

高度管理医療機器

医療用品(04)整形用品
薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステント

JMDNコード: 61370003

Propel 鼻腔内ステント

再使用禁止

【禁忌・禁止】

1. 適用対象(患者)

以下の患者には使用しないこと[アナフィラキシーや口腔咽頭血管浮腫のような生命を脅かす状態を引き起こしたり、死亡する恐れがある]。

- モメタゾンフランカルボン酸エステルに対して不耐性、もしくは不耐性が疑われる患者
- ラクチド、グリコリド又はカプロラクトン共重合体に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 使用方法

再使用・再滅菌禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、副鼻腔手術後に鼻腔内の組織を分離し、癒着防止をすることで副鼻腔の開存性を維持することを目的として使用する自己拡張型の生体吸収性ステント及び留置に使用するデリバリーシステムから構成される。

ステントには副腎皮質ステロイドがコーティング(副腎皮質ステロイド;モメタゾンフランカルボン酸エステル)されており、炎症や浮腫を低減するために本品の補助的機能として局所的な抗炎症作用が提供される。

本品は、形状から3タイプあり、適用部位はそれぞれ以下のとおりである。

- Propel: 篩骨洞
- Propel Mini: 篩骨洞及び前頭洞
- Propel Contour: 前頭洞

1) ステント

(1) Propel



(2) Propel Mini

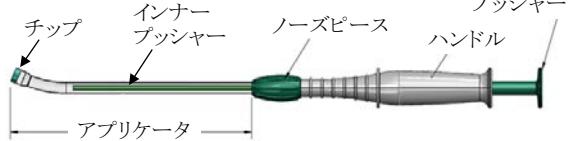


(3) Propel Contour

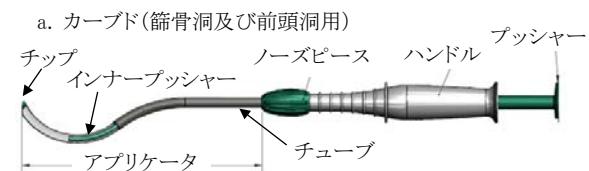


2) デリバリーシステム

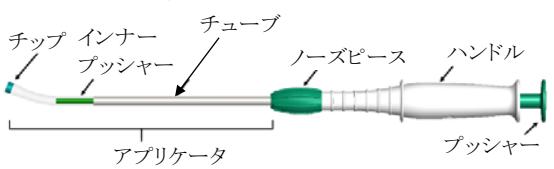
(1) Propel



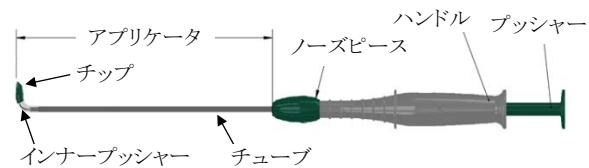
(2) Propel Mini



b. ストレート(篩骨洞用)



(3) Propel Contour



3) 付属品

(1) ファンネル



(2) クリンパー(Propel Miniのみ)



クリンパー

ベルト

(3) 装填ツール(Propel Mini、Propel Contourのみ)



2. 原材料

- 1) ステント
モメタゾンフランカルボン酸エステル、L-乳酸・グリコール酸共重合体、L-乳酸・ ϵ -カプロラクトン共重合体、DL-乳酸・グリコール酸共重合体、ポリエチレンジゴル
- 2) デリバリーシステム
ポリエーテルプロックアミド、ステンレス鋼

3. 作動原理

本品は、ステント特性により副鼻腔手術後の中鼻甲介を安定させること、及び/又は篩骨洞及び前頭洞の洞開口部の開存を維持することで、組織癒着による閉塞を防ぐ。さらに副腎皮質ステロイドの徐放により、炎症や浮腫を軽減する。

【使用目的又は効果】

本品は、成人の慢性鼻副鼻腔炎の患者に対して、副鼻腔手術後の副鼻腔の開存性を維持するために用いる。

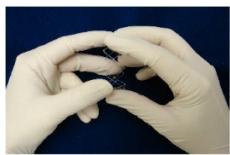
【使用方法等】

1. 使用方法等

本品の最大留置数は、4個(両側の篩骨洞及び前頭洞に各1個)である。

<Propelの場合>

- 1) 使用前の準備
 - (1) ステント及びデリバリーシステムを包装から無菌的に取り出し、本品に損傷がないことを確認する。
 - (2) ステントをステントホルダから静かにスライドさせる。
 - (3) ステントを両手の指で持ち、静かに圧縮する。



