

平成 23 年 3 月 2 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 73 補聴器
[一般的名称] 骨固定型補聴器
[販 売 名] Cochlear Baha システム
[申 請 者] 株式会社 日本コクレア
[申 請 日] 平成 21 年 9 月 17 日 (製造販売承認申請)

【審議結果】

平成 23 年 3 月 2 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。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

再審査期間中は、一定症例数に達するまで本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行い、長期的な有効性及び安全性について経年解析結果を報告すること。

審査報告書

平成 23 年 2 月 8 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、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 73 補聴器

[一 般 的 名 称] : 骨固定型補聴器

[販 売 名] : Cochlear Baha システム

[申 請 者] : 株式会社 日本コクレア

[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 9 月 17 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 23 年 2 月 8 日

[類 別] : 機械器具 73 補聴器

[一 般 的 名 称] : 骨固定型補聴器

[販 売 名] : Cochlear Baha システム

[申 請 者] : 株式会社 日本コクレア

[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 9 月 17 日

審査結果

本品は、外耳道閉鎖症もしくは外耳・中耳疾患において、既存の治療法では聴覚機能の改善が見込めない患者に対して使用し、振動を骨に直接伝える埋込み型骨導補聴器ならびにインプラントの埋植手術のための器具から構成されている。

非臨床試験として、電気的安全性試験、音響出力に関する性能評価、機械的安全性試験等の資料が提出され、特段の問題は認められていない。

外耳道閉鎖症もしくは外耳・中耳疾患による伝音障害症例、片側聾症例に対して、本品の安全性及び有効性を評価する目的で国内臨床試験が実施された。主要評価項目として、インプラント手術後 24 週の自由音場閾値検査ならびに語音了解閾値検査が設定された。

伝音障害症例については、術前と術後の自由音場閾値検査の結果、全ての周波数で検知閾値の有意な低下 ($p < 0.001$) が認められ、本品により音波振動が頭蓋骨経由で内耳・中耳まで有効に伝達していることが示された。また語音了解閾値検査においても術前 (62.2 dB) と術後 (34.1 dB) の間に有意な改善 ($p < 0.001$) があったことから、日常生活の言語音に対する聴覚機能の改善が認められた。

一方、片側聾症例については、自由音場閾値検査において術前からの検知閾値の有意な低下 ($p < 0.001$) が認められたものの、語音了解閾値検査においては有意な向上が見られなかつた（術前 21.5 dB、術後 20.9 dB、 $p > 0.1$ ）。

安全性に関しては皮膚反応や骨結合不全、術中の硬膜露出などが一部認められた。皮膚反応や骨結合不全についてはいずれも軽度であった。また術中の硬膜露出に関しては、手術手技に起因すると考えられ、埋め込みにおけるトレーニングを徹底することでリスク低減化が図られると考えた。

以上より、総合機構は、自由音場閾値検査及び語音了解閾値検査のいずれでも有意な改善が認められた両側の伝音障害症例については、本品装着を行った側の聴覚機能の向上が

見込めるところから承認して差し支えないと判断した。一方、日常生活における言語聴取能力検査である語音了解閾値検査において有意な改善が認められなかつた片側聾症例に関しては、本邦において医療側から積極的な治療を勧めていない現状、またインプラント埋植によるリスクが伴うことを踏まえ、適応から除外することが適切であると判断した。

以上、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、本品を以下の使用目的で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

本品は、振動を骨に直接伝える骨固定型の骨導補聴器であり、環境音、語音の聴き取り能力の改善のため、既存治療では改善が見込めない両側の聴覚障害症例であり、少なくとも一側の骨導閾値が正常ないしは軽度障害である症例（外耳道閉鎖症および外耳・中耳疾患）に対して使用する。

承認条件

再審査期間中は、一定症例数に達するまで本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行い、長期的な有効性及び安全性について経年解析結果を報告すること。

以上

審査報告

平成 23 年 2 月 8 日

1. 審議品目

[類別]	機械器具 73 補聴器
[一般的名称]	骨固定型補聴器
[販売名]	Cochlear Baha システム
[申請者]	株式会社 日本コクレア
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 17 日
[申請時の使用目的]	本品は、振動を骨に直接伝える骨導補聴器であり、外耳道閉鎖症および外耳・中耳疾患による伝音障害症例、片側聾症例に対して使用し、環境音、語音の聞き取りを改善し、従来の骨導補聴器に比べて皮膚への圧迫がなく常時安定装用できる。

2. 審議品目の概要

本品は骨固定型骨導補聴器（サウンドプロセッサ、インプラント）、ならびにインプラントを頭蓋骨に埋め込むための手術器具から構成されている。

(1) 骨固定型骨導補聴器：音声や環境音をサウンドプロセッサ（図 1）で取り込んでそれを振動に変換し、側頭骨に固定されたインプラント（図 2）を通して内耳にその振動を伝達する（図 3）ことにより、聴神経の活動を惹起させる補聴器である。サウンドプロセッサは Baha Divino（以下「Divino」という）とその後継機種の Baha BP100（以下「BP100」という）の 2 タイプがある。

(2) 骨手術器具等：インプラントを頭蓋骨に埋め込み、骨形成するための電動式骨手術器械オスコラ（図 4）及びその他の手動式手術器具である。



Divino (寸法:20×27×11)



BP100 (寸法:20×27×11)

図1: サウンドプロセッサ



図2: インプラント部



図3：本品の音声伝搬機序



図4：オスコラ
(コントロールユニットと
フットスイッチ)

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに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、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「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」（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. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

難聴疾患には、内耳の蝸牛機能がある程度良好な伝音性難聴、聴神経が何らかの原因で損傷を受けることによって生じる感音性難聴、その両者が混合して発症する混合性難聴が含まれる。伝音性難聴の原因となる疾患には先天性外耳道閉鎖症や外耳・内耳の疾患である単純穿孔性中耳炎、真珠腫性中耳炎などがある。これらの疾患に対しては中耳根本術や鼓室形成術といった外科的手術によって治療が行われる。手術によっても聴覚機能が回復しない場合には、気導補聴器の適応を考えられ、気導補聴器の装用が困難な患者（たとえば、先天性の外耳道閉鎖症や耳漏がある伝音難聴や鼓膜穿孔がある伝音難聴で耳漏によって補聴器の故障を誘発する症例等）では、骨導補聴器が用いられる。

