

令和 3 年 12 月 16 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] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 脂肪組織分離キット
[販 売 名] セルーション セルセラピーキット SUI
[申 請 者] サイトリ・セラピューティクス株式会社
[申 請 日] 令和元年 12 月 24 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 3 年 12 月 16 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。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、使用成績評価の調査期間は 5 年とすることが適当とされた。

審査報告書

令和3年8月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での
審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 脂肪組織分離キット
- [販 売 名] : セルーション セルセラピーキット SUI
- [申 請 者] : サイトリ・セラピューティクス株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和1年12月24日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和3年8月6日

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称]: 脂肪組織分離キット
- [販売名]: セルーション セルセラピーキット SUI
- [申請者]: サイトリ・セラピューティクス株式会社
- [申請年月日]: 令和1年12月24日

【審査結果】

セルルーション セルセラピーキット SUI (以下「本品」という。)は、脂肪組織収集容器、遠心分離処理容器、廃液バッグ、チューブ及び酵素(セレース)からなる単回使用セットである。患者から脂肪組織(約250~300 ml)を採取し、本品及び遠心分離器を用いることで脂肪組織から間葉系幹細胞を分離し、男性の腹圧性尿失禁の治療に用いる。分離した間葉系幹細胞を左右の外尿道括約筋に合計1ml投与し、さらに間葉系幹細胞(4 ml)及び脂肪組織(16 ml)を混和したものを左右の膜様部尿道粘膜下に合計20ml投与する。また、本品の構成品は自社既承認品「セルルーション セルセラピーキット」(承認番号:23000BZX00357000、以下「自社既承認品」という。)と同一物である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、動物及び細胞を使用した間葉系幹細胞の有効性及び安全性試験が提出された。生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びにディスプレイブルセットの性能及び間葉系幹細胞分離性能については、自社既承認品との同一性から評価は省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品の有効性及び安全性を検証するためのピボタル試験に関する資料が提出された。

当該ピボタル試験は、45例を対象とした多施設共同前向き非盲検非対照試験であり、有効性に関する主要評価項目である「ベースラインから投与52週間後の24時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が50%であった患者(レスポnder)の割合」について、■■■■%という結果が示され、主要評価項目を達成した。また、安全性について、治験機器との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。「脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したもの」もしくは「間葉系幹細胞」との因果関係が否定できない有害事象が2例2件、手技との因果関係が否定できない有害事象が36例39件発現したが、いずれも回復又は軽快が確認された。その他、重篤な有害事象のうち塞栓症が1例1件認められたが、本事象は脂肪吸引に時間を要し全体の手術時間が長時間となったことが関与した可能性が高いことから、本品、手技及び本品で得られた注入物との因果関係は否定された。ただし、本治療における一連の手術の中で発生した事象であることから、塞栓防止の安全対策については臨床現場に情報提供を行うこととした。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性は示され、安全性は許容できると判断した。しかしながら、男性腹圧性尿失禁治療に用いるために間葉系幹細胞を分離する医療機器が本邦に存在しないこと、また、本品を用いた一連の操作の中に特有の手技があることから、製造販売後に使用成績評価に係る調査を行い、臨床使用実態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。さらに、本品の特性を考慮すると、適切な患者選択や手術手技等が本品の有効性及び安全性を担保する上で重要であることから、関連学会により作成された適正使用指針の遵守及び講習の実施等の必要な措置を講じることが適切と判断し、以下に示す承認条件を付すこととした。

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

本品は、前立腺肥大症又は前立腺癌に対する手術後に生じた尿道括約筋機能障害による軽度から中等度の腹圧性尿失禁において、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分な患者への治療に使用する特定の細胞又は組織を投与するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

承認条件：

1. 男性下部尿路症状の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得し、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以上

審査報告

令和3年8月6日

審議品目

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用品
[一 般 的 名 称]: 脂肪組織分離キット
[販 売 名]: セルーション セルセラピーキット SUI
[申 請 者]: サイトリ・セラピューティクス株式会社
[申 請 年 月 日]: 令和1年12月24日
[申請時の使用目的]: 本品は、男性腹圧性尿失禁の治療に使用する特定の細胞又は組織を、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

[目次]

1. 審議品目の概要	5
2. 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	8
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	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	11
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	14
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 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	16
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	23
3. 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	24
4. 総合評価	24

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form	国際失禁会議質問票短縮版
KHQ	King's Health Questionnaire	キング健康質問票
PSA	Prostate Specific Antigen	前立腺特異的抗原
QOL	Quality of Life	生活の質
SUI	Stress Urinary Incontinece	腹圧性尿失禁

1. 審議品目の概要

セルーション セルセラピーキット SUI（以下「本品」という。）は、脂肪組織収集容器、遠心分離処理容器、廃液バッグ、チューブ及び酵素（XXXXXXXXXX名称を「セレース」という。）からなる単回使用セットである（図 1）。患者から脂肪組織（約 250～300 ml）を採取し、本品及び遠心分離器ⁱを用いることで脂肪組織から間葉系幹細胞ⁱⁱを分離し、男性の腹圧性尿失禁の治療に用いる。間葉系幹細胞を左右の外尿道括約筋に合計 1ml 投与し、分離した間葉系幹細胞（4 ml）及び脂肪組織（16 ml）を混和したものを左右の膜様部尿道粘膜下に合計 20ml 投与する（図 2 及び 3）。なお、脂肪組織からの間葉系幹細胞分離は培養工程を必要としない。また、本品の構成成分は自社既承認品「セルーション セルセラピーキット」（承認番号：23000BZX00357000、以下「自社既承認品」という。）ⁱⁱⁱと同一物であり、脂肪組織分離までは本品と同様の使用方法である。当該自社既承認品には具体的な適応がないことから、今般、男性の腹圧性尿失禁治療への適応を新たに取得するため医療機器製造販売承認申請（以下「本申請」という。）が行われた。

本品の構成成分の外観を図 1 に示す。また、本品を用いた治療全体の概念図を図 2 に、間葉系幹細胞等を経尿道的に患部に投与する様子を図 3 に示す。

ⁱ 遠心分離器は自社既届出品「セルーション 遠心分離器」（13B1X10155000001）を用いる。

ⁱⁱ 脂肪組織の中の間質血管細胞群に含まれる間葉系幹細胞について、「ADRCs」と呼ばれることがある。図 2 及び図 3 における「ADRCs」とは間葉系幹細胞のことを指す。

ⁱⁱⁱ 使用目的：本品は、特定の細胞又は組織を投与等するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための専用キットである。本品は単回使用である。