- (4) 圧縮したステントをデリバリーシステムの遠位端に装着したファンネルに挿入する。



- (5) ステントを指先でファンネルの中に静かに可能な限り押し込む。



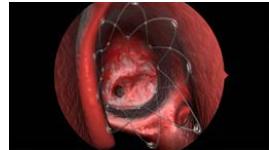
- (6) デリバリーシステムの先端からステントが取り除かれないよう気をつけながら、ファンネルを取り外す。
- (7) ファンネルを取り外す際にステントが先端から引き出され始めた場合には、ファンネルを再度装着し、デリバリーシステムの先端を静かに押してステントを正しい位置に固定する。



- (8) ステントの圧縮及びデリバリーシステムへの装填の手順は2回まで繰り返すことが可能である。

2) 使用方法

- (1) 十分な視野確保のため、デリバリーシステムを挿入する前に術後側の洞が止血されていることを確認する。内視鏡にてデリバリーシステムを鼻腔内に進める。
- (2) 副鼻腔の後頭側に遠位端が湾曲するよう、デリバリーシステムの向きを確認する。
- (3) ステントの近位端を中鼻甲介前縁に合わせる。
- (4) プッシャーを押してステントを留置し、デリバリーシステムを引き抜く。
- (5) 内視鏡下にて最終位置を確認する。薬剤送達が最大化されるようにステントの近位ループが中鼻甲介前縁と一直線上にあり、組織と圧着していることを確認する。ステントの位置を調整する場合は、一般的な手術器具を使用して実施する。



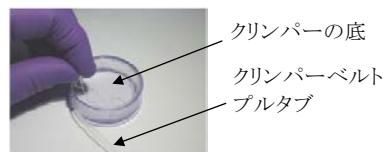
3) 術後ケア

- ・術後ケアの一環として、本品の湿潤を保つため、生理食塩水による鼻内洗浄又はイリゲーションを行うことを推奨する。
- ・術後ケアの一環として、定期的なデブリードマンを行うことが可能である。
- ・本品は、吸引器や鉗子、その他の手術器具等により、医師の判断で除去することが可能である。

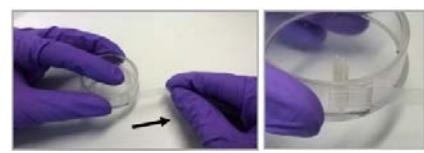
<Propel Miniの場合>

1) 使用前の準備

- (1) ステント及びデリバリーシステムを包装から無菌的に取り出し、本品に損傷がないことを確認する。
- (2) ステントをステントホルダから取り出し、クリンパーに静かに置く。ステントの片側をクリンパーベルトのプルタブ反対側に入れ、クリンパーの底に当たるまでゆっくりと挿入する。



- (3) 開口部を上に向けたまま、片手でクリンパーを把持する。
- (4) ステントが完全に圧縮されるまでクリンパーベルトをゆっくり引く。圧縮を容易にするため、クリンパーベルト内のステントが外側から中心方向に圧縮されるよう人差し指でガイドを行う。クリンパーベルトは必ずクリンパーの底面と平行に引くこと。



- (5) 3本の指を使って圧縮されたステントをクリンパーから静かに取り出す。



- (6) 圧縮したステントをデリバリーシステムの遠位端に装着したファンネルに挿入する。

- (7) ステントをファンネルの開口部に押し込むために装着ツールを使用する。



ストレート



カーブド

- (8) デリバリーシステムの先端からステントが取り除かれないよう気を付けながら、ファンネルを取り外す。
- (9) ファンネルを取り外す際にステントが先端から引き出されそうな場合は、ファンネルを再度装着し、ステントをデリバリーシステムに押し戻した後、デリバリーシステム先端を軽く圧迫し、ステントを固定する。
- (10) ステントの圧縮及びデリバリーシステムへの装填の手順は2回まで繰り返すことが可能である。

2) 使用方法

カーブドを使用する場合(篩骨洞及び前頭洞用)

- (1) 十分な視野確保のため、デリバリーシステムを挿入する前に術後側の洞が止血されていることを確認する。内視鏡下にてデリバリーシステムを鼻腔内に進める。
- (2) 篩骨洞に挿入する場合
- デリバリーシステムのチップが副鼻腔の後頭側に向かって上方に湾曲していることを確認する。
 - 緑色のインナープッシュヤーの遠位端を中鼻甲介の前縁に合わせる。