従来の骨導補聴器は、気導補聴器に比べて聞き取り音の歪みがなく、音質が明瞭となる利点がある一方で、音振動子を側頭部の皮膚に当て、音の振動エネルギーが皮下組織を介して骨に伝わるため、軟組織によって振動エネルギー、特に高周波数成分が吸収されるという欠点がある。また皮膚を介した振動子固定のため、装用者に局所的な頭痛などの不快感・圧迫感を与えることが多い。

本品は骨固定型補聴器であり、頭蓋骨を直接振動させるため、音の振動エネルギーが途中で吸収されることなく、振動が効率的に蝸牛に伝播されることで、音質の改善

が期待される。また、従来の気導補聴器では装用できなかった患者への適用も可能で、従来の骨導補聴器のような装用時の圧迫感や不快感もない。振動子であるサウンドプロセッサは耳後部の毛髪のある部位に固定されるため目立たず、比較的軽量であるという利点がある。

本品の前身となる骨固定型補聴器は、1977年にスウェーデンにおいて初めて臨床応用がなされ、開発が進められた。当初は Novel BioCare 社で開発・製造がなされており、1985年に欧州にて本品の前世代品である HC-200 及び HC-300 という製品が発表された。当該製品は、欧州では 2000 年より Entific Medical Systems 社が CE マークを取得して販売を行い、米国では 1996 年に FDA の承認を取得している。その後、2005 年に本品の製造元である Cochlear 社が Entific Medical Systems 社を買収し、開発、製造、販売が引き継がれている。

【外国における使用状況と不具合発生状況】

米国において Divino は 2004 年、BP100 は 2009 年に 510 (k) を取得し、欧州において Divino は 2005 年、BP100 は 2009 年に CE マークを取得している。現在、米国、カナダ、ヨーロッパ、オーストラリア、台湾、韓国で販売され、2006 年～2010 年 6 月までの販売台数は、Divino が [REDACTED] 台、BP100 が [REDACTED] 台である。

米国の Medical Device Reporting (MDR) として 2010 年 6 月までに提出された不具合は 172 件であり、その内訳は、Divino 及び BP100 に共通するインプラント関連については脱落 [REDACTED] 件 (0.30%)、摘出 [REDACTED] 件 (0.04%)、皮膚増殖・肉芽形成 [REDACTED] 件 (0.09%)、感染 [REDACTED] 件 (0.06%) が報告されたが、これらの不具合で死亡・重篤な症例はなかった。インプラントの脱落については外的な衝撃や手術時の骨厚不足・骨結合不足が主な原因とされ、摘出は感染によるものであると考えられた。これをうけ、製造元は、外的な衝撃やインプラントを含めた日常の手入れなど適正使用のための留意点を添付文書及び患者向けマニュアルに盛り込むと共に、術者に対しては手術時の埋込み部の骨厚の確保や皮下組織の除去、感染対策、インプラント埋め込み後から骨固定を得られるまでの管理に対する留意点を添付文書にて注意喚起することとした。サウンドプロセッサについては、米国の MDR には報告されていないものの、2010 年 6 月までに製造元が把握している修理情報では、Divino については電子モジュールの故障 [REDACTED] 件 (5.4%)、トランジスタの故障 [REDACTED] 件 (4.8%)、BP100 についても、トランジスタの故障 [REDACTED] 件 (6.5%)、電子モジュールの故障 [REDACTED] 件 (6.4%) などが報告されており、いずれも修理や交換にて対応している。これらの故障は、サウンドプロセッサの落下や何らかの外的衝撃、サウンドプロセッサ内部への水分の浸入などが主な原因と考えられており、製造元では日常生活での取扱いに関して患者への注意喚起を行っている。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、サウンドプロセッサ Divino、及び BP 100 について、補聴器に関する規格である IEC 60118-7:2005、IEC 60118-9:1985、IEC 60118-0:1983 及び ANSI S3.22:1987 に基づき電流消費、周波数範囲、60 dB SPL / 90 dB SPL 設定時における周波数による出力特性、高調波ひずみ、等価入力雑音、音響入力 70 dB SPL と等価の電気入力、入力インピーダンスなどの各項目が設定されている。電動式骨手術器械オスコラについては、モータスピード、モータトルク、逆回転機能、注水量が設定されている。その他の安全性に関する規格として、サウンドプロセッサ及び電動式骨手術器械オスコラに対する電気的安全性（IEC 60601-1）、電磁両立性（EN 60601-1-2、IEC 60118-13）、滅菌品（インプラント、骨手術器具等）に対する無菌性保証水準（ISO 11137）、残留エチレンオキサイド、生物学的安全性（ISO 10993-1）が設定され、設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、インプラントに関する仕様が十分に設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、インプラント-サウンドプロセッサ接続部の耐久性、及び使用環境を考慮するとインプラント部分にかかる応力はアバットメント・スクリューの強度によって担保されると考え、最小折れトルクを仕様に追加するとした。なお、インプラントにサウンドプロセッサを接続した際の、インプラントへの振動の伝達に関して、開発段階においてシミュレータを用いて検証しているが、データを持ち合わせていないとの説明がなされた。

総合機構は、本品の性能として、サウンドプロセッサからインプラントへ振動を適切に伝えることが必要と考え、インプラント-サウンドプロセッサを接続時の振動の伝達に関して品目仕様に設定するよう指示した。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品は、材質、使用部位・期間を踏まえたリスク等において、既承認品との同等性が認められることから、安定性に関する試験が省略されている。

総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、後述の機械的安全性の議論も踏まえ、これを了承した。

ニ. 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

法第 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（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、法第41条第3項に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

a. 電気的安全性及び電磁両立性

サウンドプロセッサ Divino、BP100、及び電動式骨手術器械オスコラについて、IEC 60601-1に基づいた電気的安全性試験、EN 60601-1-2に基づいた電磁両立性試験の結果が提出され、規格に適合することが示された。また、サウンドプロセッサ Divino、BP 100については、補聴器の個別の電磁両立性規格である IEC 60118-13に基づいた試験結果が提出され、規格に適合することが示された。