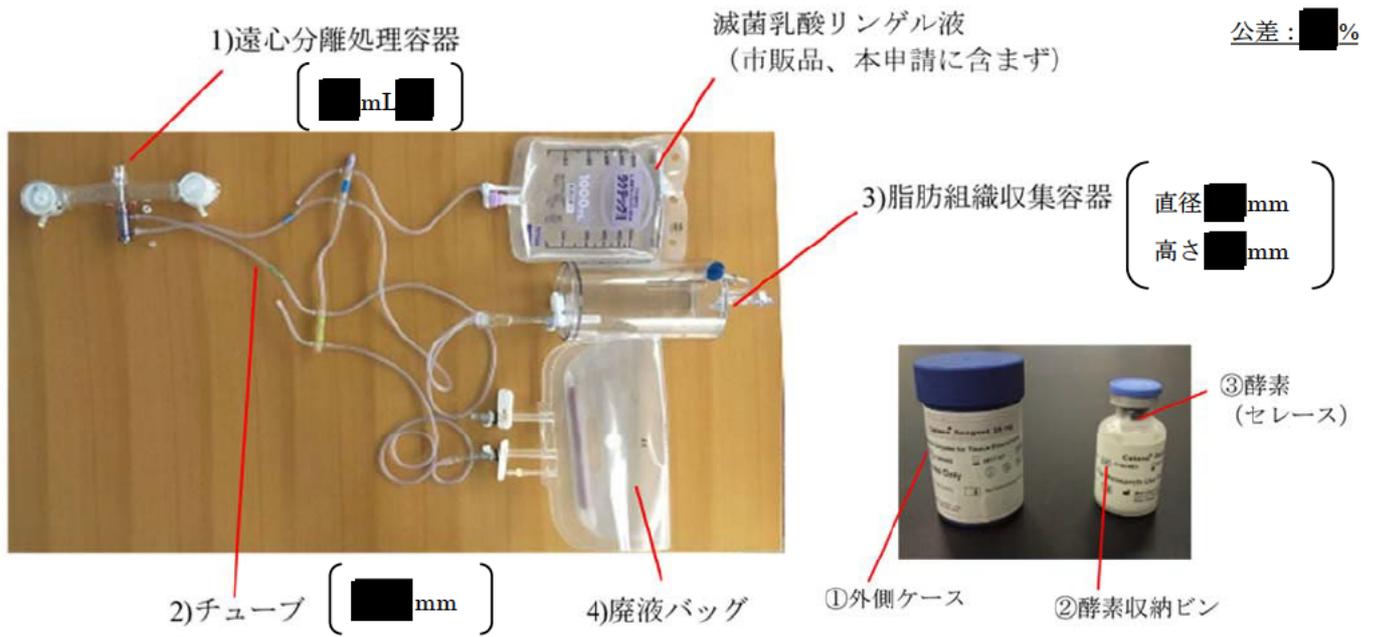


図 1 本品の外観

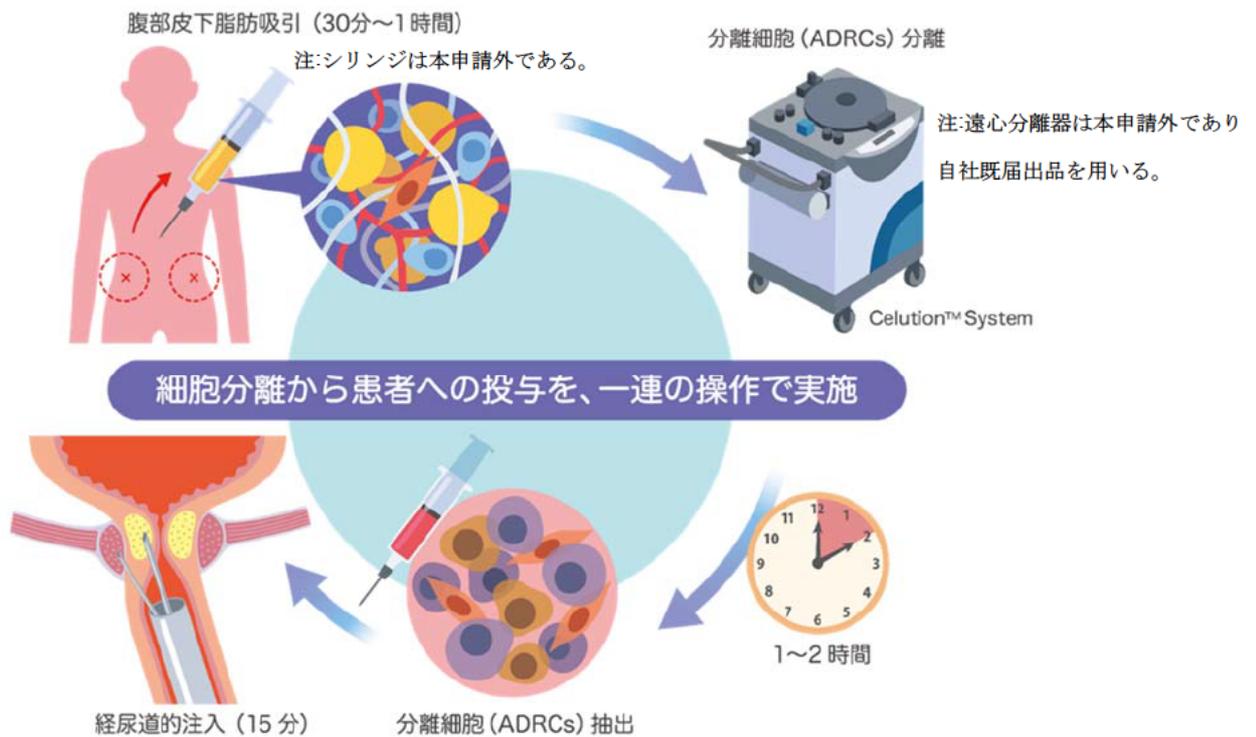
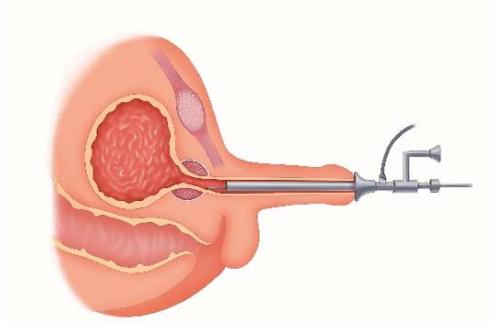
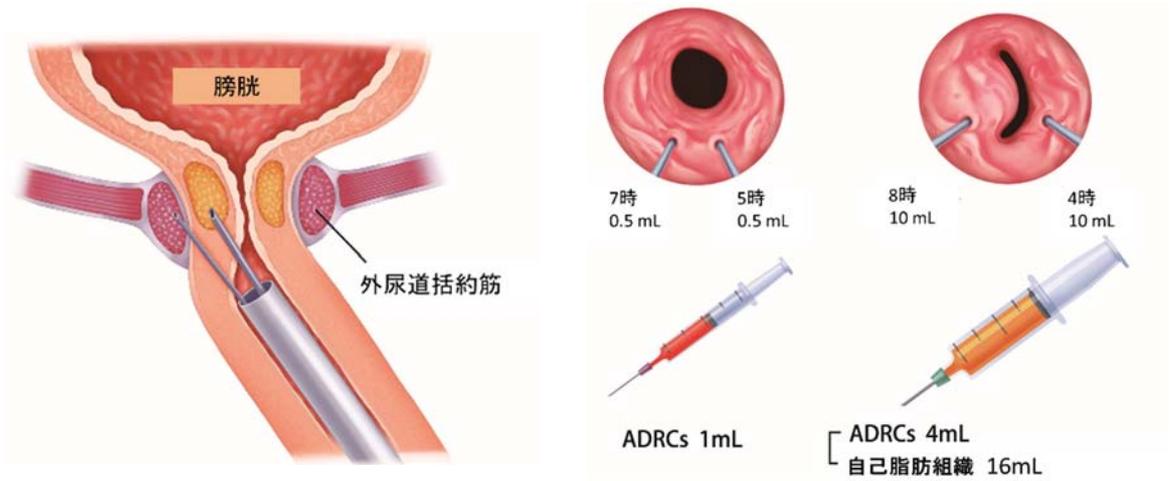


