

平成 29 年 4 月 21 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 放射線治療用吸収性組織スぺーサ
[販 売 名] SpaceOAR システム
[申 請 者] Augmenix, Inc.
[申 請 日] 平成 28 年 5 月 26 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 4 月 21 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器には該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 4 年とすることが適当とされた。

審査報告書

平成 29 年 4 月 3 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 (案)
- [一 般 的 名 称] : 放射線治療用吸収性組織スペーサ (新設予定)
- [販 売 名] : SpaceOAR システム
- [申 請 者] : Augmenix, Inc.
- [申 請 年 月 日] : 平成 28 年 5 月 26 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 29 年 4 月 3 日

[類 別] : 医療用品 04 整形用品 (案)

[一 般 的 名 称] : 放射線治療用吸収性組織スペーサ (新設予定)

[販 売 名] : SpaceOAR システム

[申 請 者] : Augmenix, Inc.

[申 請 年 月 日] : 平成 28 年 5 月 26 日

審査結果

「SpaceOAR システム」(以下「本品」という。)は、前立腺がんの放射線治療において、直腸の吸収線量を減少させることを目的として、直腸前壁を前立腺から離すために用いられる合成吸収性材料(以下「本スペーサ」という。)を作成、注入するためのキットである。本スペーサは、吸収性のポリエチレングリコールからなり、経直腸超音波ガイド下で前立腺と直腸前壁の間に附属の注射針を用いて経会陰的に注入される。本スペーサは、前立腺と直腸前壁との間を元の状態から約 10 mm 離れた状態を約 3 か月間維持しながら、加水分解により徐々に体内に吸収されるよう設計されている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに機器の使用方法を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、前立腺がんの放射線治療における本品の有効性及び安全性を評価する目的で、米国で実施された臨床試験(以下「海外臨床試験」という。)の成績に関する資料が提出された。海外臨床試験は、TNM 分類 T1 又は T2 の前立腺がん患者を対象に、本スペーサを留置して強度変調放射線治療(以下「IMRT」という。)を行う群(以下「本品群」という。)と本スペーサを用いずに IMRT を行う群(以下「対照群」という。)が設定された、多施設共同無作為化比較試験である。

有効性については、主要評価項目である本スペーサ注入前後の CT 画像による治療計画上の 70 Gy 以上の放射線が照射される直腸の体積率が 25%以上の低下を達成した被験者の割合は、97.3% (143 例/147 例)であった。また、本スペーサ留置直後の前立腺と直腸との間の距離は平均 12.6 mm であり、留置後 3 か月目では平均 9.0 mm であった。当該結果は「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」(日本放射線腫瘍学会)において推奨される臨床標的体積に加えるマージン(距離)から考えて十分な距離であり、本スペーサは臨床的に有用と考えられる程度に直腸前壁を前立腺から離すことができると判断した。また、本スペーサの

有無による放射線治療における有害事象の発現率の差が、安全性の主要評価項目として評価された。本スぺーサ及び／又は基準マーカの留置後、6か月以内のグレード1以上の直腸有害事象又は手技関連の有害事象の発現率は、本品群が34.2%（51例/149例）、対照群が31.5%（23例/73例）で、対照群に対する本品群の優越性は示されなかった。一方で、有害事象の発現率を原因別にまとめた結果、本品群における放射線治療に起因する有害事象の発現率は28.2%（42例/149例）で、対照群30.1%（22例/73例）と同程度であることが示された。また、15か月目までの長期成績については、本品群が2.0%（3例/148例）、対照群が7.0%（5例/71例）であり、本品群の方が放射線治療に起因する直腸有害事象の発現率が低い傾向にあることが示された。本品群の結果は、前立腺がんの放射線治療に関する文献、本邦の放射線治療計画ガイドライン等で示される発現率と比較しても低い傾向にあった。以上の結果から、本品が臨床的に有用と考えられる程度の有効性を有することが示されていると判断した。

また、手技関連の有害事象の発現率は本品群で8.7%（13例/149例）、対照群で1.4%（1例/73例）、放射線及び手技以外に起因する有害事象の発現率は本品群で1.3%（2例/149例）、対照群で1.4%（1例/73例）であった。本品群において手技関連の有害事象の発現率が高くなった理由は、対照群と比較して本スぺーサ注入による侵襲的手技が増えたためと考えられる。手技関連の有害事象は1例を除き軽度又は中等度であり、いずれの有害事象も長期化及び悪化することなく、無処置又は保存的治療により最長3か月で回復した。以上から、手技関連の有害事象について臨床使用上許容可能と判断した。

なお、IMRT以外の外照射療法及び高線量率小線源療法における本品の使用について、当該療法では本スぺーサが留置された後の画像をもとに治療計画を作成するため、本スぺーサの注入が治療計画に悪影響を及ぼさないと判断し、IMRT以外の外照射療法及び高線量率小線源療法も本品の適応に含めることは可能であると判断した。一方、低線量率小線源療法では、治療計画の作成及び放射線源の留置後に本スぺーサが注入されるため、本スぺーサによる治療計画への影響が懸念される。しかしながら、IMRT等と同様に直腸を放射線から保護するという本品の臨床的有用性が期待できること、製造販売後に適正使用指針により本品の適正使用を徹底することによって、本品の適応に低線量率小線源療法を含めることは可能であると判断した。

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、以下の使用目的で本品の製造販売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

本品は前立腺がんの放射線治療の際に、直腸の吸収線量を減少させることを目的として、直腸前壁を前立腺から離すために用いられる合成吸収性材料である。

審査報告

平成 29 年 4 月 3 日

1. 審議品目

[類 別] : 医療用品 04 整形用品 (案)

[一 般 的 名 称] : 放射線治療用吸収性組織スぺーサ (新設予定)

[販 売 名] : SpaceOAR システム

[申 請 者] : Augmenix, Inc.

[申 請 年 月 日] : 平成 28 年 5 月 26 日

[申請時の使用目的] : 前立腺がんの放射線治療の際に前部直腸壁を前立腺から一時的に離し、前部直腸への放射線量を減少させる。

2. 審議品目の概要

「SpaceOAR システム」(以下「本品」という。)は、前立腺がんの放射線治療において直腸の吸収線量を減少させることを目的として、直腸前壁を前立腺から離すために用いられる合成吸収性材料(以下「本スぺーサ」という。)を作成、注入するためのキットである。本スぺーサは、吸収性のポリエチレングリコール(以下「PEG」という。)からなるハイドロゲルであり、経直腸超音波ガイドで前立腺と直腸前壁の間に附属の注射針を用いて経会陰的に注入される。

本品は、1) PEG エステル化合物を含む粉末バイアル、2) 架橋剤であるトリリシンを含む希釈剤シリンジ、3) 塩緩衝液を含む加速化剤シリンジ、4) Y 型コネクタ、5) シリンジホルダー、6) プランジャキャップ及び 7) 18G×15 cm 注射針から構成される(図 1)。本スぺーサは、1) の PEG エステル化合物粉末を 2) の希釈剤シリンジの溶液で溶解し、3) の加速化剤と混和させることで合成される。本品 1 セット(図 2)につき、本スぺーサ 10 mL を注入でき、前立腺と直腸前壁との間を元の状態から約 10 mm 離すことができる。本スぺーサは、前立腺から直腸前壁との間が離れた状態を約 3 か月間維持しながら、加水分解により徐々に体内に吸収されるよう設計されている。

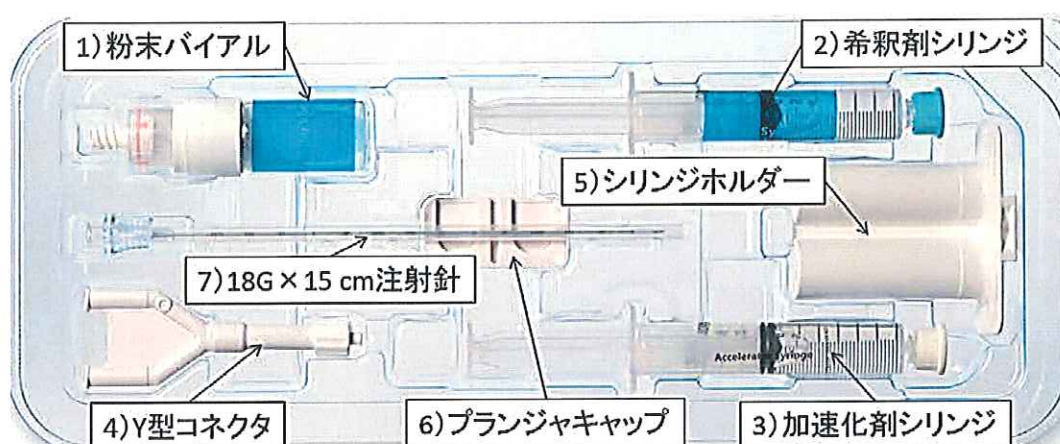


図 1 本品の構成品



図 2 各構成品を組み立てた状態

3. 提出された資料の概略及び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及び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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付け 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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【開発の経緯】

本邦において、前立腺がんは増加しており（2016 年予測で、罹患数 92,600 人：男性第 1 位）、これに伴い前立腺がんによる死亡者数も増加傾向にある（2016 年予測で、死亡数 12,300 人：男性第 6 位）ⁱ。米国においても多く診断されている悪性腫瘍の 1 つであり、男性では、がんによる死因として肺がんに次ぐ第 2 位である¹。前立腺がんの治療として、外科的切除（根治的前立腺切除術）、放射線治療（小線源療法又は外照射療法）、ホルモン治療、前立腺特異抗原ⁱⁱ（prostate-specific antigen。以下「PSA」という。）監視療法（待機療法）等があり、

ⁱ 2016 年のがん統計予測（国立がん研究センター）

ⁱⁱ 前立腺の上皮細胞から分泌されるタンパク。がんがあると血液中に漏出する量が増加する。正常値は 4.0 ng/mL 以下。

腫瘍の病期分類、Gleason スコアⁱⁱⁱ、ベースライン PSA、患者の年齢、合併症、余命及び QOL を考慮し、治療方法が選択される。

前立腺がんの放射線治療において主に問題となるのが、放射線による直接的な粘膜障害に起因する急性期（放射線治療中～照射終了後 3 か月）及び晩期（照射終了後 3～6 か月以降）の直腸障害である。直腸粘膜は、細胞周期が早いという特徴から放射線感受性が高く、損傷を受けやすい。しかしながら、前立腺がんの大多数は直腸に隣接する部位を含む前立腺の辺縁部で発症することから、腫瘍を放射線照射により治療しようとする場合、高線量域から直腸の全体を外すことは困難である²。結果として、下痢、肛門周囲の皮膚炎、直腸出血等が有害事象として発現することがある。したがって、前立腺がんの放射線治療では、直腸はリスク臓器の一つとされている^{iv}。放射線治療は、標的の位置特定、標的の形状に合わせた線量分布の形成等の技術的工夫及び正常組織の吸収線量をより低減できる放射線治療等の進展がみられているが、依然として急性期及び晩期有害事象の課題が残る。特に、晩期の有害事象は手術による治療が必要になることもある。現在、前立腺の形状を臨床標的体積^v（clinical target volume。以下「CTV」という。）として設定し、これに加える直腸側のマージンを小さくすることで、高線量の放射線が照射される計画標的体積^{vi}（planning target volume。以下「PTV」という。）に重なる直腸の体積を低減し、直腸の吸収線量を低減する治療計画が作成されている。しかしながら、直腸は解剖学的に前立腺と接していることから放射線が照射される直腸の体積の低減には限度がある。本品は前立腺がんの放射線治療における当該課題を解決するべく、前立腺と直腸との間の距離を空け、放射線が照射される直腸の体積を減少させることで直腸の吸収線量を減らすことを意図して開発された（図 3）。

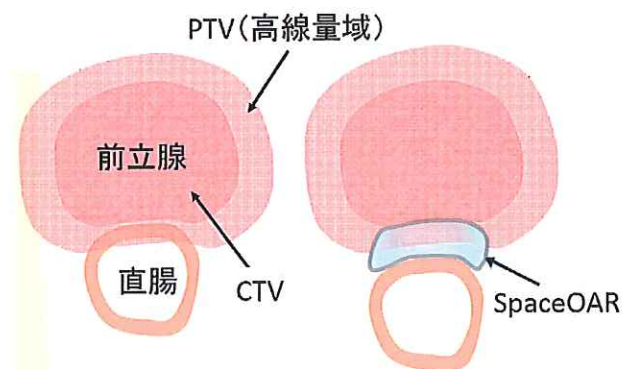


図 3 本品のコンセプト

【外国における使用状況】

本品の外国における認可・承認、販売状況は表 1 のとおりである。

ⁱⁱⁱ がん細胞の悪性度を 5 段階で評価し、最も多い悪性度の細胞の値（「1」～「5」）と次に多い悪性度の細胞の値（「1」～「5」）を足してスコア化したもの

^{iv} 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版（日本放射線腫瘍学会）

^v 確認できる肉眼的腫瘍体積及び治療すべき潜在性の悪性腫瘍から決定される領域

^{vi} CTV に位置的変動の影響を考慮してマージンを付加した領域

表 1 外国における許認可状況（2017 年 2 月調査）

国名	販売名	使用目的又は効果	許認可年月日	販売実績*
米国	SpaceOAR System	前立腺がんの放射線治療の際に前部直腸壁を前立腺から一時的に離し、前部直腸への放射線量を減少させる	2015 年 4 月 1 日	■
EU			2010 年 3 月 10 日	■
カナダ			2016 年 2 月 5 日	■
オーストラリア			2011 年 1 月 14 日	■
合計				■

*調査期間：2013 年 1 月～2017 年 1 月

【不具合発生状況】

本品の外国における不具合発生状況は表 2 のとおりである。

表 2 外国における不具合の発生状況（2017 年 2 月調査）

不具合の種類	2013～2015 年		2016 年		2017 年	
	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
術後の感染症	0	0		0.025	0	0
直腸痛	0	0		0.025	0	0
合計	0	0		0.050	0	0

ロ. 設計及び開発に関する資料

【性能及び安全性に関する規格】

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、ゲル化時間、膨潤率、生物学的安全性及び無菌性保証が設定された。

<総合機構における審査の概要>

本スペーサは、附属の注射針を用いて経会陰的に体内に注入されるものである。総合機構は、本品の安全性を確保するために注射針、シリンジ等の本スペーサの注入に使用される器具の特性についても併せて規格を設定する必要があると考えた。また、本スペーサの主たる効果は徐々に生体内に吸収されるハイドロゲルの性状によるものであることから、本スペーサの有効性を確保するために吸収特性、粘性等の本スペーサの性状についても規格を設定する必要があると考えた。以上のことから総合機構は、これらの規格を設定する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、注射針のハブと針の接合強度、シリンジの漏れ、ゲル弾性に係る仕様を追加して設定すると回答した。

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、申請者の考えは妥当と考え、特段の問題はないと判断した。

【機器の安全性を裏付けるための試験】

(1) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本スぺーサの物理的、化学的特性に関する試験として、本スぺーサのゲル化時間及び膨潤率に関する試験成績が提出され、設定された判定基準を満たすことが確認された。また、放射線照射前後の本スぺーサの分子構造の変化及び本スぺーサの分解に関する試験成績が提出され、放射線治療を模擬した 1 Gy のガンマ線を照射した結果、分子構造及び分解に影響ないことが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ゲル化時間の評価基準を 1 ～ 2 秒に設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ゲル化時間の評価基準である 1 ～ 2 秒は、ゲル化させながら本スぺーサを適切に注入するために設定された規格である。「1 秒」は、前駆体溶液と加速化剤を混合した後にハイドロゲルが形成され始める最小値であり、本品の構成品である 18G 注射針による注入性を確保するために設定された。一方、「2 秒」は、前駆体溶液と加速化剤を混合した後にハイドロゲルの形成が完了するまでの最大値であり、ハイドロゲル形成前に注入した部位から液状のまま移動又は流出することを防ぐために設定された。