総合機構は、本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これらを了承した。

b. 生物学的安全性

本品の構成品のうち、頭蓋骨に埋め込むインプラントについては、歯科用インプラントである既承認品「ノーベルバイオケインプランツシステム」（承認番号：16100BZG00002000）と原材料規格（ASTM F 67）が同一であり、使用部位、期間等を踏まえたリスクにおいて同等性が認められることから、生物学的安全性に関する試験が省略されている。また、体表面（損傷表面）に一時的に接触する構成品（ガイドドリル、デルマトーム、デルマトームカッター等）の原材料についても既存の医療機器との同一性が認められることから、生物学的安全性に関する試験が省略されている。

総合機構は、本品の生物学的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

c. 機械的安全性

総合機構は、機械的安全性に関する資料が提出されていなかったことから、申請者に説明を求めたところ、インプラント-サウンドプロセッサ接続部の耐久性試験、インプラントのアバットメント・スクリューに対する最小折れトルク試験、サウンドプロセッサ Divino、及び BP100 に対する落下試験、湿度試験の結果が提出された。

インプラント-サウンドプロセッサ接続部の耐久性試験として、Divino について [REDACTED] 回及び [REDACTED] 回の着脱後の試験結果が提出され、サウンドプロセッサとインプラントが適切に接続されており正常に機能していることが示された。BP100 については、Divino の接続部と同一部品が用いられているため、Divino の試験結果により耐久性が担保されている。ただし、着脱の回数が増すにつれてサウンドプロセッサの接続部に緩みが生じる可能性が示唆されたことを考慮し、添付文書において接続部の状態を点検する

ことを注意喚起することとした。

インプラントについては、純チタン製の骨導端子と接合子をアバットメント・スクリューにて固定する構造となっており、接合子に接続するサウンドプロセッサは 11～14g と軽量であり着脱についても手動で行うため適正使用の下では使用時に大きな負荷を受けるリスクが低いこと、また通常どおりの骨厚で骨導端子部分が側頭骨内に設置された場合は、インプラン部分に大きな曲げ強度などを受けることはないと考えられることから、インプラントの設置時にアバットメント・スクリューにかかるトルク力に耐えることができれば、使用環境下でかかる負荷に関する性能を担保できるため、最小折れトルク試験において ■ Ncm に耐えられることが示された。

サウンドプロセッサ Divino、BP100 に対する落下試験においては、■ m の高さから 10 回落下させた後に製品検査を実施して問題なく機能することが示された。湿度試験においては、汗や湿気に対する耐久性を評価する試験が実施され、Divino については従来品と同等以上の耐久性があることが示された。BP100 については、高温高湿度下において電気的機能性試験や外観試験等には適合したもの、電子回路基盤そのものの腐食抵抗性に関しては Divino よりも劣る結果となった。電子回路基盤は実際には筐体によってある程度密閉された状態で使用されることを踏まえ、総合的に問題ないと判断したものの、汗や保存等における防湿対策をより確実に実施する必要があることから、医師や装用者に対して添付文書やユーザーマニュアル等で防湿対策の必要性を十分に注意喚起している。

総合機構は、本品の機械的安全性に関する資料について審査した結果、追加提出された資料で評価できると考え、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

サウンドプロセッサ Divino、BP 100、及び電動式骨手術器械オスコラについて、品目仕様に設定された性能に関する各項目に関する試験結果が提出され、設定された仕様を満たしていることが示された。

総合機構は、Divino と BP100 の差分に関する資料が不十分であったため、差分の詳細説明、及び差分を踏まえた性能に関わる評価を行うよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、BP100 が Divino に対して、衝撃や湿気対策のための部品改良や軽量化が行われていること、基本的性能は同等であるもののハウリングの減少、信号処理による指向性マイクロホン、雑音減少の 3 機能が付加されていることが説明され、追加された 3 機能に関する性能評価試験の結果が提出された。ハウリング減少機能は、■ によってハウリングの識別と除去を行うものであり、試験結果より、低周波数領域では約 ■ dB、高周波数領域では約 ■ dB の利得増加が確認された。信号処理による指向性マイクロホン機能は、2 つの無指向性マイクロホンが集音した信号を、信号処理に ■ を応用することで、

■よりも■からの音を優先させる指向性マイクロホンモードとして使用するもので、■から音声、■から雑音がある場合に、より高いSN比を得ることが可能となる。試験結果より、無指向性マイクロホンモードと比較して、雑音が■～■dB減衰したことが確認された。雑音減少機能は、変調に基づく雑音処理が設計されており、各周波数帯の変調の程度を検出し、その周波数帯の変調の程度が低いときは雑音とみなし、スペクトルを差し引いて雑音の干渉を減少させるものである。試験結果より、雑音減少機能使用時に雑音が■～■dB減衰したことが示された。

総合機構は、本品の性能に関する資料について審査した結果、申請時に提出された資料に加えて追加提出された資料で評価できると考え、これらを了承した。

ヘ. リスク分析に関する資料

ISO 14971に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関などから安全対策上の対応が求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設に関する資料、無菌性保証水準を担保するための滅菌条件及び品質管理に関する資料が提出され、いずれも本品の仕様や品質を担保するために適切に実施されることを確認した。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

本臨床試験は、外耳道閉鎖症及び外耳・中耳疾患による伝音障害症例及び片側聾症例に対して、骨固定型補聴器 CB0601 (Cochlear Baha Divino) の安全性及び有効性を評価する目的で国内 9 施設にて 2007 年 4 月から 2009 年 3 月まで実施された。

外耳道閉鎖症、外耳・中耳疾患の伝音障害症例（18 歳以上）、及び片側聾症例（20 歳以上）の 2 種類のグループが選択された。また試験対象として 18 歳未満の小児や埋め込み部位の骨の厚みが 3 mm 未満の患者は除外された。

【評価項目】

主要評価項目として、本機器が適切に頭骨を振動させ、本機器が音波振動を頭蓋骨経由で内耳・中耳まで有効に伝達していることの確認のために自由音場閾値検査が、また日常生活の言語音に対する聴覚機能の改善効果の計測のために 50% 明瞭度が得られる音レベルの計測を行う語音了解閾値検査が設定された。自由音場閾値検査では、

