプラントの電極(24mm)の位置を確認したところ、電極の先端部分は250Hz周辺部位まで到達することが明らかとなった。一方、術後の純音聴力閾値検査の結果より、人工内耳の挿入を行っているにもかかわらず、250Hz周辺の低音部の残存聴力が温存されることが確認された(図3)。

以上の結果より、低侵襲手術法(正円窓アプローチ)としなやかな電極の使用により、基板の下に人工内耳電極が挿入されていても、残存聴力を保つこと可能であることが明らかとなった。また、残存聴力活用型人工内耳装用後の聴取閾値(自由音場閾値検査)に関しては、全周波数とも30~40dB程度であり、高音急墜型難聴の症例であってもフラットな聴取を可能にすることができることを明らかにした。

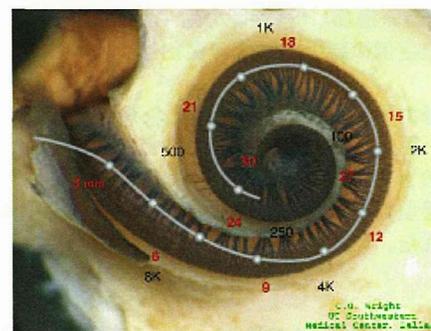


図3 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の術後レントゲン画像と蝸牛内での電極の位置

残存聴力活用型人工内耳挿入術実施症例の術後レントゲン像と、レントゲン像から推定される電極の位置を蝸牛に配置したイメージ図を示す。残存聴力活用型人工内耳の挿入により電極先端は250Hz付近まで到達しているが、250Hz付近の残存聴力は術後も温存されており、人工内耳挿入後も内耳機能は維持されることが明らかとなった。

有効性主要評価項目である高音部の3周波数(2000Hz、4000Hz、8000Hz)の平均聴力では、術前平均106.2dBであったものが、術後12ヶ月時点で平均39.6dBまで有意に改善を認めた( $p < 0.001$ : paired  $t$ -test: 図4)。

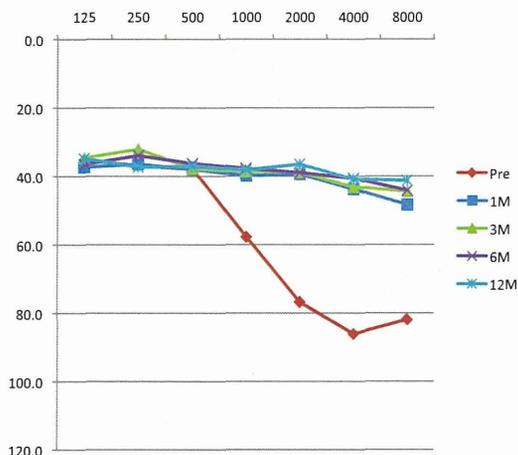


図3 先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の装用下閾値の変化

術前の聴力閾値と比較して、音入れ後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月のいずれの時点においても、全周波数とも30~40dBの装用閾値になっており、高音急墜型の難聴であってもフラットな装用閾値が得られた。

また、個別の症例で見ても、高度医療の有効性主要評価である術後6ヶ月時点での高音部平均聴力の改善は41.7dB~85.0dB(平均66.6dB)であり、全例とも有効性評価基準の30dB以上の改善を認めており、全例に「有効」であることが明らかとなった。また、残存聴力活用型人工内耳挿入術の日本語話者における日本語聴取に関する有効

性を評価することを目的に、術前および装用開始後1、3、6、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)を使って、静寂下で語音弁別検査を行ない日本語聴取能の比較を行った。検査の呈示音圧は日常会話レベルの音圧とされる50~60dB HLを基準に65dB SPL(55dB HL)で測定した。

