

平成 25 年 8 月 28 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] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 人工内耳
[販 売 名] メドエル人工内耳 EAS
[申 請 者] MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH
[申 請 日] 平成 25 年 1 月 18 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 8 月 28 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。

なお、本品の使用については関連学会との連携が必要であると判断されたことから、承認条件にその旨を明記することとされた。

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

高音急墜型感音難聴の病態や治療等に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、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

平成 25 年 8 月 2 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] : 医療用品 (04) 整形用品
- [一 般 的 名 称] : 人工内耳
- [販 売 名] : メドエル人工内耳 EAS
- [申 請 者] : MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH
- [申 請 年 月 日] : 平成 25 年 1 月 18 日
- [特 記 事 項] : 優先審査品目
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 2 日

[類 別]: 医療用品 (04) 整形用品

[一般的名称]: 人工内耳

[販 売 名]: メドエル人工内耳 EAS

[申 請 者]: MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH

[申 請 年 月 日]: 平成 25 年 1 月 18 日

審査結果

「メドエル人工内耳 EAS」(以下、「本品」という。)は、補聴器では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し、高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。オーディオプロセッサ(音声信号処理装置)とインプラント(電極及び刺激器)からなり、オーディオプロセッサに内蔵されたマイクロフォンで受信した音信号のうち、高音域は既存の人工内耳と同様に電極から電気刺激により音を知覚させ、低音域は音声として増幅し、外耳道から音響刺激で知覚させる。

非臨床試験の評価資料として、物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性試験、機械的安全性試験、性能を裏付ける試験の成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験の評価資料として、欧州で行われた多施設共同非対照オープン試験成績が添付資料として、また現在本邦で実施されている高度医療における評価資料と、国内外の文献が参考資料として提出された。臨床試験においては、主要評価項目として音場語音明瞭度検査の経時的評価が、副次評価項目として低音域の残存聴力の経時的変化、主観的有用性の経時的変化等が設定され、術前及び術後で有意な改善が認められ、残存聴力を温存しつつ聴取能が改善されることが示された。安全性については特段問題は認められなかった。また、参考資料として提出された高度医療においても日本語話者に対する有効性及び安全性が示され、国内外の文献においても良好な成績が得られ、有用であることが確認された。

これらの試験結果等について、専門協議の議論を踏まえ総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性が示されたと判断した。

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

補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

承認条件

高音急墜型感音難聴の病態や治療等に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 25 年 8 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 医療用品 (04) 整形用品

[一 般 的 名 称] : 人工内耳

[販 売 名] : メドエル人工内耳 EAS

[申 請 者] : MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH

[申 請 年 月 日] : 平成 25 年 1 月 18 日 (製造販売承認申請)

[申請時の使用目的] : 補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

[特 記 事 項] : 優先審査品目

2. 審議品目の概要

「メドエル人工内耳 EAS」(以下、「本品」という。)は、補聴器では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し、高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。本品は、オーディオプロセッサ(音声信号処理装置) DUET2 (以下、「DUET2」という。)、及びインプラント(電極及び刺激器) CONCERTO FLEX24 (以下、「CONCERTO FLEX24」という。)から構成される。DUET2 は既承認品「メドエルオーディオプロセッサ OPUS (22100BZI00010000)」(以下、「OPUS」という。)の音声信号処理装置に音響刺激機能が追加されたものであり(図 1)、CONCERTO FLEX24 は既承認品「メドエル人工内耳 CONCERTO (22400BZI00016000)」(以下、「CONCERTO」という。)と同一である(図 2)。



図 1 DUET2



図 2 CONCERTO FLEX24

DUET2 に内蔵されたマイクロフォンで受信した音信号を、周波数帯域に応じて電気刺激回路と音響刺激回路に分離し、高音域は既承認品の人工内耳と同様に CONCERTO FLEX24 の電極から聴神経への電気刺激により音を知覚させ、低音域は音声として増幅し、イヤモールドを介して外耳道から音響刺激で知覚させる（図 3）。増幅レベル、周波数応答形状、圧縮ニーポイント、及び音量の調整によって、患者の聴力に応じたフィッティングが可能である。

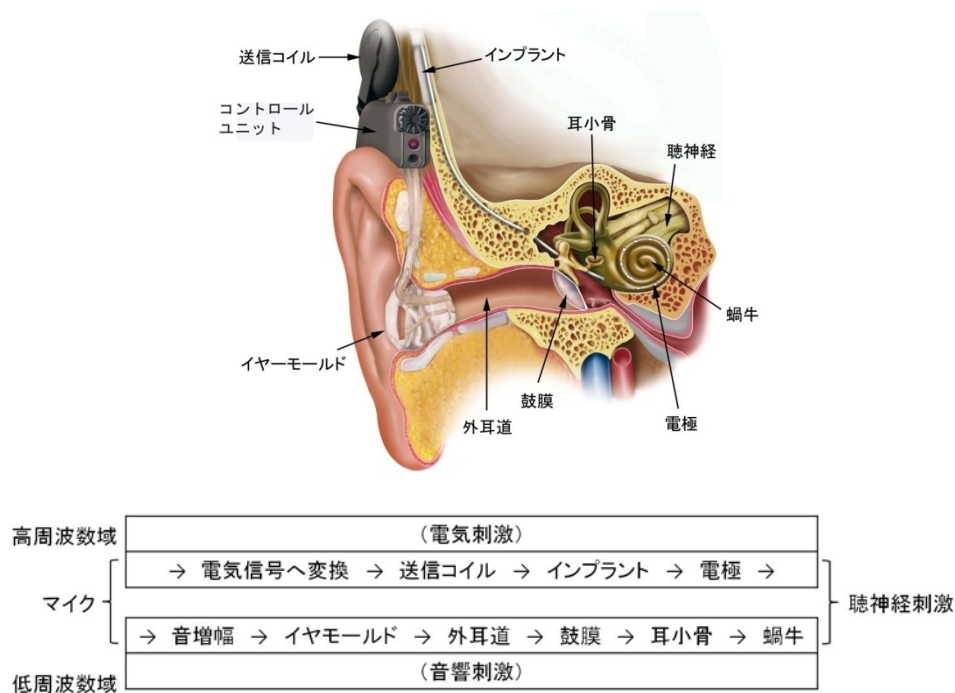


図 3 本品の基本原理

3. 提出された資料の概略並びに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】

難聴は、その程度により軽度難聴(平均聴力が 40dBHL 以下)、中等度難聴(同 40~69dBHL)、高度難聴(同 70~89dBHL)、重度難聴(同 90dBHL 以上)に分けられる。中でも、低音域は軽~中等度であり高音域は高~重度の難聴は、高音急墜型難聴と呼ばれている。厚生労働省の発表によれば本邦の聴覚障害者数は約 37 万人とされ、人工内耳植え込み手術件数は年間約 700 症例、また高音急墜型難聴患者数は約 2%¹⁾と言われている。軽~高度難聴患者の場合には補聴器が適応となり、補聴器の装用効果が認められない重度難聴の場合には人工内耳が適応される。本邦で承認されている人工内耳の適応は 90dBHL 以上の重度難聴患者に限られており、低音域に残存聴力を有する高音急墜型難聴患者への適応は認められていない。そこで、高音急墜型難聴患者を対象として、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。しかしながら、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、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ていない。したがって、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り、高音急墜型難聴の患者への有効な治療法はないのが現状である。

そこで、メドエル社は聴力の損失が著しい高周波数帯には通常の人工内耳と同様に直接聴覚神経を電気刺激し、聴力が残っている低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ことで、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機器(以下、「EAS(Electric Acoustic Stimulation)」という。)の開発を行った。初期の EAS は、オーディオプロセッサには電気刺激機能として既存の製品を、音響刺激機能として補聴器を用い、インプラントについても既存の製品であるセラミック製の COMBI40+ (以下、「COMBI40+」という。)が用いられた。電極は従来のスタンダード電極と比較して活性電極そのものの長さは同じであるものの電極挿入部分が短い M 電極であった。その後、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 FLEX24 電極が開発された((以下、「FLEX24 電極」という。))。FLEX24 電極では、電極アレイを短くし、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されており、残存聴力を温存することが重要な EAS では従来の電極より適している。その後、FLEX24 電極を用いて既存の製品に比べより詳細に音信号を捉えた PULSAR FLEX24 が(以下、「PULSAR FLEX24」という。)、次に刺激器を小さくしてより低侵襲にし、筐体をチタン製にすることで衝撃に対する抵抗を高めた SONATA FLEX24 (以下、「SONATA FLEX24」という。)が開発され、さらに刺激器

の筐体の厚さを薄くすることでより低侵襲にした本品 CONCERTO FLEX24 が開発された。オーディオプロセッサについては、初期の EAS の有用性が認められた後、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、その後、デザインに丸みを持たせることで生体に固定しやすくし、部品点数を減らすことでコンパクト化するとともに、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した本品 DUET2 が開発された。

本申請にあたっては、社団法人日本耳鼻咽喉科学会より「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（厚生労働省開催）に要望書が提出され、平成 25 年 2 月 13 日付で優先審査対象品目に選定されている。

【外国における使用状況】

平成 24 年 12 月 27 日時点における本品の海外における承認・許可及び使用状況を以下に示す（表 1 及び 2）。

表 1 諸外国における使用状況（DUET2）

（平成 24 年 12 月 27 日時点）

地域	販売名	承認年月日	販売数
EU	DUET 2 AP	2011 年 11 月 30 日	
米国	未承認		
カナダ	DUET 2 Hearing System	2009 年 9 月 22 日	
オーストラリア	DUET 2	2009 年 8 月 17 日	
香港	CE マークを受け入れ		
韓国	DUET 2	2012 年 10 月 12 日	
インド	DUET 2	2012 年 4 月 13 日	
合計			

表 2 諸外国における使用状況（CONCERTO FLEX24）

（平成 24 年 12 月 27 日時点）

地域	販売名	承認年月日	販売数
EU	Mi1000 Concerto	2011 年 8 月 29 日	
米国	CONCERT	2012 年 2 月 21 日	
オーストラリア	Mi1000 Concerto	2011 年 5 月 19 日	
韓国	Mi1000 Concerto	2012 年 10 月 12 日	
合計			

【不具合発生状況】

(1) DUET2

2013 年 7 月 2 日時点までに不具合報告はない。

(2) CONCERTO FLEX24

2013 年 7 月 2 日時点における不具合発生状況を表 3 に示す。

表 3 CONCERTO FLEX24 の不具合の発生状況（本品の植え込み個数は 1 個）

不具合		件数	頻度 (%)
手術関連	電極の誤設置		0.20
技術的故障	電気回路の故障、気密性の低下、 活性電極の故障		0.20
その他	不十分な音知覚		0.20
合計			0.59