- プッシュヤーを押してステントを留置し、デリバリーシステムを引き抜く。
 - 内視鏡下にて最終位置を確認する。薬剤送達が最大化されるようにステントが中鼻甲介前縁と一直線上にあり、組織と圧着していることを確認する。
- ステントの位置を調整する場合は、一般的な手術器具を使用して実施する。

(3) 前頭洞に挿入する場合

- デリバリーシステムの向きを確認し、チップが前頭洞に向かって上方に湾曲していることを確認する。
 - デリバリーシステムの先端を前頭洞まで進める。
 - プッシュヤーを押してステントを留置し、デリバリーシステムを引き抜く。
 - 内視鏡下にて最終位置を確認する。薬剤送達が最大化されるようにステントが前頭洞開口部を支え、組織と圧着していることを確認する。
- ステントの位置を調整する場合は、一般的な手術器具を使用して実施する。

ストレートを使用する場合(篩骨洞用)

- (1) 十分な視野確保のため、デリバリーシステムを挿入する前に術後側の洞が止血されていることを確認する。内視鏡下にてデリバリーシステムを鼻腔内に進める。
- (2) デリバリーシステムのチップが副鼻腔の後頭側に向かって上方に湾曲していることを確認する。
- (3) 緑色のインナープッシュヤーの遠位端を中鼻甲介の前縁に合わせる。



- (4) プッシュヤーを押してステントを留置し、デリバリーシステムを引き抜く。
- (5) 内視鏡下にて最終位置を確認する。薬剤送達が最大化されるようにステントが中鼻甲介前縁と一直線上にあり、組織と圧着していることを確認する。
- ステントの位置を調整する場合は、一般的な手術器具を使用して実施する。

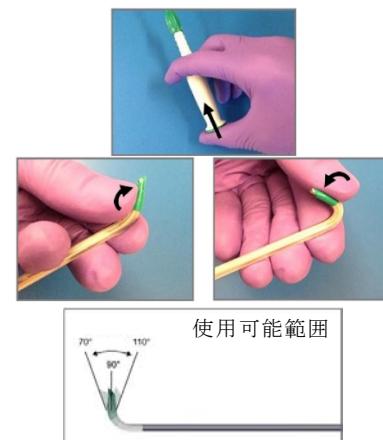
3) 術後ケア

- 術後ケアの一環として、本品の湿潤を保つため、生理食塩水による鼻内洗浄又はイリゲーションを行うことを推奨する。
- 術後ケアの一環として、定期的なデブリードマンを行うことが可能である。
- 本品は、吸引器や鉗子、その他の手術器具等により、医師の判断で除去することが可能である。

<Propel Contourの場合>

1) 使用前の準備

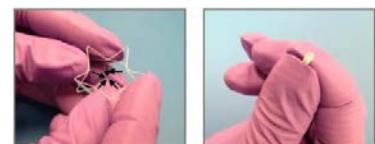
- ステント及びデリバリーシステムを包装から無菌的に取り出し、本品に損傷がないことを確認する。
- デリバリーシステムの準備を行う。
- プッシュヤーを押しこんで保持し、シースを支えながらデリバリーシステムのアプリケータの先端部分を適切な角度に屈曲させる。使用可能範囲は70°～110°である。
- 適切な角度を得るため、先端を希望角度を超えて曲げる必要がある場合もある。



- プッシュヤーを離す。
 - ステントを留置前に圧縮し、デリバリーシステムに装填を行う。
- 圧縮したステントは、デリバリーシステムの先端に直接装填することも、ファンネル及び装填ツールを使用して装填することも可能である。
- ファンネルを使用する場合、デリバリーシステム先端にファンネルを取り付ける。
 - 掴んだり外したりしないように注意しながらステントホルダの蓋を静かに取り外す。



- ステントを両手の指で持ち、静かに圧縮する。



- (10) プッシャーを押しこまないよう注意しながら、圧縮したステントをファンネル(使用する場合)に挿入するか、デリバリーシステム先端に挿入する。



- (11) ファンネルを取り付けた場合、装填ツールを使用してステントをファンネルの開口部から挿入する。
ファンネルを取り付けていない場合、圧縮したステントがデリバリーシステムの先端と揃うまで直接挿入を行う。