その結果、術前の補聴器装用下での語音弁別能26.8%(67-S・65dB SPL・静寂下)であったのが、音入れ後1ヶ月で44.5%、3ヶ月で59.8%、6ヶ月で63.7%、12ヶ月で65.4%と大幅な改善を認めた(6ヶ月時: $p < 0.001$ 、12ヶ月時: $p < 0.001$ : 図3 paired  $t$ -test)。特に、改善は1ヶ月から3ヶ月の間に大幅に改善し、その後3~12ヶ月においても改善が認められることが明らかとなった。また、症例によっては12ヶ月以降も緩やかな改善を認めることが明らかとなった。

また、個別の症例で見ると、高度医療の有効性主要評価である術後6ヶ月時および術後12ヶ月時点での語音弁別の改善はそれぞれ、-30%~95%(平均38.0%)および-5%~80%(平均39.7%)であり、24例中21例で語音弁別の改善を認め、3例は術前と同等であった。21例は有効性評価基準の術前と比較して改善を認めており、24例中21例を「有効」と、3例を「不変」と判断した。

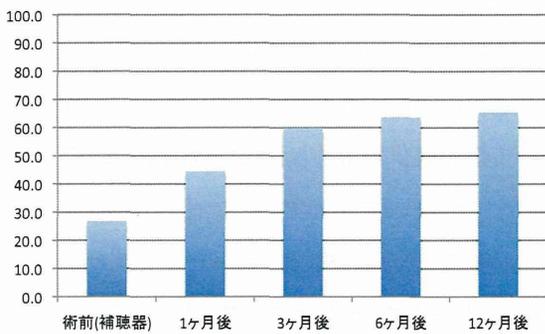


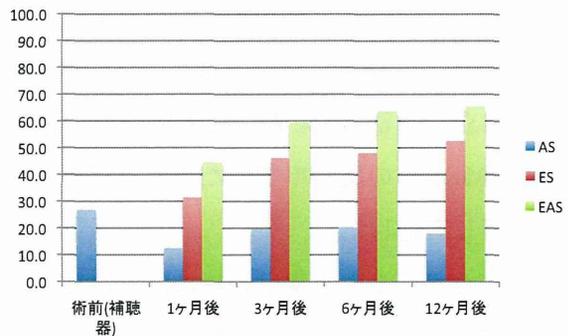
図4 先進医療 (B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の語音弁別検査結果の変化 (67S・65dB SPL・静寂下)

術前 26.8%であった日本語単音節の弁別が、音入れ後1ヶ月で44.5%、3ヶ月で59.8%、6ヶ月で63.7%、12ヶ月で65.4%と大幅な改善を認めた (6ヶ月時:  $p < 0.001$ 、12ヶ月時:  $p < 0.001$ )。

また語音弁別に関して残存聴力活用型人工内耳の音響刺激(Acoustic Stimulation: AS)、電気刺激 (Electric Stimulation: ES)、音響刺激・電気刺激併用(Electric Acoustic Stimulation: EAS)の及ぼす影響を明らかにする事を目的に、その他の検査項目として音響刺激単独 (AS)、電気刺激単独 (ES) と電気刺激・音響刺激併用時 (EAS) の聴取能の比較を行った。

その結果、電気刺激・音響刺激併用時 (EAS) の方が、音響刺激単独 (AS)、電気刺激単独 (ES) と比較した場合、弁別能が有意に高く (図 5A)、また、雑音下でも併用時のほうが高い語音弁別能力を示す事が明らかとなった (SN +10dB: 図 5B)。また、装用後1ヶ月、3ヶ月の比較では3ヶ月で著明に改善が認められるため、残存聴力活用型人工内耳の音声に慣れるのに3ヶ月程度の時間が必要であることが示唆された。