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、以下に示す資料が提出された。DUET2 については、特性、性能又は機能に関する仕様として、電気刺激機能（セルフチェック、自動ゲイン制御（AGC）、音声処理可能な周波数帯域、搬送周波数、音声入力）が、補聴器規格である IEC60118 に基づく音響刺激機能（周波数帯域幅、最大ゲイン、90dB 最大出力音圧レベル、等価入力雑音レベル、圧縮比等）が設定され、安全性に関する仕様として、電気的安全性（IEC60601-1）及び電磁両立性（EN60601-1-2、IEC60601-1-2、EN301 489-3）、生物学的安全性（ISO10993-1）、機械的安全性（振動試験、落下試験）が設定された。DUET2 が音響刺激機能を除いては OPUS と同一であることから、音響刺激部分は補聴器規格をもとに、その他は OPUS と同一に設定されている。また、CONCERTO FLEX24 については、CONCERTO と全て同一に設定され、特性・性能又は機能に関する仕様として、刺激パラメータ（パルス幅、刺激電流、データ転送、共振周波数、最大刺激レート等）、磁力強度、磁場耐性（MRI による高周波加熱の計測、MRI 検査後の電気的機能への影響、MRI 装置におけるインプラントの力学的安定性）、テレメトリ、EAP テレメトリが設定され、安全性に関する仕様として、電気安全性（IEC60601-1 又は JIS T0601-1）、電磁両立性（EN60601-1-2）、生物学的安全性（ISO10993-3、ISO10993-5 等）、無菌性保証、電極リードの引っ張り試験、電極絶縁試験、振動試験、刺激器衝撃試験等が設定された。

総合機構は、以上の仕様に関する資料について、設定項目及び規格について特段の問題はないと判断した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

DUET2 は OPUS に音響刺激機能を追加した製品であり、OPUS と同様に有効期間に制限はなく安定性及び耐久性は担保されていると考えられるため、試験は省略された。CONCERTO FLEX24 についても、CONCERTO と同一であることから安定性及び耐久性は既に担保されているとして安定性及び耐久性に関する試験は省略され、CONCERTO と同様に滅菌有効期間 2 年と設定された。

総合機構は、以上の内容について了承した。

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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下、「基本要件」という。）、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、本品に関する基本要件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

CONCERTO FLEX24 については、CONCERTO と同一であることから、安全性を裏付ける試験、性能を裏付ける試験に関する資料は省略された。以下、DUET2 について述べる。

【安全性を裏付ける試験】

a. 物理的、化学的特性

保管状態及び作動状態における、温度 [REDACTED] の環境下での耐性を検証した耐候試験（音響特性、トリマー機能、音声入力機能、電気刺激機能等）の結果が提出され、全ての試験項目において規格に適合する結果が示された。

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

b. 電気的安全性及び電磁両立性

IEC60601-1 に基づく電気的安全性試験、IEC60601-1-2 及び EN301 489-3 に基づく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。

総合機構は、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。

c. 生物学的安全性

DUET2 と OPUS の差分は音響刺激機能を有することであり、DUET2 には AU イヤフックが追加されている点が異なる。イヤフックに使用されている [REDACTED]

■は、眼鏡のフレーム、ゴーグル等、本品と類似の箇所に広く使用されており、生体適合性は既知であるとして生物学的安全性に関する試験は省略された。

総合機構は、これを了承した。

d. 機械的安全性

EN45502-1 に準じて振動試験及び落下試験（音響特性、トリマー機能、音声入力機能、電気刺激機能等）の結果が提出され、全ての試験項目において規格に適合する結果が示された。

総合機構は、機械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。

【性能を裏付ける試験】

電気刺激機能試験は OPUS と同一であることから試験は省略された。音響刺激機能について、ANSI S3.22 及び IEC60118 に準じて音響刺激機能に関する性能試験（周波数応答、各周波数に対する最大ゲイン、90dB 最大出力音圧レベル、高調波歪、等価入力雑音レベル）の結果が提出され、全ての試験項目において規格に適合する結果が示された。

総合機構は、電気刺激と音響刺激間で発生するタイムラグの評価の必要性和、臨床使用時の影響について申請者に見解を求めたところ、以下の回答を得た。

■音響刺激と電気刺激間でタイムラグが発生するものの、音波の伝搬距離が短く、各刺激間でそれが大きな差になるとは考えにくい。また、音響刺激機能と電気刺激機能の両方が動作することの影響（便益）は、脳で音を知覚する段階で起こるものであり、これらの同時評価は非臨床試験で確認することは難しく、臨床試験でその有用性の評価を行った。

国内の高度医療の総括報告書²⁾によれば、「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」とされている。当該報告書では、この現象について「当初は音響刺激と電気刺激のわずかな時間差を感知していたものが、装用後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聞こえるものと考えられている」と考察している。人間の脳の可塑性によってタイムラグが取り消されることに加え、提出した臨床試験成績においても経時的に有意な主観的便益があることが示されていることから、臨床上は問題にならないと考える。

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、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について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添付され

た。

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、残留エチレンオキサイドガス濃度、及び品質管理に関する資料が提出された。

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

臨床成績に関する資料として、欧州で行われた多施設共同非対照オープン試験成績が添付資料として提出された。また、参考資料として、現在本邦で実施されている高度医療における評価資料、EAS に関する文献が提出された。

【EU 臨床試験】

本臨床試験は、本品の前世代品の人工内耳である PULSAR FLEX24 を植え込んだ被験者における EAS 植え込み手術および EAS 刺激による有効性及び安全性を評価する目的で、ドイツ 2 施設、ベルギー 1 施設で 2005 年 10 月から 2010 年 1 月まで実施された。

主な患者選択基準は、EAS 植え込み手術実施時点で 14 歳以上、難聴の発症は 6 歳以降、両耳ともに人工内耳装用経験がなく、低音域に残存聴力を有し、良聴耳に関する基準が 125Hz、250Hz、500Hz で聴力レベル 65dBHL 以下、750Hz で同 70dBHL 以下、1000Hz で 50dBHL 以上、2000~8000Hz で 70dBHL 以上、両耳最適補聴条件で静寂下での音場語音明瞭度検査（単音節）成績が 65dB SPL で 50% 以下、術前 X 線診断で蝸牛が明確に認められる、とされ、進行性難聴、耳硬化症、自己免疫疾患、蝸牛形成不全、髄膜炎等は除外された。手術時のインプラント植え込み時の手技は蝸牛開窓術が用いられた。なお、検査実施手順については、手術前 2 か月以内に術前評価を、術後 3 か月で EAS 初フィッティング評価を行い、その後 3 か月、6 か月、12 か月で評価を行った。

臨床試験計画書では明記されていない項目等もあるため、以下、総括報告書をもとに記載する。

〈評価項目〉

主要評価項目は、術前（裸耳、補聴器装用）と術後 3 か月の EAS 初フィッティング、その後 3 か月、6 か月、12 か月（EAS 装用）における、音場語音明瞭度検査（①静寂下、単音節、②静寂下、文章、③雑音下、文章）の装用成績の比較評価とされた。副次評価項目は、(1) 各聴取条件下（音響刺激機能のみを使用した場合（以下、「音響刺激」という。）、全周波数域における電気刺激機能のみを使用した場合（以下、「電気刺激（全周波数）」という。）、EAS 周波数域における電気刺激機能のみ使用した場合（以下、「電気刺激（EAS 周

波数)」という。)、音響刺激と電気刺激の両方の機能を使用した場合(以下、「EAS 刺激」という。))における音場語音明瞭度検査(①静寂下、単音節、②静寂下、文章、③雑音下、文章)について、初フィッティング、3 か月、6 か月、12 か月の経時的変化の解析による群内及び群間の比較評価、(2) 低音域(125Hz、250Hz、500Hz)における純音聴力検査(気導)の測定による残存聴力の経時的変化の評価、(3) アンケート調査(APHAB; Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit)による主観的有用性の経時的変化の評価とされた。

〈臨床試験結果〉

登録症例 26 例のうち、7 例は治験に必要な費用が保険で支払われないことを理由に治験機器が植え込まれず、また 1 例は手術実施後に被験者の意思により治験が中止されたため、18 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目である音場語音明瞭度検査(①静寂下、単音節、②静寂下、文章、③雑音下、文章)の各結果をそれぞれ図 4~6 に示す。

①静寂下、単音節については、術前評価(補聴器なし)と初フィッティングの間($p<0.001$)、及び術前評価(補聴器装用)と初フィッティングの間($p=0.018$)で有意な改善が認められた。術前評価(補聴器装用)と EAS 装用時 6 か月評価の間($p<0.001$)、初フィッティングと EAS 装用時 3 か月評価の間($p=0.049$)、及び EAS 装用時 3 か月評価と EAS 装用時 6 か月評価の間($p=0.004$)においても同様に有意な結果が認められた。EAS 装用時 6 か月評価と EAS 装用時 12 か月評価の間には有意な差は認められなかった($p=0.669$)。

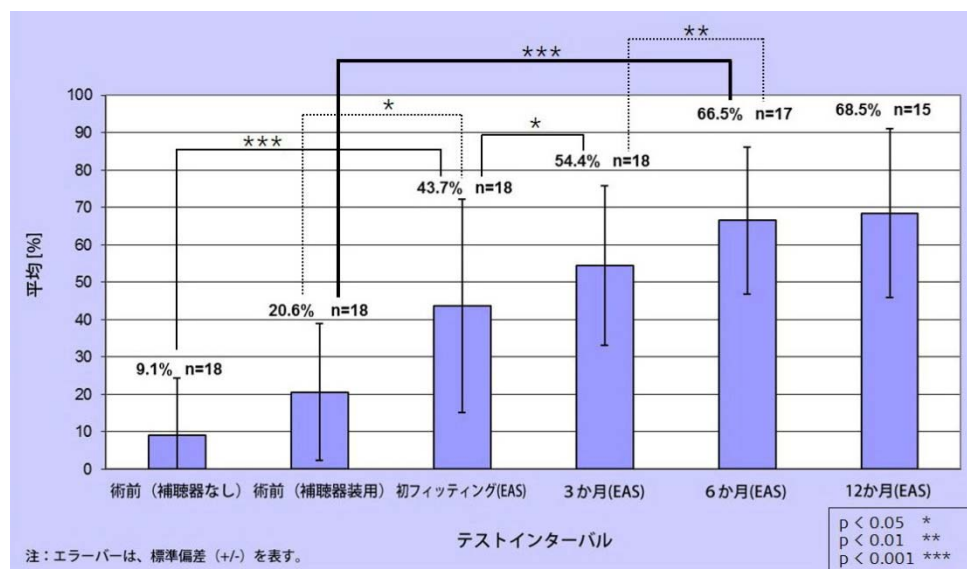


図 4 音場明瞭度検査結果(静寂下、単音節)

②静寂下、文章については、術前評価(補聴器装用)と初フィッティングの間($p=0.023$)、術前評価(補聴器装用)と EAS 装用時 6 か月評価の間($p<0.001$)、及び初フィッティングと EAS 装用時 3 か月評価の間($p=0.001$)で有意な改善が認められた。EAS 装用時 3 か月評

価と EAS 装用時 6 か月評価の間 ($p=0.141$) 及び EAS 装用時 6 か月評価と EAS 装用時 12 か月評価の間 ($p=0.931$) には有意な改善は確認されなかった。