総合機構は、放射線照射前後における本スぺーサの分子構造の変化について、一度に高線量のガンマ線が照射された試験検体の評価から本スぺーサの評価を可能とする理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。治療時の処方線量は、外照射療法において通常 80 Gy 未満、低線量率小線源療法（low-dose rate brachytherapy. 以下「LDR」という。）においては約 100 Gy である。これらの線量は、一度に照射されるものではなく、実臨床においては複数回に分割され、数か月間にわたり患者に照射される。本試験において用いられた試験検体には 1 Gy のガンマ線が一度に照射されており、この線量は通常の外照射療法や LDR における処方線量よりも高い。以上を踏まえ、放射線照射による本スぺーサに対する影響は処方線量に関連することから、一度に 1 Gy のガンマ線を照射した試験検体を用いた試験は Worst Case であると判断できる。また、粒子線である炭素イオン線及び陽子線による分子構造への影響について、それぞれ 33 Gy 及び 91 Gy 照射した本スぺーサで NMR（Nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴）分析及び GPC（Gel permeation chromatography：ゲル浸透クロマトグラフィー）分析を行った結果、粒子線による物理的な変化はなかった³。以上より、当該試験は妥当であると考ええる。

総合機構は、申請者の説明を了承し、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 生物学的安全性

1) 生物学的安全性試験

<提出された資料の概略>

本スぺーサは、30 日を超える期間、前立腺と直腸との間に留置される医療機器である。したがって、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号）において長期接触／体内植込み機器に分類され、当該通知に準拠した生物学的安全性試験成績が提出された。

本スぺーサを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、埋植／亜慢性全身毒性試験（4 週及び 20 週時点）、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常）及び発熱性試験が実施された。染色体異常試験において、S9 活性化条件下で抽出液に 4 時間曝露させた群で構造的異常を認めた細胞の割合（4.0%）は、陰性対照である DMSO 抽出ブランク（0%）と比較して有意な増加が認められた（Fisher の直接確率検定： $p \leq 0.05$ ）。Cochran-Armitage 検定でも濃度反応性について陽性であった（ $p \leq 0.05$ ）。一方で、10 $\mu\text{L/mL}$ で構造的異常が認められた細胞の割合（4.0%）は過去に同一試験施設で認められた陰性対照の構造的異常の範囲（2007～2009 年の期間に認められた陰性対照の範囲：■～■%）内であったことから、臨床上問題ないと考察された。

また、注射針については、組織又は骨に一時的に接触する医療機器として本邦で使用実績がある原材料であることに基づき生物学的安全性が評価された。

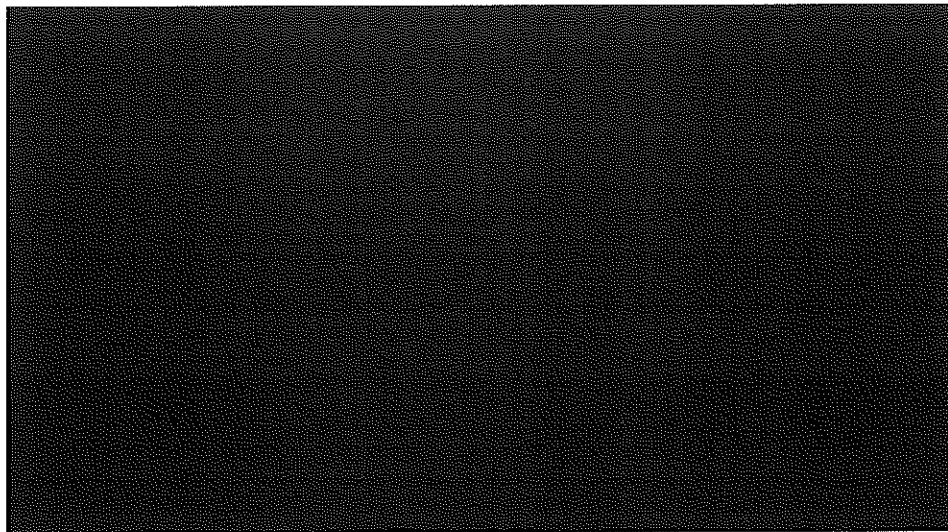
<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本スぺーサは吸収性材料であることから、提出された埋植試験について、4 週及び 20 週のそれぞれの時点における生体吸収に伴う組織反応の評価を申請者に求めた。また、特に埋植された本スぺーサが 20 週までに吸収されているか、残存している場合は残存量と 20 週以降に予想される生体反応について考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。4 週及び 20 週の時点で本スぺーサの残存は認められたが、いずれの時点においても、本スぺーサの埋植に関連する全身毒性及び刺激性は認められなかった。また、26 週時点では本スぺーサの残存は認められず、本スぺーサの埋植に関連する全身毒性及び刺激性は認められなかった。

総合機構は、染色体異常試験において、本スぺーサで構造異常を認めた細胞の割合が過去の試験で認められた陰性対照の値の範囲内と申請者が判断した理由について、その根拠となる結果を示しながら説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本スぺーサの試験実施機関における 4 時間活性化処理の陰性対照の構造的異常頻度の割合は、図 4 に示すとおりである。したがって、被験物質の活性化グループにおいて認められた 4.0%の構造的異常は、当該試験施設における染色体異常試験の陰性対照で通常生じる構造的異常の範囲内であり、生物学的安全性に問題がないと判断した。



4時間活性化処理における異常分布

図 4 試験実施機関における陰性対照の構造的異常頻度

本品の試験実施年：2011 年

総合機構は、本スペーサが吸収性材料であることを考慮し、分解生成物に関する生物学的安全性についても問題ないことの説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本スペーサのハイドロゲル形成原理は、既に本邦において承認されている医療機器「デュラシール ブルースプレー」（承認番号：22100BZX00895000。以下「デュラシール」という。）と同一である。デュラシールは硬膜の縫合時に、硬膜と硬膜の隙間、硬膜縫合部又は硬膜形成材料と硬膜との隙間の補填材として使用される合成吸収性材料であり、1セット 15 mL である。本スペーサ及びデュラシールにおける構成成分を表 3 に示す。

表 3 本スペーサ及び既承認品の PEG ハイドロゲル組成の比較

構成成分		本スペーサ	デュラシール	差分
水		■	■	同一
PEG エステル化合物	■	■	■	同一
	■	■	■	同一
	■	■	■	差分あり
	■	■	■	差分あり
■		■	■	同一
■		■	■	同一
■		■	■	同一
■		■	■	同一
■		■	■	同一
■		■	■	差分あり

本スペーサとデュラシールの構成成分の違いは、PEG エステル化合物の ■ の含有の有無であり、それ以外の成分は同一である。本スペーサ及びデュラシールの PEG エステル化合物の ■ であるため、ゲル化及び生体内での分解のメカニズムは同一である。そのため、本スペーサとデュラシールの分解生成物の差分は、加

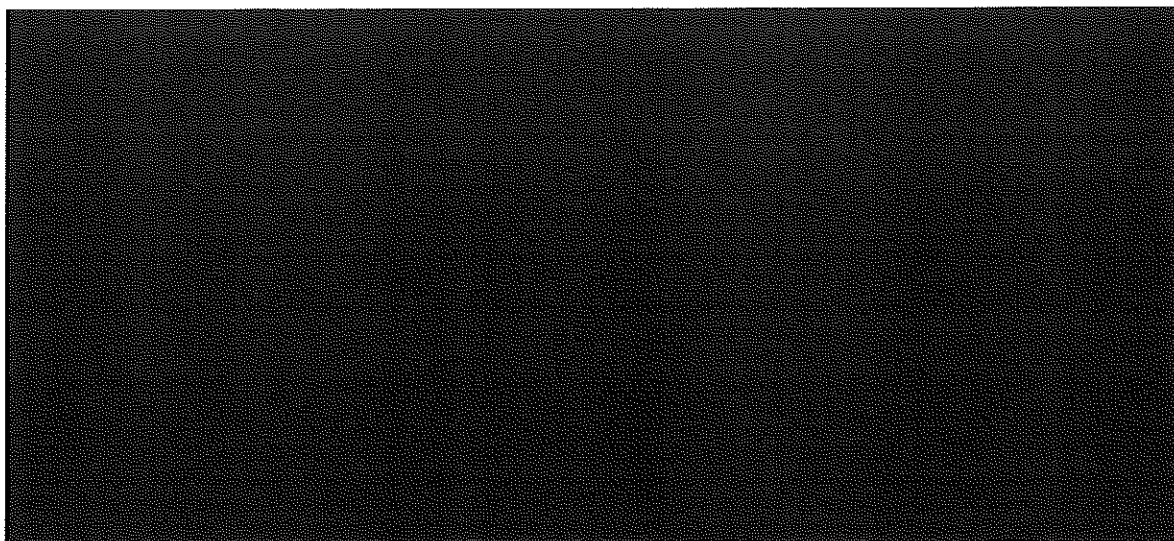


図 5 本スペーサの分解生成物

一方、デュラシールでは分子量約 [] の [] 及び [] が生成される。したがって、亜慢性相における本スペーサとデュラシールの分解生成物の違いは、PEG の分子量及び構造である。

本スペーサとデュラシールで使用される PEG エステル化合物は、[] は異なるが、[] の違いを除いて同一である。そのため、架橋形成後の加水分解によって、いずれも [] 型 PEG 分子（ [] ）に分解される。[] 及び [] は、血液中に移行して未変化体のまま糸球体濾過により排泄される⁴。以上から、本スペーサとデュラシールの分解生成物における薬物動態の違いはないと判断した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本スペーサに想定される溶出物及び分解産物が PEG 分子を除きデュラシールと同一であること、並びに本スペーサの [] はデュラシールのものと比較して [] ことから、申請者の説明を了承し、吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本スペーサの安定性を確認するため、本品を [] ～ [] kGy の滅菌条件でガンマ線滅菌し、25℃±2℃で 24 か月間保管したものを検体として用いた「ゲル化時間」及び「膨潤率」の試験成績が提出された。試験の結果、本スペーサは 24 か月後においても判定基準に適合することを確認できたことから、本品の有効期間を 24 か月に設定した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ゲル化時間及び膨潤率以外に、ハイドロゲルの分解並びに注射針、Y 型コネクタ及びシリンジの性能についての評価も必要と考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1) ハイドロゲルの分解

ハイドロゲルの[]は加水分解速度を決めるものであり、その[]とハイドロゲルの分解は相関関係を持つ。また、ゲル化時間と膨潤率は[]に関連性があり、これらが変化すると[]も変化する。これらのことから、24 か月後の[]が変わらなければ、24 か月後のゲル化時間及び膨潤率の結果は、それぞれの試験規格に適合する。本スぺーサの24 か月後のゲル化時間及び膨潤率がそれぞれ試験規格に適合していることを確認したことから、24 か月後における[]の変化はないと考える。したがって、24 か月後における本スぺーサは所定時間の間は分解されず、その後適切に分解可能と判断した。

2) 注射針、Y型コネクタ及びシリンジの性能

本品の注射針、Y型コネクタ及びシリンジの性能として、0、3、6、9、12、18 及び 24 か月後における「デリバリーボリューム」及び「デリバリーシステム」について評価を行った。

① デリバリーボリューム

ガンマ線 ([] ~ [] kGy) 照射後、25℃±2℃で0、3、6、9、12、18 及び 24 か月間保管された本品を使用し、デリバリーシステムの故障がなくデリバリーボリュームが [] mL [] mLであることを確認した。

② デリバリーシステム

ガンマ線 ([] ~ [] kGy) 照射後、25℃±2℃で0、3、6、9、12、18 及び 24 か月間保管された本品を使用し、目視における不具合がなく適切に組み立てることができること、及び水漏れがないことを確認した。以上から、本品のデリバリーシステムが判定基準に適合していることが示された。

総合機構は、以上の申請者の説明に対し、以下のとおり判断した。ゲル化時間及び膨潤率と[]の関連性から、提出された試験結果をもって、ハイドロゲルの分解に対する安定性及び耐久性が確認されたと考える。一方、注射針、Y型コネクタ及びシリンジの安定性及び耐久性について、デリバリーボリューム及びデリバリーシステムは性能及び安全性に関する規格に設定された規格ではない。しかしながらこれら試験から、シリンジの漏れなく本スぺーサを押し出すことが確認できたことから注射針、Y型コネクタ及びシリンジの安定性及び耐久性が規格を満たすことが確認されたと考える。以上より、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機器の性能を裏付けるための試験】

本スぺーサの性能を裏付ける資料として、前立腺と直腸との間のスペース作成及び直腸吸収線量試験並びにゲルの保持性試験に関する資料が提出された。

(1) スペース作成及び直腸吸収線量試験

<提出された資料の概略>

本スパーサと原材料が同等（表 3）の既承認品であるデュラシール、及び色素の有無以外は本スパーサと同一原材料の本邦未承認品（以下「I-Zip」という。）を用いたスペース作成及び直腸吸収線量に関する試験が実施された。

1) 前立腺と直腸との間のスペース作成

4 体の男性骨盤部の Cadaver 標本を用いて前立腺と直腸との間のスペース作成が評価された。経直腸超音波検査（transrectal ultrasonography。以下「TRUS」という。）誘導下で 18G の注射針を用い、2 体の Cadaver（標本 1 及び 4）には 50%濃度のデュラシールを 20 mL、別の 2 体（標本 2 及び 3）には I-Zip をそれぞれ 14 mL と 15 mL ずつ各標本の前立腺と直腸との間に注入した。その結果、4 体全てにおいてスペースを作成できることが示された（表 4）。

表 4 前立腺と直腸との間におけるスペース作成の結果

標本	尿道に垂直方向（図 6 A）	直腸前壁に垂直方向（図 6 B）
1	cm	cm
2	cm	cm
3	cm	cm
4	cm	cm
平均値	cm	cm
標準偏差	cm	cm

※計測位置：前立腺の中間点距離

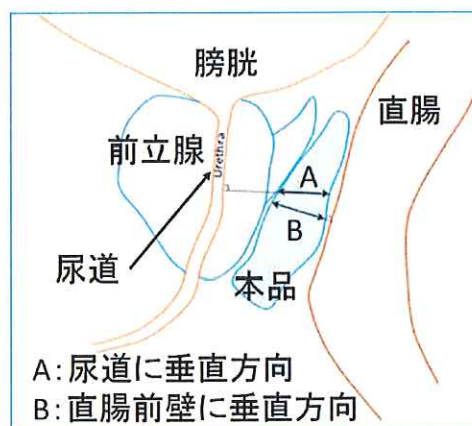


図 6 前立腺-直腸距離測定位置

2) 直腸吸収線量

50%濃度のデュラシール 20 mL を注入した 2 体の Cadaver 標本を用いて、ゲルの注入前後で 70 Gy 以上の放射線が照射される直腸の体積率（以下「rV70」という。）の変化が評価された。ゲル注入前後に撮影した各標本の CT 画像を用いて、強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy。以下「IMRT」という。）の治療計画を作成した。線量分布と線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram。以下「DVH」という。）の 1 例を図 7 に示す。ゲルの注入前（図 7 a, b）には、70 Gy 線量領域（橙色の領域）が直腸前壁（茶色の輪郭の