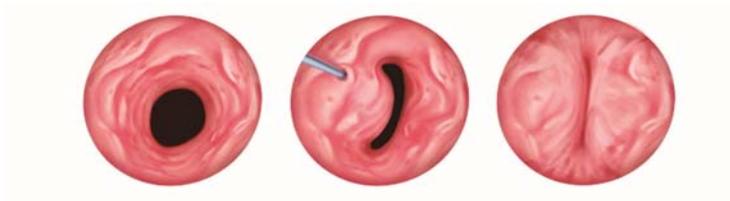
図 2 本品を用いた治療全体の概念図



内視鏡の挿入



経尿道的内視鏡下の間葉系幹細胞及び脂肪組織の注入



注入による尿道括約筋部の閉鎖

図 3 経尿道的注入の様子

2. 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

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

尿失禁はその臨床症状により大きく分けて腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁及び機能性尿失禁の4つに分類されている。本品の治療対象となる腹圧性尿失禁は、労作・運動時、咳、くしゃみなど腹圧が上昇する動作により、膀胱の収縮を伴わず不随意に尿が漏れ出てしまう症状である。特に妊娠・出産・加齢等により骨盤底筋弛緩や尿道括約筋機能低下をきたした女性に多いとされる。男性では、前立腺肥大等の下部尿路閉塞による溢流性尿失禁の方が腹圧性尿失禁より発症頻度は高い傾向にあり、今日の腹圧性尿失禁に対する治療方法の有用性を示した論文は女性を対象とした報告のほうが多い。また、男性の腹圧性尿失禁の原因は、二分脊椎症による神経因性膀胱や外傷によるもの、そして前立腺肥大症や前立腺癌の手術後の合併症とされているが、前述のとおり女性と比べ臨床情報が少なく適切な治療方法の選択肢も多くない。さらに、前立腺癌手術後1年以上継続するような難治性の腹圧性尿失禁患者では、尿失禁症状がその後急速に改善する可能性はほとんどない¹⁾ことも問題となっている。

現在、本邦における男性腹圧性尿失禁の治療としては、主に行動療法、薬物療法及び外科的療法となっており、行動療法及び薬物療法が最初に選択されることが多い。一方で、前立腺に対する手術により二次的に併発した尿道括約筋機能低下による腹圧性尿失禁に対しては、これらの初期治療が奏功しない場合もある。また、これらの治療が奏功しない場合は、人工尿道括約筋（医療機器）を用い、排尿制御を行うための外科的療法が考慮される。しかしながら、この人工尿道括約筋を埋め込む手術（以下「人工尿道括約筋埋め込み術」という。）は最終選択と考えられており、圧力バルーン、カフ、コントロールポンプ等複数の部品を体内に永久埋植する必要がある。埋植手術は侵襲性が高い手技であり、場合によっては感染症等の併発リスクや構成品の摩耗等による再埋め込みの可能性もある。よって、本邦において人工尿道括約筋埋め込み術を適応する際は重度の尿失禁患者を対象とすることが多い。また、従前はその他の治療法として傍尿道へのコラーゲン注入法が選択されていたが、関連製品の製造中止により現在は実施されておらず、現在の有効な外科的治療は人工尿道括約筋埋め込み術のみとなっている。従って、行動療法及び薬物療法が奏功せず、かつ人工尿道括約筋を使用しない患者（主に軽度から中等度）は、その他の治療法の選択肢がなく、常に尿パッドを使用し、日常動作中に不随意に尿が漏れる状態で生活せざるを得ず、行動制限や著しいQOLの低下に悩まされているのが現状である。

本品は、このような男性腹圧性尿失禁の治療の現状に鑑み、行動療法及び薬物療法が奏功しない男性腹圧性尿失禁患者のうち、症状が軽度から中等度の患者を対象に臨床応用が検討され、販売名に腹圧性尿失禁を意味する「SUI」を付して新規申請された。

本品は、患者自身の皮下脂肪組織を約 250～300 ml 吸引し、そこから分離・調整した間葉系幹細胞及び脂肪組織を傍尿道に注入することで、男性腹圧性尿失禁の改善に寄与することを目的としている。図 2 及び図 3 に示すように、間葉系幹細胞（4 ml）及び脂肪組織（16 ml）を混和したものを左右の膜様部尿道粘膜下に合計 20ml 注入することで、投与部位が膨隆し、尿道抵抗の増加が期待される。なお、注入量については、腹圧性尿失禁に対し脂肪組織のみを 12～21ml 傍尿道に注入した報告があり²⁾、20ml は報告の範囲内である。また、本治療では経尿道的内視鏡下に注入することで尿道が閉鎖することを目視で確認可能である。

また、間葉系幹細胞は脂肪細胞の中の間質血管細胞群に含まれる間葉系幹細胞であり、脂肪細胞や血管等多様な細胞系統への分化能を有することが報告されており³⁾、間葉系幹細胞を左右の外尿道括約筋に合計 1ml 注入することで、平滑筋である外尿道括約筋の再生が期待されるⁱ。

本治療における脂肪組織からの間葉系幹細胞分離は培養工程を必要とせず、短時間で実施可能である。また、本治療における脂肪組織の採取は、形成外科で一般的に行われる脂肪吸引術により実施可能である。