被験者から 1 m 離した正面スピーカーから、震音を使って 500、1000、2000、4000 Hz の周波数を用いて裸耳での聽力閾値検査を測定した。片側聾症例の場合は健常側の聽力の影響を排除するために 40 dB 以上の減衰効果を持つヘッドホン型防音器具を装着して測定を行った。また語音了解閾値検査では、日本聴覚医学会の語音聽力検査用語表 57-S (67-S) 語表の数字語表を用いて、裸耳における静寂下と雑音下の条件下で実施された。伝音障害症例ならびに片側聾症例において、静寂下において、被験者から 1 m 離した正面スピーカーから語音（数字語表）を提示し検査を施行した。雑音下については、図 5 で示されるように被験者の正面スピーカーから語音（数字語表）を提示し、ノイズを 65 dB のレベルで非術耳側に提示し検査を施行した（図 5-A）。片側聾症例に対しては雑音下 A に加えて、正面スピーカーから語音を提示し、ノイズを術耳（予定）側に提示する実験条件（雑音下 B）、正面スピーカーからノイズを提示し、語音（数字語表）を非術耳側（雑音下 C）と術耳側（雑音下 D）とにそれぞれ提示する検査が実施された。

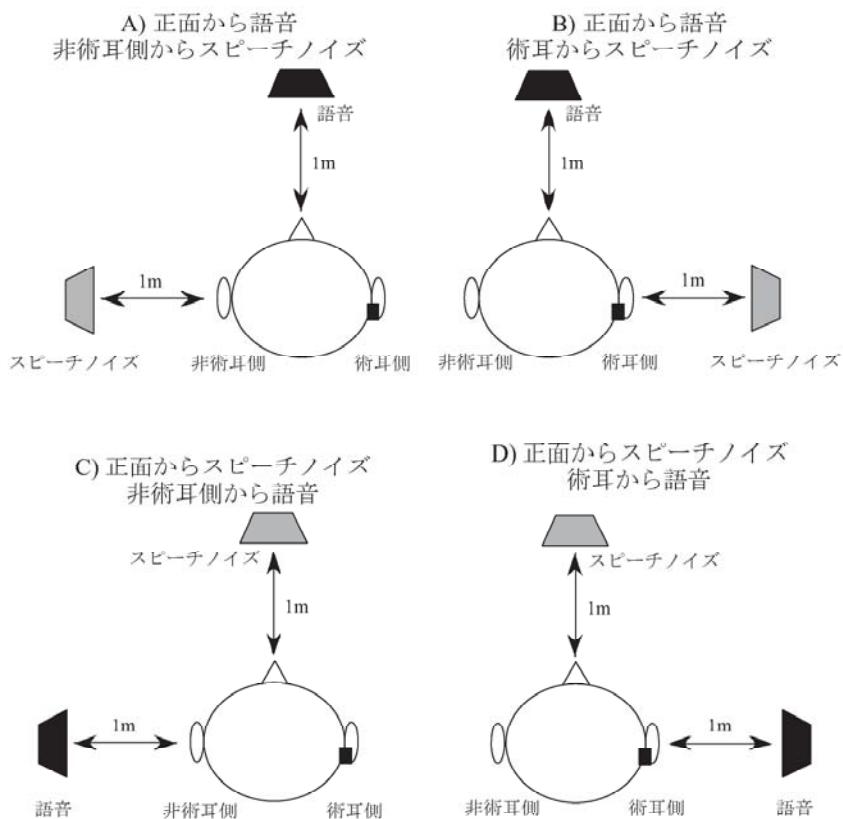


図5：語音了解閾値検査

副次評価項目においては、補聴器の有効性評価簡略化版による合計 24 個の日常の音の聞こえに関する評価項目に対し、それぞれ 7 段階の評定を行う調査票を用いた。24 の評価項目を「コミュニケーションの容易さ (EC)」、「毎日の生活での騒音下の語音理

解 (BN)」、「反響音 (RV)」、「日常の不快音に対する不快感 (AV)」の4種類のカテゴリーに分類し、それぞれ6項目の評価値の平均を求めた。さらに上記のEC、BN、RVの3種類18項目の評価値の平均を総合スコアとし、それぞれにおいて術前、術後の比較を行った。

【検査実施手順】

術前に裸耳条件下において自由音場閾値検査、語音了解閾値検査を行った。また術後12週に、骨結合の確認を行った上で、治験機器を装着して自由音場閾値検査を実施した。その12週後(術後24週)に聴力検査(自由音場閾値検査、語音了解閾値検査)、アンケート調査を実施した。また、安全性の確認として術後の皮膚反応の確認、有害事象及び不具合の確認を行った。

【臨床試験結果】

伝音障害症例33例、片側聾症例33例の計66例が臨床試験に登録され、術前に同意を撤回した1例を除く65例に対して手術が実施された。うち1例は手術の過程で治験機器が埋め込まれなかったため、伝音障害症例32例、片側聾症例32例が安全性解析対象とされた。伝音障害症例のうち2例は、手術後にインプラント脱落が生じたため、有効性解析対象からは除外された。

自由音場閾値検査では、全ての周波数で伝音障害症例、片側聾症例とともに術前と術後12週の間、また術前と術後24週の間に、閾値の有意な低下が認められ(表1、図6参照)、本治験機器が音波振動を頭蓋骨経由で内耳・中耳まで有効に伝達させていることが確認された。

表1：自由音場閾値検査

周波数	観察時期	伝音障害症例 (n = 30)			片側聾症例 (n = 32)		
		平均値	標準偏差	p 値	平均値	標準偏差	p 値
500 Hz	術前	65.5	14.2		57.6	12.6	
	術後12週	39.4	12.9	< 0.001	31.1	8.0	< 0.001
	術後24週	39.9	12.9	< 0.001	30.9	8.7	< 0.001
1000 Hz	術前	61.2	14.4		55.5	9.9	
	術後12週	30.2	9.6	< 0.001	24.1	7.2	< 0.001
	術後24週	28.5	10.1	< 0.001	23.6	6.4	< 0.001
2000 Hz	術前	60.2	15.0		59.4	10.4	
	術後12週	33.7	10.7	< 0.001	27.9	7.4	< 0.001
	術後24週	30.7	10.5	< 0.001	28.3	8.4	< 0.001

4000 Hz	術前	62.3	15.5		64.6	12.6	
	術後 12 週	38.8	16.9	< 0.001	32.6	11.0	< 0.001
	術後 24 週	36.7	19.7	< 0.001	33.9	9.7	< 0.001