内側)の大部分と重複していた。一方、ゲルの注入後では、70 Gy 線量領域と重なる直腸前壁の領域が減少し(図 7c, d)、rV70 は 14.9%から 0.5%に減少することが示された(図 7e)。

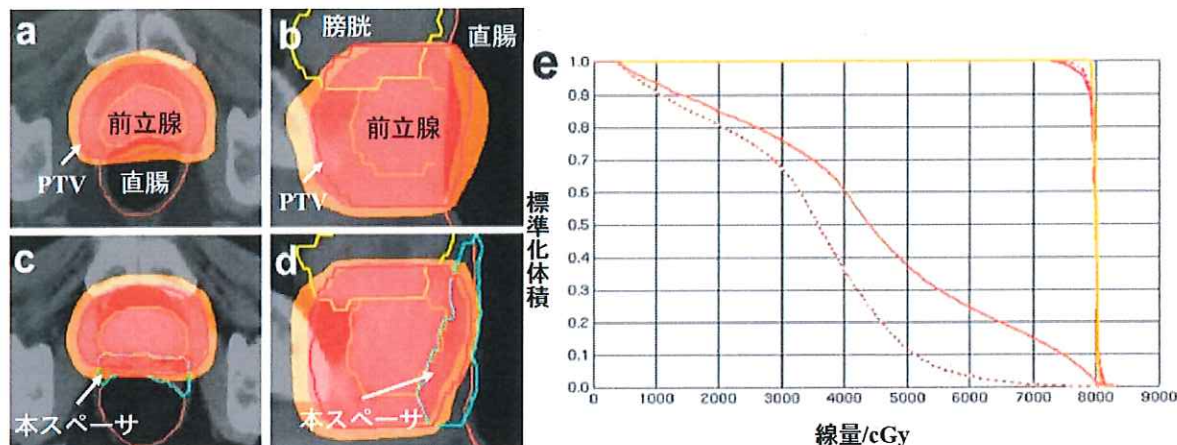


図 7 Cadaver 標本におけるゲル注入前後の IMRT 治療計画による標的及び直腸の DVH

a, b: 注入前の治療計画 (a: 横断面、b: 矢状面)、c, d: 注入後の治療計画 (c: 横断面、d: 矢状面)。橙色輪郭: 前立腺、赤色輪郭: 前立腺に対する計画標的体積、茶色輪郭: 直腸、水色輪郭: ゲル、黄色輪郭: 膀胱。赤色領域: 78 Gy 線量領域、橙色領域: 70 Gy 線量領域。e: DVH。実線: ゲル注入前、破線: ゲル注入後。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、スペース作成及び直腸吸収線量を評価した試験に関する資料について審査した結果、本品と注入量は異なるが、後述の臨床試験の結果を踏まえ特段の問題はないと判断した。

(2) ゲルの保持性試験

<提出された資料の概略>

雄ビーグルイヌ 10 匹に対して実施した、前立腺と直腸前壁との間に注入した本スペースの留置位置及び保持性の評価に関する動物試験の成績が提出された。本スペースの注入後 24 日 (1 匹) 並びに 4、13 及び 20 週 (各 3 匹) の時点において顕微鏡による評価を行った。また、本スペース注入時、注入後 1、4、8、13 及び 20 週の時点で TRUS による本スペースの位置確認や保持性の評価を行った。その結果、顕微鏡による評価では、20 週時点で残存する本スペースの量は本スペース注入後 13 週時点よりも少なかった。また、TRUS において、本スペース埋植後 1~13 週では高エコーで描出され、20 週時点では TRUS で描出されなかった。さらに、TRUS 画像により、試験期間中において被験物質は埋植部位から移動しないことが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ゲルの保持性を評価した試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機器の使用方法を裏付けるための試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法については、機器の性能を裏付けるために実施された試験（「1）前立腺と直腸との間のスペース作成」を参照）において、本スぺーサが注入できることをもって併せて評価された。なお、本スぺーサを注入する際の手技は、標的とする針先の位置は異なるが、前立腺がんの小線源療法における線源の埋込みを行う手技又は前立腺の経会陰生検術の手技と同等である。また、本スぺーサの注入は、小線源療法及び前立腺の経会陰生検術と同様に、泌尿器科及び放射線科の医師が連携して実施する。以上より、申請者は本スぺーサを注入する手技については本邦において明らかに新規性を有するものではないと結論づけた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 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

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971「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提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、滅菌方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

臨床試験に関する資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。本臨床試験（以下「海外臨床試験」という。）は、放射線治療が適応される臨床分類（AJCC TNM 分類^{viii}）T1 又は T2 の前立腺がん患者を対象に、本品の臨床的な有効性及び安全性を検証することを目的として、米国内 20 施設において 年 月～ 年 月に実施された多施設共同無作為化比較試験である。患者選択基準及び患者除外基準を表 5 に示す。被験者は、本スぺーサ（10 mL）を留置して IMRT を行った群（以下「本品群」という。）と本スぺーサを用いずに IMRT を行った群（以下「対照群」という。）に 2 : 1 の比で割り付けられた。その内訳は、本品群 149 例、対照群 73 例であった。

なお、解析したデータセットは表 6 のとおりであった。被験者割り付けの流れを図 8 に、Intent-to-Treat（以下「ITT」という。）集団の患者背景を表 7 に示す。ITT 集団における患者背景について、いずれの項目でも 2 群間に統計学的な有意差は認められなかった。また、ITT 集団の前立腺がんの既往歴（がん臨床分類、Gleason スコア、PSA 値及びホルモン値を含む）を表 8 に示す。複合 Gleason スコアの平均値に関して群間で統計学的に有意な差が認められたが、平均スコアの差は 0.1 に過ぎず、臨床的に意義のある差ではない。

表 5 海外臨床試験の患者選択基準及び患者除外基準

<患者選択基準>

1. 18 歳以上である。
2. HE 染色によって前立腺の浸潤性腺がんと病理学的に診断され、IMRT を受ける予定である。
3. ベースライン/スクリーニング来院の 6 か月以内に実施した生検に基づき臨床分類 T1 又は T2 (AJCC 第 6 版) であり、Gleason スコア 7 以下。
4. スクリーニング/ベースライン時の臨床検査で以下の基準を満たしている：
 - ・ PSA ≤ 20 ng/mL
 - ・ ヘマトクリット $> 30\%$
 - ・ 血清クレアチニン < 2.0 mg/dL
 - ・ 血清 AST 及び血清 ALT が基準値上限の < 2.5 倍
 - ・ 血清ビリルビン < 2.0 mg/dL
5. 被験者又は委任された代理人に本試験の性質を説明した上で、各治験実施医療機関の治験審査委員会 (IRB) によって承認された同意説明文書により文書による同意を取得した場合。
6. Zubrod Performance Status が 0-1 である。

<患者除外基準>

1. スクリーニング/ベースライン来院前 3 か月以内に記録された前立腺体積が > 80 mL。
2. 前立腺がんの被膜外浸潤が認められた又は陽性生検コア数が 50% を上回る（ベースラインの直腸内又は 3 T 診断 MRI で被膜浸潤が除外されていない場合）。転移性がん、試験中に治療する予定のその他の進行中のがんを有する又は骨盤リンパ節に対する放射線治療が予定されている。
3. 進行性の悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚がんを除く。）の既往歴があり、5 年以内に再発が認められ

^{viii} 対がん米国合同委員会（American Joint Committee on Cancer）が定める悪性腫瘍の病期分類に用いる指標

ている。
4. アンドロゲン遮断療法が適応される又は過去3か月以内にアンドロゲン治療歴がある。
5. スクリーニング前1年以内の前立腺切除歴、経尿道的な前立腺切除歴（例：TUNA ^{ix} 、TUMT ^x 、TURP ^{xi} ）、その他の局所前立腺がん治療（例：凍結療法又は小線源療法）又は骨盤照射歴がある。
6. 低位前方切除若しくは腹会陰式切除を要する骨盤手術歴又は直腸手術歴がある。
7. クロウン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患若しくは過敏性大腸疾患の既往歴又は活動性の同疾患がある。
8. 試験結果の解釈を妨げるおそれのある直腸周囲疾患（瘻孔等の肛門又は肛門周囲疾患を含む。）の既往歴又は現病歴がある。
9. スクリーニング前3か月以内に出血性の痔がある。
10. PTT>35秒若しくはINR>1.4又は血小板数100,000/mm ³ 未満として定義される活動性出血性疾患又は臨床的に重大な血液凝固障害がある。
11. 38℃を超える発熱若しくは白血球数>12,000/μLを伴う確定診断又はその疑いに基づく、会陰、消化管若しくは尿路の活動性炎症性又は感染性疾患がある。
12. 慢性前立腺炎の既往歴がある。
13. 注射部位へのアクセス又は基準マーカの留置を妨げるおそれのある泌尿生殖器の異常がある。
14. 免疫不全（白血球数<4,000/μL又は>12,000/μL）である、又はHIV/後天性免疫不全症候群若しくは自己免疫性疾患の診断歴がある。
15. 慢性腎不全の既往歴がある。
16. 1日当たりの投与量が10mgを超える長期の副腎皮質ステロイド治療（4週以上）を受け、組入れの6週以上前に中止していない。（吸入及び局所ステロイド治療の場合は組入れ可。）
17. コントロール不良の糖尿病（薬物療法が奏効しない症候性高血糖、空腹時血糖が300mg/dL以上及び/又は高血糖と低血糖を頻回に繰り返す）の既往歴がある。
18. 安全なMRIの禁忌に該当する、インプラントを留置している又は本試験で規定されている画像検査を妨げる他の条件（例：ペースメーカー、MRI非対応の人工股関節等）がある。（両側人工股関節を留置している患者は不適格。片側のみ人工股関節を留置している患者は、インプラントがMRI対応型であり、関心領域におけるMRIでアーチファクトを生じないと想定される場合、組入れ可。）
19. 別の治験薬又は医療機器の臨床試験に参加中で、主要評価項目の評価が完了していない又は本試験を臨床的に妨げる場合。
20. 本試験の要件又は追跡調査スケジュールを遵守できない場合。
21. 本試験の実施内容を妨げる疾患を有する又は本試験への参加が被験者にとって最善の利益とはならないと治験責任/分担医師が判断する場合。

表 6 解析したデータセット

解析対象集団	本品群 n (%)	対照群 n (%)	合計 n (%)
無作為化/ITT 集団	149 (100)	73 (100)	222 (100)
MITT 集団 ^a	147 (98.7)	73 (100)	220 (99.1)
Per Protocol 集団 ^b	145 (97.3)	71 (97.3)	216 (97.3)
安全性解析対象集団	149 (100)	73 (100)	222 (100)
Modified 安全性解析対象集団 ^c	147 (98.7)	72 (98.6)	219 (98.6)

- a) 手技が奏功（前立腺被膜後方と直腸前壁の間での本スペース注入及び注入後のMRIでの描出と定義）した本品群の被験者及び対照群の全ての被験者であり、有効性主要評価の解析対象集団
- b) 有効性評価項目に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱を認めない MITT 集団の全ての被験者
- c) 手技が奏功し、IMRTで所定の処方線量の90%以上が照射された全ての被験者

^{ix} TUNA (Transurethral needle ablation)：経尿道的ニードルアブレーション

^x TUMT (Transurethral microwave therapy)：経尿道的マイクロ波高温治療

^{xi} TURP (Transurethral resection of the prostate)：経尿道的な前立腺切除術

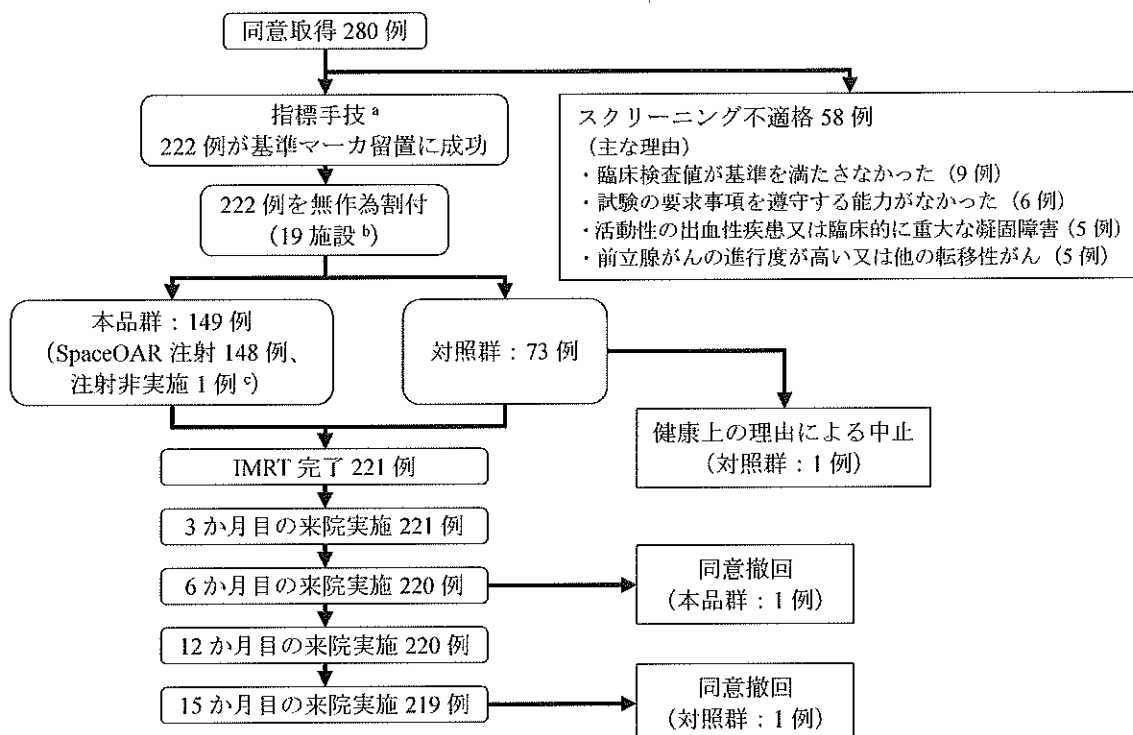


図 8 海外臨床試験の被験者割り付け

- a) 本スペーサ注入又は基準マーカ留置（以下「指標手技」という。）
 b) 登録施設 20 施設の中の 1 施設では登録症例がなかった。
 c) 手技中に不注意による直腸前壁の穿孔が認められたため注射されなかった。

表 7 海外臨床試験の患者背景（ITT 集団）

項目	本品群 (N = 149)	対照群 (N = 73)
年齢 (歳)		
平均±標準偏差	66.36±7.73	67.66±6.51
民族 (人 (%))		
ヒスパニック系又はラテン系	5 (3.4)	2 (2.7)
ヒスパニック系又はラテン系以外	144 (96.6)	71 (97.3)
人種 (人 (%)) ^a		
白人	127 (85.2)	61 (83.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	16 (10.7)	8 (11.0)
アジア人	2 (1.3)	2 (2.7)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	1 (0.7)	0 (0)
ハワイ先住民/太平洋諸島住民	2 (1.3)	0 (0)
その他	2 (1.3)	2 (2.7)
体重 (kg)		
平均±標準偏差	88.80±15.20	90.14±16.68
身長 (cm)		
平均±標準偏差	176.08±7.01	176.33±8.40
BMI (kg/m ²)		
平均±標準偏差	28.64±4.65	28.99±5.02
喫煙歴 (人 (%))		
現喫煙者	12 (8.1)	7 (9.6)
元喫煙者	77 (51.7)	37 (50.7)
喫煙歴なし	60 (40.3)	29 (39.7)

a) 被験者は 2 つ以上のカテゴリに該当する場合があるため、割合の合計は 100%を超える場合がある。

表 8 前立腺がんの既往歴 (ITT 集団)

