

再審査報告書

令和4年2月1日
医薬品医療機器総合機構

類 別	医療用品 4 整形用品
一 般 的 名 称	人工内耳
販 売 名	メドエル人工内耳 E (申請時：メドエル人工内耳 EAS)
申 請 者 名	MED-EL Elektro-Medizinische Geräte GmbH
承認の使用目的、 効能又は効果	・補聴器装用効果が十分に得られない重度聴覚障害者の聴覚路に電気刺激を与え聴覚の一部を回復させる。 ・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、<u>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。</u> (下線部の使用目的が再審査の対象)
承認年月日 承認事項一部変更等 年月日	平成 25 年 9 月 20 日 (再審査期間終了後) 平成 30 年 3 月 29 日： インプラント（電極及び刺激器）の種類追加。 令和 3 年 7 月 14 日： 通常的人工内耳用のオーディオプロセッサも使用できるようにする変更。当該変更に伴う販売名及び使用目的又は効果の変更。
再 審 査 期 間	承認日より 3 年

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
EAS	Electric Acoustic Stimulation：残存聴力活用型人工内耳
Hz	Hertz：ヘルツ（周波数・振動数の単位）
dB	Decibel：デシベル（音の強さの単位）
HL	Hearing Level：聴力レベル
SPL	Sound Pressure Level：音圧レベル

1. 製造販売後調査全般

「メドエル人工内耳 E」（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機器である。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、製造販売後の有効性及び安全性に関する情報を収集すること、及び本品の長期成績を確認することを目的として行われた。登録期間中に 56 例が登録され、各症例について 24 か月の追跡を行った。

再審査期間終了後に、インプラント（電極及び刺激器）の種類追加のための承認事項一部変更（平成 30 年 3 月 29 日承認取得）並びに通常の人工内耳用のオーディオプロセッサも使用できるようにする変更並びに当該変更に伴う販売名及び使用目的又は効果の変更のための承認事項一部変更（令和 3 年 7 月 14 日承認取得）の 2 度の承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 使用成績調査の概要

本調査では、①不具合・有害事象、②6、12、18 及び 24 か月時点での聴覚機能検査（自由音場閾値検査、語音弁別検査、純音聴力検査）、③重点調査項目として残存聴力の損失を評価した。

調査対象施設数 22 施設（調査契約締結施設 40 施設、うち 18 施設においては症例登録がなかった）において 56 例が登録された。登録症例 56 例のうち、解析除外症例 1 例（手術前に患者からの申し出により本品を留置しなかった）を除いた 55 例を有効性及び安全性の評価対象症例とした。フォローアップの各時点における、対象症例の概要を表 1 に示す。

表 1 対象症例の概要

		術後 6 か月	術後 12 か月	術後 18 か月	術後 24 か月
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
対象症例		55	54	53	51
フォローアップ実施 ¹		51 (92.7)	49 (90.7)	43 (81.1)	42 (82.3)
フォローアップ未実施 ²		4 (7.3)	4 (7.4)	8 (15.1)	8 (15.7)
中止・脱落 ³		1 (1.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.0)
内訳	患者死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	患者転院	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
	連絡が取れない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

¹ 各時点においてフォローアップを実施した症例。

² 各時点においてフォローアップ未実施とされた症例。

³ 各時点においてフォローアップ不可（観察中止）とされた症例。

(1) 患者背景

対象症例の患者背景を表 2 に示す。

表 2 患者背景

性別		術時年齢（歳）			
内訳	例数（%）	平均±標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	55	41.3±22.6	47	2	76
男性	16（29.1）	38.5±22.6	42	6	68
女性	39（70.9）	42.5±22.4	48	2	76

(2) 安全性

1) 有害事象について

調査期間における全有害事象の発現率は、19 例/55 例（34.5 %）であり、有害事象件数は 41 件であった。その概要を表 3 に示す。

表 3 有害事象の概要

		例数	発現率（%）	件数
対象症例		55		
有害事象の有無	あり	19	34.5	41
	なし	36	65.5	
重篤度	非重篤	17	30.9	32
	重篤	2	3.6	9
処置の有無	あり	14	25.5	35
	なし	5	9.1	6
転帰	回復	9	16.4	22
	軽快	6	10.9	14
	未回復	2	3.6	2
	後遺症あり	1	1.8	1
	死亡	0	0	0
	不明	1	1.8	2
因果関係の有無	あり	7	12.7	9
	なし	12	21.8	32