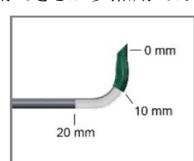
- (12) ファンネルを取り付けた場合、デリバリーシステムの先端からステントが取り除かれないよう気をつけながら、ファンネルを取り外す。
- (13) ファンネルを取り外す際にステントが先端から引き出される場合には、ファンネルを再度装着し、デリバリーシステムの先端を静かに押してステントを正しい位置に固定する。



- (14) ステントの圧縮及びデリバリーシステムへの装填の手順は2回まで繰り返しが可能である。

2) 使用方法

- (1) 十分な視野確保のため、デリバリーシステムを挿入する前に術後側の洞が止血されていることを確認する。内視鏡下にてデリバリーシステムを鼻腔内に進める。
- (2) プッシャーを押してステントを留置し、デリバリーシステムを引き抜く。
- a. デリバリーシステム先端が対象となる患者の解剖学的構造に合わせて適切に湾曲するようにデリバリーシステムの向きを確認し、デリバリーシステム先端を副鼻腔内に進めます。
- ※デリバリーシステムの先端部にあるマークは、配置を補助するために使用できるが参照用である



- b. インナープッシャーの先端が緑/クリア部分の境界線と一致するまでプッシャーを押し下げ、ステントを途中まで展開する。この時、インプラントは約半分ほど展開される。
- c. デリバリーシステムをわずかに引き出し、ステントのウエスト(ストラットの交差点)を確認する。
- d. ステントのウエストを開口部に合わせ、ステントのウエストを開口部と揃えたまま、プッシャーを押して、デリバリーシステムを引き抜く。
- e. プッシャーを完全に押し下げる前に、ステントのウエストを確認し、開口部とステントの位置が一致することを確認して、完全に展開する。
- (3) 内視鏡下にて最終位置を確認する。薬剤送達が最大化されるようにステントが開口部と一致し、組織と圧着していることを確認する。
- ステントの位置を調整する場合は、一般的な手術器具を使用して実施する。

3) 術後ケア

- 術後ケアの一環として、本品の湿潤を保つため、生理食塩水による鼻内洗浄又はイリゲーションを行うことを推奨する。
- 術後ケアの一環として、定期的なデブリードマンを行うことが可能である。
- 本品は、吸引器や鉗子、その他の手術器具等により、医師の判断で除去することが可能である。

2. 使用方法等に関連する使用上の注意

- ステントの曲げ、ねじれや破損を防ぐため、本品の取り扱いには十分注意すること。
- 2回を超えてステントを圧縮してデリバリーシステムに装填しないこと。
- 本品は必ず内視鏡下で留置すること。
- 本品は留置前に圧縮した状態で3分以上放置しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 他のステロイド剤を併用する場合は、1日総投与量を勘案し、投与を慎重に検討すること。
- 本品留置後も適切な内視鏡下鼻副鼻腔手術(以下、ESS)の術後管理を継続すること。
- 本品は止血効果を有していないため、必要に応じて適切な止血処置を行うこと。また、本品留置後の本品内腔へのパッキング材等の留置については、有効性及び安全性を確認していない。
- 本品は抗菌性を有していないため、必要に応じて適切な感染予防処置を行うこと。
- 他の医療機器と同様に異物反応が起こる可能性があるため、患者の状態を観察し、兆候が認められた場合は必要な処置を行うこと。
- まれではあるが、本品やパッキング材使用の有無にかかわらず、副鼻腔手術に関連する生理化学的状態に毒性性ショック症候群(以下、TSS)のリスクがある。TSSが生じた場合は、本品を抜去すること。

2. 不具合・有害事象

1) 重大な不具合

- ステントの移動又は破断
- 2) 重大な有害事象
 - ステント又はステントの小断片の嚙下、ステント小断片の誤嚙下
 - ステントに対して形成された痴皮の密着やステント留置に伴う痛み、圧迫感又は頭痛
 - 肉芽組織形成を含む異物反応
 - モメタゾンフランカルボン酸エステルに関連するリスク又は副作用
 - 鼻刺激感
 - 過敏症反応
 - 鼻腔内出血
 - 鼻や咽頭の限局性感染(細菌、真菌、ウイルス)
 - 鼻灼熱感
 - 鼻乾燥
 - 細菌、真菌、ウイルスによる二次感染への易感染性
 - 緑内障、眼圧上昇
 - 白内障、水晶体混濁の変化
 - 頭痛
 - 咽頭炎