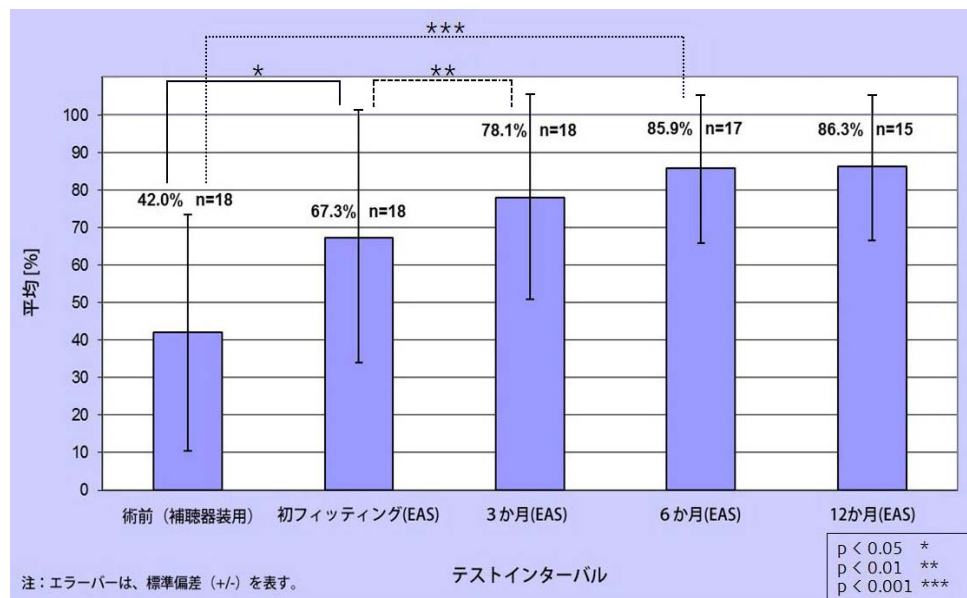


図 5 音場明瞭度検査結果 (静寂下、文章)

③雑音下、文章については、術前評価 (補聴器装用) と初フィッティングの間 ($p=0.009$) に有意な改善が認められた。術前評価 (補聴器装用) と EAS 装用時 6 か月評価の間 ($p<0.001$)、初フィッティングと EAS 装用時 3 か月評価の間 ($p=0.026$) においても、同様に有意な結果が認められた。EAS 装用時 3 か月評価と EAS 装用時 6 か月評価の間 ($p=0.181$)、及び EAS 装用時 6 か月評価と EAS 装用時 12 か月評価の間 ($p=0.364$) には有意な改善は確認されなかった。

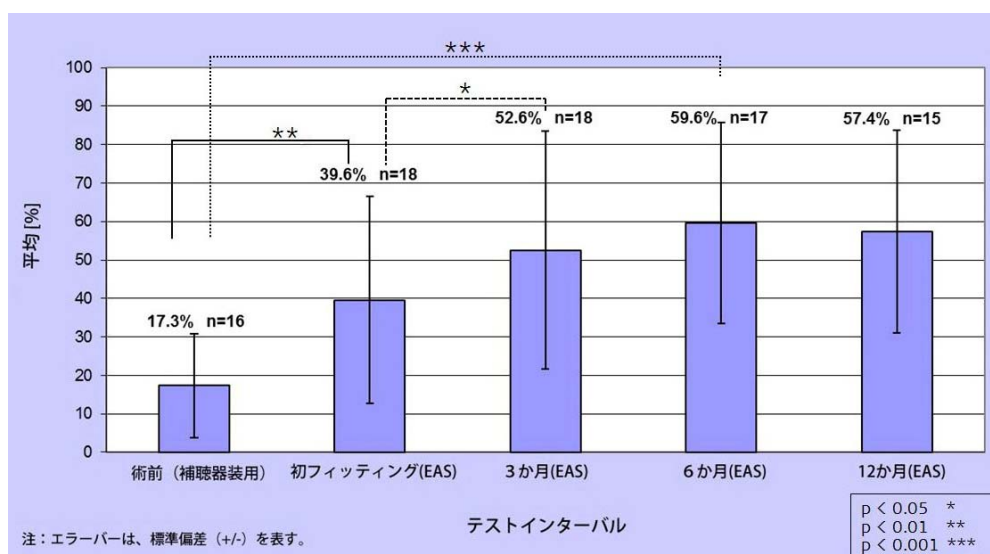


図 6 音場明瞭度検査結果 (雑音下、文章)

副次評価項目について以下に述べる。

(1) 各聴取条件下における音場語音明瞭度検査結果の経時的変化をそれぞれ図 7~9 に、また、各聴取条件における試験インターバル間の比較評価の結果を表 7~9 に、各試験インターバルにおける聴取条件間の比較評価の結果を図 7~9 に併記して示す。

① 静寂下、単音節

音響刺激のみの条件では、術前評価（補聴器装用）と初フィッティング評価（音響刺激）の間で成績が低下しており（ $p=0.047$ ）、後述の②静寂下、文章、③雑音下、文章においても同様の傾向が認められる。これは、後述の副次評価項目（2）で示されるように、術後は術前と比較して聴力の低下がみられ、きこえは時間の経過とともに改善していくため、初フィッティングの時点では最適な結果を得ることができないことに起因している。電気刺激（全周波数）のみの条件では、術前評価（補聴器なし）と初フィッティング評価の間（ $p=0.001$ ）、術前評価（補聴器装用）と初フィッティング評価の間（ $p=0.069$ ）、初フィッティング評価と 3 か月評価の間（ $p=0.032$ ）で有意差及び改善傾向が認められた。電気刺激（EAS 周波数）のみの条件では、術前評価（補聴器なし）と初フィッティング評価の間（ $p=0.001$ ）、術前評価（補聴器装用）と初フィッティング評価の間（ $p=0.036$ ）、及び初フィッティング評価と 3 か月評価の間（ $p=0.007$ ）、6 か月評価と 12 か月評価の間（ $p=0.012$ ）で有意差が認められた。また、EAS 刺激条件では、術前評価（補聴器なし）と初フィッティング評価の間（ $p<0.001$ ）、術前評価（補聴器装用）と初フィッティングの間（ $p=0.018$ ）、初フィッティングと 3 か月評価の間（ $p=0.049$ ）、及び 3 か月評価と 6 か月評価の間（ $p=0.004$ ）で有意差が認められた。

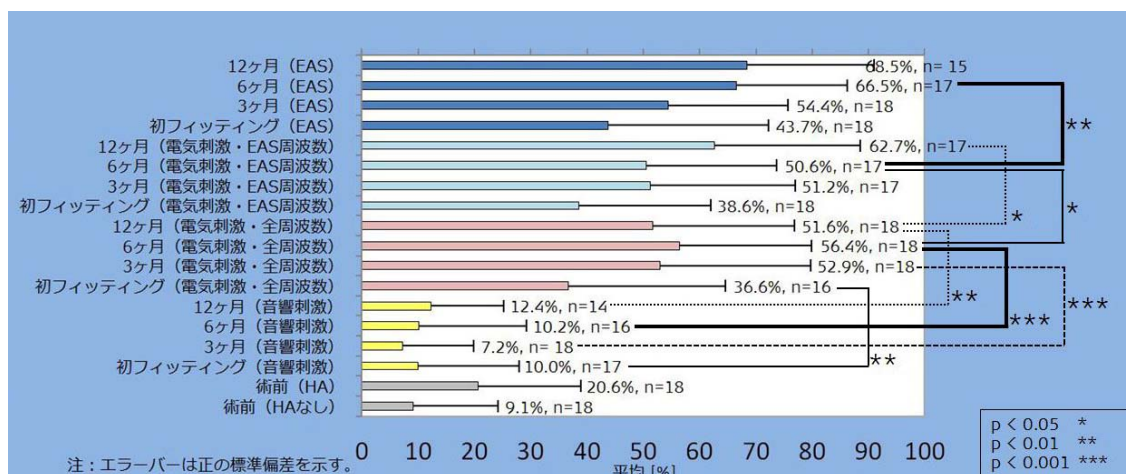


図 7 各装用状況下における音場明瞭度検査結果（静寂下、単音節）

表 7 音場明瞭度検査（静寂下、単音節）対サンプル t 検定結果：群内比較

評価時期及び項目	平均値	標準偏差	N	p 値
術前評価（補聴器なし）	-0.83	9.97	17	0.727
初フィッティング評価（音響刺激）				
術前評価（補聴器装用）	11.53	22.05	16	0.047
初フィッティング評価（音響刺激）				

初フィッティング評価（音響刺激） 3 か月評価（音響刺激）	3.23	11.25	16	0.253
3 か月評価（音響刺激） 6 か月評価（音響刺激）	-2.06	9.38	15	0.393
6 か月評価（音響刺激） 12 か月評価（音響刺激）	-0.71	12.00	13	0.827
術前評価（補聴器なし） 初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）	-24.44	24.47	17	0.001
術前評価（補聴器装用） 初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）	-14.37	29.38	15	0.069
初フィッティング評価（電気刺激・全周波数） 3 か月評価（電気刺激・全周波数）	-13.87	23.49	15	0.032
3 か月評価（電気刺激・全周波数） 6 か月評価（電気刺激・全周波数）	-3.44	26.15	17	0.584
6 か月評価（電気刺激・全周波数） 12 か月評価（電気刺激・全周波数）	4.78	21.68	17	0.363
術前評価（補聴器なし） 初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）	-29.44	29.85	17	0.001
術前評価（補聴器装用） 初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）	-17.94	33.42	17	0.036
初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数） 3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	-12.71	17.09	16	0.007
3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数） 6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	0.59	22.25	16	0.915
6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数） 12 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	-12.12	17.58	16	0.012
術前評価（補聴器なし） 初フィッティング評価（EAS 刺激）	-34.0	30.66	17	<0.001
術前評価（補聴器装用） 初フィッティング評価（EAS 刺激）	-23.06	37.40	17	0.018
初フィッティング評価（EAS 刺激） 3 か月評価（EAS 刺激）	-10.78	21.56	17	0.049
3 か月評価（EAS 刺激） 6 か月評価（EAS 刺激）	-12.06	15.02	16	0.004
6 か月評価（EAS 刺激） 12 か月評価（EAS 刺激）	-1.80	15.94	14	0.669

音場明瞭度検査（静寂下、単音節）における初フィッティング評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p=0.002$ ）で、有意差が認められた。3 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）で有意差が認められた。6 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）、電気刺激（全周波数）のみの条件と電気刺激（EAS 周波数）のみの条件の間（ $p=0.049$ ）、及び電気刺激（EAS 周波数）のみの条件と EAS 刺激の間（ $p=0.002$ ）で有意差が認められた。また、12 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p=0.001$ ）、電気刺激（全周波数）のみの条件と電気刺激（EAS 周波数）の