因果関係の否定できない有害事象は 7 例（12.7 %）、9 件であった。詳細について表 4 に示す。

表 4 因果関係の否定できない有害事象の詳細

有害事象名	重篤度	転帰	既知/未知	医師のコメント ⁴
機能性難聴	非重篤	回復	未知	心因性によるものと考えられる。
インプラントとの接触部位（術側耳介上端）の発赤・痛み	非重篤	回復	既知	
マグネット部の皮膚の痛み	非重篤	回復	既知	

⁴ 重篤又は未知の有害事象について記載。

立ちくらみ ⁵	非重篤	不明	既知	
立ちくらみ ⁵	非重篤	不明	既知	
めまい ⁶	非重篤	軽快	既知	
耳介湿疹 ⁶	非重篤	軽快	既知	
外リンパ瘻	重篤	後遺症あり	既知	手術手技（正円窓（蝸牛窓）の開窓）によるものと考えられる。
両側難聴	非重篤	未回復	既知	

なお、重篤な有害事象としては、表 4 の外リンパ瘻 1 件の他に、めまいが 1 件あったが、当該患者の既往歴にめまいがあり、医師が本品との因果関係については否定している。

2) 不具合について

調査期間における不具合の発現率は、27 例（49.1 %）、62 件であった。インプラント（電極及び刺激器）に関する不具合はなかった。概要について表 5 に示す。

表 5 不具合の概要

不具合名	例数	発現率 (%)	件数
オーディオプロセッサのイヤフックの緩み	8	14.5	14
オーディオプロセッサのイヤフックの不良	7	12.7	9
バッテリーユニットの不良	10	18.2	11
送信ケーブルの不良	3	5.5	3
動作不良（プロセッサ）	2	3.6	2
動作不良（音がしない）	8	14.5	8
動作不良（音質の不良）	5	9.1	7
動作不良（電源）	7	12.7	8

上記の不具合について、申請者は、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」に、「きこえに違和感（大きな音や不快な音）を感じた場合、ただちに本品を取り外し、医師や言語聴覚士に連絡すること。」等と記載していると説明した。

機構は、表 5 において示した全不具合について、本品を使用する上で避けられない事象であることから、添付文書に「不具合」として追加記載するよう指示し、添付文書が改訂されている。

以上より、機構は、安全性について追加の対応が必要となる点はないと判断した。

(3) 有効性

本調査において有効性の評価は 6、12、18 及び 24 か月時点での聴覚機能検査（自由音場閾値検査、語音弁別検査、純音聴力検査）であった。

1) 自由音場閾値検査

術前（裸耳）と術後（本品装用）の自由音場閾値検査（2,000 Hz、4,000 Hz 及び 8,000 Hz）の結果を表 6 に示す。術前（裸耳）の平均値は 95.8 dBHL、術後 6 か月（本品装用）

⁵ 同一症例で発生。

⁶ 同一症例で発生。

の平均値は 41.5 dBHL であり、有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。術後 6 か月（本品装用）と術後 12 か月（本品装用）の間でも有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。また、術後 18 か月（本品装用）以降、改善効果が維持されていることが確認された。

表 6 自由音場閾値検査の結果

	術前 (裸耳)	術後 6 か月 (本品装用)	術後 12 か月 (本品装用)	術後 18 か月 (本品装用)	術後 24 か月 (本品装用)
症例数 ⁷	46	46	47	41	39
平均 (dBHL)	95.8	41.5	37.4	38.3	36.4
標準偏差	10.5	8.8	5.8	7.1	6.7
最小値 (dBHL)	51.7	25.0	28.3	23.3	25.0
最大値 (dBHL)	115.0	63.3	50.0	56.7	50.0
Wilcoxon signed-rank test					
平均値の 差 (dB)		vs. 術前	vs. 術後 6 か月	vs. 術後 12 か月	vs. 術後 18 か月
		54.3	4.1	-0.9	1.9
p 値		$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.602$	$p = 0.060$