項目	本品群 (N = 149)	対照群 (N = 73)
初期診断後の経過日数 (=指標手技の実施日 - 前立腺がんの初期診断日)		
平均±標準偏差	96.6±130.6	98.4±124.9
採取したコア生検回数の合計		
平均±標準偏差	12.6±2.2	12.3±2.0
生検陽性コアの割合 (=生検陽性コアの数 / 採取した生検コアの合計数)		
平均±標準偏差	0.231±0.127	0.230±0.151
複合 Gleason スコア (=第 1 パターンのスコア + 第 2 パターンのスコア)		
平均±標準偏差	6.4±0.5	6.5±0.5
複合 Gleason スコア (人 (%))		
6	96 (64.4)	37 (50.7)
7	53 (35.6)	36 (49.3)
T 分類 (人 (%)) ※原発腫瘍を評価		
T1 (T1, T1a, T1b, T1c)	95 (63.8)	50 (68.5)
(内訳)	T1	2 (1.3)
	T1c	50 (68.5)
T2 (T2, T2a, T2b, T2c)	54 (36.2)	23 (31.5)
(内訳)	T2a	16 (21.9)
	T2b	5 (6.8)
	T2c	2 (2.7)
N 分類 (病理的) (人 (%)) ※がんのリンパ節転移を評価		
Nx (転移不明)	112 (75.2)	51 (69.9)
N0 (転移認められず)	37 (24.8)	22 (30.1)
N 分類 (臨床的) (人 (%)) ※がんのリンパ節転移を評価		
Nx (転移不明)	48 (32.2)	22 (30.1)
N0 (転移認められず)	101 (67.8)	51 (69.9)
転移 (人 (%)) ※がんの転移を評価		
Mx (転移不明)	39 (26.2)	19 (26.0)
M0 (転移認められず)	110 (73.8)	54 (74.0)
投与前の PSA 値 (ng/mL)		
平均±標準偏差	5.604±2.935	5.704±3.024
投与前の PSA 値 (人 (%))		
< 10 ng/mL	137 (91.9)	64 (87.7)
10 - 20 ng/mL	12 (8.1)	9 (12.3)
ホルモン治療歴 (人 (%))		
なし	149 (100)	73 (100)
直腸指診による触知可能な前立腺腫瘍 (人 (%))		
あり	34 (22.8)	18 (24.7)
なし	114 (76.5)	55 (75.3)
直腸指診による痔核 (人 (%))		
あり	7 (4.7)	5 (6.8)
なし	141 (94.6)	68 (93.2)

(1) 有効性

有効性の主要評価項目は、本品群を対象として本スぺーサ注入前後に撮像した CT スキャンで rV70 の 25%以上の低下が達成された被験者の割合とされた。中央読影施設 (以下「コアラボ」という。) の評価に基づき、Modified Intent-to-Treat (以下「MITT」という。) 解析対象集団で解析した。その結果、本品群の被験者のうち、97.3% (143 例/147 例) [95%CI: 93.2, 99.3] の被験者で rV70 が 25%以上低下した (表 9)。指標手技前後での rV70 の変化は、表

10 のとおりである。また、本品群では rV70 の低下だけでなく、rV50～rV80 においても統計的に有意な減少が見られた（図 9）。

表 9 rV70 の低下（MITT 解析対象集団）

項目	統計量	本品群（N = 147）
rV70 が 25%以上低下した被験者の割合（コアラボ）	n/N（%）	143/147（97.3）
	%に対する 95%CI ^a	（93.2, 99.3）
	p 値 ^b	<0.0001
	p 値 ^c	0.8121

a) Clopper-Pearson 法に基づく信頼区間

b) 本品群の割合が 70%以下であるという帰無仮説を検定する正確二項検定

c) rV70 の 25%以下への低下（Y/N）を従属変数、治験実施医療機関を独立変数としたロジスティック回帰分析に基づき、治験実施医療機関の影響を求めた。

表 10 指標手技前後での rV70 の変化（MITT 解析対象集団）

項目	本品群（N=147）	対照群（N=72）
指標手技前の rV70		
平均（%）	12.388	12.441
中央値（%）	11.630	11.200
SD	5.354	6.159
最小値-最大値（%）	4.25 – 30.38	0.01 – 28.16
p 値 ^a	0.9479	
指標手技後の rV70		
平均（%）	3.311	11.734
中央値（%）	2.300	10.450
SD	3.182	4.734
最小値-最大値（%）	0.00 – 13.42	3.39 – 26.88
p 値 ^a	< 0.0001	

a) 投与群間の平均値の差を検定する 2 標本 t 検定

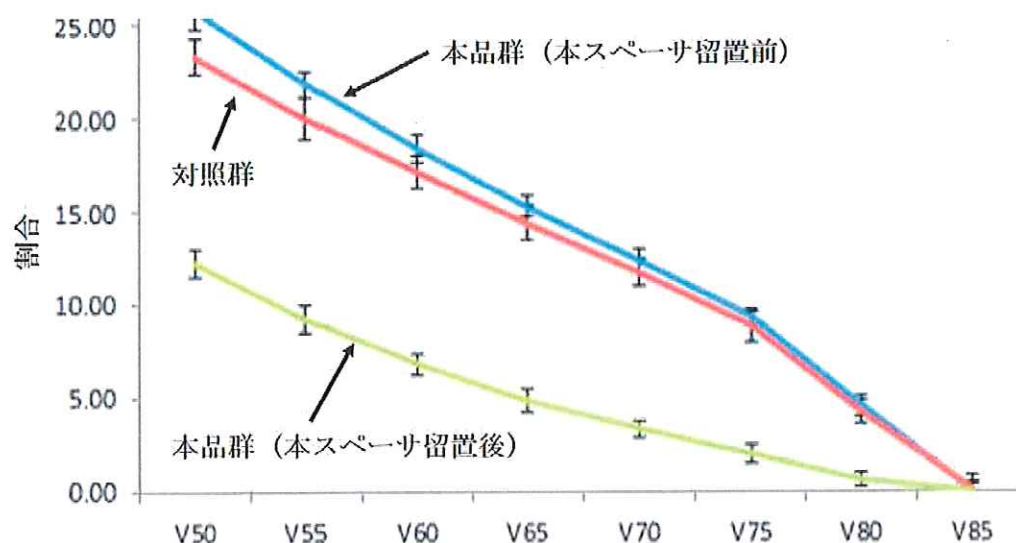


図 9 コアラボが規定した直腸 DVH（MITT 解析対象集団）

また、表 11 より本スぺーサ留置後の前立腺と直腸との間の距離は平均 12.6 mm であり、留置後 3 か月目では平均 9.0 mm であったことから、この期間内に行われた放射線治療中に直腸吸収線量を低減できるスペースが作成され、維持されたことが示された。さらに、膀胱への放射線曝露量は増加せずに（図 10）尿道球への平均線量を低下できた（図 11）ことから、直腸を保護することによる他のリスク臓器への線量は上昇しないことが示された。

表 11 前立腺と直腸との間の距離

	本スぺーサ注入前	注入 1 週間後	注入 3 か月後
距離平均 (mm)	1.6	12.6	9.0
SD	2.2	3.9	5.9
最大距離 (mm)	20.5	27.2	33.9
最小距離 (mm)	0.0	0.7	0.0

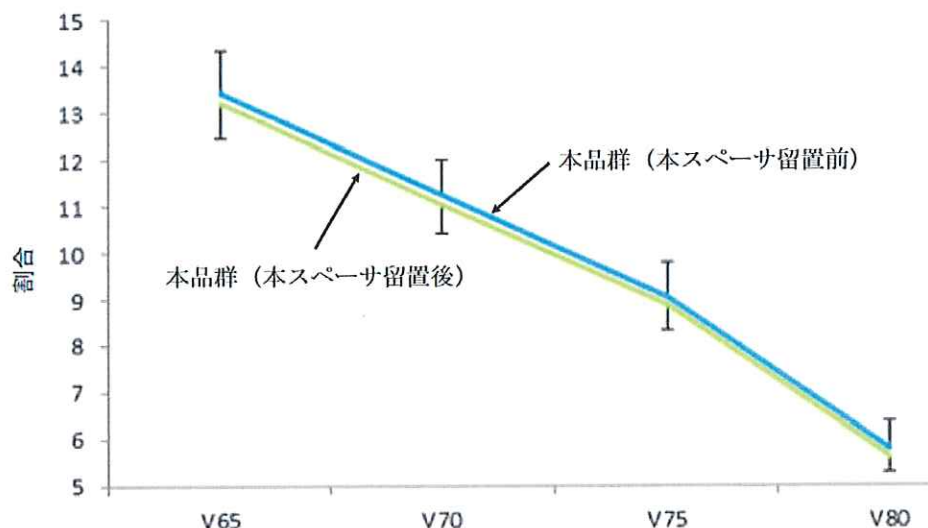


図 10 膀胱 DVH (MITT 解析対象集団)

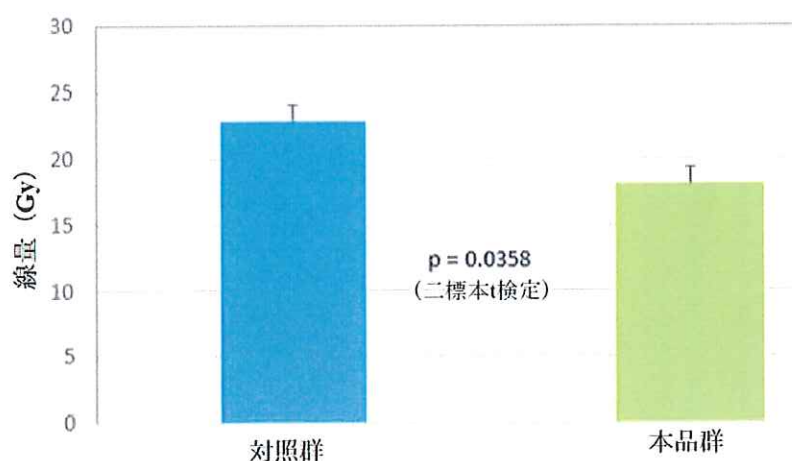


図 11 本品群及び対照群間での指標手技後の尿道球に対する平均線量の比較 (MITT 解析対象集団)

(2) 安全性

本スペーサの留置によって急性の直腸の有害事象が減少するという仮説から、安全性の主要評価項目は、指標手技後 6 か月以内のグレード 1^{xii}以上の全ての直腸有害事象、基準マーカ留置手技若しくはハイドロゲル注入と関連が否定できない又は確実に関連する事象（以下「手技関連の有害事象」という。）が発現した被験者の割合とされた。本評価項目を設定した目的は、本品群における発現率が対照群を下回することを示すことであった。当該評価の結果、本品群における発現率は 34.2%（51 例/149 例）[95%CI: 26.7, 42.4] であり、対照群の発現率 31.5%（23 例/73 例）[95%CI: 21.1, 43.4] よりも統計学的に有意に低くなることは認められなかった（カイ二乗検定：p=0.6862）。当該結果の詳細として、臨床事象判定委員会（clinical event committee、以下「CEC」という。）が分類した事象の内訳を、器官別大分類及び基本語別に表 12 に示す。なお、事象の大多数は軽度（グレード 1）で一過性の事象であり、医学的な介入を要することなく回復した。

表 12 グレード 1 以上の直腸有害事象又は手技関連の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類/ 基本語	本品群 (N = 149)					対照群 (N = 73)				
	被験者数 (%)	事象数	グレード			被験者数 (%)	事象数	グレード		
			1	2	3			1	2	3
胃腸障害	48 (32.2)	61	53	8	0	23 (31.5)	31	28	2	1
肛門直腸不快感	1 (0.7)	1	1	0	0	0 (0)	0	0	0	0
便秘	2 (1.3)	2	2	0	0	0 (0)	0	0	0	0
便意切迫	14 (9.4)	14	14	0	0	5 (6.8)	5	5	0	0
下痢	12 (8.1)	14	11	3	0	7 (9.6)	7	6	1	0
鼓腸	1 (0.7)	1	1	0	0	1 (1.4)	1	1	0	0
肛門周囲痛	7 (4.7)	7	6	1	0	8 (11.0)	8	8	0	0
直腸炎	12 (8.1)	12	9	3	0	5 (6.8)	5	3	1	1
直腸分泌物	1 (0.7)	1	1	0	0	1 (1.4)	1	1	0	0
直腸出血	7 (4.7)	7	7	0	0	4 (5.5)	4	4	0	0
偶発的な直腸壁貫通 ^a	2 (1.3)	2	1	1	0	0 (0)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (1.3)	2	2	0	0	0 (0)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.7)	1	1	0	0	0 (0)	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.7)	1	1	0	0	0 (0)	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.3)	2	2	0	0	1 (1.4)	1	1	0	0
便失禁	2 (1.3)	2	2	0	0	1 (1.4)	1	1	0	0
腎及び尿路障害	1 (0.7)	1	0	1	0	0 (0)	0	0	0	0
下部尿路症状	1 (0.7)	1	0	1	0	0 (0)	0	0	0	0
生殖系及び乳房障害	4 (2.7)	4	2	2	0	0 (0)	0	0	0	0
血精液症	1 (0.7)	1	1	0	0	0 (0)	0	0	0	0
会陰痛	3 (2.0)	3	1	2	0	0 (0)	0	0	0	0

a) SOC 基本語は直腸穿孔であるが、2 件の軽度及び中等度の事象は直腸穿孔の定義に該当しなかったため、偶発的な直腸壁貫通として分類した。

また、安全性の副次評価項目としては、以下の評価項目が設定された。それぞれの結果は表 13 のとおりであり、いずれも本品群と対照群の間で統計学的な有意差は認められなかった。

^{xii} Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

- ① 指標手技後 6 か月間でグレード 2 以上の直腸有害事象又は手技関連の有害事象が発現した被験者の割合。
- ② 指標手技後 6 か月間の EPIC^{xiii} 泌尿器評価複合スコアのベースラインからの変化。
- ③ 指標手技後 6 か月間の EPIC 性評価複合スコアのベースラインからの変化。
- ④ 指標手技後 6 か月間で直腸若しくは泌尿器症状の軽減又は手技関連の有害事象のため 1 つ以上の薬剤変更を要した被験者の割合。
- ⑤ 放射線治療開始前（本スペース注入中及び注入直後並びに放射線治療開始前）に手技関連の有害事象が発現した本品群の被験者の割合。
- ⑥ 手技又はデバイス関連の有害事象により放射線治療を延期した被験者の割合。

表 13 安全性の副次評価項目（安全性解析対象集団）

項目	統計量	本品群 (N = 149)	対照群 (N = 73)
副次評価項目①	n/N (%)	10/149 (6.7)	3/73 (4.1)
	%に対する 95%CI ^a	(3.3, 12.0)	(0.9, 11.5)
	p 値 ^b	0.5530	
副次評価項目②	ベースラインからの変化の平均値	-5.2	-6.1
	p 値 ^c	0.6012	
副次評価項目③	ベースラインからの変化の平均値	-5.5	-3.4
	p 値 ^c	0.4032	
副次評価項目④	n/N (%)	84/149 (56.4)	46/72 ^d (63.9)
	%に対する 95%CI ^d	(48.0, 64.5)	(51.7, 74.9)
	p 値 ^b	0.3102	
副次評価項目⑤	n/N (%)	14/149 (9.4)	
	%に対する 95%CI ^a	(5.2, 15.3)	
副次評価項目⑥	n/N (%)	0/149 (0)	0/73 (0)
	%に対する 95%CI ^a	(0.0, 2.4)	(0.0, 4.9)

a) Clopper-Pearson 法に基づいて信頼区間を算出

b) 投与群間の割合の差を検定するフィッシャーの正確確率検定

c) 一般化推定方程式 (GEE) を用いた反復測定分散分析法

d) 1 名が試験から脱落し、データがないため、解析から除外

安全性評価について、試験期間中に発現した手技関連の有害事象を表 14 に示す。試験期間中、17 例（本品群 15 例及び対照群 2 例）で 20 件の手技関連の有害事象が報告された。19 件は手技前後、1 件は手技後 6 週目に報告された。試験終了時まで持続した 1 件の肛門周囲痛を除き、いずれの事象も後遺症を伴うことなく回復した。後の追跡調査では手技関連の有害事象は認められなかった。CEC がデバイスに起因する又は IMRT の延期を要したと判断した手技関連の有害事象はなかった。2 件を除く全ての事象はグレード 1（13 件）又はグレード 2（5 件）であり、無処置で自然に回復したか、保存的治療によって回復した。