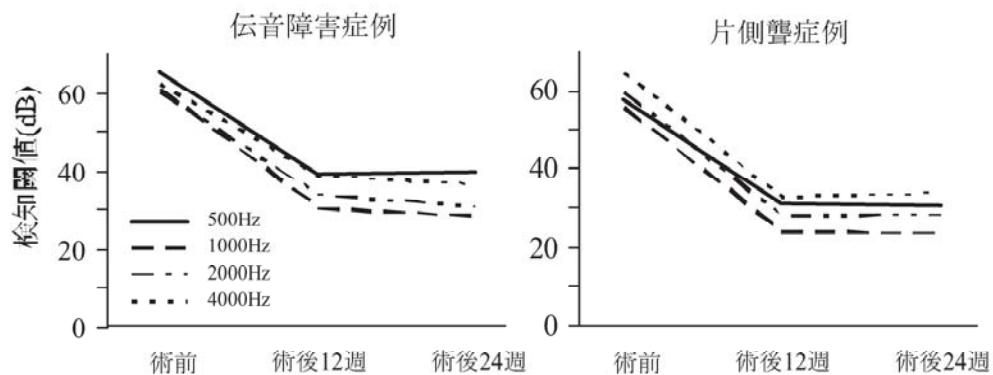


図6：自由音場閾値検査

語音了解閾値検査では、伝音障害症例において静寂環境下、雑音環境下において術前と術後 24 週の間に有意差が認められ、日常生活の言語音に対する聴覚機能の改善効果が確認された。片側聾症例では静寂環境下、いずれの雑音下 (A-D) においても術前と術後 24 週の間に語音了解閾値に有意な差は認められず（表 2、図 7 参照）、日常生活の言語音に対する聴覚機能の改善効果は確認されなかった。

表 2：語音了解閾値検査

	観察時期	伝音障害症例 (n = 30)			片側聾症例 (n = 32)		
		平均値	標準偏差	p 値	平均値	標準偏差	p 値
静寂下	術前	62.2	17.1		21.5	7.6	
	術後 24 週	34.1	10.3	< 0.001	20.9	6.7	0.630
雑音下 A	術前	69.1	12.1		60.1	11.0	
	術後 24 週	58.1	8.7	< 0.001	62.2	9.8	0.153
雑音下 B	術前				55.3	10.7	
	術後 24 週				56.3	10.9	0.363
雑音下 C	術前				54.1	9.6	
	術後 24 週				55.2	9.7	0.457
雑音下 D	術前				61.8	10.7	
	術後 24 週				59.8	10.8	0.101

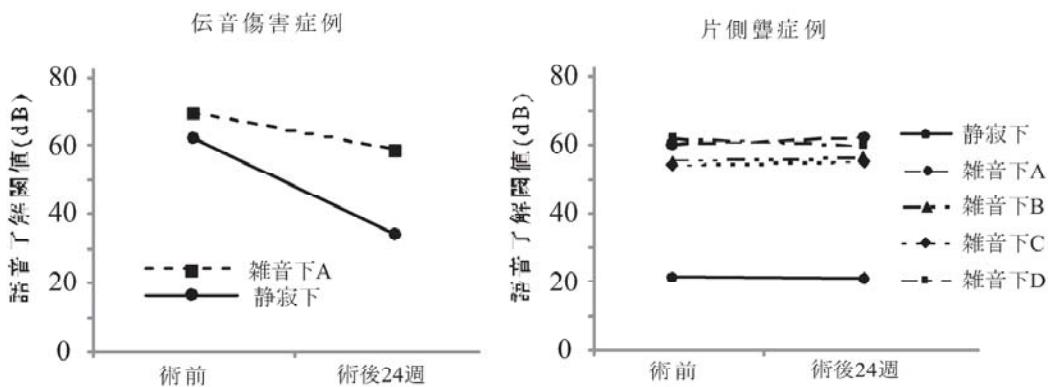


図7：語音了解閾値検査

副次評価項目について以下に述べる。伝音障害症例では、裸耳装用時との比較においてEC、BN、RV、総合スコアは術前と比べて有意 ($p < 0.001$) に改善し、AVは術前と比べて有意に不快感の上昇があり、日常生活の中の不快音を正しく不快と認識されたことが示された。片側聾症例では、AVについては有意差が認められず、その他の項目で術前と比べて有意 ($p < 0.001$) に改善していた。参考までに、術前に気導補聴器や従来型の骨導補聴器を使用していた患者に対して、副次評価項目の比較を試みたところ、術前の気導補聴器と治験機器装用後との比較においては EC、BN、RV、総合スコアで術前と比べて有意の改善 (EC、RV、総合スコア:それぞれ $p < 0.001$ 、BN: $p < 0.05$ 、 $n = 18$) が見られた。また従来型の骨導補聴器と治験機器装用後との比較では EC、BN、総合スコアで術前と比べて有意の改善 (EC: $p < 0.05$ 、BN、総合スコア $p < 0.05$ 、 $n = 11$) があった。

安全性の評価について

安全性の評価に関しては「有害事象の発現頻度」と「皮膚反応及び骨結合の解析」について考察が行われた。

1. 有害事象の発現頻度

有害事象は 23/64 症例 (35.9%)、37 件生じた。そのうち因果関係を否定できない有害事象は 13/64 症例 (20.3%)、16 件発現し、その内訳は表 3 の通りであった。16 件中、14 件は軽度であり、中等度の有害事象として偏頭痛 (1 件)、皮膚肥厚(1 件)が認められたが、いずれも投薬などの処置により症状は軽快した。

表3：項目別有害事象

	軽度	中等度	高度
感染症	2	0	0
神経系障害	4	1	0
血管障害	1	0	0
皮膚及び皮下組織障害	3	1	0
処置合併症	4	0	0
合計	14	2	0

2. 皮膚反応評価及び骨結合について

インプラントの皮膚反応については、0：炎症なし、1：わずかな発赤、2：発赤と湿潤、3：発赤と湿潤、及び肉芽生成、4：皮膚反応の結果、骨導端子（インプラント）の取り外しの5種類のクラスが定義された。術後からの時間と皮膚反応の関係は表4の通りであり、インプラントの皮膚反応では、臨床試験期間中にクラス4（皮膚反応の結果、骨導端子の取り外し）の評価は認められなかった。また骨結合については術後12週に1例のみ骨結合が不十分であったが、術後16週には十分な骨結合と判断された。当該症例以外は全て術後12週で十分な骨結合が確認された。