ⁱ 動物試験（ブタ）において平滑筋再生が示唆される結果が示され、試験成績書が申請資料として提出された。

(2) 外国における使用状況

本品は、諸外国において、男性腹圧性尿失禁の治療を適応とした許認可を受けていない。
参考として、自社既承認品（別用途）の諸外国における使用状況を表 1 に示す。

表 1 外国における使用状況

地域別	販売名	許可番号/ 承認年月	消耗品出荷台数（年）						
			2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
欧州	Celution 800/CRS Device/Celution 805/CRS Consumable Set	CE 544833 2009/1/16	■	■	■	■	■	■	■
米国	CYTORI CELUTION CELL CONCENTRATION DEVICE	K060482 2006/9/28	■	■	■	■	■	■	■
アジア （日本 を除く）	Celution 800/CRS Device/Celution 805/CRS Consumable Set	シンガポール： 2008/3/13 インドネシア： 2009/1/28 韓国：2009/9/16	■	■	■	■	■	■	■
その他	Celution 800/CRS Device/Celution 805/CRS Consumable Set	イスラエル： 2008/12 トルコ：2008/6 ウクライナ： 2008/11/5	■	■	■	■	■	■	■
合計			■	■	■	■	■	■	■

（調査日：2021年6月末日現在）

欧州及び米国にて許認可を取得している使用目的は以下のとおりである。

< 欧州 >

Celution 800 細胞処理装置及び Celution 805 消耗品セットは、脂肪組織を消化し、自家再移植又は再注入のために間質幹細胞その他関連する前駆細胞をさらに抽出、洗浄、濃縮するための装置である。

本品は、以下の置換、修復、再建又は増大を行う形成外科手術手技に用いる装置である。

- ・ 乳房切除術及び乳腺摘出術による乳房などの軟部組織の外科的欠損（欠損部の大きさが150mL以下、容量の増大は最大260mLまで）
- ・ 腹部、背部、大腿部及び臀部などの脂肪吸引欠損
- ・ 乳房又は顔などの軟部組織の先天性非対称
- ・ 乳房、臀部及び顔などの解剖学的軟部組織欠損
- ・ 手及び顔に影響する軟部組織消耗性疾患

<米国>

本品は、再注入用の濃縮された血液細胞を採取するため、術中または術後に収集された自己細胞の収集、濃縮、洗浄、及び再注入を行うための装置である。適用となる領域は、一般外科、心臓血管外科、整形外科、血管外科、形成外科、産婦人科、脳神経外科、胸部外科、移植外科、救急/外傷治療、泌尿器科及び術後治療部位などである。

また、国内における自社既承認品の出荷数は、2021年6月末時点で■■■■個である。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 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は、以下のとおり自社既承認品と同一の項目が設定された。なお、■■■■については、本申請に参考資料として提出されたフィジビリティ試験⁵⁾（へ項(2)参考資料として提出された臨床データの項に記載）の内容に鑑み、本治療に必要な■■■■を確保できる規格内容であることが説明された。

- 1) 性能に関する規格：ディスポーザブルセットの気密性、接続部の引張強度、ポートの注排液性能、チャンバー出力体積、分離処理後の■■■■、分離処理後の■■■■、■■■■、細胞液中の■■■■及び細胞液の残留エンドトキシン
- 2) 安全性に関する規格：生物学的安全性、無菌性及びエチレンオキサイドガス滅菌残留物

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性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、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について特段の問題はなく、本申請において自社既承認品の規格の他に新たな項目の設定は不要と判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品は、物理的または化学的に作用する機能を有さないため、物理的・化学的特性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(3) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品はディスポーザブルセットのみの申請であり、電気を使用しないため、電気的安全性及び

電磁両立性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品は、自社既承認品と構成品が同一であることから、生物学的安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(5) 放射線に関する安全性

<提出された資料の概略>

本品は放射線を照射する機器ではないため、放射線に関する安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(6) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品は機械的なリスクを発生する機器ではないことから、機械的安全性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(7) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品は、自社既承認品と構成品が同一であることから、安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

(9) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品で分離・調整した細胞は、経尿道内視鏡下で患者に投与するが、術式に対し新たな検証を要するものではないことから、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を省略することに対し、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）への適合を宣言する旨が説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第一条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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）、<総合機構における審査の概要>、「(2) 製造販売後の安全対策について」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な患者及び使用者の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要である。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

- ② 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第二条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する、へ項及びト項（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）の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品を用いた治療は新規性が高く類似の手技が存在しないことから、臨床使用実態下において本品を使用した症例の情報を収集する必要がある。製造販売後調査を行い安全性及び有効性を評価するとともに、本品が使用された患者の適切性についても確認し必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

- ③ 医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性及び医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

ロ項（設計及び開発に関する資料）「(8) 性能」で述べたように、本品の性能試験について、設定項目、規格値、試験方法、結果及び考察の妥当性を審査した結果、本品の性能が適切に発揮されることを確認したため、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

- ④ 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第七条に対する適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(4) 生物学的安全性」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の化学的特性、生物学的安全性等について、妥当性が示されたと判断した。

- ⑤ 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第八条、他の医療機器と併用する場合の配慮について定めた第九条、医療機器の誤接続防止への配慮について定めた第十四条に対する適合性については、以下のとおり判断した。

後述するニ項（リスクマネジメントに関する資料）の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の微生物汚染等の防止、他の医療機器と併用する場合の配慮、誤接続防止への配慮について、妥当性が示されたと判断した。

- ⑧ 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第十七条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項、〈総合機構における審査の概要〉、「(2) 製造販売後の安全対策について」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、泌尿器科と形成外科との連携、正確な手技の実行、適応患者の適切な選択等が重要であるため、注意事項等情報や適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、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 14971:2007（Medical devices – Application of risk management to medical devices）に準じて、本品について実施され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を行い、ハ項（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）の〈総合機構における審査の概要〉で述べた事項も踏まえて総合的に評価した結果、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及び本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件及びエチレンオキサイド滅菌の残留物）が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造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
臨床試験成績に関する資料として、ピボタル試験の成績が提出された。

また、フィジビリティ試験⁵⁾及びその後の長期観察を行った臨床研究に関する論文⁶⁾が、参考資料として提出された。

<提出された資料の概略>

(1) ピボタル試験 (ADRESU 試験)

男性腹圧性尿失禁患者を対象として、間葉系幹細胞の傍尿道注入治療の有効性及び安全性を評価するための多施設共同非盲検非対照試験が、国内4施設で実施された。

主な選択基準及び除外基準は表3のとおりであり、前立腺に対する手術後1年以上腹圧性尿失禁が継続し、行動療法及び薬物療法が無効または不十分、あるいは薬物療法が実施困難である患者43例がピボタル試験に参加した。