#### A. 67S・65dB SPL・静寂下



#### B. 67S・65dB SPL・SN+10dB

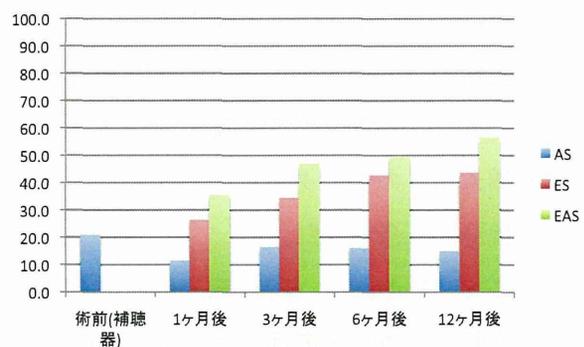


図5 先進医療 (B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」実施症例の語音聴取能の比較

聴取能が音入れ後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と経過に伴い改善している。また、音響刺激のみの条件 (AS)、電気刺激のみの条件 (ES) と比較して電気刺激・音響刺激併用時 (EAS) の方が聴取能 (語音弁別能) は高いことより、残存聴力活用型人工内耳は日本語話者にも有効であることが示唆される。また、雑音下での聴取能においても、電気刺激・音響刺激併用時 (EAS) の方が良好な結果が得られており、電気刺激・音響刺激の併用が騒音下における聴取能の改善に有効であることが示された。

また、3ヶ月、6ヶ月時の弁別能の結果と12ヶ月時の弁別能の比較において、有意に12ヶ月時の弁別能の方が成績良好であったことより、日本語話者においては弁別能の改善は12ヶ月程度まで改善が認められ、12ヶ月以降も見られる可能性が考えられる。

## 2) PMDA の対面助言への参加

製造・販売業者であるメドエルジャパン株式会社との連携により平成24年10月26日に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事申請のための対面相談を計画し実施した。

相談の結果、1) 薬事申請時には旧機種と新機種の両方の同時申請ではなく、新機種のみ絞ったほうが望ましい、2) 欧州での治験のデータと併せて、日本語話者に対する本医療の有効性を示すための参考資料として、本先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」のデータを付けることが望ましい旨が話し合われた。

そこで、先進医療 (B) 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した症例のうち、報告書作成の時点 (平成24年10月時点) で、有効性主要評価項目の評価を実施していた (装用後6ヶ月以上経過していた) 14症例に関して、その有効性・安全性のとりまとめを行い、中間報告資料を作成し PMDA に提出を行った。(添付資料参照)

## 3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のヒアリングでの報告

製造・販売業者であるメドエルジャパン株式会社との連携により独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事申請のための対面相談を実施し、日本語話者に対する本医療の有効性を示すための参考資料として先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」のデータを添付して薬事申請を行った。

薬事申請後、平成25年7月10日に PMDA よりヒアリングを受け、先進医療(B)「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の各被験者ごとの個別データについて情報提供を求められたため、平成25年7月時点で評価の完了していた22例の術前及び術後の純音聴力検査結果(オーディオグラム)、術前及び術後の有効性主要評価項目のデータ(装用下閾値検査結果および語音弁別検査結果)に関して情報提供を行った。

その結果、平成25年9月20日に薬事承認を得ることが出来た。本研究事業の成果が活用され、当初の計画よりも大幅に早く、また米国 FDA に先駆け薬事承認をえることが出来た。デバイスラグを改善する上でも非常に有意義であり、**研究事業の成果が薬事承認として臨床に還元された成功事例である**と考える。

## D. 考察

### 1) 残存聴力活用型人工内耳の有効性・安全性に関する検討

先進医療 (B) 「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を施行した 24 症例を対象に術前後の聴力閾値の変化に関する検討を行った結果、程度にばらつきは認めるものの全例で低音部の残存聴力の温存が可能であった。

従来、人工内耳電極の挿入により内耳機能が破壊されることが考えられていたが、しなやかな電極の使用、正円窓からの電極挿入により、内耳への侵襲を抑制しながら人工内耳電極を挿入することが可能である事を明らかにした。