2) 語音弁別検査

術前（裸耳及び補聴器装用下）と術後（本品装用）の語音弁別検査（静寂下・65 dB SPL、67-S 語表（数字語表及び日本語単音節 20 語からなる語音検査用語表。））の結果を表 7 に示す。術前（裸耳）の語音明瞭度（正解率）の平均が 17.1 %、術前（補聴器装用下）の語音明瞭度の平均が 34.5 %、術後 6 か月（本品装用）の語音明瞭度の平均は 59.4 % であり、術前（補聴器装用下）と術後 6 か月（本品装用）の間に有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。また、術後 12 か月（本品装用）以降、改善が維持されていることが確認された。

表 7 語音弁別検査の結果

	術前 (裸 耳)	術前 (補聴器 装用下)	術後 6 か月 (本品装 用)	術後 12 か月 (本品装 用)	術後 18 か月 (本品装 用)	術後 24 か月 (本品装 用)
症例数 ⁸	48	47	47	46	41	40
平均 (%)	17.1	34.5	59.4	65.8	74.5	73.4
標準偏差	17.3	16.9	21.8	22.5	17.8	17.0
最小値 (%)	0	0	20.0	15.0	30.0	25.0
最大値 (%)	60.0	60.0	95.0	95.0	100.0	100.0

⁷ フォローアップの各時点において、当該検査を実施した症例数を記載しているため、表 1 において示した「フォローアップ実施」の症例数とは異なる。

⁸ フォローアップの各時点において、当該検査を実施した症例数を記載しているため、表 1 において示した「フォローアップ実施」の症例数とは異なる。

Wilcoxon signed-rank test						
平均値の差 (%)		vs. 術前 (裸耳)	vs. 術前 (補聴器装用下)	vs. 術後 6 か月	vs. 術後 12 か月	vs. 術後 18 か月
		17.4	24.9	6.4	8.7	-1.1
p 値		p < 0.001	p < 0.001	p=0.033	p < 0.001	p=0.483

3) 純音聴力検査

(ア) 気導 (ヘッドフォン)

術前 (裸耳) と術後 (本品装用) の低音域 (125 Hz、250 Hz 及び 500 Hz) の純音聴力検査 (気導) の結果を表 8 に示す。術前 (裸耳) の平均値は 41.4 dBHL、術後 6 か月 (本品装用) の平均値は 59.7 dBHL であり、有意な悪化を認めたが、術後 12 か月 (本品装用) 以降は残存聴力の低下は認められなかった。

表 8 純音聴力検査 (気導) の結果

	術前 (裸耳)	術後 6 か月 (本品装用)	術後 12 か月 (本品装用)	術後 18 か月 (本品装用)	術後 24 か月 (本品装用)
症例数 ⁹	51	48	47	42	41
平均 (dBHL)	41.4	59.7	60.9	62.5	64.1
標準偏差	13.1	18.0	20.2	18.6	18.3
最小値 (dBHL)	13.3	30.0	26.7	25.0	33.3
最大値 (dBHL)	68.3	101.7	105.0	105.0	108.3
t-test					
平均値の差 (dB)		vs. 術前 (裸耳)	vs. 術後 6 か月	vs. 術後 12 か月	vs. 術後 18 か月
		18.3	1.2	1.6	1.6
p 値		p < 0.001	p=0.419	p=0.017	p=0.207

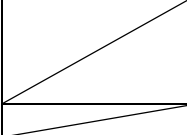
純音聴力検査 (気導) の結果については、本品の承認時に提出された海外臨床試験の純音聴力検査 (気導) の結果と同様の傾向であった。20 dB 程度の悪化であれば、本品の音響刺激の増幅によって許容できることから、本品による臨床的な有効性は保つことができると申請者は説明した。

(イ) 骨導

術前 (裸耳) と術後 (本品装用) の低音域 (250 Hz 及び 500 Hz) の純音聴力検査 (骨導) の結果を表 9 に示す。術前 (裸耳) の平均値は 39.6 dBHL、術後 6 か月 (本品装用) の平均値は 47.0 dBHL、術後 12 か月 (本品装用) の平均値は 55.7 dBHL であり、有意な悪化を認めたが、術後 18 か月 (本品装用) 以降は残存聴力の低下は認められなかった。