みの条件の間 ($p=0.040$) で有意差が認められた。

②静寂下、文章

電気刺激(全周波数)のみの条件では、初フィッティング評価と3か月評価の間($p=0.025$)で有意差が認められた。電気刺激(EAS 周波数)のみの条件では、初フィッティング評価と3か月評価の間($p=0.001$)で、EAS 刺激では、術前評価(補聴器装用)と初フィッティング評価の間($p=0.023$)、及び初フィッティング評価と3か月評価間($p=0.001$)で有意差が認められた。

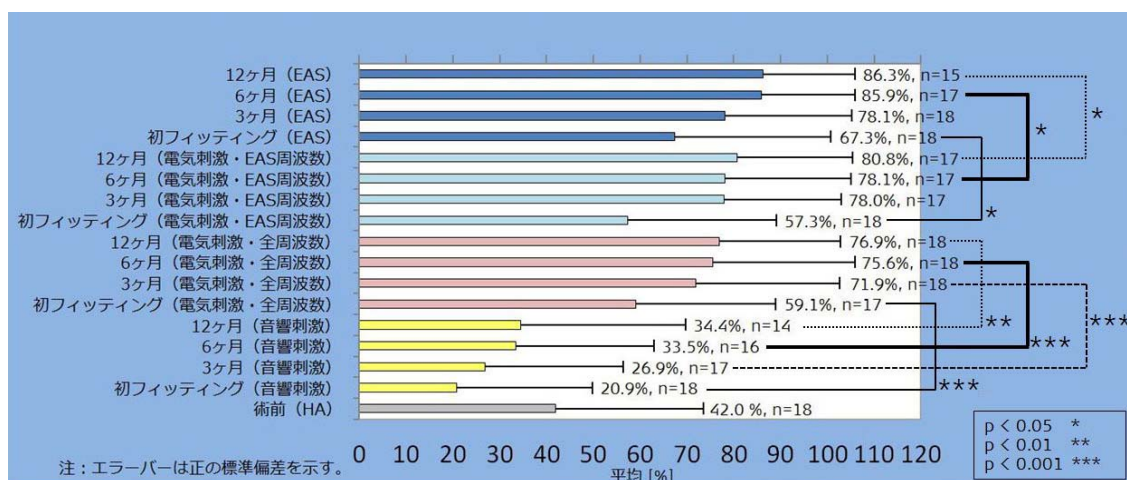


図8 各装用状況下における音場明瞭度検査結果（静寂下、文章）

表8 音場明瞭度検査（静寂下、文章）対サンプルt検定結果：群内比較

評価時期及び項目	平均値	標準偏差	N	p 値
術前評価（補聴器装用）				
初フィッティング評価（音響刺激）	21.11	26.71	17	0.004
初フィッティング評価（音響刺激）				
3か月評価（音響刺激）	-5.53	17.69	16	0.216
3か月評価（音響刺激）				
6か月評価（音響刺激）	-5.73	14.42	14	0.146
6か月評価（音響刺激）				
12か月評価（音響刺激）	2.41	20.97	13	0.699
12か月評価（音響刺激）				
術前評価（補聴器装用）				
初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）	-15.41	39.16	16	0.124
初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）				
3か月評価（電気刺激（全周波数））	-11.18	18.68	16	0.025
3か月評価（電気刺激（全周波数））				
6か月評価（電気刺激（全周波数））	-3.6	27.0	17	0.578
6か月評価（電気刺激（全周波数））				
12か月評価（電気刺激（全周波数））	-1.4	13.4	18	0.667
12か月評価（電気刺激（全周波数））				
術前評価（補聴器装用）				
初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）	-15.28	45.81	17	0.175

初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）	-20.06	20.82	16	0.001
3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	-0.06	25.52	16	0.993
6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	-2.71	15.09	16	0.471
12 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
術前評価（補聴器装用）				
初フィッティング評価（EAS 刺激）	-25.3	42.8	17	0.023
初フィッティング評価（EAS 刺激）				
3 か月評価（EAS 刺激）	-10.7	12.0	17	0.001
3 か月評価（EAS 刺激）				
6 か月評価（EAS 刺激）	-7.6	20.2	16	0.141
6 か月評価（EAS 刺激）				
12 か月評価（EAS 刺激）	-0.27	11.75	14	0.931

初フィッティング評価においては、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）、及び電気刺激（EAS 周波数）と EAS 刺激の間（ $p=0.036$ ）で有意差が認められた。3 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）、及び電気刺激（全周波数）のみの条件と電気刺激（EAS 周波数）のみの条件の間（ $p=0.062$ ）で有意差及び有意な傾向が認められた。6 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）、及び電気刺激（EAS 周波数）のみの条件と EAS 刺激の間（ $p=0.034$ ）で有意差が認められた。また、12 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p=0.001$ ）、電気刺激（EAS 周波数）のみの条件と EAS 刺激の間（ $p=0.015$ ）で有意差が認められた。

③雑音下、文章

電気刺激（全周波数）のみの条件で、初フィッティング評価と 3 か月評価の間（ $p<0.001$ ）で有意差が認められた。電気刺激（EAS 周波数）のみの条件では、初フィッティング評価と 3 か月評価の間（ $p=0.002$ ）で有意差が認められた。EAS 刺激では、術前評価（補聴器装用）と初フィッティング評価の間（ $p=0.009$ ）、及び初フィッティング評価と 3 か月評価の間（ $p=0.026$ ）で有意差が認められた。

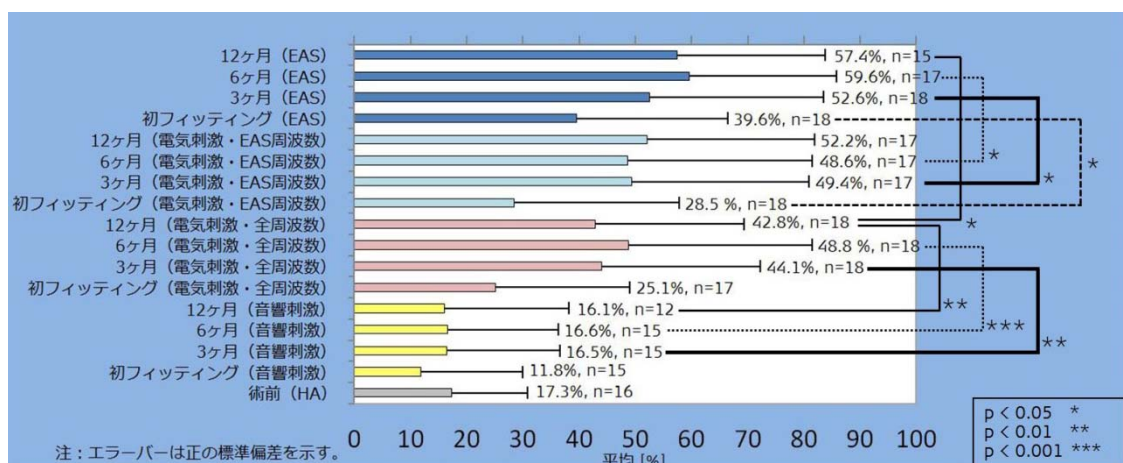


図 9 各装用状況下における音場明瞭度検査結果（雑音下、文章）

表 9 音場明瞭度検査（雑音下、文章）対サンプル t 検定結果：群内比較

評価時期及び項目	平均値	標準偏差	N	p 値
術前評価（補聴器装用）	6.21	17.85	13	0.215
初フィッティング評価（音響刺激）				
初フィッティング評価（音響刺激）	-2.08	12.83	12	0.570
3 か月評価（音響刺激）				
3 か月評価（音響刺激）	-1	19.64	13	0.852
6 か月評価（音響刺激）				
6 か月評価（音響刺激）	0.92	13.03	12	0.812
12 か月評価（音響刺激）				
術前評価（補聴器装用）	-8.93	27.42	14	0.228
初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）	-16.59	14.74	16	<0.001
初フィッティング評価（電気刺激・全周波数）				
3 か月評価（電気刺激・全周波数）	-4.78	27.58	17	0.472
3 か月評価（電気刺激・全周波数）				
6 か月評価（電気刺激・全周波数）	6.00	21.90	18	0.261
6 か月評価（電気刺激・全周波数）				
12 か月評価（電気刺激・全周波数）				
術前評価（補聴器装用）	-13.75	30.64	15	0.093
初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）	-19.23	21.39	16	0.002
初フィッティング評価（電気刺激・EAS 周波数）				
3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	0.71	25.09	16	0.909
3 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）	-3.53	20.33	16	0.485
6 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
12 か月評価（電気刺激・EAS 周波数）				
術前評価（補聴器装用）	-22.37	29.57	15	0.009
初フィッティング評価（EAS 刺激）	-13	22.63	17	0.026
初フィッティング評価（EAS 刺激）				
3 か月評価（EAS 刺激）	-7.41	21.84	16	0.181
3 か月評価（EAS 刺激）				
6 か月評価（EAS 刺激）				

6 か月評価 (EAS 刺激)	3.73	15.41	14	0.364
12 か月評価 (EAS 刺激)				

初フィッティング評価においては、電気刺激（EAS 周波数）のみの条件と EAS 刺激の間（ $p=0.043$ ）で有意差が認められた。3 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p=0.001$ ）で有意差が認められた。6 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p<0.001$ ）、電気刺激（EAS 周波数）のみの条件と EAS 刺激の間（ $p=0.021$ ）で有意差が認められた。また、12 か月評価では、音響刺激のみの条件と電気刺激（全周波数）のみの条件の間（ $p=0.002$ ）、及び電気刺激（全周波数）のみの条件と電気刺激（EAS 周波数）のみの条件の間（ $p=0.037$ ）で有意差が認められた。

(2) 低周波数域における残存聴力の経時的変化を図 10 に示す。人工内耳植え込み後に残存聴力の初期低下が認められるが、その後 12 か月評価まで聴力は安定していることが示された。