表4：術後の皮膚反応

		炎症なし (クラス0)	わずかな発赤 (クラス1)	発赤と湿潤 (クラス2)	発赤と湿潤、 及び肉芽形成 (クラス3)	皮膚反応の結 果、骨導端子 取り外し (クラス4)
治癒期間	14日後	49 (76.6%)	5 (7.8%)	10 (15.6%)	0 (0%)	0 (0%)
	28日後	49 (76.6%)	5 (7.8%)	6 (9.4%)	4 (6.3%)	0 (0%)
	8週後	49 (76.6%)	6 (9.4%)	4 (6.3%)	5 (7.8%)	0 (0%)
	12週後	52 (81.3%)	6 (9.4%)	4 (6.3%)	2 (3.1%)	0 (0%)
延長 治癒期間	16週後	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	20週後	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	24週後	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
装用後	24週後	57 (91.9%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0 (0%)

3. サウンドプロセッサの不具合

サウンドプロセッサの故障など、治験機器の不具合は8/64症例(12.5%)、8件発現した。そのうちトランスジーサの故障が3件、電子モジュールの故障が3件、取り付け困難が1件であり、いずれも部品の交換によって解決した。残る1件は電池の消耗であり、これも電池交換により解決した。これらの不具合は、取り付け困難の1件及びサウンドプロセッサの初期不良のため当初から作動しなかった1件を除き、装着

後 1 週間以上経過してから発生しており、原因の特定はできていないものの、サウンドプロセッサに許容以上の外力が加わったことや、サウンドプロセッサ内部に水分が浸入したことに起因すると推察された。このため、ユーザーマニュアルを充実させ、サウンドプロセッサの取扱いに十分な注意が必要である旨の注意事項を記載することとした。

4. 埋め込み手術中の複数の下穴設置について

本品は、インプラントを頭蓋骨に埋め込む手術を伴うため、総合機構における審査の過程において、手術中に発生した有害事象についても取りまとめを求めたところ、インプラント埋め込みの手術中に、硬膜露出・出血によって作業の継続が不能となり、結果的に複数の下穴を設置せざるを得なかった事例 9 件が追加で報告された。患者の頭蓋骨に複数の下穴を設置せざるを得なかった原因として出血（3 例）、硬膜露出（6 例）があり、術中の処置として、フィブリン糊、骨パテまたは骨膜での閉鎖、ホスミンや皮下組織弁を用いて止血した後、別の下穴の設置を行った。その結果、有害事象は 27/64 症例（42.2%）、46 件となった。

総合機構では以下の内容について申請者に回答を求めた。

(1) サウンドプロセッサ Divino と BP100 の差分の検証

本臨床試験で用いられたサウンドプロセッサは Divino であるが、後継機種である BP100 に対しても本臨床試験結果を外挿することが可能であることを説明すること。

(2) 片側聾症例への適応

片側聾症例では、音質に関わるアンケート調査において、有意な改善が認められたものの、主要評価項目である語音了解閾値検査においてはいずれの検査デザインにおいても有意な差は認められなかった。また、本品は骨伝導式補聴器であり、感音性障害である片側聾症例への効果が大きくなことが想定される。これらの結果及び片側聾症例における治療実態を踏まえて、本品の適応範囲について検討すること。

(3) 伝音障害症例の片側症例への適応

伝音障害症例において、本臨床試験においては「両側」と「片側」の症例を明確に分けずに解析が行われている。聴覚能力の改善程度は両側に障害がある場合と、片側のみに障害がある場合と異なることが想定される。これを踏まえて臨床試験の伝音障害の片側症例に対する適応に関して考察すること。

(4) 手術中に発生した有害事象

手術時に起こった有害事象として、インプラントの下穴の設置の際に、頭蓋骨を貫通して硬膜が露出し、その下穴をフィブリン、骨パテで埋める処置後に再度、下穴の設置を行った例が 6 例認められた。この有害事象に対して原因を考察の上、再発防止策を検討すること。また、再発防止策を施しても残存リスクがある場合には、それが許容範囲で

あることを考察すること。

(5) 長期的な有効性と安全性

本試験はインプラント埋め込み手術後 12 週後、及び 24 週後を主要評価の判定時期としているが、本治療を受けた患者の長期的な有効性及び安全性について、根拠資料を提出の上で再考察すること。

申請者より以下の回答が得られた。

(1) サウンドプロセッサ Divino と BP100 の差分の検証

BP100 は Divino と比較して、衝撃や湿気対策のための部品改良や軽量化が行われているものの、これらの改良については臨床上の有効性及び安全性に大きな影響はないと考える。また、周波数特性、60 dB SPL、90 dB SPL 設定時における周波数による出力特性、高調波ひずみ、等価入力雑音、音響入力 70 dB SPL と等価の電気入力、入力インピーダンスなど、基本的性能は同等である。BP100 に追加されたハウリングの減少、信号処理による指向性マイクロホン、雑音減少の 3 機能については、付加的な機能であり、非臨床試験において性能の確認がなされているため、臨床試験での評価は不要であり、Divino で行われた臨床試験成績は BP100 に外挿が可能と考える。

(2) 片側聾症例への適応

(a) 海外論文について：

片側聾症例に対する適応に関しては、海外の文献によって、語音に対する認知成績の向上が見られている¹⁻⁹⁾。

(b) 臨床試験における副次評価項目について：

片側聾に対する適応について、本邦における臨床試験では有意な有効性が認められなかったものの、副次評価項目である 24 種類の自覚的な聞こえの評価項目においては、有意な改善が見られている。

(c) 適応範囲の限定：

現在片側聾の治療方法としてはクロス型の気導補聴器があるが、この機器は健側の耳孔を塞ぐため装用感が悪い。本申請品は健側の耳孔を塞がず、また小型で審美性にも優れている。これらのことと鑑みてもベネフィットを享受できる患者は存在することから、適応範囲を片側聾でも以下のように限定する。

「片側聾（0.5、1、2、4 kHz の気導値の平均が 90 dB 以上）によるハンディキャップを自覚し、本骨固定型補聴器の有効性がテスト機器使用で予測され、良聴耳の平均気導閾値が 20 dB 以内（0.5、1、2、4 kHz の平均）のうち下記の具体的な症例。聴神経腫瘍手術後や突発性難聴、ウィルス性内耳炎、中耳炎合併症、先天性の片側聾、外傷などによる片側聾の患者で、耳に音が入らない恐怖や社会的制約が生じるなど、健側の聴力だけでは支障がある一定の環境下にある症例。ただし、本品の必要性及びメンテナンスの重要性を理解し、本人が同意した患者に限る。」