^{xiii} Expanded Prostate Cancer Index Composite。限局性前立腺がんの患者を対象にした QOL 尺度

表 14 試験期間中に発現した手技関連^aの有害事象

グレード・群		件数 (例)	有害事象
1	本品群	12 (9)	1 件：血精液症、直腸肛門内圧、血尿、大腿痛、座位での不快感、会陰痛、直腸痛、手技前の注腸後の炎症に起因する直腸出血、便秘及び鼓腸 2 件：本スペース注入の際の注射針による直腸壁穿刺
	対照群	1 (1)	1 件：鼓腸
2	本品群	5 (5)	1 件：フロマックスで治療した下部尿路症状 1 件：輸液を投与した低血圧 3 件：市販医薬品又は処方された鎮痛剤で治療した肛門周囲痛
	対照群	0 (0)	-
3 以上	本品群	1 (1)	1 件：麻酔から覚醒して頻脈を発現。経過観察のため一晩入院（グレード 3）
	対照群	1 (1)	1 件：血管迷走神経性失神前状態を発現（Romazicon 投与）（グレード 4）

a) 腸管前処置、麻酔に伴う合併症、基準マーカの留置及び本スペース注入のための経会陰的挿入に伴う事象が含まれる。

本品群及び対照群で発現した全ての重篤な有害事象を表 15 に示す。重篤な有害事象の発現率は本品群で 13.4%、対照群で 15.1%であった（ $p=0.8370$ ）。本品群では、デバイス関連の重篤な有害事象は発現しなかったが、CEC により手技関連と判定された重篤な有害事象が 1 件認められた。この 1 件は麻酔から覚醒して頻脈を発現し、経過観察のため一晩入院したため重篤と判定されたが翌日回復した。対照群では手技関連の重篤な有害事象は発現しなかった。最も多く認められた重篤な有害事象は心臓障害に該当する事象であり、本品群の 5 例（3.4%）で 5 件、対照群の 7 例（9.6%）で 8 件発現した。統計学的に有意ではないが、重篤な心臓有害事象の発現率は、対照群よりも本品群の方で低い傾向が認められた（ $p=0.0640$ ）。また、本品群では 5 例（3.4%）で 5 件の重篤な胃腸障害が発現した。これらの胃腸障害のうち 4 件の原因は「不明」とされたが、1 件は新たながんの診断に起因すると判断され、重篤な胃腸障害のいずれも直腸有害事象として分類されなかった。その他、本品群と対照群との間で統計学的有意差が認められた重篤な有害事象はなかった。

表 15 重篤な有害事象（CEC による判定）（安全性解析対象集団）

器官別大分類/ 基本語		本品群 (N = 149)		対照群 (N = 73)		被験者 p 値 ^a
		被験者数 (%)	事象数	被験者数 (%)	事象数	
心臓障害		5 (3.4)	5	7 (9.6)	8	0.0640
	急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1	2 (2.7)	2	
	不安定狭心症	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1	
	冠動脈硬化症	0 (0)	0	2 (2.7)	2	
	心房細動	0 (0)	0	1 (1.4)	2	
	心房粗動	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
	完全房室ブロック	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
	心筋梗塞	0 (0)	0	1 (1.4)	1	
	頻脈	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
眼障害		1 (0.7)	1	0 (0)	0	1.0000
	角膜ジストロフィー	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
胃腸障害		5 (3.4)	5	0 (0)	0	0.1744
	鼠径ヘルニア	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
	大腸出血	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
	食道炎	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
	膵がん	2 (1.3)	2	0 (0)	0	

器官別大分類/ 基本語	本品群 (N = 149)		対照群 (N = 73)		被験者 p 値 ^a
	被験者数 (%)	事象数	被験者数 (%)	事象数	
肝胆道系障害	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1	0.5505
胆石症	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
肝硬変	0 (0)	0	1 (1.4)	1	
感染症及び寄生虫症	0 (0)	0	1 (1.4)	1	0.3288
虫垂炎	0 (0)	0	1 (1.4)	1	
筋骨格系及び結合組織障害	2 (1.3)	2	1 (1.4)	1	1.0000
股関節部骨折	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
上腕骨骨折	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
四肢痛	0 (0)	0	1 (1.4)	1	
神経系障害	1 (0.7)	1	0 (0)	0	1.0000
痙攣	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
精神障害	2 (1.3)	2	0 (0)	0	1.0000
認知障害	2 (1.3)	2	0 (0)	0	
腎及び尿路障害	4 (2.7)	4	1 (1.4)	1	1.0000
腎細胞がん	1 (0.7)	1	0 (0)	0	
尿閉	3 (2.0)	3	1 (1.4)	1	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0)	0	1 (1.4)	1	0.3288
肺感染	0 (0)	0	1 (1.4)	1	

a) SOC レベルでの投与群間の割合の差を検定するフィッシャーの正確確率検定

安全性の主要評価又は副次評価では、何に起因して発現した有害事象であったか、その原因別には解析されなかった。そこで、放射線治療に起因した直腸有害事象について評価するため、海外臨床試験の安全性データに関する事後解析を行った。

本解析では、海外臨床試験と同じデータセットを使用し、急性期（放射線治療の開始から 3 か月間）及び晩期（放射線治療の開始後 3 か月から 15 か月の間）のそれぞれが評価された。本品群の症例数は、6 か月目の来院後に 1 名が同意撤回したため、被験者 148 名（急性期及び晩期）であった。対照群では、1 名が処置又はデバイスと関連性のない併発疾患を起こし、以後の試験参加が禁じられたため、対照群における急性期の評価対象は 72 名であった。また、12 か月目の来院後に 1 名が追跡調査不能となったため、対照群における晩期の評価対象は 71 名であった。

事後解析の結果、放射線治療に起因する急性直腸有害事象及び晩期直腸有害事象のグレード別発現率は表 16 のとおりであった。急性直腸有害事象の発現率は、本品群と対照群で同等であった。一方、晩期直腸有害事象の発現率は、本品群の方が統計学的に有意に低かった ($p = 0.0439$)。本品群の晩期直腸有害事象の発現率は 2.0%（グレード 1 の直腸出血、便意切迫及び直腸炎が各 1 件）であったのに対して、対照群の発現率は 7.0%（グレード 1 の直腸出血 3 件及び便意切迫 1 件並びにグレード 3 の直腸炎 1 件）であった。

表 16 放射線治療に起因する急性及び晩期直腸^{a)}有害事象

CTCAE グレード	急性直腸有害事象			晩期直腸有害事象		
	本品群 (N = 148)	対照群 (N = 72)	p 値 ^{b)}	本品群 (N = 148)	対照群 (N = 71)	p 値 ^{b)}
0	108 (73.0%)	50 (69.4%)	0.6446	145 (98.0%)	66 (93.0%)	0.0439
1	34 (23.0%)	19 (26.4%)		3 (2.0%)	4 (5.6%)	
≥2	6 ^{c)} (4.1%)	3 ^{d)} (4.2%)		0 (0%)	1 ^{e)} (1.4%)	

a) 食事又は投薬による下痢は除く

b) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c) 全てグレード 2 の事象

d) グレード 2 の事象 2 件及びグレード 3 の事象 1 件

e) グレード 3 の直腸炎

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置づけについて

1) 適応患者について

総合機構は、現状、前立腺がん患者に対して病期分類だけでなく、患者ごとのリスク因子を考慮に入れた治療戦略に基づき各種の放射線治療又は手術等の外科的治療が行われている中で、本品の使用が想定される前立腺がん患者について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。前立腺がんの放射線治療には、外照射療法及び小線源療法がある。これらの放射線治療を行う全ての患者において直腸が被ばくする。さらに、放射線被ばくは晩期直腸有害事象の予測因子の一つであって、これだけで患者の直腸有害事象の発現を予測することはできないが、直腸吸収線量が少なければ直腸有害事象の発現が抑えられることは確立した事実であると考える。以上のことから、放射線治療が行われる全症例が本品の適応対象となる。なお、前立腺がんの放射線治療において、本品を使用することができない患者又は本品の使用に対して注意を要する患者はいない。ただし、本品は前立腺がんの放射線治療を受ける症例が対象であり、これまで放射線治療の適応外であった患者への適応拡大に寄与するものではないと考える。

総合機構は、本品の適応患者について以下のように考える。

一般的に、直腸等の消化器系の臓器は放射線感受性が高いことが知られている。また、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」(日本放射線腫瘍学会)によれば、前立腺がんの放射線治療におけるリスク臓器の一つとして直腸が挙げられている。しかしながら、前立腺と直腸は解剖学的に近接しているため、前立腺の放射線治療の際、直腸に対して全く放射線が照射されないようにすることは困難である。そのため、放射線による急性期及び晩期における直腸炎、直腸出血等の直腸有害事象が発現するリスクは依然とした課題である。これに対して、現在、前立腺がんの放射線治療では、CTV に加える直腸側のマージンを小さくする等により、前立腺がんの治療に必要な前立腺への照射領域は維持しつつ、高線量の放射線が照

射される直腸体積を可能な限り低減させた放射線治療計画を立てているのが現状である。本スペーサは、後述の LDR を除き放射線治療計画前に前立腺と直腸との間に注入され、これらの臓器の間に距離を空けることによって、高線量の放射線が照射される直腸体積をより低減させるものであると考える。また、これによって放射線治療における直腸の放射線被ばくが軽減され、直腸有害事象の発現率の低減が期待される。したがって、本品の適用対象として、放射線治療の適応となる全ての前立腺がん患者が対象となり得るという申請者の見解は妥当と考える。ただし、本品の使用に注意を要する患者として、直腸側に被膜浸潤が確認された患者、潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患患者、過去に前立腺肥大症の手術を受け前立腺と直腸との間に癒着が確認された患者等が想定される。また、本品を使用する必要がない患者として、直腸の切断、人工肛門の造設等による直腸がない患者、診断等で撮像した画像から本スペーサを留置せずとも前立腺と直腸との間が十分に離れている患者が想定される。以上のことから、総合機構は本品の使用に注意を要する患者及び使用する必要がない患者について、添付文書にて注意喚起を行うとともに、患者に対するリスクベネフィットを考慮し、本スペーサの注入が必要と考えられる患者に対してのみ使用することが適切と判断した。

申請者は、本品の適応患者について使用に注意を要する患者及び使用する必要がない患者を添付文書に追記し、総合機構の指摘に対応した。

総合機構は、申請者の対応を了承した。

2) 本品を IMRT 以外の放射線治療に使用することの妥当性について

総合機構は、臨床試験で確認されていない IMRT 以外の放射線治療（三次元原体放射線治療（three-dimensional conformal radiation therapy. 以下「3D-CRT」という）、LDR、高線量率小線源治療（high-dose rate brachytherapy. 以下「HDR」という）、粒子線治療等）における本品の臨床的な有用性について、海外臨床試験の成績から評価可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本スペーサの有効性は、前立腺と直腸との間の距離の形成に依存している。放射線の照射方法が外照射療法（粒子線治療を含む。）又は小線源療法によらず、本スペーサは直腸への障害を軽減させることが報告されている⁵⁻¹³。また、本品と LDR の併用については以下のように考える。本スペーサは体内に留置された後、約 3 か月間スペースを維持する。一方、LDR において永久埋植される線源の物理的半減期は、¹²⁵I の場合、約 60 日であり、約 3 か月後の線源の放射能はおよそ 35%まで減衰する。すなわち、放射能が高いほど線源から放出される放射線の線量は高く、時間の経過とともに放射線量は減少する。よって、本スペーサは永久埋植される線源から放出される放射線量が最も高い期間に前立腺と直腸との間の距離を維持している。なお、本スペーサを前立腺と直腸との間に留置した直後は、ハイドロゲル中に小さな気泡が存在することがある。そのため、基準マーカ又は線源を留置する際の TRUS 画像の視認性を確保するため、線源等を先に留置した後に本スペーサを注入する必要がある。以上から、本スペーサを用いた LDR における

有効性及び安全性は担保できると判断した。

総合機構は、放射線治療の照射方法のうち、LDR に本スぺーサを使用することについて、以下のことを懸念した。

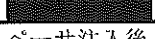
- ・ 術前及び術中の治療計画に基づいて線源が留置された後に本スぺーサが注入されるため、本スぺーサにより前立腺の形状が変化し、事前の線量計算の結果と誤差が生じるおそれがあること。
- ・ 本スぺーサの注入や注入後の分解、消失によって事前の線量計算の結果と誤差が生じた場合、治療途中に治療計画の見直し又は修正ができないこと。
- ・ 本スぺーサの加水分解に伴う前立腺及び直腸の経時的な形状の変化が放射線治療に影響を及ぼすおそれがあること。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、LDR を本品の適応に含めることの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。本品を用いることで、前立腺形状は理論的には変化する可能性はある。しかしながら、本スぺーサによる前立腺の形状変化に沿って前立腺内にある線源の位置も相対的に移動すると思われるため、当該変化による前立腺へ照射される線量の変化は臨床的に問題にならないと考える。したがって、形状に基づく理論的な線量変化による臨床的な影響はほとんどないと考える。

米国において本品は、LDR に対して月当たり 100 件程度使用されているが、使用した医師から本スぺーサが治療計画に影響を及ぼした等のフィードバックは得ていない。また、らの研究グループは、本スぺーサによる前立腺の形状変化について MRI を用い評価を行った。その結果、本スぺーサの注入前後で、MRI 画像上、前立腺の形状に明らかな変化は確認できなかった。また、本スぺーサによる前立腺の形状変化への影響について、例の患者に対して術前に CT スキャンで撮影した 1 日目と線源及び本スぺーサを留置し、留置 30 日後の前立腺の容積、長さ、幅及び高さのそれぞれの画像を比較して評価した。その結果、本スぺーサによる前立腺の形状及び容積に対する有意な変化は認められなかった（表 17）。一方で、直腸は本スぺーサにより形状変化への影響を受けやすく高線量域から外へ押し出される。しかし、直腸は本スぺーサの有無にかかわらず、便、ガス等の影響で常に形状が変化する臓器である。したがって、本スぺーサによる直腸の経時的な形状変化は臨床的に影響を及ぼすものではないと考える。したがって、LDR においても、本品の使用は放射線治療に影響を与えることはなく、本品の適応として含めることは臨床使用上問題ないと考ええる。