- ステロイドに関連する潜在的なリスク又は一般的な副作用
 - 成長抑制を含むHPA軸の変化
 - 免疫抑制
 - 過敏症反応
 - 頭痛
 - 鼻出血
 - 咳嗽
 - 緑内障、眼圧上昇
 - 白内障、水晶体混濁の変化
 - 関節痛
 - 筋肉痛

3. 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への適用

妊娠、産婦、授乳婦及び小児等に対する本品の有効性及び安全性は確立されていない。

【臨床成績】

本品の有効性及び安全性を評価するため、米国にて臨床試験が実施された。

1) Propel

ESSを受けた慢性副鼻腔炎の成人被験者に本品を使用した際の有効性及び安全性が、米国で実施された3つの前向き臨床試験(被験者合計205例)によって評価された。安全性と有効性の主要な情報はADVANCE II試験から得られ、ADVANCE試験及びCONSENSUS IIパイロット試験によって裏付けられた。3試験とも篩骨洞切除術後に本品を留置した。被験者205例、計400の副鼻腔でステントは正常に留置された。ステント400個のうち16個(4%)は留置不良、ストラットの交差、不注意による抜去のため、留置直後に除去し交換された。

(1) ADVANCE II 試験

本試験は前向き無作為化二重盲検自己対照比較試験であり、11施設で105例を組み入れた。本試験は、薬剤非溶出の対照ステントと比較して本品の安全性と有効性を評価する自己対照比較デザインを用いた。

有効性の主要評価項目は30日目における術後介入の必要性の低下であり、副鼻腔手術を専門とする外科医の独立評価委員会が盲検下でビデオ内視鏡画像によって判断した。術後介入とは、癒着の解消に必要な外科的介入治療、及び／又は篩骨洞炎症の再発、浮腫及び／又は鼻茸(ポリープ)の再発を解消するための経ロステロイド介入治療から成る複合評価項目とした。有効性の追加評価項目は、治験医師が実施した内視鏡下でのグレード評価によって判断した。

安全性の主要評価項目は、臨床的に重大な眼圧上昇(≥10mmHg)がないと定義される90日目までの眼科的安全性であった。眼科検査には水晶体混濁の変化又は悪化の評価が含まれる。本品ステントの留置成功率は100%であった。

有効性の主要評価項目である30日目の術後介入の必要性は統計学的に有意な低下を示し、達成された($p=0.0280$)。臨床的に重大な眼圧上昇は認められず、ベースライン時点からの水晶体混濁の変化に影響を及ぼさなかった。

評価可能数*	本品群	対照群	差/p 値 ^a
ITT 解析 被験者数	N	105	105 (対照群- 本品群)
有効性の主要評価 [§]			
術後介入	96 (33.3%)	45 (46.9%)	13(13.5%) / 0.0280
安全性の主要評価			
臨床的に 重大な眼 圧上昇	105 95% CI**	0 (0.0%) 0.0000, 0.0352	0 (0.0%) 0.0000, 0.0352 <0.0001
有効性の副次評価 [§]			
明らかな鼻 茸(グレード 2及び3) [§]	85	16 (18.8%)	29 (34.1%)
有効性の副次評価 [§]			
明らかな鼻 茸(グレード 2及び3)	104	4 (3.8%)	8 (7.7%)
中鼻甲介の 側方への偏 移	105	2 (1.9%)	7 (6.7%)
顕著な癒着	104	5 (4.8%)	13 (12.5%)

重大な眼圧上昇は報告されていない。

* : 全被験者が術後30日目に来院し、内視鏡ビデオ画像が記録されたが、ビデオの画質又は評価部位の撮影が不十分であったことにより、独立評価委員会が評価不能と判定した場合はデータ欠測とした。評価部位の撮影が不十分とは、著しい浮腫や癒着により、篩骨洞へのアクセスが妨げられている場合に生じる。規定していた統計検定手法(McNemar検定)は、両側の評価結果を有する被験者が必要であるため、9例が欠測となり検定に含まれていない。評価可能数とは、両側の副鼻腔の評価結果を有する被験者である。

** : Clopper-Pearsonによる正確二項検定の信頼区間(CI)

§ : 30日目の独立評価委員会評価。

± : 30日目の治験医師評価。

a : 全ての有効性評価についてMcNemar検定を行い、 α 水準0.05での両側p値を求めた。不一致対が20対未満の場合は正確検定を行った。安全性の主要評価について正確二項検定を行い、 α 水準0.025での片側p値を求めた。