(3) 伝音障害症例の片側症例への適応

治験報告書の中の伝音障害症例では4名の片側の聴覚能力が50 dB以下の中軽度難聴であった。内訳は2名が正常(< 25 dB)、1名が34 dBの軽度、1名が48 dBの中軽度であった。これらの症例を伝音障害の片側症例(n=4)として解析を行った。静寂下、雑音下の語音了解閾値検査の結果の統計解析(対応のあるt検定)を行ったところ、いずれの条件においても有意な効果は認められなかった。このように4名のデータによって本機器の有効性を統計学的には示すことは困難であったが、本機器は元来伝音障害症例に対して開発が行われており、本機器装着側の聴覚機能の向上の可能性が見込まれることは両側の伝音障害がある患者の例からも十分に推測される。

(4) 手術中に発生した有害事象

臨床試験において、下穴の施術前にはCTによる頭蓋骨の厚み計測を行った上で、下穴(4 mm)以上の厚みの確保を指示していた。しかしCT画像と下穴設置の位置あわせが不十分であり、CT計測とは別部位の骨厚みが不十分な部位に下穴を設置することで、硬膜露出が発生した可能性が考えられる。臨床試験においてX線不透過マーカーを使用してCT画像との位置合わせを行った治験実施施設が9施設中3施設あり、それらの施設において、本有害事象は発生していなかった。このことから添付文書の警告欄に「設置部位と骨厚さの位置関係などより確実性を求めるために、事前に数箇所埋め込みたい場所にX線不透過マーカーを貼付して、CTスキャンを撮り、骨厚さを計測して一番安全な場所にインプラントを設置すること。」という文言を追加し、注意喚起を行うこととする。

(5) 長期的な有効性と安全性

本試験は、インプラント埋め込み施術後24週の有効性及び安全性の評価を行った。その後補完として施術後、最長30ヶ月後まで経過観察を実施したところ、重篤な不具合や予期しない不具合の発現はなく、本機器使用における30ヶ月後までの安全性を示唆するものと考える。また米国のMDR報告に基づいた2006年1月から2010年6月までのDivino及びBP100に関する有害事象の発生事例を確認した。対象装用者数■例のうち、インプラントの脱落が■件(0.30%)、インプラント摘出■件(0.04%)、インプラントの脱落・摘出以外の有害事象(肉芽形成、感染症など)■件(0.08%)であった。最も発生率が多かったインプラント脱落について、インプラントの埋め込みから脱落までの期間が判明していた■件について調査したところ、■件(73.8%)が術後1年以内に発生していることがわかった。これはインプラントの骨結合不良を示唆していると考える。よって添付文書の【使用上の注意】に骨結合の確認を喚起する文章を追加した。この文章の追加によって本機器の安全性の担保が可能であると考える。

総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、以下のように判断した。

(1) サウンドプロセッサ Divino と BP100 の差分の検証

操作性の向上を目的とした Divino から BP100 への主な改良点はハウリングの減少機能であり、基本性能である音波の骨振動への変換性能、ならびに使用方法に変更はなく、Divino 及び BP100 の基本的な性能、安全性については非臨床試験で確認されているため、臨床上の有効性及び安全性は同等になると考えられることから、Divino を用いて実施された本臨床試験結果を BP100 に外挿できるとの申請者の見解を妥当なものと判断した。

(2) 片側聾症例への適応

(a) 海外論文について：

海外文献によって語音に対する認知成績の向上が確認されている。これは語音了解閾値検査において、患側から語音、健側からノイズを提示する 1 条件（90°-270°デザイン）のみにおいて有意な有効性が示すことができているとするものである⁹⁾。語音源とノイズ源の配置を取り得る語音了解閾値検査の実験条件の中で、本条件は本品に対して最も有利に働く条件であり、この条件をもって一般的日常生活を反映していると仮定することは困難である。しかもこの条件における裸耳と本品装着時の閾値の差は 5 dB であり、自由音場閾値検査における差（約 25 dB）と比較しても小さいと言わざるを得ない。本邦における語音の聞き取り能力の計測のために、臨床試験において、申請者は語音了解閾値検査において「90°-270°デザイン」は採用せず、日常において起こりうる場面に近い図 5 (A-D) の実験デザインを採用した。その結果、そのいずれにおいても有効性が認められなかった。これらの結果は語音了解に関しては健側の聴覚機能が患側の補償を既に相当程度行っており、本品の装着による有意な補償効果があるとは言えないことを意味する。

(b) 臨床試験における副次評価項目について：

最後に本臨床試験で行った 24 種類の聞こえに関する評価項目においては本品の使用方法から盲験化が難しく、プラセボ効果による成績向上の可能性を否定できない。

(c) 適応範囲の限定：

現在片側聾の治療方法としてはクロス型の気導補聴器があるが、片側の聴覚障害に対して「患側の聴覚機能の改善のために気導補聴器などの非侵襲の医療機器も通常は処方しない」ことが実際の本邦における医療実態である。

以上、臨床試験結果において有意な改善が見られず、日常生活一般において言語聞き取り能力の改善を補佐するデータがないこと、及び日本の医療実態を踏まえ、本品の片側聾に対する適応を認めることは困難であると判断した。

(3) 伝音障害症例の片側症例への適応

臨床試験によって伝音障害症例の片側症例に対する適応の有効性は確認されていない。本品の作用機序から一定の有効性がある、という申請者からの説明だけでは伝音障害症例の片側症例に関して定量的な有効性の評価は困難である。本邦では片側の聴覚障害に対して「患側の聴覚機能の改善のために気導補聴器などの非侵襲の医療機器も通常は処方しない」という現実は海外での医療実態とは異なると考える。本邦における現状を鑑

み、インプラント埋植によるリスクが多少なりとも伴うことを踏まえると、伝音障害症例の片側症例については、現時点での臨床上の有用性が十分に示されておらず、起こり得るリスクが許容できる範囲ではないと判断した。