また、手術後のレントゲン写真から電極の挿入位置を推定する手法を用いて解析を行ったところ、電極は 250Hz～500Hz の周波数域にまで到達していることが明らかとなった。しかしながら、これら症例の低音部聴力は手術後にも温存されていることより、人工内耳電極挿入後も内耳機能（特に基板の振動やコルチ器の機能）が維持されることが明らかとなった。

また、術前後の聴力の変化を詳細に見ていくと、人工内耳電極の挿入による平均的な聴力閾値の上昇は術後 6 ヶ月時の気導聴力閾値では、125Hz で 10.5dB、250Hz で 15.1dB、500Hz で 27.2dB、1000Hz で 13.8dB であり、人工内耳挿入による聴力閾値の上昇をみとめるものの、実施した症例では全例、低音部の音響刺激を使用可能なレベルの聴力を維持することが可能であった。術後 12 ヶ月経過時点での人工内耳電極の挿入による気導聴力閾値の上昇は気導の 125Hz で 14.8dB、250Hz で 21.3dB、500Hz で 30.8dB、1000Hz で 14.4dB であり、6 ヶ月時点と比較して若干の聴力閾値の上昇をみとめるものの、低音部の音響刺激を十分使えるレベルの聴力を維持することが可能であった。

興味深い事に、実施した症例のうち少数ではあるが高音部分の聴力閾値が改善した症例を経験している。このような聴力閾値が電極挿入により改善した例は、海外からも報告があることより、今後より詳細な基板の振動シュミレーション解析などが必要となると考えられる。

また、残存聴力活用型人工内耳の装用閾値は 125Hz から 8,000Hz までの全周波数にわたり 30dB～40dB の装用閾値が得られることが明らかとなった。高音急墜型の感音難聴症例では、低音部に残存聴力を有するため、従来型の補聴器ではこのようなフラットな特性を得ることは困難な例が多かったが、残存聴力活用型人工内耳の装用により 30-40dB のフラットな聴力が得られることが明らかとなり、高音急墜型の感音難聴に適した治療であることが明らかとなった。

また、日本語の聞き取りに関する有効性を検討すること目的に、語音弁別検査 (67S) を実施した結果、術前と比較し弁別能力の大幅な改善を認めた。また、語音弁別能の改善に関しては装用後 1 ヶ月～3 ヶ月にかけて大きな改善を認め、その後も徐々に改善し 12 ヶ月でもまだ改善する傾向にあることが明らかとなった。また、残存聴力活用型人工内耳装用者の感想として、装用当初は音が 2 重に聞こえるが、装用後経過を追うにつれて一つに聞こえるようになるという感想を持つ例が認められた。このことから、当初は音響刺激と電気刺激のわずかな時間差あるいは音質の差を感知していたものが、時間の経過とともに中枢での可塑性変化により一致して明瞭に聞こえるようになることが示唆される。

また、音響刺激の有無が聴取能に及ぼす影響に関して詳細に見ていくと、電気刺激単独 (ES) と比較して音響刺激＋電気刺激の併用時 (EAS) のほうが語音の弁別能力が高

く、騒音環境下での聞き取りの改善の効果も高いことが示された。本研究により残存聴力活用型人工内耳が、単に聴取閾値の改善だけでなく、日本語の聴取能改善にも非常に有効であることが明らかとなったことは、今後の本医療技術の普及の上で非常に大きなエビデンスになることが期待される。

#### E. 結論

本年度の研究により、先進医療（B）「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の実施前後における聴力温存および装用閾値に関する検討を当初の計画通り 24 症例に行った。その結果、全例において低音部の残存聴力を温存することが可能であった。また、装用閾値に関しても、全周波数にわたり 30～40dB の装用閾値が得られ、高音部に関しては顕著に改善が認められることが明らかとなった。また、日本語話者における有効性を検討し、日本語の語音弁別にも有効であることを明らかにした。本年度の研究により、本医療の有効性に関する医学的なエビデンスを示すことができたと考えられる。また、本医療の日本語話者に対する有効性を示す参考資料として、欧州での治験のデータに加えて、本高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の有効性・安全性のデータを参考資料として添付して薬事申請を行い、薬事承認を得る事ができた。研究事業の成果が活用され、薬事承認を得ることができたことで、研究成果を実際の臨床に還元することができた成功事例であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[1] Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Iwasaki S. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for EAS (Electronic Acoustic Stimulation). Acta Oto-Laryngol 132: 676-682. 2012