(2) ADVANCE 試験

本試験は単群の非盲検試験であり、片側又は両側に篩骨洞疾患有する患者を7施設で50例組み入れた。フォローアップでは2か月目まで内視鏡検査及び症状スコアを評価し、6か月目までは症状スコアを評価した[*Sinonasal Outcomes Test 22*(以下、SNOT22)、*Rhinosinusitis Disability Index*(以下、RSDI)及び*Total nasal symptom scoring instrument*(以下、TNSS)]。ベースライン時と30日時点で眼圧測定、散瞳下細隙灯試験による水晶体混濁の眼科的評価を実施した。ステント留置成功率は100%であった。30日時点で、あらゆるグレードのポリープ様組織形成が10.0%、癒着が1.1%、中鼻甲介の側方への偏移が4.4%に観察された。水晶体混濁又は眼圧のベースライン時からの変化は臨床的に重大ではなかった。ベースライン時から60日目、6か月目までのRSDI総スコアの平均変化量はそれぞれ-36.2、-29.7であった($p<0.0001$)。SNOT 22の変化量はそれぞれ-1.9、-1.7であった($p<0.0001$)。RSDI、SNOT 22、TNSSのベースライン時からの変化量は統計学的に有意であった($p\leq 0.0002$)。

(3) CONSENSUS II パイロット試験

本試験は無作為化二重盲検自己対照比較のフィジビリティー試験であり、4施設で50例を組み入れた。43例に25mmステント、7例により短いステントを留置した。本試験は、薬剤非溶出の対照ステントと比較して薬剤溶出ステント(本品)の安全性と有効性を評価する自己対照比較デザインを用いた。38例を1つの群とし、25mmのステントを留置した。薬剤溶出ステントを両側に留置した被験者(5例)は、全身安全性を評価した(薬物動態評価)。ステントの留置成功率は100%であった。100mm視覚的アナログ尺度で評価し、21日時点で対照ステントと比較して、薬剤溶出ステントの篩骨洞の炎症が統計学的に有意に低減した($p=0.0032$)。30及び45日目でも統計学的に有意な炎症の低減がみられた($p\leq 0.0022$)。薬剤溶出ステントは対照ステントと比較して、30日目までの中鼻甲介の側方への偏移、顕著な癒着、ポリープ様組織形成の発現率を低減した。

(4) 有害事象

米国で実施された3つの前向き臨床試験にて、被験者205例が評価された。被験機器との関連がある有害事象の発現率は1.5%であった。3例の被験者に被験機器との関連がある有害事象が認められた。内訳は頭痛及び鼻灼熱感が1件、急性副鼻腔炎が2件であった。3件とも後遺症なく回復した。有害事象を理由とした中止例はなく、3試験とも死亡例はなかった。

3つの試験において報告された発現率2%以上の有害事象(ステントとの関連は問わず)を下表に示す。

有害事象(n=205)
有害事象の種類
副鼻腔炎
頭痛
鼻出血
気管支炎
注: フィジビリティー試験及びADVANCE試験の60日目まで、ADVANCE II試験の90日目までに発現した有害事象を提示した。

2) Propel Mini

慢性副鼻腔炎の被験者に対し、ESS後の前頭洞開口部(以下、FSO)に留置した際の本品の有効性と安全性は米国臨床試験で評価された。

(1) PROGRESS Mini 試験

本試験は前向き無作為化盲検自己対照比較試験で、11施設で80例を組み入れた。本試験は、本品の安全性と有効

性を評価する自己対照比較デザインを用い、術後の片側に本品ステントを留置し、対側の手術のみと比較した。

有効性の主要評価項目は30日時点での術後介入の必要性の低下であり、独立した副鼻腔外科医(以下、独立医師)が盲検下で内視鏡ビデオ画像に基づき評価した。術後介入とは、FSOにおける閉塞性の癒着又は瘢痕組織(グレード2又は3)の除去に必要な外科的介入治療、及び/又は前頭陥凹/FSOにおける炎症の再発又はポリープ状浮腫の再発の解消に必要な経口ステロイド介入治療から成る複合評価項目とした。有効性の副次評価項目は内視鏡下での癒着/瘢痕、ポリープ状浮腫及び炎症の発現率と重症度であり、独立医師と治験医師が評価した。安全性評価項目は最大追跡の90日までの有害事象及び重篤な有害事象であった。