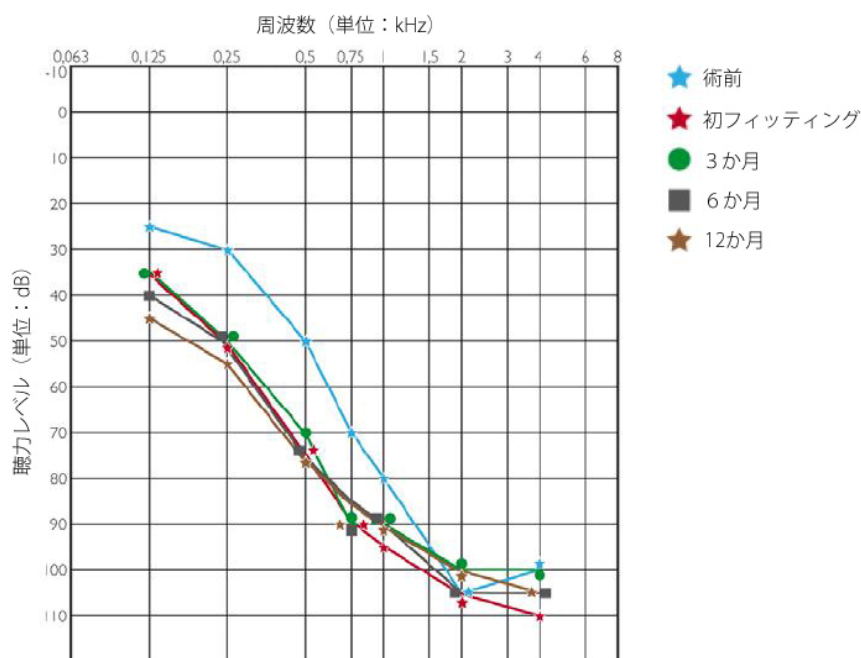
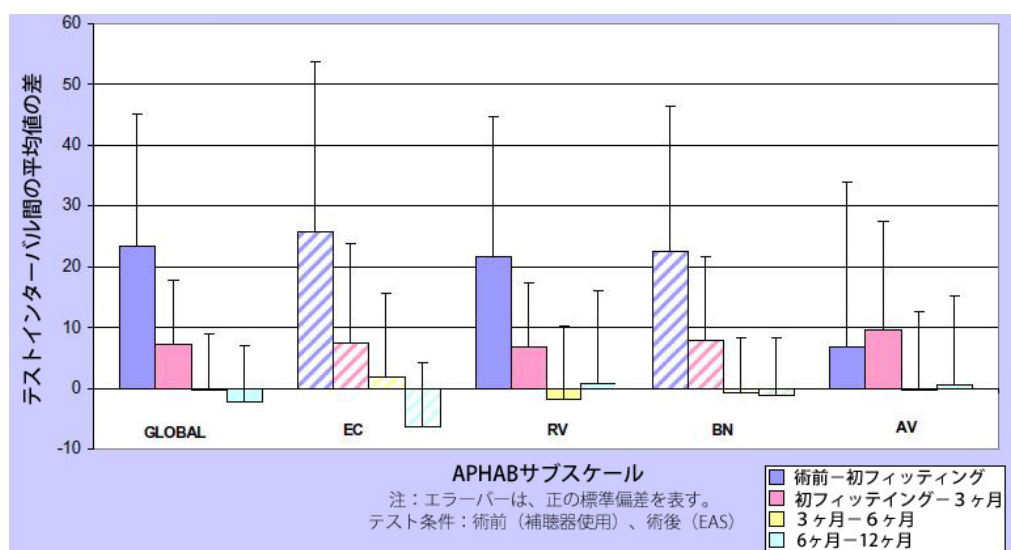


図 10 全被験者の純音聴力検査（気導）結果

(3) 主観的有用性の経時的変化を図 11 に示す。術前評価（補聴器装用）及び EAS 刺激による術後評価の比較である。本評価では得点が低いほど有用性が高いが、様々な日常的环境において語音理解の難易度が小さく（EC、RV、BN）、環境音に対する否定的反応が少ない（AV）結果が示された。暗騒音に関する APHAB 得点は使用者にとって経時的に有意な主観的便益があることを示し、特に雑音下および残響環境での語音認知の改善が大きいことが証明された。



EC：コミュニケーションの容易さ、RV：騒音下の言語理解、BN：反響音、AV：音に対する不快感

図 11 主観的有用性の経時的変化

安全性の評価結果を表 10 に示す。有害事象の 1 件において、送信コイルの設置箇所、つまりインプラント本体上の皮膚に痛みが生じたが、これは送信コイルの磁力が強かったことに起因しており、磁力の弱い小児用の送信コイルに交換することで改善された。送信コイルの磁石は、インプラント上の皮膚の厚みに合わせて磁力の異なるものに交換することが可能であり、同様な有害事象が生じた場合においても本件と同様の対応で対処することが可能である。なお、皮膚が一定の厚みになるよう、手術時に皮膚ゲージを用いて厚みを確認する手順を手術マニュアルにおいて規定することで当該リスクに対する軽減措置を講じている。また、その他の有害事象及び不具合については本品と因果関係はないと考えられ、安全性には特段大きな問題は認められなかった。

表 10 有害事象及び不具合

有害事象	
治験終了後の髄膜炎の罹患により非インプラント耳に難聴が発症、インプラント耳はいくぶんの残存聴力が維持される	1 件
非インプラント耳に聴力の変動を申告。インプラント耳には影響なし	1 件
持病のリウマチのための手術を予定	1 件
オーディオプロセッサ装用後数時間で、インプラント植え込み箇所に刺すような痛みを生じたため、小児用の送信コイルを装用	1 件
不具合	
事故でオーディオプロセッサが破損。新しいオーディオプロセッサを提供または修理	3 件

【その他の資料】

日本語を母国語とする日本人における有効性及び安全性に関するエビデンスの確立を目的として、高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」が現在本邦で実施されており、その実施状況と、本品や前世代品、類似医療機器も含めた EAS 機器に関する臨床文献は以下のとおりであった。

(1) 高度医療

日本人難聴患者に対しても EAS が有効であることが期待できる一方で、欧米で用いられる言語と日本語の言語特性の違いもあるため、日本語を母国語とする日本人においても同様に有効かつ安全であることを確認するために、2010 年 7 月に承認を受け現在もなお信州大学において実施されている。

対象は高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する成人の感音難聴患者でかつ両耳とも気導聴力が 125Hz、250Hz、500Hz の純音聴力閾値が 65dB 以下、2000Hz の純音聴力閾値が 80dB 以上、4000Hz、8000Hz の純音聴力閾値が 85dB 以上、補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が 65dB で 60%未満であることを適格基準とし、急性進行性難聴、自己免疫疾患、髄膜炎、耳硬化症、蝸牛内骨化による難聴、蝸牛奇形や蝸牛内構造の閉塞等は除外された。使用された機器は、オーディオプロセッサは DUET2、インプラントは EU 臨床試験と同一の PULSAR FLEX24 である。

〈評価項目〉

有効性の主要評価項目は、聴覚学的検査を通しての術前及び術後の装用成績の評価として、①術前の裸耳と EAS 装用後 6 か月及び 12 か月で自由音場閾値検査を行い、2000Hz、4000Hz、8000Hz の平均聴力閾値が術前と比較して 30dB 以上改善した例を改善例と判断、②術前及び EAS 装用後 6 か月及び 12 か月で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表 (67S) 語表を用いて静寂下で語音弁別検査を行い、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。副次評価項目は、術前、術後 3 か月及び 6 か月後の裸耳で純音聴力検査を行い、125Hz、250Hz、500Hz の気導聴力閾値及び骨導聴力閾値の平均聴力閾値の変化が術前より 40dB 以内であった例を有効例と判断した。また、安全性評価項目は、手術時から 24 週間の有害事象の有無、人工内耳機器の不具合の有無及び術後 3 週間目の術部の確認とされた。

〈現在までの実施状況〉

2010 年 7 月に承認を受け、2012 年 10 月時点で 24 例の予定症例のうち ■ 例の手術が完了している。また、術後 6 か月の有効性評価が終了した症例が ■ 症例、12 か月のフォロー期間が完了した症例が ■ 症例であり、以下は 6 か月時の有効性評価項目の ■ 症例のデータを取りまとめたものである。

主要評価項目である①自由音場閾値検査及び②語音弁別検査の結果をそれぞれ図 12、13 に示す。

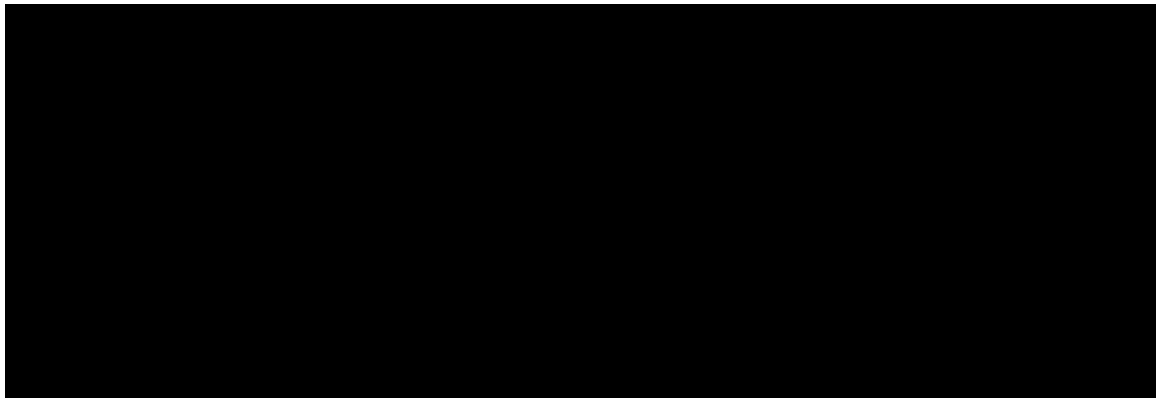


図 12 自由音場閾値検査の結果

図 13 語音弁別検査の結果

(67S 語表、65dBSPL 呈示)

①自由音場閾値検査については、2000Hz、4000Hz、8000Hz の平均閾値が術前 [redacted] [redacted] であったものが、6 か月後は [redacted] [redacted]。また、個別の評価では、術前と比較し [redacted] [redacted]。

②語音弁別検査については、術前の平均が [redacted] であったものが、6 か月後には平均 [redacted]。個別の評価では [redacted]。

副次評価項目については、125Hz、250Hz、500Hz の平均閾値が術前 [redacted] であったものが、6 か月後の閾値は [redacted] であり、 [redacted] [redacted]。また、個別の評価では [redacted] (図 14)。

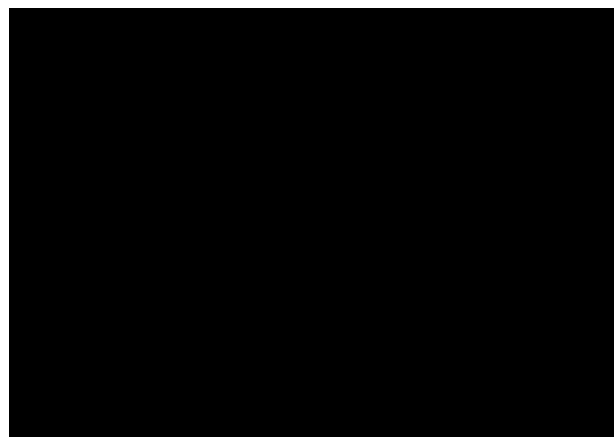


図 14 純音聴力閾値検査の結果

安全性については、高度医療実施と明らかな関連のある有害事象は 1 例もなかった。

(2) EAS に関する文献

EAS の有用性と、本品及び治験機器の有効性及び安全性の評価を補足する資料として、36 報の文献が参考資料として提出された。総合機構は、EAS の原理の有用性、対象となる患者に対する本品の有用性（特に、小児に対する使用の適否、長期成績、手術手技等）に関し、臨床試験成績のみでは評価が十分でない点について、これら文献から評価するよう申請者に求めた。以下にその概要を示す。