[2] 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS：electric acoustic stimulation）の長期装用者 3 症例における術後成績 Audiology Japan 54: 678-685. 2012

[3] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、宮川麻衣子、西尾信哉、宇佐美真一 乳突皮質形成による残存聴力活用型人工内耳の術後聴力への影響 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 84: 91-95. 2012

[4] 宇佐美真一 残存聴力活用型人工内耳（EAS:electric acoustic stimulation）～低侵襲手術、聴力保存成績、術後聴取能、遺伝的背景について～耳鼻臨床 132: 3-12. 2012

[5] 渡邊舞、西尾信哉、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一 高音急墜型難聴の語音弁別能の検討 Audiology Japan 55:

- [6] Van de Heyning P. Adunka O. Arauz S. L. Atlas M. Baumgartner W. D. Brill, S. Bruce, I. Buchman C. Caversaccio M. Dillon M. Eikelboom R. Eskilsson G. Gavilan J. Godey B. Green K. Gstoettner W. Hagen R. Han, D. Iwasaki S. Kameswaran M. Karltorp E. Kleine Punte A. Kompis M. Kuthubutheen, J. Kuzovkov, V. Lassaletta L. Li Y. Lorens A. Manikoth M. Martin J. Mlynski R. Mueller J. O'Driscoll M. Parnes L. Pillsbury H. Prentiss S. Pulibalathingal S. Raine C. H. Rajan G. Rajeswaran R. Riechelmann H. Rivas A. Rivas J. A. Senn P. Skarzynski P. H. Sprinzel G. Staecker H. Stephan K. Sugarova S. Usami S. Wolf-Magele A. Yanov Y. Zernotti M. E. Zimmerman, K. Zorowka P. Skarzynski H. Standards of practice in the field of hearing implants *Cochlear Implants Int.* 14: 1-5. 2013
- [7] 宇佐美真一、西尾信哉 診療科別先進医療 耳鼻科 先進医療 NAVIGTOR 日本医学出版 東京 2013 pp72-75
- [8] Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function *Acta Otolaryngol* 133(11): 1128-1132. 2013
- [9] Skarzynski H, van de Heyning P, Agrawal S, Arauz SL, Atlas M, Baumgartner W, Caversaccio M, de Bodt M, Gavilan J, Godey B, Green K, Gstoettner W, Hage R, Han D, Kameswaran M, Karltorp E, Kompis M, Kuzovkov V, Lassaletta L, Levevre F, Li Y, Manikoth M, Martin J, Mlynski R, Mueller J, O'Driscoll M, Parne L, Prentiss S, Pulibalathingal S, Raine CH, Rajan G, Rajeswaran R, Rivas JA, Rivas A, Skarzynski PH, Sprinzel G, Staecker H, Stephan K, Usami S, Yanov Y, Zernotti ME, Zimmermann K, Lorens A, Mertens G. Towards a consensus on a hearing preservation classification system. *Acta Otolaryngol Suppl* 133(suppl564): 3-13. 2013
- [10] Usami S, Moteki H, Tsukada K, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Kumakawa K, Naito Y, Takahashi H, Kanda Y, Tono T. Hearing preservation and clinical outcome of 32 consecutive electric acoustic stimulation (EAS) surgeries. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014 in press
2. 学会発表
- [1] 宇佐美真一 難聴のパーソナル医療: 遺伝子診断から人工内耳まで 第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012.6.8-6.10