⁹ フォローアップの各時点において、当該検査を実施した症例数を記載しているため、表 1 において示した「フォローアップ実施」の症例数とは異なる。

表 9 純音聴力検査（骨導）の結果

	術前 (裸耳)	術後 6 か月 (本品装 用)	術後 12 か月 (本品装 用)	術後 18 か月 (本品装 用)	術後 24 か月 (本品装 用)
症例数 ¹⁰	46	42	46	38	39
平均 (dBHL)	39.6	47.0	55.7	49.0	50.1
標準偏差	13.5	12.5	8.9	11.1	11.8
最小値 (dBHL)	7.5	25.0	25.0	25.0	15.0
最大値 (dBHL)	62.5	72.5	71.7	65.0	65.0
Wilcoxon signed-rank test					
平均値の差 (dB)		vs. 術前 (裸耳)	vs. 術後 6 か月	vs. 術後 12 か月	vs. 術後 18 か月
		7.4	8.7	-6.7	1.1
p 値		p = 0.002	p < 0.001	p < 0.001	p=0.213

純音聴力検査（骨導）の結果については、術前（裸耳）に比べ術後 12 か月（本品装用）では平均 16.1 dB 悪化していた。純音聴力検査（骨導）については、承認時の海外臨床試験においては評価されておらず比較はできないものの、高音急墜型聴力像を呈する感音難聴の患者に電極を挿入した際、骨導の結果に比べ気導の結果がより悪化し気骨導差が生じることは起こり得る事象であると申請者は説明した。

機構は、本品の適応となる疾患が進行性の高音急墜型感音難聴であり、本品の使用の有無にかかわらず徐々に残存聴力が低下する可能性が高いことから、一定程度の残存聴力の低下は避けられない事象であると考え、20 dB 程度の悪化であれば、本品の音響刺激を増幅することによって補うことができる範囲であることから、申請者の説明は妥当であると判断した。

4) 重点調査項目

本品の承認時に提出された海外臨床試験において、術後 6 か月の時点の評価において残存聴力の低下が認められたこと、本品の適応である進行性の高音急墜型感音難聴の患者は本品の使用の有無にかかわらず徐々に残存聴力が低下し、重度感音難聴になる可能性が高いことから、添付文書の【警告】において「本品を用いた臨床試験において、残存聴力が術前に比べ低下する結果が示されていることから、患者に十分に説明し理解したことを確認したうえで本品を使用すること。」と記載して注意喚起を行い、本調査において、残存聴力の損失に関する長期成績が重点調査項目とされた。

術前と比較し、術後の低音域（125 Hz、250 Hz 及び 500 Hz）の気導聴力の閾値は、表 8 に示したとおり、術後 6 か月で平均して 18.3 dB の悪化が認められた。術前の平均に比べ 40 dB を超えて悪化した症例は、10 例（18.2 %）であった。概要について表 10 に示す。

¹⁰ フォローアップの各時点において、当該検査を実施した症例数を記載しているため、表 1 において示した「フォローアップ実施」の症例数とは異なる。

表 10 40dB を越えて悪化した 10 例の概要

術時 年齢 (歳)	既往歴・基礎疾 患	観察時点	気導聴力の 閾値の平均 (dBHL)		変化量 (dB)	医師のコ メント
			術前	術後		
39	なし	12 か月	21.7	68.3	46.6	原因不明、 徐々に進 行
67	なし	6 か月	51.7	93.3	41.6	手術によ る侵襲、原 疾患の進 行
63	パーキンソン徴 候、うつ病	18 か月	40.0	85.0	45.0	徐々に進 行
20	なし	18 か月	36.7	78.3	41.6	原因不明
52	ヘルマンズキー・ パドラック症候 群、ベーチェット 病、シェーグレン 症候群、脊柱管狭 窄症、腰椎椎間板 ヘルニア、高血 圧、白内障、子宮 筋腫	12 か月	58.3	110.0	51.7	原因不明
53	なし	18 か月	41.7	95.0	53.3	ストレス の増大、前 庭水管の 拡大
34	なし	12 か月	28.3	95.0	66.7	めまいに 伴う増悪
48	なし	24 か月	35.0	76.7	41.7	原因不明
15	慢性進行性外眼 筋麻痺症候群、ミ トコンドリア脳 筋症	6 か月	58.3	101.7	43.4	ミトコン ドリア難 聴
65	脂質代謝異常症、 虫垂炎	6 か月	15.0	90.0	75.0	原因不明