表 17 前立腺の大きさ及び容積の測定値

	長さ (平均 (SD))	幅 (平均 (SD))	高さ (平均 (SD))	容積 (平均 (SD))
Pre-Op ^a	 cm	 cm	 cm	 mL
Day 1 ^b	 cm	 cm	 cm	 mL
Day 30 ^c	 cm	 cm	 cm	 mL

a) 本スぺーサ注入前 b) 本スぺーサ注入後 1 日目 c) 本スぺーサ注入後 30 日目

総合機構は、本品を IMRT 以外の放射線治療に使用することの妥当性について、以下のよう
に判断した。

外照射療法について、IMRT に限らず、それ以外の照射方法（3D-CRT 及び粒子線治療）
においても直腸の吸収線量を可能な限り低減させる治療計画を作成する必要がある。また、
治療計画を作成する際、照射方法の種類によらず、術前に撮像した CT 画像をもとに放射線
の照射領域が設定される。すなわち、本スぺーサが留置された状態の画像で治療計画が作成
される場合、IMRT と同様に、高線量域に入る直腸体積を減らした治療計画の作成が可能で
ある。放射線が照射される直腸体積と直腸の吸収線量は比例関係にあることから、IMRT 以
外の外照射療法においても直腸の吸収線量の低減が期待される。さらに、IMRT の治療期間
はおよそ 3 か月で、他の照射方法の治療期間と比較して最も長い。そのため、本スぺーサに
よって形成された前立腺と直腸との間の距離が維持される期間は、他の照射方法で必要な
治療期間を満たすと考えられる。以上から、IMRT 以外の外照射療法における本品の有効性
及び安全性について、治療計画作成の同等性、及び本スぺーサが形成した距離の維持期間を
考慮し、IMRT 以外の外照射療法（3D-CRT 及び粒子線治療）を本品の適応に含めることは
可能であると判断した。

小線源療法については、放射線源からの距離が離れるほど吸収線量が低減することから、
前立腺と直腸との間の距離が形成されることで、小線源療法における直腸の吸収線量を低
減させることは可能であると考え。小線源療法のうち HDR は、外照射療法と同様に、本
品留置後の画像をもとに高線量域に入る直腸体積を減らした治療計画の作成が可能である。
そのため、外照射療法と同様に本品の適応に含めることは可能であると判断した。一方、
LDR について申請者は、本品を使用した時の前立腺の長さ、幅及び高さの変化量を説明し
た。LDR では CTV に加えるマージンが一般的に 3 mm に設定されることを考慮すると、前
立腺の形状変化が 3 mm 未満であったことから臨床的に許容される程度であることが示唆
されたと考える。また、LDR における晩期の直腸有害事象の発現率は「放射線治療計画ガ
イドライン 2012 年版」（日本放射線腫瘍学会）によれば、グレード 2 が 5.1%、グレード 3
が 1.1%、「前立腺がん診療ガイドライン（日本癌治療学会）」によれば直腸炎の発現率は 0.5
～21.4%と報告されている。したがって、LDR においても直腸を放射線から保護する必要は
あると考える。以上のことを踏まえ総合的に判断すると、LDR においても外照射療法と同
様に直腸を放射線から保護するという本スぺーサの臨床的有用性が期待できると考える。
しかしながら前立腺の形状変化に関する申請者の説明は、少数例を対象とした本品の使用
経験に基づくものであり、信頼性が確認された試験成績ではない。そのため、申請者の説明
のみから本品の LDR における有効性及び安全性が十分に確認されたとは言いがたい。し
たがって、本品の LDR への使用を使用成績評価の調査対象とし、本品の LDR における有
効性及び安全性について製造販売後も継続して調査する必要があると判断した（「ト、医療機
器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販
売後調査等の計画に関する資料」を参照）。以上のことから、外照射療法と同様に本品の臨

床的有用性が期待できること、使用成績評価により LDR における本品の有効性及び安全性を調査すること、及び適正使用指針により本品の適正使用を徹底すること（「(4) 製造販売後の適切な使用について」を参照）によって、本品の適応に LDR を含めることは可能であると判断した。

以上から、本品の適応として IMRT 以外の放射線治療にも用いることを承認することは可能と判断した。

(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

1) 内因的要因：人種差

申請者は、本品の海外臨床試験成績の本邦への外挿性について以下のように説明した。本邦において、本品の海外臨床試験の対象患者と類似した前立腺がんのステージの患者 170 名の平均前立腺容量は 40.2 mL（範囲 13.8-87.9 mL）であった¹⁴。これに対して、海外臨床試験の対象患者における平均前立腺容量は 49.6 mL（範囲 23.6-91.6 mL）であった。海外臨床試験のデータを、前立腺の容積から分類し（前立腺容積 20-40 mL、40-60 mL、60-80 mL 及び 80-100 mL）、事後解析を実施した（図 12）。前立腺と直腸との間の距離及び rV70 の減少率は、前立腺容積に依存しないことが示された。

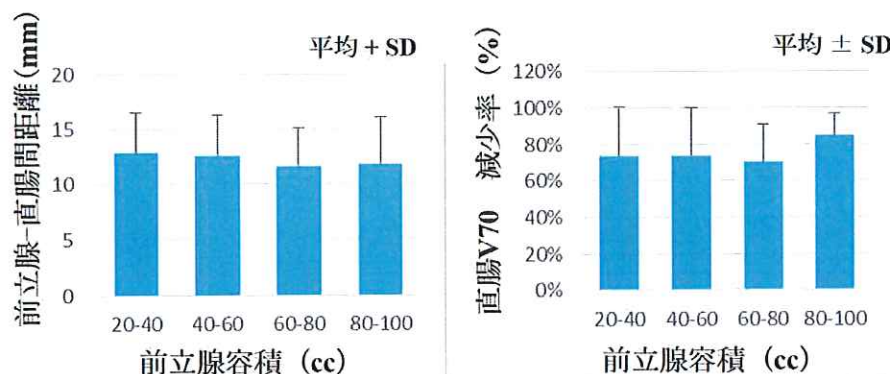


図 12 前立腺容積別の前立腺と直腸との間の距離（左）及び rV70 減少率（右）

2) 外因的要因：医療環境差

本スペーサは、前立腺と直腸（Denonvilliers 筋膜後方及び直腸固有筋膜前方）の間に TRUS ガイド下で経会陰的に注入される（図 13 下）。小線源療法も同様に、TRUS ガイド下で会陰部から前立腺内に針を刺し、線源を挿入する（図 13 上）。したがって、本スペーサの注入時に使用される機器、器具等は、小線源療法で用いられるものと同様であり、本スペーサの注入に係る操作も経会陰的アプローチ及び TRUS ガイド下で同様であることから新しい手法ではない。また、海外臨床試験では基準マーカを併用した IMRT が行われているが、本邦でも、一般的名称「植込み型病変識別マーカ」として承認された基準マーカを用いた IMRT が、前立腺がん患者の標準治療として行われている。

以上より、国内外の内因的要因及び外因的要因の差異から、臨床試験成績に及ぼす影響については許容範囲内であり、本邦における評価に外挿可能であると判断した。

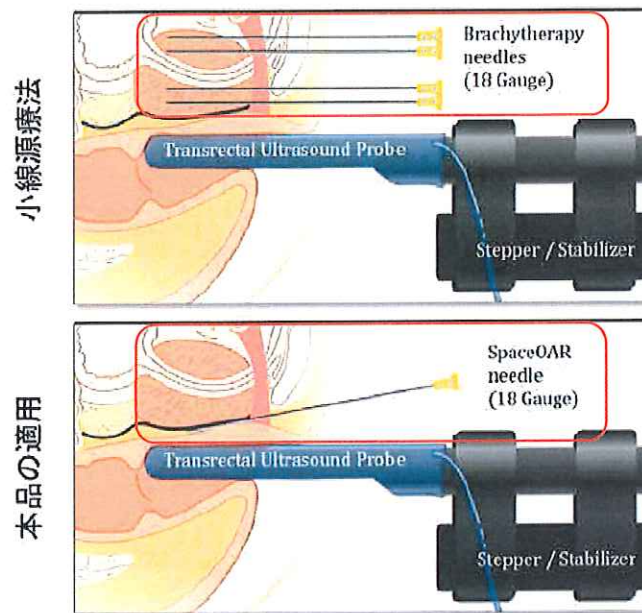


図 13 本品と小線源療法の適用方法の図説

総合機構は、本品の海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下のように判断した。

前立腺と直腸との間の距離は体格差によらず個人の身体的特徴によって異なる。海外臨床試験における本スぺーサ注入前の前立腺と直腸の間の距離は $1.6 \text{ mm} \pm 2.2 \text{ mm}$ であったのに対して、日本人における前立腺と直腸の間の距離は $2.0 \text{ mm} \pm 0.7 \text{ mm}$ と報告されている¹⁵。したがって、前立腺と直腸との間の距離に国内外での差はないと推察される。また、海外臨床試験の結果から、本スぺーサが形成する前立腺と直腸との間の距離、 $rV70$ の減少率を解析し、これらが前立腺と直腸との間の距離及び前立腺の大きさに依存しないことが示された。当該試験では、注入量は前立腺の大きさによらず、本品 1 セットの使用であった。したがって、民族の違いが治療効果に影響を与えることはないとする申請者の説明は妥当と考える。また、前立腺がんの放射線治療の治療方針は、国内外のガイドラインで異ならず、本邦で使用可能な医療機器及びその機能について、海外での状況と差はない。以上から、海外臨床試験の結果を日本人集団に外挿することができると判断した。

(3) 有効性及び安全性について

1) 本スぺーサによる直腸に対する放射線の吸収線量の低減について

総合機構は、有効性の主要評価項目について、臨床的に意義のある直腸線量の低減を $rV70$ の 25% 以上の低下と定義したことの妥当性について申請者に説明を求めた。また、70% 以上の被験者が $rV70$ を 25% 以上低減させれば本スぺーサに臨床的意義があると考えた理由についても説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。IMRT の治療計画を行う場合、CTV に加える直腸側のマージンを 5 mm 程度に設定することが多い。このため、cadaver の前立腺と直腸との間の距離を 5 mm 離す前後での治療計画を比較したところ、 $rV70$ が 30% 以上低下した。この結

果から、主要評価項目を rV70 の 25%以上の低下と設定した。また、rV70 が 25%低下することの臨床的意義については以下のように考える。Gulliford ら¹⁶⁾によると、rV70 が 5%上昇した際のグレード 2 の直腸出血に関するオッズ比は 1.41 であり、グレード 2 の直腸炎に関するオッズ比は 1.31 であった。ここから、rV70 が相対的に 25%低下した時のグレード 2 の直腸出血及び直腸炎に関するオッズ比 (OR) は、 $OR_2 = (OR_1)^5$ の式^{xiv)}で推定することができる。rV70 が 25%低下した時のグレード 2 の直腸出血及び直腸炎に関する推定オッズ比は、それぞれ 0.18 及び 0.26 であった。以上から、rV70 の 25%以上の低下は臨床的に意義のある変化量であると判断した。

次に、主要評価項目である「rV70 の 25%以上の低下が達成された被験者の割合」の達成基準を 70%以上と設定したことについては、欧州で実施された本品のパイロット試験の客観的な性能基準に基づき設定された。欧州で実施されたパイロット試験は、放射線腫瘍専門医からなる独立した科学諮問委員会により性能基準の妥当性が示された。75%という性能目標基準は、主に科学諮問委員会の放射線腫瘍専門医の資格を持つ委員の医学的経験に基づき、実現可能性の観点から 75%に決定された。なお、rV70 の 25%以上の低下を達成する被験者の割合の症例数の計算に両側有意水準 0.05 を用いていたが、FDA の指摘により 0.025 の片側有意水準を用いたため 70%に変更した。

以上の考えに基づき計画した海外臨床試験の結果から、本スぺーサが直腸に対する放射線の吸収線量を低減させることができることが示されたと考える。なお、前立腺と直腸との間に本スぺーサが十分に注入されず rV70 の 25%以上の低下を達成できなかった症例が 3 例あった。このうち、1 例では有害事象が発現しなかった。残りの 2 例ではグレード 1 の有害事象が発現したが、照射終了前に回復している。また、本スぺーサを十分に注入できたが rV70 の 25%以上低下できなかった症例 1 例では、直腸の近傍にある精嚢を本スぺーサ注入後の放射線治療計画で新たに照射領域に含めたため、rV70 を 25%以上低下できなかった。なお、当該症例において有害事象は発現しなかった。

2) 直腸有害事象について

海外臨床試験の結果、安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性は示されなかったことから、総合機構は本品を使用することの安全性について、有害事象の発現要因も考慮して評価するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。安全性の主要評価項目の結果について、有害事象を指標手技関連、放射線治療関連又はそのいずれにも分類されない事象に分類した結果、表 18 のとおりであった。本品群における放射線治療に関連する有害事象の発現率は、対照群と比較して増加していないことが確認された。指標手技に関連する有害事象は、本品群の方が多く発現したが、これらの有害事象はいずれも長期化及び悪化することなく最長 3 か月で回復した。

^{xiv)} OR_1 : rV70 が 5%上昇する推定オッズ比。 OR_2 : rV70 が 25%低下する推定オッズ比。

表 18 安全性の主要評価項目に該当する有害事象一覧

器官別大分類	本品群 (N=149)		対照群 (N=73)	
	被験者数 (%)	事象数	被験者数 (%)	事象数
放射線に関連する有害事象	42 (28.2)	53	22 (30.1)	30
胃腸障害	41 (27.5)	51	22 (30.1)	29
便秘切迫	14 (9.4)	14	5 (6.8)	5
下痢	12 (8.1)	14	6 (8.2)	6
肛門周囲痛	4 (2.7)	4	8 (11.0)	8
直腸炎	12 (8.1)	12	5 (6.8)	5
直腸分泌物	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1
直腸出血	6 (4.0)	6	4 (5.5)	4
神経系障害	2 (1.3)	2	1 (1.4)	1
便失禁	2 (1.3)	2	1 (1.4)	1
指標手技に関連する有害事象	13 (8.7)	15	1 (1.4)	1
胃腸障害	8 (5.4)	8	1 (1.4)	1
肛門直腸不快感	1 (0.7)	1	0	0
便秘	1 (0.7)	1	0	0
鼓腸	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1
肛門周囲痛	2 (1.3)	2	0	0
直腸出血	1 (0.7)	1	0	0
偶発的な直腸壁貫通	2 (1.3)	2	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (1.3)	2	0	0
筋骨格痛	1 (0.7)	1	0	0
四肢痛	1 (0.7)	1	0	0
腎及び尿路障害	1 (0.7)	1	0	0
下部尿路症状	1 (0.7)	1	0	0
生殖系及び乳房障害	4 (2.7)	4	0	0
血精液症	1 (0.7)	1	0	0
会陰痛	3 (2.0)	3	0	0
いずれにも分類されない有害事象	2 (1.3)	2	1 (1.4)	1
胃腸障害	2 (1.3)	2	1 (1.4)	1
便秘	1 (0.7)	1	0	0
下痢	0	0	1 (1.4)	1
肛門周囲痛	1 (0.7)	1	0	0

総合機構は、安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性が示されなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験の策定に当たって、対照群における安全性の主要評価項目の点推定値は、前立腺がんに対して IMRT を受けた患者の急性直腸有害事象が報告された文献を独自に分析した結果を基に設定された¹⁷⁻²¹。文献の分析により特定された試験全体におけるグレード 1 以上の急性直腸有害事象の発現率は 26~84% (平均 64.4%) で 95%CI は 59.9~66.9%であった。以上から、海外臨床試験の対照群に想定される急性直腸有害事象の発現率の点推定値は、60%と設定された。一方、本品群に想定される急性直腸有害事象の発現率の点推定値、欧州のパイロット試験で認められた発現率 (約 40%) に基づいて設定された。以上の試験計画時の見積もりに対して、実施された海外臨床試験ではいくつかの要因によって対照群におけるグレード 1 以上の急性直腸有害事象の発現率が減少したことが想定された。