本試験において、FSOへの本品留置が成功し(ステントの留置成功率100%)、30日時点での独立医師評価によるFSOへの術後介入の必要性が有意に低下し($p=0.0070$)、本品の安全性と有効性が示された(下表参照)。30日時点での治験医師評価による術後介入の必要性($p<0.0001$)、経口ステロイド介入の必要性($p=0.0015$)、外科的介入の必要性($p=0.0225$)、炎症の程度($p<0.0001$)、閉塞/再狭窄の発現率($p=0.0002$)も統計学的に有意な低下が認められた。

	N評 価可 能数 [§]	本品群 N=80	対照群 N=80	p値 [†]
有効性の主要評価結果 ^{*、a}				
術後介入の 必要性	67	26 (38.8%)	42 (62.7%)	0.0070
有効性の副次評価結果 ^b				
術後介入の 必要性	79	13 (16.5%)	33 (41.8%)	<0.0001
経口ステロ イド介入の 必要性	79	12 (15.2%)	27 (34.2%)	0.0015
外科的介入 の必要性	75	3 (4.0%)	12 (16.0%)	0.0225
炎症(100- VAS、mm)、 平均(SD)	77	24.7 (27.02)	41.3 (29.34)	<0.0001
閉塞/再狭 窄	76	16 (21.1%)	35 (46.1%)	0.0002

* : 79例が30日時点に來院し、内視鏡ビデオ画像が記録されたが、ビデオの画質又は評価部位の撮影が不十分であったことにより、独立医師が評価不能と判定した場合はデータ欠測とした。評価部位の撮影が不十分とは、著しい浮腫や癒着により、前頭洞へのアクセスが妨げられている場合に生じる。規定していた統計検定手法(McNemar検定)は、両側の評価結果を有する被験者が必要であるため、12例が欠測となり検定に含まれていがない。

主要及びその他の有効性評価についてMcNemar検定を用い、 α 水準0.05での両側p値を求めた。スコアの差を求める全ての有効性の連続データにはT検定を行った。

a : 30日時点での独立医師による内視鏡ビデオ画像評価

b : 30日時点での治験医師による評価

§ : 両側の副鼻腔の評価結果を有する被験者数

† : 副次評価項目のp値は多重性の調整はしていない

SD=標準偏差、VAS=Visual Analog Scale。

(2) 有害事象

本試験(80例)では、本品ステントと関連がある重篤な有害事象又は有害事象ではなく、ステントとの関連がある有害事象の発現率は0%であった。

5件の有害事象(頭痛、左上眼瞼腫脹、鼻出血、再発性慢性副鼻腔炎、副鼻腔圧迫感増加)は、治験医師によってステントとの関連性は不明と判断された。5件とも後遺症なく回復/軽快した。本試験で有害事象を理由とした中止例はなく、死亡例もなかった。

PROGRESS Mini 試験において2%以上の被験者で報告された有害事象(ステントとの関連は問わず)を下表に示す。

有害事象(n=80)	
有害事象の種類	発現率(%)
急性副鼻腔炎	15.0
慢性副鼻腔炎	11.3
頭痛	11.3

上気道感染	6.3
鼻出血	5.0
失神前状態	5.0
急性中耳炎	3.8
喘息	3.8
鼻閉	3.8
眼瞼浮腫	2.5
インフルエンザ	2.5
鼻茸	2.5
鼻咽頭炎	2.5
悪心	2.5

3) Propel Contour

慢性副鼻腔炎の被験者に対し、ESS後のFSOに留置した際の本品の有効性と安全性は米国臨床試験で評価された。

(1) PROGRESS Nova 試験

本試験は、前向き無作為化盲検自己対照比較試験で、12施設で80例を組み入れた。本試験は、本品の安全性と有効性を評価する自己対照比較デザインを用い、術後の片側に本品ステントを留置し、対側の手術のみと比較した。

有効性の主要評価項目は30日時点での術後介入の必要性の低下であり、独立医師が盲検下で内視鏡ビデオ画像に基づき評価した。術後介入とは、FSOにおける閉塞性の癒着又は瘢痕組織(グレード2又は3)の除去に必要な外科的介入治療、及び/又は前頭陥凹/FSOにおける炎症の再発又はポリープ状浮腫の再発の解消に必要な経口ステロイド介入治療から成る複合評価項目とした。有効性の副次評価項目は内視鏡下での癒着や瘢痕、ポリープ状浮腫及び炎症の発現率と重症度であり、独立医師と治験医師が評価した。安全性評価項目は最大追跡の90日までの有害事象及び重篤な有害事象であった。