表3 ピボタル試験の選択基準及び除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 術後1年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患し、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分ⁱ、あるいは薬物療法が実施困難ⁱⁱで、かつ、以下のいずれかの基準を満たす男性患者 <ol style="list-style-type: none"> ① 限局性前立腺癌(グリソンスコア7以下)に対して根治的前立腺全摘除術後(全摘標本の切除断端が陰性)に腹圧性尿失禁を生じ、術後1年以上再発・転移がなく、かつ術後1年以上PSAが0.1 ng/mL以下の患者 ② 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後又はレーザー切除術後に腹圧性尿失禁を生じ、かつ術後1年以上PSAが4.0 ng/mL以下の患者 2. 同意取得時に20歳以上の患者 3. スクリーニング期の24時間パッドテストによる1日平均尿失禁量が30g以上300g未満(軽度~中等度)の患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能的尿失禁又は反射性尿失禁の患者、あるいはこれらの尿失禁を合併している患者 2. 同意取得前6ヵ月以内に泌尿器や生殖器に切開を伴う手術を施行された患者 3. 同意取得前3ヵ月以内に行動療法や薬物療法を開始した患者 4. 尿崩症を合併している患者 5. 下部尿路に局所放射線療法を受けたことがある患者 6. 腹圧性尿失禁の治療のために間葉系幹細胞の傍尿道部への投与を受けたことがある患者

ⁱ 行動療法及び薬物療法を3ヵ月程度実施しても、尿失禁の十分な改善が認められない場合

ⁱⁱ 薬物療法の禁忌に該当する患者等

	7. 同意取得前6ヵ月以内に他の細胞治療を受けた患者
	8. 同意取得前3ヵ月以内に他の臨床試験へ参加した又は参加中である患者
	9. 下部尿路閉塞性疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者
	10. 尿路結石（尿管結石、尿道結石、膀胱結石等）、尿路感染症（前立腺炎、膀胱炎等）又は間質性膀胱炎を合併している患者

ピボタル試験に登録された患者の治療前の背景情報は表 4 のとおりであった。

表 4 治療前の患者背景因子 (FAS)

背景因子		本品群 (N=43)
平均年齢 (歳)		70.3±6.2
平均体重 (kg)		66.43±8.63
腹圧性尿失禁の原因となった術式 (人数)	限局性前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術	39 (90.7%)
	前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術	3 (7.0%)
	前立腺肥大症に対するレーザー切除術	1 (2.3%)

年齢と体重の数値は平均値±標準偏差

手術は 43 例全例が全身麻酔にて行い、皮下脂肪組織は ■ 例 (■%) が腹部のみから、■ 例 (■%) が腹部及び臀部から採取し、皮下脂肪組織の総採取量は平均 ■ ± ■ mL であった。間葉系幹細胞の分離に要した時間は平均 ■ ± ■ 分、分離後の間葉系幹細胞の採取量は平均 ■ ± ■ mL であり、■ は平均 ■ 個/mL、■ は平均 ■ ± ■ % であった。また、傍尿道周囲への間葉系幹細胞の投与に要した時間は平均 ■ ± ■ 分、本試験における ■ は平均 ■ ± ■ 分であった。

1) 有効性評価

有効性の主要評価項目は「投与 52 週後の尿失禁量のベースラインからの減少率が 50%以上であった患者（以下「尿失禁量レスポナー」という。）の割合」であり、表 5 のような結果が示された。尿失禁量レスポナーの割合は ■% であり、95%信頼区間の下限値が治験開始前に設定した目標値である 10%を上回り、主要評価項目は達成された。

表 5 投与 52 週後の尿失禁量の減少率が 50%以上であった患者の割合 (FAS)

時点		全症例 (N=43)
投与 52 週後/最終評価時	n (%)	■ (■%)
	95% CI	(■%, ■%)

投与 52 週後のデータが得られなかった患者については、最終評価時のデータを用いることとした。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

また、有効性の副次評価項目として、各種パラメーターによる尿失禁量、及び QOL が設定された (表 6 及び表 7)。QOL 評価については、尿失禁治療の QOL 評価に一般的に用いられる指標である国際失禁会議質問票短縮版 (以下「ICIQ-SF」という。) 及びキング健康質問票 (以下

「KHQ」という。) が用いられた。ICIQ-SF 及び KHQ はスコアの減少が改善を意味する。また、治療満足度については VAS スコアが採用された。副次評価項目については、尿失禁回数及び尿パッド枚数は経時的な改善が大きくなる傾向が認められ、ICIQ-SF 及び KHQ による QOL 評価により、本治療法が QOL 改善につながることを示唆された。

表 6 有効性の副次評価項目 (KHQ 以外) の結果

	ベースライン	治療 1 週後	治療 2 週後
尿失禁量レスポonder割合[%]	—	■	■
平均尿失禁量[g]、(N)	■	■	■
尿失禁回数レスポonder割合[%]	—	■	■
平均尿失禁回数[回]、(N)	■	■	■
平均使用尿パッド枚数[枚]、(N)	■	■	■
平均 ICIQ-SF、(N)	■	■	■
平均治療満足度、(N)	■	■	■
平均最大尿道閉鎖圧[cmH ₂ O]、(N)	■	■	■
平均機能的尿道長[mm]、(N)	■	■	■
平均腹圧時尿漏出量[cmH ₂ O]、(N)	■	■	■
矢状断面積あたりの平均血流割合[%]、(N)	■	■	■
平均脂肪組織体積[cm ³]、(N)	■	■	■

表 7 副次評価項目のうち KHQ の結果 (平均値±標準偏差)

	ベースライン (N=■)	1 週後 (N=■)	2 週後 (N=■)
全般的健康感	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
生活への影響	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
仕事・家事の制限	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
身体的活動の制限	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
社会的活動の制限	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
個人的な人間関係	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
心の問題	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
睡眠・活力	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
重症度評価	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■

2) 安全性評価

ピボタル試験において、6 例 8 件 (13.3%) の高度の有害事象が発現した。その内訳は、創合併症及び背部痛各 2 例 2 件 (4.4%)、皮下血腫、ヘモグロビン減少、膀胱刺激症状、塞栓症各 1 例 1 件 (2.2%) であった。このうち、塞栓症 1 例 1 件は重篤な有害事象と判断されたが、薬剤治療 (エドキサバントシル酸塩水和物及びヘパリンナトリウム) により回復が確認された。中等度の有害事象は 8 例 11 件 (17.8%) 発現した。その内訳は、創合併症が 2 例 2 件 (4.4%)、鼠径へ

ルニア、発熱、気管支炎、肺炎、足関節部骨折、皮下血腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、低酸素症が各1例1件（2.2%）であった。このうち、足関節部骨折、鼠径ヘルニア、肺炎各1例1件は重篤な有害事象と判断されたが、処置により軽快又は回復が確認された。高度及び中等度の有害事象はいずれも間葉系幹細胞、治験機器、並びに手技との因果関係は否定された。

また、ピボタル試験では2例2件（4.4%）の「脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したもの」または「間葉系幹細胞」との因果関係が否定できない有害事象が発現した。その内訳は、おそらく関連ありと判断された排尿困難が1例1件（2.2%）、関連があるかもしれないと判断されたC-反応性蛋白増加が1例1件（2.2%）であった。これらはいずれも重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