① 放射線治療計画の品質の確保

海外臨床試験では、有効性に関する主要評価項目に関する潜在するバイアスを最小限にするため、治療計画の品質を確保する対策が講じられた。まず、患者の治療計画の一貫性を確保するため、作成された治療計画はコアラボによる確認、承認を要することとした。さらに、放射線治療計画作成時の臓器の輪郭入力エラーを軽減させるため、治療計画時に CT 画像に加えて MRI 画像も参照することとした。以上の対応により、本試験における治療計画は通常の臨床治療で想定される精度を上回る計画管理となり、治療計画の精度が向上したと考えられる。これによって本試験での急性直腸有害事象の発現率の全体的な低下を招き、本品群及び対照群間の急性直腸有害事象の軽減の実証が困難となった可能性がある。

② 急性直腸有害事象の発現リスクの高い患者の除外

海外臨床試験では、本品群と対照群を比較する上で患者背景によるバイアスを低減するため、除外基準 7～10、12、15 及び 17（17 ページ、表 5）に示される急性直腸有害事象の発現リスクが高いことが想定される患者を本試験の組み入れから除外した。これにより、本試験での急性直腸有害事象の発現率の全体的な低下を招き、本品群及び対照群間の急性直腸有害事象の軽減の実証が困難となった可能性がある。

③ 安全性の主要評価における収集条件の影響

安全性の主要評価項目の対象とされた有害事象には、放射線治療に起因するものだけでなく、手技、食事、既往歴及び患者背景に起因する有害事象も含んでいた。したがって、安全性の主要評価項目の対象となる有害事象の設定の影響により、本品群及び対照群間の急性直腸有害事象の軽減の実証が困難となった可能性がある。

以上の理由から、本スパーサによって放射線治療後の急性期における直腸有害事象が減少する効果が見えにくくなり、海外臨床試験の計画時に本品群及び対照群間に想定されたグレード 1 以上の急性有害事象の発現率の差が得られなかったと考えられる。

総合機構は、安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性が示されていなくとも本スパーサに臨床的な有用性があると判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。表 16 に示した海外臨床試験の事後解析のとおり、本品群における晩期の直腸有害事象の発現率は対照群の発現率よりも統計学的に有意に低かった。また、ガイドライン及び文献に示される実臨床における晩期直腸有害事象の発現率は 2～25%であるのに対し、海外臨床試験の事後解析及び海外臨床試験のフォローアップ試験の本品群及び対照群の晩期直腸有害事象はそれと同等以下であった（表 19）。

以上より海外臨床試験で安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性は示されなかったが、海外臨床試験の事後解析及びフォローアップ試験の結果、晩期直腸有害事象を低減できる可能性が示されたことから臨床的意義はありと判断した。

表 19 文献及び各ガイドラインで示されている直腸有害事象及びその発現率

引用文献		処方線量 (Gy)	期間 (月)	直腸有害事象	
				発現率 (%)	グレード
本品					
海外臨床試験					
	本品群	79.2	15	2.0	1
	対照群			7.0	1 及び 3
フォローアップ試験 (参考)					
	本品群	79.2	37	0	-
	対照群			4.4	2
エビデンスレベル 1 の大規模無作為化海外臨床試験					
	Lee WR (2016) 3IRTOG 0415 Study ²²	70.0, 73.8	60	14.0～22.4	2
	Dearnaley D (2016) CHHiP Study ²³	57.0, 60.0, 74.0	60	11.3～13.7	2
	Aluwini S (2016) HYPRO Study ²⁴	64.6, 78	36	17.7～21.9	2
	Wortel RC (2016) HYPRO Study ²⁵	74.0	36	19.0	2 以上
			60	24.9	2 以上
がん診療ガイドライン (本邦)					
	Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, <i>et al.</i> ²⁶	64.8～86.4	60	2 ^a	2
放射線治療計画ガイドライン 2012 (本邦)					
	Zelevsky <i>et al.</i> ²⁷	81	84	1.6 ^a	2 及び 3
	Jani <i>et al.</i> ²⁸	64.8～76.4	29	6	2 及び 3
	De Meerleer <i>et al.</i> ²⁹	74～76	36	18	2 及び 3
	Vora <i>et al.</i> ³⁰	75.6	48	24	2 及び 3
	Cahlon <i>et al.</i> ³¹	86.4	53	4	2 及び 3
	Kupelian <i>et al.</i> ³²	70	45	4	2 及び 3

a) 直腸有害事象のうち、直腸出血のみの結果。

以上の申請者の説明を踏まえ、総合機構は本品の有効性及び安全性について、以下のよう
に判断した。

本品の臨床的位置づけは、前述のとおり(「(1) 本品の臨床的位置づけについて」を参照)、
前立腺がんの放射線治療計画においてリスク臓器である直腸の吸収線量を低減させること
を目的として、解剖学的にマージンを設けることが困難な前立腺と直腸との間に本スペー
サを留置することによりそれぞれの臓器を引き離し、PTV と直腸の間にマージンを作り出
すものである。海外臨床試験の結果から、本品の使用によって rV70 が 25%以上低下する
という主要評価項目の基準を達成し(表 9)、本スペーサの留置から 3 か月後まで前立腺と直
腸との間におよそ 10 mm 程度の距離を形成及び維持できること(表 11)が示された。申請
者は、rV70 を少なくとも 25%低下させることの臨床的意義について、rV70 が 5%上昇した
際のグレード 2 の直腸出血及び直腸炎に関するオッズ比をもとに rV70 が 25%低下した場合
のオッズ比を推定している。しかしながら、ベースライン時(本スペーサの留置前)の rV70
の値によっては、その 25%の変化量が必ずしも申請者の推定した直腸有害事象の発現率の
低減に貢献するとは限らないと考える。したがって総合機構は、rV70 の 25%以上の低下を
達成したことをもって、本品の臨床的な有用性が直接的に示されたとは判断できないと考
える。一方で、一般的に放射線治療計画ではリスク臓器の吸収線量を低減するため、可能な
限り放射線がリスク臓器に照射されないよう PTV とリスク臓器の間に距離を空けた治療計

画が作成されている。「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」(日本放射線腫瘍学会)によれば、CTV に加えるマージンとして 0.8~1.0 cm 程度、直腸側はさらに小さくすることが推奨されている。このことを考慮すると、海外臨床試験成績は当該ガイドラインで推奨されるマージンと同程度の距離を作成できることを示している。加えて、放射線治療が行われる期間、その距離が維持されたことも示されたことを踏まえると、本品は前立腺がんの放射線治療において臨床的に有用と考えられる程度に直腸前壁を前立腺から離すことができると判断した。

本スぺーサに期待される有効性は、放射線による有害事象を減少させることであることを踏まえると、本品の臨床的な有効性及び安全性の評価に当たっては急性期だけでなく晩期の直腸有害事象の減少についても考慮すべきであると考ええる。これに対して海外臨床試験では、安全性の主要評価項目として、急性期の直腸有害事象を含んだ、指標手技後 6 か月以内のグレード 1 以上の全ての直腸有害事象及び手技関連の有害事象の発現率が評価されている。しかしながら、当該試験の結果、事前に計画された対照群に対する本品群の優越性を示すことはできなかった。この理由について、申請者は放射線治療計画の品質の確保が急性直腸有害事象の発現率の低下を招いた可能性を考察している。しかしながら、海外臨床試験の計画時に参照された文献における rV70 (12.4%±4.5¹⁸、12.8%¹⁹ 及び 14%¹⁷) と本臨床試験における本スぺーサ非存在下での rV70 (12.388%、12.441% 及び 11.734% (表 10)) を比較すると、当該 rV70 の差が急性直腸有害事象の発現率の低下にどの程度まで影響を与えたかは不明である。また、参照された文献におけるグレード 1 以上の急性直腸有害事象の発現率 (37~84%) には大きな幅があり、照射条件 (処方線量、分割回数、一回当たりの線量等) も文献によって異なり、1 文献¹⁸を除いて海外臨床試験の照射条件とは異なっている。したがって、海外臨床試験の安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性が示されなかった一因として、海外臨床試験とは異なる照射条件の放射線治療成績に基づいて症例数を設計したことが不適切であった可能性が考えられる。また、安全性の主要評価項目の評価対象とされた有害事象に放射線以外に関連する有害事象も含まれていたことについて、当該評価項目の設定が急性直腸有害事象の発現に対する本スぺーサの効果を実証できなかった一因となった面はある。実際、海外臨床試験において発現した有害事象を原因別に分類した結果、放射線に関連する有害事象の発現率は、本品群の方が対照群に比べて低い傾向にあった (表 18)。一方、晩期の直腸有害事象については、事後解析の結果から、本品群は対照群よりも発現率が統計学的に有意に低かったことが確認できる (表 16)。加えて、既知の前立腺がんの放射線治療における直腸有害事象の発現率 (表 19) と比較しても、本品群及び対照群の直腸有害事象の発現率は共に同等又は低い傾向にある。以上のことを考慮すると、本品群における放射線に関連する有害事象の発現は対照群と比較して少ない傾向にあり、国内外の実臨床における直腸有害事象の発現率と比較しても低い。一般的に放射線治療においてリスク臓器の保護のため、放射線被ばくを低減させた治療計画が作成されていることを踏まえると、本スぺーサはリスク臓器における吸収線量を低減させる

ことにより急性期及び晩期の直腸有害事象の発現率を低減させることが期待できると考える。

本品を使用することの安全性については、以下のように考える。本スぺーサは、経会陰的に体内に注入されることから、既存療法を行う対照群に比べ侵襲的である。したがって、本品の使用に伴うリスクとベネフィットのバランスの観点から、安全性の評価として本スぺーサの注入にかかる手技関連の有害事象の発現について考慮する必要がある。海外臨床試験の結果、本スぺーサの注入にかかる手技関連の有害事象は、グレード1が12件、グレード2が5件、グレード3が1件それぞれ発現した（表14）。これらの有害事象によりIMRTの延期を要した症例はなく、発現したグレード1及び2は無処置又は保存的療法により回復した。また、グレード3の有害事象は全身麻酔からの覚醒後に発現した頻脈で、一晚入院を要したが、その後回復した。したがって、本品の使用による直腸の放射線被ばくの低減により、期待される直腸有害事象の発現の低減と全身麻酔による有害事象の発現のリスクとを比較すると、本臨床試験で確認された有害事象は臨床上許容可能であると考えられる。以上のことから、手技関連の有害事象はいずれも臨床的に許容可能であると判断した。

以上より、放射線治療の実施期間中、前立腺と直腸との間に臨床的に意義があると考えられる距離を形成及び維持できることが示され、直腸の不必要な放射線被ばくの低減による直腸障害の発現率の低減が期待できること、及び手技関連の有害事象はいずれも一過性で許容可能であると考えられることから、本品を医療現場に提供する意義は示されたと判断した。

ただし、海外臨床試験において、被験者ごとに本スぺーサの吸収の早さが異なる結果が得られていることから、治療期間中に前立腺と直腸との間の距離のモニタリングを必ず行うこととした（「(4) 製造販売後の適切な使用について」を参照）。

(4) 製造販売後の適切な使用について

1) 治療期間中のモニタリングについて

前述のとおり（「(3) 有効性及び安全性について」を参照）、海外臨床試験において、被験者ごとに本スぺーサの吸収速度が異なる結果が得られていた。そのため、患者によっては治療期間中に前立腺と直腸との間の距離が想定よりも早く減少し、治療計画時の見積もりよりも直腸の放射線被ばくが増大することが懸念された。したがって、総合機構は、当該リスクを低減するためにどのような策を講じるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本スぺーサ留置から3か月後の前立腺と直腸との間の距離の減少に関する海外臨床試験の結果については、使用者へのトレーニングの中で情報提供する。また、放射線治療期間中に前立腺と直腸との間の距離のモニタリングを行うことを添付文書に規定する。

2) 製造販売後のトレーニングについて

海外臨床試験において、直腸の誤穿刺、意図しない場所への本スぺーサの注入等、本スぺー

一サの注入に関する手技の失敗が 149 例中 5 例に発生した。本品は、経会陰的に前立腺と直腸との間の脂肪組織に適切に穿刺しなければ、適切な位置に十分なスペースの形成や安全な留置が行えない。したがって、本品を使用する医療従事者が使用方法に関する十分な知識を有する必要がある。そのため総合機構は、本品を本邦に導入するに当たり、①使用者に求める臨床経験、知識及び技量、②トレーニングの内容、並びに③施設の要件の有無、以上の 3 点について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 使用者に求める臨床経験、知識及び技量

本品の使用者としては、泌尿器科医、放射線腫瘍医及びインターベンショナル・ラジオロジスト（画像診断部門の放射線科医）、並びに本品の使用に当たり介助する看護師を想定している。本品の使用者は、製造元の選任担当者（以下「選任担当者」という。）よりトレーニングを受けなければならない。また、本品の使用には解剖学や無菌操作、麻酔に関する知識が必須である。さらに、本スペースによって形成される距離が徐々に減少することを考慮しながら従来どおり放射線治療計画を立てる技量が求められる。

② トレーニングの内容

トレーニングの内容としては、本品の準備及び組立て、推奨する麻酔、基準マーカの設置、適切な患者選択、TRUS 等の併用機器、放射線画像の診断技術、処置室のセットアップ、本スペース注入手技、線量測定等が含まれる。これらに加え、施設における製品セットアップと使用方法についてハンズオンによるデモンストレーションが実施され、これらのトレーニングを修了した医師が実臨床での使用に移行できる。実臨床では、医師が適切に本スペースを注入できるまで、選任担当者による立ち会いの下での施術が行われる。実臨床における選任担当者の立ち会いを不要とするまでの症例数は一律に定めず、各医師の習熟度に応じて選任担当者の立ち会いなしでも適切に本スペースを注入できるまで実施される。具体的には、トレーニング資料の一つとして本品の使用手順を段階的に明示したチャートがあり、医師が選任担当者のガイダンスなしでチャートに示された手順で使用できれば本品を選任担当者の立ち会いなく使用可能と認定される。したがって、類似の手技である小線源療法又は前立腺の経会陰生検術を行っていない施設の医師でも、トレーニングを修了し、立ち会いを不要とする認定を受けることで本スペースの適切な注入は十分可能であると考ええる。

③ 施設の要件の有無

本品の使用に当たって必要な要件としては、TRUS に使用するプローブ等、本品の使用に必要な機器を有することである。これを満たす施設だけが、本品を使用するためのトレーニングを受けることができる。

3) 本品使用時の放射線治療計画について

本品が臨床現場に提供されることで、海外臨床試験では評価されていない対象患者、前立腺と直腸との間に作成された距離が一時的なものであることを考慮されていない治療計画、

前立腺に照射する処方線量又は一回当たりの線量を増やした治療計画等が作成されることが想定される。総合機構は、本品を臨床現場に提供することで、起こりうる放射線治療計画への影響を考慮し、リスクとベネフィットのバランスを保つために必要な安全対策についてどのように考えるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本品の適切な使用対象患者や使用した際の放射線治療計画については、学会等の協力を得て適正使用指針を作成して安全対策に取り組むことを検討している。なお、適正使用指針としては、本品を使用する施設の条件、製造元によるトレーニングを必ず受ける旨、製造元から認定を受けた医師のみ使用する旨、治療計画を作成する際は本スピーサが徐々に減少していくことを想定し既存の治療計画から大幅に変更しない旨を含めることを検討している。