(i) EAS 原理の検証

開発初期段階では、残存聴力を有する患者に対して通常の人工内耳による電気刺激と補聴器による音響刺激を用いて、EAS の原理について検証されている。メドエル社の人工内耳及び他社の人工内耳について文献を評価し、EAS の原理が有用であることが示された³⁾⁻¹⁰⁾。特に、有効性については、電気刺激のみの場合と比較して雑音下での EAS 刺激が有用であること、音声や音楽のきこえがより自然であること、電気刺激に音響刺激を加えたことによる否定的な効果はみられないことが明らかになり、安全性については、短期間の評価によれば電極を挿入しても低音部の残存聴力を温存することが可能であることが示された。その他、文献 9 の COMBI40+M 電極を用いた多施設共同治験により、EAS における高率の聴力温存が可能であることが示された。

(ii) EU 臨床試験モデル及び本品における有効性と安全性

EU 臨床試験に用いたモデル（PULSAR FLEX24 及び/または DUET）及び本品（CONECERTO FLEX24 及び/または DUET2）のいずれかを用いた文献¹¹⁾⁻³⁷⁾について、後述する（iii）～（v）以外の内容について述べる。文献 11 は、重度高音難聴患者 9 名に対して FLEX24 電極を用いた最初の外科手術・聴覚症例の報告であるが、平均観察期間 9.73 か月後に全例で聴力温存が認められた。文献 12 は、通常の人工内耳装用者或いは補聴器を用いた 9 名の EAS 利用者に対して DUET へのアップグレードを行った評価であるが、通常の人工内耳装用者では DUET に変更することの効果が大きく、補聴器を用いた EAS 利用者では同程度の成績であった。また、特に全被験者において雑音下における成績が改善された。その他、各文献より、植え込み前の最善の状態と比較して、電気刺激のみ及び EAS 刺激において、音声認識の顕著な改善がみられた。EAS 刺激は特に雑音下において有用であることが確認された。

(iii) 海外の小児における有効性と安全性

海外での小児（18 歳未満）に対する有効性及び安全性について評価した文献^{11), 13), 15), 20)-22), 28), 29), 35), 37)}が提出された。これら文献では、高音急墜型感音難聴の小児（文献によるが最年少 13 か月）に対し、EAS を適用（症例数は文献により 2~32 名）した結果、残存聴力が温存され、語音聴取能等が改善されていることが確認されている。また、本邦においても、同対象の小児（1 歳 1 名及び 12 歳 2 名）に対しても同様に残存聴力が温存され、乳幼児においても植え込み後 1 年程度で聴性行動が通常発達の範囲内となり、有用性が確認されている。以上の各文献より、小児においても本品の有効性及び安全性

について確認でき、本品を小児に適応することは妥当と考える。

(iv) 長期的な評価

海外文献 19、21、25、26 については、30 か月までの長期成績において、語音聴取成績の改善は維持され安定であること、また残存聴力の温存が可能であることから問題ないことが示された。また日本人を対象とした文献 34 についても 12 か月までの成績において海外報告と大きな相違はみられず、有効性及び安全性が確認されている。

(v) その他

文献 23、32、34、35、36 は、日本語話者を対象とした文献（症例数は文献により 1~16 名）であり、日本語の聴取能の改善が認められること、日本語においても音響刺激が可能な範囲の聴力温存が可能であることが確認されている。文献 27 及び 29 は、残存聴力温存のための手技に関する文献であり、正円窓アプローチの有用性等が示された。文献 14 は、高音急墜型感音難聴患者の DUET 使用と高度～重度難聴における人工内耳使用の語音成績を比較したものであり、結果は低音聴力を温存し、最適補聴かつ DUET のみ使用した被験者の成績が人工内耳装用者の成績を上回った。文献 16 は、EAS の手術後に聴力低下した被験者の治療に関するものであり、このような患者に対して長い電極を再植え込みすることは可能であり、再植え込み後の語音理解成績は初回手術後の成績と類似性があることが示された。文献 17 は、EAS と従来の人工内耳の比較であり、10 名の EAS 被験者は PULSAR FLEX24 を植え込み、残存聴力は温存され、10 名の人工内耳被験者は COMBI40+又は PULSAR FLEX24 のスタンダード電極を植え込み、残存聴力が失われた。これら 2 群に対して 6 か月後に静寂下の語音聴取能を測定したところ、EAS 被験者における便益が人工内耳被験者と比較して優位であることが示された。文献 24 は、SONATA FLEX24 を植え込み後、残存聴力が温存された被験者と温存されなかった被験者の比較であり、温存されて DUET を装用した被験者は音響刺激により語音聴取能が改善された一方、温存されずに OPUS を装用した被験者の成績は悪かった。文献 30 は、EAS と従来の人工内耳の比較であり、12 名が EAS 使用、10 名が従来の人工内耳であり、結果として静寂下单音節試験では人工内耳群の結果が良好であったが、雑音下の試験では EAS の成績が良好であり、特に複雑な条件下でのきこえには EAS が有利であることが示された。文献 31 は、残存聴力温存の程度により被験者を分類し、経時的な変化を比較したものであり、長期的には残存聴力が悪化するものの、語音聴取能やアンケート調査では便益が得られた結果となった。

総合機構は、以下の点について申請者に見解を求めた。

1. EU 臨床試験で使用された機器は本品の前世代モデルであり、オーディオプロセッサは DUET、インプラントは PULSAR FLEX24 である。特にインプラントについては電極部分に差分が認められることから電気刺激性能に影響を及ぼす可能性がある。また、被験者 1 名については、患者の希望により、CONCERTO FLEX24 と PULSAR FLEX24 の

中間世代モデルである SONATA FLEX24 が使用されている。以上を踏まえて、EU 臨床試験結果を本品の評価に外挿することが可能であることを説明すること。

2. EU 臨床試験のプロトコルではエンドポイントが規定されておらず、治験総括報告書において上記評価項目に設定し解析を行った。この点について、主要評価項目を「FLEX24 電極を用いた EAS 外科手術および EAS 刺激の使用について患者における有効性の評価」とすることの妥当性を説明すること。
3. 以下の 3 点を踏まえ、EU 臨床試験の成績を本邦へ外挿することの妥当性を説明すること。
 - (1) 適応患者の聴覚学的基準について、本品の本邦で予定されている適応範囲（以下、「本品の適応範囲」という。）と本臨床試験の適応範囲は異なる。これは、製造元であるメドエル社で作成された現在の EU 適応基準が本臨床試験後に改訂されたことに基づいており、本品の適応範囲が当該基準に準じていることにもよるが、当該基準と本品の適応範囲についても差が認められる（表 11）。これらの相違点を踏まえ、本品の適応範囲においても有効性及び安全性が担保できることを示すこと。

表 11 適応範囲の差分

本品の適応範囲 (高度医療の適応範囲)	EU 臨床試験 (本臨床試験)	EU 臨床試験後に変更された適応範囲 (EU 適応基準)
臨床的に高音急墜の聴力像を呈する感音難聴患者で、かつ両耳とも以下の条件を満たす場合 ①気導聴力閾値（純音聴力閾値） 125Hz, 250Hz, 500Hz ≤65dBHL 2000Hz ≥80dBHL 4000Hz, 8000Hz ≥85dBHL ※ただし、上記に示す周波数のうち、1 箇所が 10dB 以内の幅で外れる場合には対象とする 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	①低音域に残存聴力を有する ②良聴耳に関する基準の指針 125Hz, 250Hz, 500Hz ≤65dBHL 750Hz ≤70dBHL 1000Hz ≥50dBHL 2000~8000Hz ≥70dBHL ③上記周波数のうち、1 箇所が 10dB 以内の幅で外れる場合には対象とする ④至適フィッティングされた補聴器（両耳のフィッティングが望ましい）でもほとんど有用性を得られない。両耳最適補聴条件で、静寂下 65dB SPL における音場語音明瞭度検査（単音節）成績 ≤50%	①低音域に残存聴力を有する ②良聴耳に関する基準の指針 125Hz, 250Hz, 500Hz, 750Hz ≤65dBHL 2000Hz ≥80dBHL 3000~8000Hz ≥85dBHL ③両耳最適補聴条件で、静寂下 65dB SPL における音場語音明瞭度検査（単音節）成績 ≤60%

- (2) 手術時の植え込み時の手技について、EU 臨床試験と本品では蝸牛へのアプローチ方法が異なる。EU 臨床試験では蝸牛開窓術が用いられているが、本品では正円窓アプローチを推奨することとされている。当該術式によっても有効性及び安全性が担保できることを示すこと。
 - (3) 使用言語の違いをふまえ、本邦の評価に外挿することが可能であることを示すこと。
4. EU 臨床試験においては完全に残存聴力を損失した被験者は皆無であるものの、副次評価項目の (2) 図 10 にも示されているように、術後に低音域において残存聴力の初期低下の傾向が認められる。低下の度合いが許容できることを示すこと。

5. EU 臨床試験及び高度医療においてはフォローアップ 1 年とされているが、本品の長期的な安全性及び有効性について考察すること。
6. 本邦において高音急墜型聴力像を呈する感音性難聴の患者に対する人工内耳が存在しないことに鑑みて、小児に対しても本品を適応することの臨床的意義はあると考えられるが、本品を小児に適応することに関して、長期も含めた有効性及び安全性を考察すること。

申請者は以下のように回答した。

1. DUET2 と DUET は形状が異なり、DUET は操作用のスイッチがある一方、DUET2 はファインチューナー（リモコン）を用いて操作するが、この違いによる臨床成績への影響はないと考える。また、CONCERTO と PULSAR FLEX24 は筐体の形状と、不関電極及び EAP 基準電極の原材料の配合比が主に異なるが、前者については臨床成績に影響を与えるものではないと考える。後者については刺激電流の強さに影響すると考えられるが、刺激電流はフィッティングによって各装用者に対して最適な値に調節されるため、電気刺激性能に影響を及ぼすことはなく、本品の評価に外挿することができる。また、本品は SONATA FLEX24 の刺激器の筐体の厚さを薄くすることで手術侵襲をさらに小さくしたことが主な違いであり、性能への影響はなく、外挿することに問題はない。
2. 治験プロトコル作成時（2005 年）の基準では主要評価項目の設定が規定されていなかったことによる。また、本臨床試験の主目的が「EAS 刺激を使用する患者における有効性を評価すること」とされ、有効性の評価について、聴力は個人差が大きく、一般的に純音、語音、静寂下、雑音下等、多角的な条件で評価し、個々の検査から総合的な適合判定が不可欠であるため、特に主要評価項目は設定されなかった。なお、治験総括報告書で設定した主要評価項目については、日常生活の中では語音がメインであり、臨床上では語音明瞭度が治療の有効性を評価する指標としているため、臨床上有用な 3 パターンの音場語音明瞭度とした。
3. (1) 本品の適応範囲は、500~750Hz の正常域における適応を縮小、語音明瞭度基準を 50%以下から 60%未満に拡大、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、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。音響刺激の範囲は機器の仕様に基づくが、本品の周波数帯域幅は 125~1700Hz であり、理論上ではこの範囲内の残存聴力に対応することが可能である。また音響と電気の複合刺激による聴覚の回復（有効性）は、参考資料として提出した各文献においても示されていることに加え、音響刺激、電気刺激のいずれも各周波数幅が調整できるため、音響刺激の範囲を変更しても有効性は同一である。語音明瞭度の基準差異については、語音明瞭度の基準は補聴器の有効性から判断しており、日本聴覚医学会で定められている基準が 60%未満であることによるものである。また、本品の適応範囲と EU 適応基準は実質