さらに、36例39件（80.0%）の手技との因果関係が否定できない有害事象が発現した。その内訳は、明らかに関連ありと判断された有害事象が35例37件（77.8%）、おそらく関連ありと判断された有害事象が2例2件（4.4%）であった。明らかに関連ありと判断された有害事象の内訳は、尿中血陽性が34例34件（75.6%）、貧血、血尿、尿道障害が各1例1件（2.2%）であった。おそらく関連ありとされた有害事象の内訳は、尿中血陽性、膀胱痙縮が各1例1件（2.2%）であった。

なお、治験機器との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

不具合は2例2件（4.4%）に発現した。1件は脂肪吸引用のシリンジの破損であり、この不具合による治験の継続への影響はなかった。もう1件は間葉系幹細胞細胞生存率が規格外（ロ項（1）参照）であったため、治験実施計画書に規定した不具合に該当した。当該不具合は治験機器及び手技との関連があるかもしれないと判断され、中止基準に該当するため患者は治験を中止した。なお、重篤な不具合は認められなかった。

（2）参考資料として提出された臨床データ

フィジビリティ試験は、動物試験（ロ項（8））から見積もった必要細胞数でヒトの男性腹圧性尿失禁治療の可能性を探索するため、11例を対象に12か月後の1日平均尿失禁量のベースラインからの変化量及び変化率を評価した。平均変化量は■■■■g、平均変化率は■■■■%と有効性を示唆するものであった。その後の症例を追加した長期観察（13例）においては、60か月後の1日平均尿失禁量が評価され、260.7gから153.2gに減少し、尿失禁量レスポンス割合は38.5%（5/13例）であった。また、安全性については特段の有害事象は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 有効性及び安全性等について
- (2) 製造販売後の安全対策について

(1) 有効性及び安全性等について

1) 有効性について

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験にて、主要評価項目である治療後 52 週後の尿失禁量レスポonderの割合は ■■■% (■■■例) となり、95%信頼区間の下限値が 10%を上回ったことから、主要評価項目は達成された。副次評価項目については、尿失禁回数及び尿パッド枚数は経時的な改善が大きくなる傾向が認められ、ICIQ-SF による QOL 評価では、本治療法が QOL 改善につながることを示唆された。また、KHQ のうち、生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠・活力、重症度評価については、ベースラインに対して各時点で改善傾向が認められた。これらの結果から、本品は男性腹圧性尿失禁患者の治療として有効であると考えられる。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

術後 1 年以上継続する前立腺癌術後の腹圧性尿失禁患者において、尿失禁がその後急速に改善する可能性はほとんどないと言われている¹⁾ (イ. (1) 参照)。本品の有効性の主要評価項目である治療後 52 週後の尿失禁量レスポonder割合について、予め設定された 10%という目標値は十分な値とは言えないものの、結果として ■■■% (■■■例) という値が得られたことから、現状他に治療選択肢のない男性腹圧性尿失禁治療に対して、本品は一定の有効性を有し、アンメットメディカルニーズを満たす製品であると判断した。

しかし一方で、尿失禁量レスポonderではない患者集団のうち ■■■% (■■■例) においてはベースラインよりも尿失禁量の減少がみられなかったことから、総合機構は申請者に本品の有効性に影響を与えうる因子についての詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験の主要評価項目の結果について、被験者の背景情報、副次評価項目の結果、実施施設等のあらゆる因子との関連性を検証したところ、尿失禁量の増加に関連する明らかな要因を特定することはできなかった。しかしながら、一般的に考えて本品の有効性に影響を与える可能性が示唆される以下のような点については、臨床現場への情報提供を行うこととした。また、もし本品による治療が奏功しなかったとしても、既存の外科療法である人工尿道括約筋埋め込み術の適応を妨げるものではない。

- 治療前に尿道狭窄を有する症例 (経尿道的内視鏡操作により拡張されることで尿道狭窄が解除されるため)

- ・ なお、多量の残尿を有する症例、尿閉状態の症例、排尿困難の症状を有する症例については、尿道狭窄の有無を確認し、明らかな尿道狭窄がある場合には尿道狭窄の治療後に本治療の適応を検討する必要があるという旨についても、情報提供を行うこととした。
- 切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能的尿失禁又は反射性尿失禁を有する症例
- 高齢者（加齢により尿道括約筋機能が低下していることがあるため）

総合機構は、尿失禁量の増加に関連する明らかな要因は特定できなかったものの、一般論として、尿道狭窄を有する症例や前立腺に対する手術以外の要因（膀胱に起因する疾患等）で尿失禁を呈している患者については本治療の対象としないと考える申請者の説明については同意する。申請者の説明を踏まえ、現段階で想定し得る臨床現場への注意喚起の内容及び適切な患者選択の方向性については理解できることから、他の治療法がない現状においては、本品を臨床使用することは許容可能であると考え。さらに、もし本品による治療が奏功しない場合でも次の治療選択肢として人工尿道括約筋の使用は可能であることから、以上の結果を踏まえ、本品による治療を検討することに臨床的意義はあると考える。

なお、市販後の安全対策の詳細については後述する。

2) 安全性について

申請者は、以下のように説明した。

安全性について、本品と関連する有害事象はなかった。また、2例2件（4.4%）の「脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したもの」又は「間葉系幹細胞」との因果関係が否定できない有害事象、並びに36例39件（80.0%）の手技との因果関係が否定できない有害事象が発現した。因果関係の否定できない有害事象のうち、高度又は中等度のものは全て回復又は軽快が確認された。

また、重篤な有害事象として塞栓症が1例1件発生した。本事象は、手術において脂肪吸引に時間を要したことで、全体の手術時間が想定よりも長時間となったことにより、下肢深部静脈血栓症が発生した可能性が高く、間葉系幹細胞、本品及び手技ⁱとの因果関係は否定された。また、当該患者は薬物治療により回復が確認された。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

本治療と因果関係がある有害事象については全て回復又は軽快が確認されており、本品の安全性については概ね問題ないとする。しかしながら、重篤な有害事象である塞栓症については、本品との直接の因果関係は否定されており、本品自体の有効性及び安全性に影響はないものの、本治療において患者が必ず受ける脂肪吸引術において、脂肪採取量が不十分であったために想定より手術時間が長時間となったことが影響している事象と考えられることから、血栓症に対する安全対策の内容について、申請者に説明を求めた。

ⁱ ビボタル試験における「手技」の定義：治験機器の使用開始から間葉系幹細胞または脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したものを投与するまでのそれぞれの操作