総合機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本邦に導入するに当たり製造販売後の適切な使用について、モニタリング、トレーニング及び適正使用のための学会との連携は妥当であると判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請時においては未定のため提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、前述（「(1) 本品の臨床的位置づけについて」の「2) 本品を IMRT 以外の放射線治療に使用することの妥当性について」を参照）のとおり LDR における本品の有効性及び安全性は十分に確認されたとはいいがたいことから、LDR において本品を使用した症例について一定数情報を収集し、本邦の実臨床下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断し、申請者に使用成績調査実施計画書（案）の提出を求めた。

申請者から提出された使用成績調査実施計画書（案）の概要を表 20 に示す。

表 20 使用成績調査実施計画書（案）

調査の目的	限局性前立腺がん患者で LDR を実施する患者に対し本品を使用した際の安全性及び有効性の検討
調査を予定する症例数	46 症例
調査の対象となる患者	限局性前立腺がん患者で LDR を実施する患者
調査を予定する診療科別の施設数	最大 ■ 施設（販売開始後に実施する本品に関するトレーニングを受けた医師がいる施設）
調査実施予定期間	承認日より 4 年間 （内訳）準備期間：■ 年 登録期間：■ 年 ■ か月 追跡調査期間：■ 年 ■ か月 解析期間：■ か月

調査を行う事項等	被験者の背景情報、既往歴、放射線治療計画の内容、全ての有害事象及び重篤な有害事象、本品の不具合、急性期及び晩期の直腸有害事象、並びに急性期及び晩期の泌尿器有害事象
解析を行う主な事項	【解析を行う事項】 ① 主要な評価項目 本品の手技の成功を評価するため、以下の事項について情報を収集する。 ・本スぺーサ注入後の直腸周囲スペース (mm) ・本スぺーサ注入前後の前立腺形状の変化 (最大の高さ、幅及び長さを mm 単位で測定)。前立腺の測定は、本スぺーサ注入前、注入後の翌日及び 1 か月後に CT スキャンを撮影する。 ② その他の評価項目 ・直腸線量拘束値を満たす被験者の割合 ・前立腺、直腸及び尿道へのベースライン時から 1 日目及び 30 日目の照射量の変化 ・本スぺーサ注入に伴う手技関連の有害事象の発現率 ・手技後 15 か月目までの急性期 (3 か月目まで) 及び晩期 (3 か月から 15 か月目まで) の直腸及び泌尿器有害事象を発現した被験者の割合及びその重症度

申請者は、使用成績調査計画書（案）の設定根拠について、以下のように説明した。

予定症例数に関しては、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」(日本放射線腫瘍学会)の晩期有害事象の発現率を基に算出した。当該ガイドラインでは前立腺がんの LDR の晩期合併症は消化器系でグレード 2 が 5.1%、グレード 3 が 1.1%と報告されており、グレード 2 以上の消化器系有害事象の発現率は 6.2%となる。グレード 2 以上の晩期の消化器系有害事象が発現率 6.2%以上の場合、95%の確率で少なくとも 1 例を検出するには 46 例が必要であった。本スぺーサを用いることで晩期の消化器系有害事象の発現が低減することが期待されるため、本スぺーサを用いない通常の LDR における晩期の有害事象の発現率に基づき算出した症例数で十分であると考えた。

調査実施予定期間に関して、準備期間は、保険収載までの期間、販売開始準備期間等を考慮し、■年と設定した。登録期間の設定に当たっては、日本放射線腫瘍学会による全国放射線治療施設への 2010 年定期構造調査報告を参照した。これによれば、LDR の新規導入患者はおよそ 3,000 例であり、LDR を 10 例以上実施した施設数は 85 施設である。販売開始後のトレーニングの状況や市場への普及状況を考慮し、初年度に本品が使用される症例数を 3,000 例の■%程度の■■例と仮定した。LDR を多く治療している施設に使用成績評価を依頼し、最大■■施設で予定調査症例数である 46 例を登録するには■年■か月程度要すると考え設定した。また、追跡期間に関しては、海外臨床試験が■年■か月の追跡期間を設定していたことより、■年■か月とした。

総合機構は、本品の使用成績評価について、以下のように判断した。解析項目として、本

スぺーサ注入前後の前立腺と直腸との間の距離、前立腺の形状変化及び有害事象を含めることは妥当と考える。また、症例数の設定について、申請者の説明は妥当と考える。なお、LDR に対する長期の安全性を調査するために海外臨床試験の評価期間と同一の ■ 年 ■ か月とすることは妥当と考える。

チ. 法 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 5 号「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が提出された。

<総合機構における審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」<審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

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及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、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はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、前立腺がんの放射線治療において、直腸の吸収線量を減少させることを目的として、直腸前壁を前立腺から離すために用いられる本スぺーサを作成、注入するためのキットである。

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけについて、(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、(3) 有効性及び安全性について、(4) 製造販売後の適切な使用について及び (5) 使用成績評価について、であった。

(1) 本品の臨床的位置づけについて

直腸は放射線感受性が高く粘膜障害を起こしやすい。したがって、前立腺がんの放射線治療が適用される全ての患者に対して、直腸を放射線から保護する必要がある。本スぺーサは前立腺と直腸との間の距離を空けることで、直腸を高線量域外へ押し出し、高線量の放射線から直腸を保護する。海外臨床試験の結果から、IMRT において高線量の放射線が照射される直腸体積を低減できることが示された。したがって、直腸の吸収線量が軽減されることで、直腸有害事象の発現率の低減が期待される。

また、前立腺がんの放射線治療には外照射療法と小線源療法があるが、照射方法の種類によらず、術前に撮像した CT 画像をもとに放射線治療計画が作成される。したがって、本スペーサが留置された状態の画像で治療計画が作成される場合、海外臨床試験で行われた IMRT と同様、直腸が高線量域に入らない治療計画が作成可能である。以上から、本スペーサを留置した後に治療計画が作成される外照射療法全般及び HDR は、本品の適応に含めることが可能と判断した。一方、LDR で本品を使用する場合、線源留置時の TRUS 画像の視認性を確保するため、本スペーサの留置前に治療計画を作成して線源を留置した後に本スペーサを注入する必要がある。このため、本スペーサの留置によって当初の LDR の治療計画が乱される可能性が想定された。これに対して申請者は、本スペーサ注入による前立腺の形状変化が臨床使用上許容できること、及び本スペーサによる形状的な影響を受けるのは主に直腸側であると説明した。以上から、①LDR においても外照射療法と同様に直腸を放射線から保護するという本スペーサの臨床的有用性が期待できること、②使用成績評価により製造販売後の LDR における本スペーサの特に安全性に関して調査すること、及び③適正使用指針により本品の適正使用を徹底すること、以上の点を踏まえ、LDR を本品の適応に含めることは可能と判断した。

本品の適用患者について、基本的には放射線治療の適応となる全ての前立腺がん患者が対象となり得ると考える。ただし、本品の使用に注意を要する患者として炎症性腸疾患がある患者、出血傾向のある患者等、本品を使用する必要がある患者として直腸がない患者等が想定される。また、診断等で撮像した画像から本スペーサを入れずとも前立腺と直腸との間が十分に離れている患者に本品を使用する必要はない。以上のことから、本スペーサの使用に当たっては、①患者に対するリスクベネフィットを考慮すること、及び②注意を要する患者を考慮し、本スペーサの注入が必要と考えられる患者に使用することが適切と判断した。

(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

海外臨床試験における本スペーサ注入前の前立腺と直腸との間の距離は平均 1.6 mm であったのに対して、日本人における前立腺と直腸との間の距離は平均 2.0 mm と報告されている。したがって、前立腺と直腸との間の距離に国内外での差はないと推察される。また、海外臨床試験の結果から、本スペーサが形成する前立腺と直腸との間の距離、rV70 の減少率を解析し、これらが前立腺と直腸との間の距離及び前立腺の大きさに依存しないことが示された。本スペーサの注入量は前立腺の大きさによらず、本品 1 セットのみの使用であることから、民族の違いが治療効果に影響を与えることはないと判断した。また、前立腺がんの放射線治療の治療方針は、国内外のガイドラインで異ならず、本邦で使用可能な医療機器及びその機能について、海外での状況と差はない。以上から、海外臨床試験の結果を日本人集団に外挿することができると判断した。

(3) 有効性及び安全性について

本品を使用することにより、rV70 を 25%以上低減できることが示された。さらに、放射

線治療の実施期間中、本スぺーサが前立腺と直腸との間に約 10 mm の距離を形成及び維持できることが示された。当該結果は「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」(日本放射線腫瘍学会)において推奨される CTV に加えるマージン(距離)から考えて十分な距離であり、本スぺーサは臨床的に有用と考えられる程度に直腸前壁を前立腺から離すことができると判断した。

安全性の主要評価項目として計画された対照群に対する本品群の優越性は示されなかった。一方で、有害事象の発現率を原因別にまとめた結果、本品群における放射線治療に起因する有害事象の発現率は対照群と同程度であった。また、15 か月目までの長期成績については、本品群の方が放射線治療に起因する晩期の直腸有害事象の発現率が低い傾向にあった。当該結果は、前立腺がんの放射線治療に関する文献、本邦の放射線治療計画ガイドライン等で示される発現率と比較しても低い傾向にあった。以上の結果から、本品が臨床的に有用と考えられる程度の有効性を有することが示されていると判断した。

本品の手技関連の有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であり、いずれも長期化及び悪化することなく、無処置又は保存的治療により最長 3 か月で回復した。以上から、本品の手技関連の有害事象について臨床使用上許容可能と判断した。

(4) 製造販売後の適切な使用について

海外臨床試験において、被験者ごとに本スぺーサの吸収速度が異なる結果が得られている。そのため、患者によっては治療期間中に前立腺と直腸との間の距離が想定よりも早く減少し、治療計画時の見積もりよりも直腸の放射線被ばくが増大することが懸念された。したがって、当該リスクを低減するため、本スぺーサの使用に際しては、治療期間中に前立腺と直腸との間の距離が十分に保たれていることをモニタリングする必要がある旨、添付文書に記載することとした。さらに、本スぺーサ留置から 3 か月後の前立腺と直腸との間の距離の減少に関する海外臨床試験の結果については、使用者へのトレーニングの中で情報提供が必要であると判断した。

また、海外臨床試験において、本スぺーサの注入位置が適切でない症例があった。そのため、トレーニングを受講する医師の習熟度を考慮し、医師が適切に本スぺーサを注入できるまでトレーニングを実施する必要があると判断した。

加えて、本品を臨床現場に提供するに当たり、本スぺーサによって形成された距離が徐々に減少することを考慮せず、治療期間中に直腸の保護が不十分となる治療計画が作成される可能性が懸念された。そのため、関連する学会と連携して適正使用指針を作成して本邦に導入する必要があると判断した。

(5) 使用成績評価について

LDR における本品の有効性及び安全性は、十分に確認されたとは言いがたいと考えることから、本品を LDR に使用した症例について一定数情報を収集し、本邦での実臨床下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。したがって、本品を使用成績評価

の対象とし、製造販売後の情報収集を行う必要があると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、本品の使用目的を以下に示すように変更した上で、承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は前立腺がんの放射線治療の際に、直腸の吸収線量を減少させることを目的として、直腸前壁を前立腺から離すために用いられる合成吸収性材料である。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は4年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

参考文献

- ¹ Cooperberg, M. R. *et al.* Time Trends and Local Variation in Primary Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2010, **28** (7), 1117-23.
- ² Chen, M. E. *et al.* Detailed mapping of prostate carcinoma foci: Biopsy strategy implications. *Cancer.* 2000, **89** (8), 1800-9.
- ³ Ruciński, A. *et al.* Preclinical investigations towards the first spacer gel application in prostate cancer treatment during particle therapy at HIT. *Radiat Oncol.* 2013, **8**, 134.
- ⁴ Megan, E. F. *et al.* Soluble Polymer Carriers for the Treatment of Cancer: The Importance of Molecular Architecture. *Acc Chem Res.* 2009, **42** (8), 1141-51.
- ⁵ Mariados, N. *et al.* Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015, **92** (5), 971-7.
- ⁶ Song, D. Y. *et al.* A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013, **87** (1), 81-7.
- ⁷ Weber, D. C. *et al.* Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, **84** (3), e311-8.
- ⁸ Schutzer, M. E. *et al.* A review of rectal toxicity following permanent low dose-rate prostate brachytherapy and the potential value of biodegradable rectal spacers. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015, **18** (2), 96-103.
- ⁹ Beydoun, N. *et al.* First report of transperineal polyethylene glycol hydrogel spacer use to curtail rectal radiation dose after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2013, **12** (4), 368-74.
- ¹⁰ Strom, T. J. *et al.* A dosimetric study of polyethylene glycol hydrogel in 200 prostate cancer patients treated with high-dose rate brachytherapy $\pm$ intensity modulated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2014, **111** (1), 126-31.
- ¹¹ Yeh, J. *et al.* Polyethylene glycol hydrogel rectal spacer implantation in patients with prostate cancer undergoing combination high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2016, **15** (3), 283-7.
- ¹² Fagundes, M. *et al.* Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) for Localized Prostate Cancer With or Without Trans-perineal Injection of Hydrogel Spacer. PTCOG 54, May 201.
- ¹³ Rucinski, A. *et al.* Ion Therapy of Prostate Cancer: Daily Rectal Dose Reduction by Application of Spacer Gel. *Radiat Oncol.* 2015, **10**, 56.
- ¹⁴ Yashi, M. *et al.* Prostate volume and biopsy tumor length are significant predictors for classical and redefined insignificant cancer on prostatectomy specimens in Japanese men with favorable pathologic features on biopsy. *BMC Urol.* 2014, **14**, 43.
- ¹⁵ 加藤知行, 中里博昭, 加藤王千. 下部直腸前壁における結合組織間隙の厚さの正常値について. 大腸肛門誌. 1984, **37**, 43-6.
- ¹⁶ Gulliford, S. L. *et al.* Dose-volume constraints to reduce rectal side effects from prostate radiotherapy: Evidence from MRC RT01 Trial ISRCTN 47772397. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, **76** (3), 747-54.
- ¹⁷ Liauw, S. L. *et al.* Biochemical control and toxicity after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2009, **8** (3), 201-6.
- ¹⁸ Deville, C. *et al.* Clinical toxicities and dosimetric parameters after whole-pelvis versus prostate-only intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, **78** (3), 763-72.
- ¹⁹ Jani, A. B. *et al.* Influence of intensity-modulated radiotherapy on acute genitourinary and gastrointestinal toxicity in the treatment of localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2007, **6** (1), 11-5.
- ²⁰ Vora, S.A. *et al.* Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007, **68** (4), 1053-8.
- ²¹ Lips, I. M. *et al.* High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiat Oncol.* 2008, **3**, 15.
- ²² Lee, W. R. *et al.* Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016, **34** (20), 2325-32.
- ²³ Dearnaley, D. *et al.* Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016, **17** (8), 1047-60.
- ²⁴ Aluwini, S. *et al.* Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016, **17** (4), 464-74.
- ²⁵ Wortel, R. C. *et al.* Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016, **95** (2), 680-9.
- ²⁶ Zelefsky, M. J. *et al.* High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol.* 2001, **166** (3), 876-81.

-
- ²⁷ Zelefsky, M. J. *et al.* Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006, **176** (4 Pt 1), 1415-9.
- ²⁸ Jani, A. B. *et al.* Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensitymodulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007, **10** (1), 82-6.
- ²⁹ De Meerleer, G. O. *et al.* Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol.* 2007, **82** (2), 160-6.
- ³⁰ Vora, S. A. *et al.* Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007, **68** (4), 1053-8.
- ³¹ Cahlon, O. *et al.* Intensity modulated radiation therapy to a dose of 86.4 Gy for localized prostate cancer: Toxicity data and preliminary biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006, **66**, S33.
- ³² Kupelian, P. A. *et al.* Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007, **68** (5), 1424-30.