松本

[2] Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Evaluation of vestibular function in patients' with electric acoustic stimulation(EAS). 27th Barany Society Meeting 2012.6.10-13 Uppsala,Sweden

[3] 宇佐美真一 低侵襲人工内耳手術と EAS MED-EL Updates 2012 Summer 2012.7.6 東京ドームシティホテル

[4] 宇佐美真一 低侵襲人工内耳手術と EAS 耳科手術に関する学術講演会 2012.7.12 京都

[5] Usami S, Miyagawa M, Naito T, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S. The genetic background of the patients with cochlear implantation. Collegium 2012 2012.8.26-30 ローマ

[6] 塚田景大、茂木英明、工 穰、西尾信哉、宇佐美真一 残存聴力活用型人工内耳における術後早期の聴力経過について 第 22 回日本耳科学会総会 2012.10.4~6 名古屋

[7] 渡邊舞、西尾信哉、茂木英明、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一 高音急墜型難聴の語音弁別能の検討 第 57 回日本聴覚医学会総会 2012.10.11~12 京都国際会館

[8] Usami S. Hearing Preservation Study in Japan:New Genetic Study. 11th Hearing Preservation Workshop 2012.10.18~21 トロント (カナダ)

[9] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一: 残存聴力活用型人工内耳 (EAS:electric acoustic stimulation) ~高度医療の成績~. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2013.5.15~18. 札幌

[10] Usami S. Management of borderline cases in cochlear implantation. 第 5 回シーボルト記念人工聴覚器シンポジウム 2013.6.7~8. 長崎

[11] Clinical EAS Study in Japan. Hearing and Structure Preservation Workshop XII 2013.10.10-13. Heidelberg Germany

[12] 熊川孝三、熊谷文愛、射場恵、三澤建、阿部聡子、眞岩智道、加藤央、武田英彦、原田綾、山田奈保子、鈴木雪恵、大森孝一、宇佐美真一: 既存補聴器併用による小児の残存聴力活用型人工内耳症例—遺伝学的検査による治療戦略の有用性—。第 58 回日本聴覚医学会・学術講演会 2013.10.24-25. 松本

[13] 塚田景大、岩崎聡、茂木英明、工 穰、

西尾信哉、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳（EAS:electric acoustic stimulation）の聴取能について：低音部残存聴力との相関。第58回 日本聴覚医学会・学術講演会 2013.10.24-25. 松本

[14] Usami S. Importance of Structure Preservation for All CI Patients. EAS,VSB and BONEBRIDGE Workshop 2013.10.26-27. 白馬

[15] 宇佐美真一、茂木英明、塚田景大、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、熊川孝三、内藤泰、高橋晴雄、東野哲也：先進医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の術後成績について。第23回 日本耳科学会 2013.11.24-26.宮崎

[16] 茂木英明、西尾信哉、塚田景大、鬼頭良輔、岩崎聡、宇佐美真一：両側残存聴力活用型人工内耳（EAS）の2症例。第23回 日本耳科学会 2013.11.24-26. 宮崎

[17] Usami S. Importance of Structural preservation for cochlear implant patients. APSCI2013 2013.11.26-29. インド

[18] Tsukada K. The effects of EAS

cochlear implantation surgery on vestibular function. APSCI2013 2013.11.26-29. インド

[19] Iwasaki S. New trends in hearing implant in Japan. 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery 2013.12.5-7. Taiwan

[20] Usami S. Precise Planning and Placement-How costly can it be? 3<sup>rd</sup> MunichLMUHearing Implant Symposium Comprehensive hearing Implant Solutions 2013.12.12-15. Germany

[21] Usami S. Hearing Restoration in Progressive Hearing Loss: Reliable Prognostic Factors for Adequate Implant Selection. 26th Course on Microsurgery of the Middle Ear and 11th Wullstein Symposium 2014.2.24-26. Germany

H. 知的所有権の出願・取得状況

（予定を含む。）

なし