的には同等であり、差分は本邦では 750Hz、1500Hz、3000Hz の検査を実施しないことによるものである。さらに、本邦の適応範囲から外れる 3 名のデータについて再解析を行った結果、有意差は認められず、本品の適応範囲における有効性への影響はないことが確認された。

(2) EU 臨床試験で用いた蝸牛開窓術は、電極を蝸牛に挿入する穴をダイヤモンドバーで削るため、振動で音響外傷を引き起こす可能性が高く、残存聴力を損傷する可能性がある。手術記録の解析から、残存聴力保全には蝸牛開窓術の開口時間、蝸牛内への血液侵入、ステロイド、侵入深度が影響する可能性があることが明らかになっており、アプローチに関連する要素としては蝸牛開窓術の開口時間が考えられる。ドリルで切削する際、蝸牛内は 114~128dB SPL 以上の音に曝されており、音響外傷による残存聴力損傷を引き起こすのに十分なレベルに達していると報告されており、また正円窓アプローチではコクレオストミーからの電極挿入例に比較して開口時間が 5 分の 1 の時間で終了するとの報告もあり、ドリルで削開する際の音響外傷のリスク軽減の観点から有用である。また、EAS に関する文献においても示されているように、いずれのアプローチ方法においても EAS の有用性が認められ有効性への影響はなく、安全かつ有効な手技であると考えられる。以上より、よりリスクの高い蝸牛開窓術を用いた臨床試験結果を正円窓アプローチに外挿することは妥当と判断する。

(3) 一般的に周波数と聴力レベルの関係において、日常の会話の音素は日常会話音可聴範囲に集中しており、音素の周波数と聴力レベルの関係は普遍的であり、言語差はない。日本語と欧米の言語を比較すると、使用する音素の種類、音節構造等の違いはあるが、いずれも日常会話音可聴範囲に含まれている。本品は人間の聞こえる周波数範囲全てに対応しており、個々の患者の聴力に合わせた装用後の音響刺激及び電気刺激の調整（フィッティング）により聴力像を日常会話音可聴範囲以下に移行させ、ヒトの脳の適応によって装用者は音声及び言語を認識できるようにする。音響刺激を代表する補聴器、及び電気刺激を代表する人工内耳は言語の違いに影響されず、同一の機器が世界中で使用され有効であることは既に実証されている。したがって、本品は日本語においても同様の有効性を示すと判断し、EU 臨床試験成績を日本に外挿することは妥当と考える。

4. 温存された低音域の残存聴力を活用することが本品の骨子であることを考えると、音響刺激が可能な聴力を温存できるか否かがより重要であるが、臨床試験では 125Hz、250Hz、500Hz の各周波数で低下が認められるものの、その後 12 か月評価まで聴力は安定しており、副次評価項目 (1) 図 7~9 の EAS 刺激と電気刺激 (EAS 周波数) 間のいずれにおいても有意差が認められ音響刺激の効果があることから、本品が有効な残存聴力が保全されていることが示されている。なお、残存聴力の低下は 20dB 程度であり、音響刺激で補うことができる範囲であることから、許容できる程度であると考えられる。

5. EU 臨床試験では1年間のフォローアップ期間内における有効性及び安全性が示されている。また参考資料として提出した文献では、2年以上の長期評価においても、有効性については語音聴取成績の改善が維持され安定であることが示されており、また安全性については機器の有効性が十分に得られる程度の残存聴力の温存が可能であることが示されている。本邦の文献でも1年以上の装用期間において小児及び成人において有用性及び残存聴力温存が維持されていることが示されている。さらに、各文献において有害事象が報告されておらず、本品と同等又は同一の既承認品の海外における使用状況では既承認品との不具合発生頻度に大きな差はみられない。以上の点を踏まえて、本品は長期的に有効かつ安全であると考ええる。
6. 参考資料として提出した文献の評価にも記載のとおり、小児に関する長期を含めた有効性及び安全性は示唆されており、小児においても残存聴力が保全されることが確認されている。また、海外での不具合及び有害事象について、本品の小児に対する不具合は報告されていない。なお、国内での既存の人工内耳について、小児では早期に植え込んで装用することが多く、言語習得・発達の観点から早期の方が望ましく、長期間の装用においてよりよい結果が得られている³⁸⁾。また安全性について、17例（COMBI40+：2例、PULSAR：15例）の小児におけるインプラント摘出が総合機構に報告されているが、これらの内訳は外力によるものが7例、感染によるものが2例、解析中が7例、摘出インプラント未提供のため不明が1例であり、解析中のものは外力であると予想されており、製品由来のものではないと考えられる。以上より本邦で本品を小児に適応するのは妥当であると考ええる。

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. 機器の外挿性については、各装用者に対してフィッティングにより最適化が行われること、また蝸牛に挿入する活性電極が同一であることから、本品と治験機器との差分が有効性に及ぼす影響は少ないとする申請者の見解は妥当と判断した。また安全性についても、DUET 及び DUET2 のいずれにおいても不具合報告はないこと、PULSAR FLEX24 の不具合状況は、人工内耳手術における一般的なものを除けばその発生頻度が本品と類似していることから、本品と治験機器のリスクレベルは同等であることに加え、本品は既承認品 CONCERTO と同一であり、既に安全性は実証されているとして本品の評価に外挿することができると判断した。しかしながら、蝸牛基底回転以深における蝸牛内組織との接触が低周波数域残存聴力を損失する原因であることに鑑み、本品の植え込みにあたっては適切に電極を留置する必要がある。施術にあたっては、十分なトレーニングを受けた医師により適切に適応を選択して行う必要があると判断した。
2. 治験プロトコルには主要評価項目の規定がなく、使用経験的に本品の評価を行うことであったが、総括報告書では主要評価項目を「FLEX24 電極を用いた EAS 外科手術お

よび EAS 刺激の使用について患者における有効性の評価」と設定されたことについては、本来であれば不適切であると考え。しかしながら、主要評価項目とされた音場語音明瞭度検査（①静寂下、単音節、②静寂下、文章、③雑音下、文章）は、いずれも EAS 装用下での日常における言葉や文章の聞き取りを再現して評価をしたものであり、聴力検査方法としても一般的であることから、主要評価項目として問題あるものではないことから、本臨床試験成績を本品の有効性及び安全性評価の対象とすることとした。

3. (1) 残存聴力が低下するリスクを考慮すれば正常域の適応を縮小すること、また高音域については現状の人工内耳と同様に 85dB 以上の適応とすること、適応範囲のオーディオグラムの差異は現状の本邦と欧米での検査内容の相違によることをふまえれば許容できるものであること、また、海外においては EU 適応基準に則した適応で不具合及び有害事象の発生状況に特段大きな問題は認められないこと、さらに参考資料として提出された本邦で現在実施中であり、本品と同一の適応範囲である高度医療において、EU 臨床試験と同等の有効性及び安全性が確認されていることから本品の適応範囲について特段問題はないと判断した。

(2) 従来の電極では固いために正円窓からの挿入が困難であったのに対して本品の FLEX24 電極は柔らかく細いことから正円窓アプローチを可能としたものであり、当該電極を用いた CONCERTO を含めた既存の人工内耳においては正円窓アプローチが用いられていること、文献においても当該手技による蝸牛基底損傷の出現を最小限に抑えられ、聴力改善がみられ有用性が報告されていることから、正円窓アプローチにおける安全性及び有効性は提出された資料から評価可能と判断した。

(3) 母音に対する周波数は言語によらず同一である一方、子音については欧米の言語の方が日本語の周波数帯より高域にあり、日本語は包含されることも踏まえ、申請者の見解を了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、EU 臨床試験及び参考資料により、本邦における本品の有効性及び安全性を評価するとする申請者の考えを概ね妥当であると判断した。

4. 図 10 に示される全被験者の純音聴力検査結果（気導）から、初期における低音域の残存聴力の低下の最大値が約 20dB であり、機器の仕様を踏まえても音響刺激で十分に補える範囲にとどまっており、残存聴力が保全されていることが示されている。これは、低音域に有効な蝸牛内の有毛細胞が温存されて機能し音響刺激の効果が期待できることを意味し、図 7~9 に示された音場明瞭度検査結果における術前と音響刺激のみの条件との同等な評価結果からも示されているため、残存聴力の低下は許容できる範囲と判断し、申請者の見解を了承した。ただし、本品を植え込むことにより術前の残存聴力が低下する可能性があることについては、患者に対して十分に情報提供する必要があると考える。
5. 長期実績について、海外の使用状況や文献においても特段大きな問題は認められず、

またインプラントは既承認品と同一であることから、ある程度の有効性及び安全性は期待される。しかしながら、本品の長期的な有効性及び安全性について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、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。

6. EU 臨床試験においては 14 歳以上を、高度医療においては成人を対象としており、14 歳以下の小児へ適応した評価資料は提出されていない。しかしながら、参考資料として提出された文献においては、本邦も含めて月齢 9 か月以上の小児に対する EAS の有効性及び安全性が報告されていること、また欧州では本品の適応年齢に制限はないこと、言語習得や発達の観点から早期に装用を開始する必要があること、さらに、本品のインプラントは 18 か月以上を適応とした既承認品 CONCERTO と同一で安全性は既知であることを踏まえ、小児に対しても適応を認めることが妥当と判断した。なお、本品においては低音域に残存聴力を有する患者を適応としており、特に小児についてはその判断が成人と比べて難しいことから適応対象を判断する際には慎重に行う必要がある。小児についての適応判断に関する注意を添付文書等で記載することとした。また、ガイドラインにより本品の適応基準を明確にする必要があると判断した。また、既存の人工内耳の不具合報告においても確認されるように、小児は外力による問題の発生が多いと想定されるため、既存の人工内耳と同様に、生活指導、保護者による管理・監督の徹底や使用上の注意による対応を行う必要がある。

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及び機構の判断

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のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、補聴器では効果が十分得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、低音域を音響刺激し高音域は電気刺激することで音声等の情報を知覚させるための人工内耳システムである。

本品の審査における論点は、1. EU 臨床試験、高度医療及び文献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、2. 本品を用いた治療による長期的な有効性及び安全性、であった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

1. EU 臨床試験及び高度医療において、主要評価項目である音場語音明瞭度検査、自由音場閾値検査、語音弁別検査の結果において術前からの有意な改善が認められた。EU

臨床試験の EAS による有効性及び主観的有用性の経時的評価や参考資料においても示されているように、本品は装用後に徐々に改善率や成績が向上し 6 か月でプラトーに達する傾向がみられる。これは、EAS 装用後のフォローアップ検査の度にフィッティングを行い各個人に最適化されていくこと、また本品の使用にあたっては音響刺激と電気刺激のわずかなタイムラグが存在するが、装用当初は音が二重に聞こえるものの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聞こえるようになることが成績向上の理由と考えられ、装用後 6 か月において明らかな改善が認められていることから本品の高音急墜型聴力像を呈する感音難聴患者に対する有効性は十分に示されていると考えられる。