本試験において、FSOへの本品留置が成功し(ステントの留置成功率100%)、30日時点での独立医師評価によるFSOへの術後介入の必要性が有意に低下し($p=0.0023$)、安全性と有効性が示された(下表参照)。

治験医師が評価した有効性の副次評価項目の6項目について、ファミリーワイズの第1種の過誤を制御するため事前に規定したHolmのstep-down法を実施した。30日時点での治験医師評価による、術後介入の必要性($p=0.0039$)、外科的介入の必要性($p=0.0156$)、炎症の程度($p=0.0005$)、閉塞/再狭窄率($p<0.0001$)は統計学的に有意な低下が認められた。90日時点での閉塞/再狭窄率は、対照群に比して本品群が有意に低く($p=0.0055$)、42.9%の相対的低下を示した。

	N 評 価可 能数	本品群 N=80	対照群 N=80	p 値
有効性の主要評価結果 ^{a,b}				
術後介入 の必要性	61 [§]	7 (11.5%)	20 (32.8%)	0.0023
有効性の副次評価結果 ^{b,l}				
術後介入 の必要性	75 [§]	12 (16.0%)	25 (33.3%)	0.0039
外科的介 入の必要 性	75 [§]	3 (4.0%)	11 (14.7%)	0.0156
炎症(100- VAS、mm)、 平均(SD)	本品群 =79 [§] 対照群 =77 [§]	23.1 (24.23)	35.6 (31.12)	0.0005
閉塞／再 狭窄	75 [§]	10 (13.3%)	27 (36.0%)	<0.0001

* : 全 80 例が 30 日時点來院し、内視鏡ビデオ画像が記録されたが、ビデオの画質又は評価部位の撮影が不十分であったことにより、独立医師が評価不能と判断した場合はデータ欠測とした。評価部位の撮影が不十分とは、著しい浮腫や癒着により、前頭洞へのアクセスが妨げられている場合に生じる。規定していた統計検定手法(McNemar 検定)は、両側の評価結果を有する被験者が必要であるため、19 例が欠測となり検定に含まれていない。
 主要及びその他の有効性評価について McNemar 検定を用い、 α 水準 0.05 での両側 p 値を求めた。スコアの差を求める全ての有効性の連続データには T 検定を行った。
 I : ファミリーワイズの第 1 種の過誤を制御するため Holm の step-down 法を実施し、p 値を調整した。
 a : 30 日時点での独立医師による内視鏡ビデオ画像評価
 b : 30 日時点での治験医師による評価
 § : 両側の副鼻腔の評価結果を有する被験者数
 SD= 標準偏差、VAS= Visual Analog Scale。

(1) 有害事象

本試験(80 例)では本品ステントと関連がある重篤な有害事象又は有害事象ではなく、ステントとの関連がある有害事象の発現率は 0% であった。

3 件の有害事象(頭痛、鼻出血、急性副鼻腔炎)は治験医師によってステントとの関連性は不明と判断された。3 件とも後遺症なく回復した。有害事象を理由とした中止例はなく、死亡例もなかった。

PROGRESS Nova 試験において 2% 以上の被験者で報告された有害事象(ステントとの関連は問わず)を下表に示す。

有害事象(n=80)	
有害事象の種類	発現率(%)
急性副鼻腔炎	20.0
喘息	7.5
頭痛	6.3
慢性副鼻腔炎	5.0
上気道感染	5.0
真菌性副鼻腔炎	2.5
上咽頭炎	2.5
悪心	2.5
頸部痛	2.5
副鼻腔炎に伴う頭痛	2.5
連鎖球菌性咽頭炎	2.5

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

室温(15~30°C)

2. 有効期間

24 か月

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Han JK et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2012 Jul;2(4):271-9.
- 2) Singh A et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Feb;9(2):131-9.
- 3) Marple BF, et.al. Advance II: a prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Jun;146(6):1004-11.
- 4) Murr AH et.al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroid-eluting sinus stent. Int Forum Allergy Rhinol. 2011 Jan-Feb;1(1):23-32.
- 5) Luong A et.al. Safety and Effectiveness of a Bioabsorbable Steroid-Releasing Implant for the Paranasal Sinus Ostia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jan;144(1):28-35.
- 6) Forwith KD, et al. ADVANCE: a multisite trial of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants. Laryngoscope. 2011 Nov;121(11):2473-80.

2. 文献請求先

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】を参照すること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者:日本メドトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

製造業者:インターフェクトエヌティー社(米国)

[InterSect ENT, Inc.]