申請者は、以下のように説明した。

血栓症の発生は、手術において脂肪吸引に時間を要したことで、全体の手術時間が想定よりも長時間となったことが関与した可能性が高く、脂肪組織採取の術中においては、弾性ストッキングの着用や間欠的空気圧迫法（フットポンプ等）を実施するよう臨床現場への情報提供を行うこととした。なお、脂肪吸引術における血栓塞栓症の発生頻度について文献調査を行ったところ、0～0.18%⁷⁾⁹⁾との報告があり、一般外科手術における血栓肺塞栓症の発生率0.031%¹⁰⁾と比較して特段高値ではない。また、脂肪吸引術に特化した血栓症発生リスク増大因子は特になくことから、本治療における血栓症の術前リスク評価、予防方法、術後検査等については、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」¹⁰⁾に準じて行うことで十分と考える。

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、本治療における血栓症及び塞栓症の対策については既出の関連ガイドラインも参考に適切に対応することが必要と考える。

その他、参考資料として提出されたフィジビリティ試験後の5年間の観察でも特段の有害事象が見られなかったが、例数も少なく、文献情報のみであることから、後述する使用成績評価において安全性情報を収集することが妥当であると判断した。

(2) 製造販売後の安全対策について

申請者は、適正使用のための対応として、以下のように説明した。

本品を安全に普及するために以下の措置を講ずる。

① 本品の実施要件の設定

関連学会と連携し適正使用指針を策定する。腹圧性尿失禁を含む男性下部尿路症状の治療、診断に対する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品が適正に使用され安全に手技が行われるよう、実施医及びその他の使用要件等について規定する。また、形成外科と適切に連携を行う旨を記載する。さらに、実施施設によらず患者に適切に情報提供ができるよう、インフォームドコンセントのひな形を添付する。

② トレーニングの実施

本品を使用する医師を対象として、講座トレーニングを実施する。

総合機構は、本品の製造販売後の安全対策について以下のように考える。

本品を用いた治療は、本邦において類似の治療が存在しない。本治療は単なる内視鏡操作のみならず、形成外科等の協力を得た上で腹部等から脂肪組織を適切に採取し、速やかに分離・注入までの一連の操作を行う必要がある。また、注入操作においては、左右の外尿道括約筋内に間葉系幹細胞を合計1ml投与、左右の膜様部尿道粘膜下に脂肪組織（16ml）と間葉系幹細胞（4ml）の混和物を合計20ml投与と、正確な操作が必要となる。さらに、本治療においては、臨床試験の患者の選択・除外基準及び臨床試験結果に鑑みた、適切な患者選択が求められる。

以上のことから、総合機構は、関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、製造販売後トレーニング等による本品の適正な使用を徹底する必要があると判断した。そのため本品の使用にあたっては、適正使用指針の遵守を促す必要があるため、承認条件を付すことが妥当と判断した。

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>

本品について、本邦の臨床使用実態下における有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があることから、総合機構は、使用成績評価における調査期間、症例数、調査項目等の設定を行うよう申請者に指示した。その結果、申請者は使用成績評価の調査計画（案）を提出した（表8）。

表 8 申請者が提示した使用成績評価の調査計画（案）

調査目的	本品が使用された患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
調査対象症例	男性腹圧性尿失禁患者
調査症例数（予定）	調査予定症例数：全例調査（最低 120 例）
調査実施予定期間	承認日より 5 年間 （準備期間：6 か月、登録期間：36 か月、追跡期間：12 か月、解析期間：6 か月）
調査方法の概要	フォローアップ期間（投与後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月）中の下記の調査項目について情報を収集する。使用成績等調査報告書は、収集した情報を対象に解析を行い、本品の安全性及び有効性を評価する。
主な調査/評価項目	性別・年齢、既往歴・合併症、腹圧性尿失禁の原因手術、24 時間失禁量、24 時間失禁回数、ICIQ-SF、1 日パッド使用枚数、尿流測定（最大尿流量・排尿量）、残尿量、術前の尿道狭窄の有無、有害事象、血液検査、尿検査

調査症例数の設定根拠：

本品は新規の治療法であることから実施例の全例について調査を行うこととした。なお、本品導入後の年間症例数として約 60 例（6 施設、約 10 例／施設）を見込んでおり、3 年の登録期間中には 120 例に対して同術が実施されると推計し、調査症例数の最低数を 120 例と設定した。ピボタル試験では、「脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したもの」もしくは「間葉系幹細胞」との因果関係が否定できない有害事象は、2/45 例（4.4%）認められており、最低 120 症例の調査ができれば、2.5%以上の発現率の有害事象又は不具合を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出できる精度を確保できる。また、ピボタル試験における重篤な有害事象は 6/45 例（13.3%）、機器の不具合は 2/45 例（4.4%）であり、本症例数設定により重篤な有害事象及び機器の不具合も検出可能と考える。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が提出した使用成績評価の計画について受入れ可能と判断した。

一方で、使用成績調査による長期予後に関する情報は限られるため、関連学会による長期予後に関する情報収集が行われるように、適正使用指針の策定を行う必要があると考える。また、申請者も関連学会と連携し、市販後に得られる長期予後に関する情報を踏まえ、必要に応じてリスク低減措置を行う必要があると考える。

3. 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

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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。

<GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断>

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 GCP 実地調査を実施した。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。

4. 総合評価

本品は、脂肪組織収集容器、遠心分離処理容器、廃液バッグ、チューブ及び酵素（セレース）からなる単回使用セットである。患者から脂肪組織を採取し、本品及び遠心分離器を用いることで脂肪組織から間葉系幹細胞を分離し、男性の腹圧性尿失禁の治療に用いる。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、(2) 有効性及び安全性、(3) 製造販売後安全対策、(4) 使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的位置づけ

本品の治療対象は、前立腺肥大症や前立腺癌の手術後合併症として発生した腹圧性尿失禁であるが、「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」¹¹⁾において、本疾患について項立てされた記述はない。「高齢者尿失禁ガイドライン」¹²⁾によれば、腹圧性尿失禁の現行の治療法として、行動療法、薬物療法及び手術療法が挙げられるが、本疾患のように手術後合併症として発生した腹圧性尿失禁においては行動療法や薬物療法が奏功せず1年以上症状が継続する患者が一定数存在している。なお、このような難治性の腹圧性尿失禁患者のうち、重度の症状に対しては、人工尿道括約筋が使用されるが、軽度から中等度の症状に対して人工尿道括約筋を使用しない場合には、他の治療方法の選択肢が現状ない。

以上から総合機構は、本品について、人工尿道括約筋埋め込み術の適応にはならないが、他の治療方法が奏功しないあるいは行えないような腹圧性尿失禁の治療に使用することが妥当であり、アンメットメディカルニーズを満たす臨床的に意義のある製品であると考え。また、腹圧性尿失禁は二分脊椎症による神経因性膀胱や、外傷等を原因とするものもあるが、本品の適応