40 dB を超えて悪化した 10 症例については、3 症例は音響刺激を継続している。また、表 7 に示した日常における語音明瞭度でも有効であったと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明は妥当であると考え、本品の有効性について特段の対応が必要となる点はないと判断した。なお、低音域の残存聴力が大きく悪化した症例については、音響刺激から電気刺激に切り替えることが必要となる。患者への負担等の観点から、すでに植え込まれたインプラントをそのまま活用し、患者の耳に装用しているオーディオプロセッサを EAS 用から通常の人工内耳用に変更することができるよう、令和 3 年 7 月 14 日付けで承認事項一部変更が行われた。

(4) 特別な背景を有する患者

1) 小児

対象症例 55 例のうち、12 例 (21.8 %) が小児 (15 歳未満) であった。有害事象の発現率は、小児では「マグネット部の皮膚の痛み」1 例 (8.3 %) であり、小児以外が 6 例/43 例 (14.0 %) であり、特段小児で有害事象の発現率が増加するなどの傾向は認められなかった。不具合の発現率は、小児が 9 例/12 例 (75.0 %) であり、小児以外の発現率 18 例/43 例 (41.9 %) と比較して高かった。不具合の内容については、表 5 に示したオーディオプロセッサを構成する部品の取り扱いに関する事象の発現率が高かった。なお、有効性に関して成人との差異は認められなかった。

2) 高齢者

対象症例 55 例のうち、7 例 (12.7 %) が高齢者 (65 歳以上) であった。有害事象は認められなかった。不具合の発現率は、4 例/7 例 (57.1 %) であり、高齢者以外の発現率 23 例/48 例 (47.9 %) と比べ高かったが、特段、高齢者で特有な不具合は認められなかった。また、有効性に関して成人との差異は認められなかった。

3) 妊婦、産婦及び授乳婦

該当する症例に対する使用はなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者について特段の対応が必要となる点はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要 [特別調査の概要]

本品において特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

(1) 重篤な不具合

本調査期間中に報告された重篤な不具合は、外リンパ瘻が 1 例 1 件のみであった。外リンパ瘻については、添付文書の【使用上の注意】「重大な有害事象」に記載している事象である。本事象は、術後半年が経過したのちに発生しており、人工内耳植え込み術等の手術手技に伴い発生し得る有害事象であり、現時点での追加の対応は不要であると判断したと申請者は説明した。

(2) 未知の不具合

本調査期間中に報告された未知の不具合は、機能性難聴が 1 例 1 件であった。原因として、心因性によると医師によって判断されており、今後の発現状況を注視し対応することとしたと申請者は説明した。

以上より、機構は、申請者の説明は妥当であると考え、本品の不具合及び感染症について、特段の対応が必要となる点はないと判断した。

5. 研究報告

本品に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品に関する回収、販売中止等の措置はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

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。

申請者は承認条件への対応として、以下のとおり対応を行った。

本品を使用する医師に対し、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会が作成した「残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) ガイドライン¹¹」に従い、実施施設基準及び実施医基準を満たした上で、講習会を受講することを徹底した。また、講習会について、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会と連携して講習会資料を作成し、講習会を受講した医師のみへ本品の販売を行った。

機構は、承認条件に対する申請者の説明を踏まえ、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても、有効性及び安全性の確保のために、引き続き十分な知識・経験を有し適応を遵守する医師が使用する必要があると考える。したがって、当該承認条件を継続することが妥当であると機構は判断した。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。継続される承認条件は以下のとおりである。

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。

¹¹ http://www.jibika.or.jp/members/jynews/info_naiji.pdf（参照 令和3年10月27日）において公開。