高音急墜型感音難聴患者の年齢層は、EU 臨床試験で対象とされなかった 14 歳以下の小児や幼児にも及ぶ。しかしながら、EU 臨床試験及び参考資料として提出された高度医療が 14 歳以上又は成人を対象としたものであったために、申請時は本品の適応年齢は成人に限定されていた。しかしながら、本邦においても高音急墜型感音難聴の小児患者は存在し、小児ほど早期治療による言語習得への影響が大きいことを考慮すると、小児に対しても治療の選択肢を増やす意義は大きいと考えた。小児については、本品のインプラントが既承認品と同一であり、高度難聴を対象に適応年齢 18 か月以上で承認されており安全性は既知であること、現在欧州における本品の適応年齢に制限はないこと、提出された文献から小児適応についての有効性及び安全性が確認できたことを踏まえ、本邦での適応を 18 か月以上の小児及び幼児とすることが適当と判断した。なお、本品の適応の判断に際しては、低音域に残存聴力を有することを純音聴力検査等の患者の判断を要する検査により確認する必要があるが、言語習得前の幼児においてはその判断が困難となることが想定される。適応の判断に際しては、適切な複数の検査等により慎重に判断する旨、添付文書にて注意喚起を行うことが妥当であると判断した。また、適正使用にあたっては、高音急墜型感音難聴患者の病態や治療に対する十分な知識・経験を有する医師によって、関連学会の協力の下、本品の適応基準を定めたガイドラインに基づいて使用することが適切であると考え、後述の承認条件を付すことが妥当であると判断した。

2. 本品の適応である進行性の高音急墜型感音難聴は、徐々に残存聴力が損なわれ、重度難聴となる可能性が高い。したがって、本品の音響刺激機能はその進行の程度に伴って使用周波数帯も減少し、最終的には通常の人工内耳として機能することになる。したがって本品の長期的な安全性については既存の人工内耳とほぼ同様と考えることはできるが、有効性については、EU 臨床試験ではフォローアップ 1 年を評価したものであり、評価資料としては長期成績が十分に確認されていないことから、市販後の使用成績調査において長期成績を調査するよう、申請者に指示した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を付した上で、次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

補聴器装用では効果が十分に得られない、低音域に残存聴力を有する高音急墜型聴力像を呈する感音難聴を対象とし、聴覚障害者の聴覚路に音響刺激及び電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。

承認条件

高音急墜型感音難聴の病態や治療等に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた治療に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。
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。

引用文献

- 1) Gstoettner W, Helbig S, Settevendemie C, Baumann U, Wagenblast J, Arnoldner C. A new electrode for residual hearing preservation in cochlear implantation: first clinical results. *Acta Otolaryngol.* 2009 Apr;129(4):372-9.
- 2) 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
- 3) Kiefer J, Pok M, Adunka O, Stürzebecher E, Baumgartner W, Schmidt M, Tillein J, Ye Q, Gstoettner W (2005). Combined Electric and Acoustic Stimulation of the Auditory System: Results of a Clinical Study. *Audiol Neurotol* 2005;10:134-144.
- 4) Wilson B., Wolford R., Lawson D., Schatzer R (2002). Additional perspectives on speech reception with combined electric and acoustic stimulation, *Speech Processors for Auditory Prostheses*, third quarterly progress report, www.rti.org/abstract.cfm?pubid=1168.
- 5) James C. et al., (2005). Preservation of residual hearing with cochlear implantation: how and why, *Acta-Oto-Laryngologica*, 125: 481-491.
- 6) Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, Lowder MW (2005): Preservation of Hearing in Cochlear Implant Surgery: Advantages of combined electrical and acoustical Processing. *Laryngoscope* 115:796-802.
- 7) Gstöttner WK, Adunka OF, Kiefer J, Pok S (2004): Electric acoustic stimulation of the auditory system – clinical issues and results. Presentation at the 7th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, 2-5 May 2004, Geneva, Switzerland.
- 8) Vermeire K, Van de Heyning PH, Anderson I, D'Haese P, Flynn M (2005): Combined Electric Acoustic Stimulation of the Auditory System: Results of a Clinical Study. Poster presentation at the 2005 Conference on Implantable Auditory Prostheses, Pacific Grove, California, 30 Jul - 8 Aug 2005.
- 9) Gstoettner WK, van de Heyning P, O'Connor AF, Morera C, Sainz M, Vermeire K, McDonald S, Cavallé L, Helbig S, Valdecasas JG, Anderson I, Adunka OF.(2008). Electric acoustic stimulation of the auditory system: results of a multi-centre investigation. *Acta Otolaryngol*, Sep;128(9):968-75.
- 10) Vermeire K, Anderson I, Flynn M, Van de Heyning P. The influence of different speech processor and hearing aid settings on speech perception outcomes in electric acoustic stimulation patients. *Ear Hear.* 2008 Jan;29(1):76-86.
- 11) Gstoettner W, Helbig S, Settevendemie C, Baumann U, Wagenblast J, Arnoldner C. A new electrode for residual hearing preservation in cochlear implantation: first clinical results. *Acta Otolaryngol.* 2009 Apr;129(4):372-9.
- 12) Helbig S, Baumann U, Helbig M, von Malsen-Waldkirch N, Gstoettner W. A new combined

- speech processor for electric and acoustic stimulation--eight months experience. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(6):359-65.
- 13) Skarżyński H, Lorens A, Piotrowska A, Podskarbi-Fayette R. Results of partial deafness cochlear implantation using various electrode designs. *Audiol Neurotol.* 2009;14 Suppl 1:39-45.
 - 14) Lorens A, Polak M, Piotrowska A, Skarzynski H. Outcomes of treatment of partial deafness with cochlear implantation: a DUET study. *Laryngoscope.* 2008 Feb;118(2):288-94.
 - 15) Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, Anderson I. Partial deafness cochlear implantation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Sep;71(9):1407-13.
 - 16) Helbig S, Helbig M, Rader T, Mack M, Baumann U. Cochlear Reimplantation after Surgery for Electric-Acoustic Stimulation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009 Jul 1;71(3):172-178.
 - 17) Adunka OF, Pillsbury HC, Adunka MC, Buchman CA. Is Electric Acoustic Stimulation Better Than Conventional Cochlear Implantation for Speech Perception in Quiet? *Otol Neurotol* , 2010 Mar 25
 - 18) Vermeire K, Van de Heyning PH, Anderson I, D'Haese P, Flynn M (2005). Combined Electric Acoustic Stimulation of the Auditory System. Poster presentation at the 2005 Conference on Implantable Auditory Prostheses, Pacific Grove, California, 30 Jul – 8 Aug 2005
 - 19) Lee A, Jiang D, McLaren S, Nunn T, Demler J, Tysome J, Connor S, Fitzgerald O'Connor A. Electric Acoustic Stimulation (EAS) of the Auditory System: Experience and Results of Ten Patients Using MED-EL's M and FlexEAS Electrodes. *Clinical Otolaryngology*, 2010
 - 20) Podskarbi-Fayette R, Pilka A, Skarzynski H. Electric stimulation complements functional residual hearing in partial deafness. *Acta Otolaryngol*, 2010 Jan 28
 - 21) Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, Skarzynski PH. Hearing preservation in partial deafness treatment. *Med Sci Monit* , 16(11), 2010 Nov 1, p. CR555-CR562
 - 22) Skarzynski H, Lorens A. Electric Acoustic Stimulation in Children. *Adv Otorhinolaryngol.*, 2010. 67: 135-143
 - 23) Usami SI, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio SY, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C. Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol*, 2011 Jan 5
 - 24) Walker A, Mawman D, Brough J, O'Driscoll M, Ramsden R, Green K, Freeman S. Preliminary Results of Electric Acoustic Stimulation Using the MED-EL Sonata Flex EAS Electrode Array. *Cochlear Implants International*, Vol 11, Suppl. 2, 2010, 64-68.
 - 25) Polak M;Lorens A;Helbig S;McDonald S;McDonald S. Fitting of the Hearing System Affects Partial Deafness Cochlear Implant Performance. *Cochlear Implants Int*, 11(Suppl. 1), 2010, p. 117-121
 - 26) Baumann U;Rader T;Helbig S;Bahmer A. Pitch matching psychometrics in electric acoustic

- stimulation. *Ear Hear* , 32(5), 2011 Sep, p. 656-662
- 27) Erixon E;Kobler S;Rask-Andersen H. Cochlear implantation and hearing preservation: Results in 21 consecutively operated patients using the round window approach. *Acta Otolaryngol* , 132(9), 2012 Jun 5, p. 923-931
 - 28) Kuthubutheen J;Hedne CN;Krishnaswamy J;Rajan GP. A case series of paediatric hearing preservation cochlear implantation: a new treatment modality for children with drug-induced or congenital partial deafness. *Audiol Neurotol* , 17(5), 2012, p. 321-330
 - 29) Rajan GP;Kuthubutheen J;Hedne N;Krishnaswamy J. The role of preoperative, intratympanic glucocorticoids for hearing preservation in cochlear implantation: A prospective clinical study. *Laryngoscope*, 122(1), 2012 Jan, p. 190-195
 - 30) Rader T;Fastl H;Baumann U. Speech perception with combined electric-acoustic stimulation and bilateral cochlear implants in a multisource noise field. *Ear Hear* , 34(3), 2013 May, p. 324-332
 - 31) Santa Maria PL; Domville-Lewis C; Sucher CM; Chester-Browne R; Atlas MD. Hearing Preservation Surgery for Cochlear Implantation – Hearing and Quality of Life After 2 Years. *Otol & Neurotol*, 34:526-531, 2013 May, p.324-332
 - 32) 牛迫泰明ほか「EAS（電気音響刺激）人工内耳例の聴力予後」, *Audiology Japan*, 53(5): 417-418, 2010.
 - 33) 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*, 20(3): 151-155, 2010.
 - 34) 茂木英明ほか「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(5): 391-392, 2011.
 - 35) 宇佐美真一ほか「残存聴力活用型人工内耳（EAS：electric acoustic stimulation）～手術法と聴力保存成績について～」, *Otology Japan*, 21(5): 763-770, 2011
 - 36) 茂木英明ほか「残存聴力活用型人工内耳（EAS：electric acoustic stimulation）：術後聴取能における検討」, *Otology Japan*, 21(5): 771-776, 2011
 - 37) SHIN-ICHI USAMI, MAIKO MIYAGAWA, SHIN-YA NISHIO, HIDEAKI MOTOKI, YUTAKA TAKUMI, MIKA SUZUKI, YOKO KITANO & SATOSHI IWASAKI. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Oto-Laryngologica*, 2012; 132: 377-384
 - 38) 岩崎聡ほか「人工内耳装用時期と言語発達の検討－全国多施設調査研究結果」, *Audiology Japan* 55, 56~60, 2012