(4) 手術中に発生した有害事象

申請者からの説明を了承した。

(5) 長期的な有効性と安全性

長期成績について、現時点での特段の問題は報告されておらず、また米国の使用実績によってもある程度の安全性は想定される。しかしながら評価資料としては十分に確認されていないことから、市販後使用成績調査において全例を登録の上、本品を継続して使用しているものについて、一定期間の長期的安全性及び有効性に関する調査を行い、長期成績データを収集する必要があると考える。

また、患者の対象年齢について、伝音障害症例は臨床試験では「18歳以上」の年齢制限を設けていたが、両側性外耳道閉鎖症については、現状では既存治療に乏しく、従来の骨導式補聴器では頭部への常時圧迫による患者負担が大きいことから、治療の選択肢を広げる必要があること、また実際に患者自身がインプラントの適切なメンテナンスを行う必要があることを考慮し、本人のアセント（本品の必要性及びリスク、並びにメンテナンスの重要性を理解し同意）及び保護者の同意が得られた概ね15歳以上の患者については、その臨床の必要性を考慮して使用を可とすることとした。

4. 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等

【適合性書面調査結果に対する機構の判断】

薬事法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、その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと総合機構は判断した。

【QMSに関わる書面及び実地適合性調査結果に対する機構の判断】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、外耳道閉鎖症及び外耳・中耳疾患による伝音障害症例に対してインプラントを埋め込み、そこにサウンドプロセッサを接続し振動を骨に直接伝える埋込み型骨導補聴器である。

本品の審査における論点は（1）臨床試験により確認された有効性の臨床上の意義、及びその適応範囲の妥当性、及び（2）本品を用いた治療による長期的な有効性及び安全性について、であった。以上の論点を含め、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以

下の通りである。

提出された臨床試験において、伝音障害症例に関しては主要評価項目である自由音場閾値検査、語音了解閾値検査において聴覚機能の有意な改善がみられた。しかし片側聾症例に関しては副次項目であるユーザーに対する聞こえに関する評価項目調査において、評価が有意に上昇したもの、健側の耳で聴覚機能の補償作用があることから、主要評価項目においては有意な改善効果があるとは言えなかった。また伝音障害症例の片側例に対する本機器の適応に関しては、現状で統計検定に耐えうる十分なデータが得られていなかった。この結果、ならびに本邦では片側の聴覚障害に関しては伝音性、感音性にかかわらず処置を施さない本邦の医療実態、またインプラント埋植によるリスクが伴うことを踏まえ、総合機構ではその適応範囲を既存治療では改善が見込めない両側の聴覚障害症例に限定することとした。また、手術時の安全性に関しては X 線不透過マーカーの設置の添付文書への注意喚起の追加、また臨床試験時におけるサウンドプロセッサの故障率が高かったことから、ユーザーへのマニュアルを充実させることを求めた。

また本臨床試験は手術後 24 週で有効性及び安全性を評価するものであるが、その後のフォローアップデータにより最長 30 ヶ月の本品の安全性を示すデータが参考資料として追加提出され、これらのデータにより、30 ヶ月までの安全性が示唆されている。また、文献・海外における使用実績から長期の安全性が期待されると考えられるものの、評価資料として十分に確認されてはいないことから、使用成績調査において効果の持続及び反復使用に対する有効性及び安全性を治験症例に対して継続してフォローアップを行うとともに、承認後に本品を使用する症例については少なくとも 2 年まで確認することが妥当であると考え、後述する承認条件を課すことにより、長期成績データを収集することが必要であると判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、提出された申請書の「使用目的、効能又は効果」欄の使用目的を以下に示すように変更の上、次の承認条件を付与した上で、本品を承認して差し支えないと判断した。

【使用目的】

本品は、振動を骨に直接伝える骨固定型の骨導補聴器であり、環境音、語音の聞き取り能力の改善のため、既存治療では改善が見込めない両側の聴覚障害症例であり、少なくとも一側の骨導閾値が正常ないしは軽度障害である症例(外耳道閉鎖症および外耳・中耳疾患)に対して使用する。

【承認条件】

再審査期間中は、一定症例数に達するまで本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行い、長期的な有効性及び安全性について経年解析結果を報告すること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適當と考える。
また、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と考える。

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。

参考文献：

1. Lin LM, Bowdirch S, Anderson MJ, May B, Cox KM, Niparko JK, Amplification in the rehabilitation of unilateral deafness : Speech in noise and directional hearing effects with bone-anchored hearing and contralateral routing signal amplification .Otol Neurotol 2006 ; 27 (2) : 172-182
2. Anderson HT, Schreder SA, Bonding P, Unilateral deafness after acoustic neuronal surgery ; Subjective hearing handicap and the effect of the bone-anchored hearing aid. Otol neurotol 2006 ; 27(6) : 809-814
3. Bosman AJ, Hol MK, Snik AF, Mylanus EA, Cremers CW, Bone-Anchored hearing aid in unilateral inner ear deafness. Acta Otolaryngol 2003 ; 132(2) 58-260
4. Niparko JK, Cox KM, Iusrig LR, Comparison of the bone anchored hearing aids implantable hearing device with contralateral routing of offside signal amplification in the rehabilitation of unilateral deafness. Otol Neurotol 2003 ; 24 (1) : 73-78
5. Wasen JJ, Spitzer JB, Ghosaini SN, et.al. Transcranial contralateral cochlear stimulation in unilateral deafness Otolaryngology Head Neck surg. 2003 ; 129(3) : 248-254
6. Hol KS, Bosman AJ, Snik AF, Mylanus EA, Cremers CW. Bone-anchored hearing aids in unilateral inner ear deafness: a study of 20 patients. Audiol Neurotol 2004; 9(5):274-281
7. Hol KS,, Bosman AJ, Snik AF, Mylanus EA, Cremers CW. Bone-anchored hearing aids in unilateral inner ear deafness: An evaluation of audiometric and patient outcome measurements, Otol Neurotol 2005; 26(5):999-1006
8. Linstrom CJ, Silverman CVA, Yu GP. Efficacy of the bone-anchored hearing aid for single-sided deafness. Laryngoscope 2009; 119(4) 713-720
9. Yoen HW, Bodmer D, Smilsky K, Nedzelski JM, Chen JM. Management of single sided deafness with the bone-anchored hearing aid. Otolaryngol Head Neck Surgery 2009; 141(1) 16-23