は、ピボタル試験の選択基準のとおり、前立腺肥大症または前立腺癌の手術後に発生した腹圧性尿失禁に限定することが妥当と考える。

(2) 有効性及び安全性

本品の有効性について、ピボタル試験においては 52 週後の尿失禁量レスポonderの割合が ■■■%となり、主要評価項目の達成が確認された。尿失禁量の悪化が認められた症例に対しては、その可能性として考えられる事項について注意事項等情報及び適正使用指針等で適切に情報提供を行うこととした。本品の安全性について、脂肪吸引時に血栓塞栓症が生じた症例が 1 例 1 件 (2.2%) 発生したことから、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」¹⁰⁾に準じた標準的な対応を行うよう、注意事項等情報及び適正使用指針等で注意喚起することとした。

なお、本品のフィジビリティ試験及びフィジビリティ試験後の長期観察を行った臨床試験については論文が参考資料として提出され^{5),6)}、術後 5 年の有効性及び安全性について特段の問題がない旨が説明されている。

以上の状況から総合的に鑑みて、本品のリスクに対してベネフィットが上回ると考え、有効性及び安全性に関する評価は受入れ可能と判断した。

(3) 製造販売後安全対策

本品は、本邦において類似品や類似の手技が存在せず、前述の通り術者は間葉系幹細胞及び脂肪組織と間葉系幹細胞との混和物を適切な位置に正確に注入する必要がある。また、本品による治療においては、適切な患者選択や術中及び術後有害事象に対する適切な対応が求められる。

よって、本品の製造販売後の安全性対策については各関連学会と密接に連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定に協力した上で、製造販売後トレーニング等の機会を提供し、本品の適正な使用を徹底する必要があると判断した。また、この適正使用指針が遵守されることを促すため、承認条件を付すことが妥当と判断した。

(4) 使用成績評価

本品は、類似医療機器が本邦に存在せず、類似の手技も存在しないことから、本邦で定着した治療法とは言えない。

したがって、市販後一定の期間の使用実態を把握し、本品の有効性及び安全性を確認するために、使用成績評価期間は、5 年（準備期間：6 か月、登録期間：36 か月、追跡調査期間：12 か月、解析期間：6 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備し、次の承認条件を付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、前立腺肥大症又は前立腺癌に対する手術後に生じた尿道括約筋機能障害による軽度から中等度の腹圧性尿失禁において、行動療法及び薬物治療が無効又は効果不十分な患者への治療に使用する特定の細胞又は組織を投与するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

承認条件：

1. 男性下部尿路症状の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得し、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は5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) Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline, 2019
- 2) Roger R. Dmochowski, Rodney A. Appell. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: Where are we now? *Urology*. 2000 Dec 4;56(6 Suppl 1):32-40
- 3) 陶山淑子.脂肪組織由来幹細胞を用いた乳房再建術. *日本再生医療学会雑誌*, 2015; 14: 62-68
- 4) Kamo I, Cannon TW, Conway DA *et al*. The role of bladder-to-urethral reflexes in urinary continence mechanisms in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 287: F434–41.
- 5) Gotoh M *et al*. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by perirethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *International Journal of Urology*, (2014) 21, 294-300
- 6) Gotoh M *et al*. Treatment of male stress urinary incontinence using autologous adipose-derived regenerative cells: Long-term efficacy and safety. *International Journal of Urology*, (2019) 26, 400-405
- 7) Habbema L. Safety of liposuction using exclusively tumescent local anesthesia in 3,240 consecutive cases. *Dermatologic Surgery*, 2009; 35:1728-35.
- 8) Kaoutzanis C *et al*. Cosmetic Liposuction: Preoperative risk factors, major complication rates, and safety of combined procedures. *Aesthetic Surgery Journal*, 2017; 37: 680-694.
- 9) Kanopathy M, *et al*. Safety of large volume liposuction in aesthetic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, 2020 Nov 30;sjaa338. online ahead of print.
- 10) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）
- 11) 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（2017年改訂版）
- 12) 高齢者尿失禁ガイドライン（平成12年度 厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）事業）

審査報告書 (2)

令和3年11月18日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での
審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 脂肪組織分離キット
- [販 売 名]: セルーション セルセラピーキット SUI
- [申 請 者]: サイトリ・セラピューティクス株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和元年12月24日
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和3年11月18日

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称]: 脂肪組織分離キット
- [販売名]: セルーション セルセラピーキット SUI
- [申請者]: サイトリ・セラピューティクス株式会社
- [申請年月日]: 令和元年12月24日

【審査結果】

「セルルーション セルセラピーキット SUI」（以下「本品」という。）の承認の可否について、令和3年8月6日付審査報告書（以下「審査報告書（1）」という。）に示す医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の判断を踏まえ、令和3年9月1日開催の医療機器・体外診断薬部会の審議に諮った結果、間葉系幹細胞を用いることの臨床的意義や、ピボタル試験が単群デザインであったことの妥当性等について指摘を受けた。このため、間葉系幹細胞治療に関する基礎的な研究データや、治験結果以外の臨床情報等を追加した上で、改めて本品の有効性を追加考察する必要があるとされ、継続審議との結論に至った。

まずはじめに、間葉系幹細胞を用いることの臨床的意義について解説する。本邦における腹圧性尿失禁治療に対する尿道への注入療法に用いる注入材として、過去、ウシ由来のコラーゲンが既承認品として存在していたが、BSE等の問題により現在は製造販売が国内外で中止されている。また、自己脂肪組織を採取して、脆弱もしくは欠損した組織へ移植する治療は、すでに複数の領域で行われていたが、脂肪組織が早期に吸収されてしまうため、長期的な組織保持・安定性維持の解決が課題となっていた。このような背景から、本邦の男性腹圧性尿失禁治療において、脂肪組織のみならず間葉系幹細胞を混和したものを注入材とすることで、組織生着をより長期間維持させることができるという治療方法が開発された。よって、すでに承認されている間葉系幹細胞を分離するキットを使用し、新たに男性腹圧性尿失禁治療効果を標ぼうできるようにするため、本件にかかる医療機器製造販売承認申請が行われた。

次に、ピボタル試験が単群デザインであったことの妥当性等について解説する。本申請に添付されたピボタル試験については、①対照群とすべき最善と証明されている治療法が現状存在しないこと、②偽手技群を設定する場合には盲検化のための治療と関係のない脂肪組織採取が必要となり付加的リスクを被ることから倫理的に許容できないこと、③無処置群を設定する場合には前立腺に対する手術から1年以上腹圧性尿失禁が継続する場合自然に改善する可能性がないことが既知であること、以上の理由から非対照試験としてデザインされた。なお、国内外で販売中止となった既承認品のコラーゲン注入療法の成績に対し、本申請に添付されたピボタル試験の結果は特段劣るものではない。

以上より、総合機構における審査の結果、本品は本邦における男性腹圧性尿失禁の尿道注入療法に用いる製品として臨床的に有用であることから、以下の承認条件を付した上で、次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

本品は、前立腺肥大症又は前立腺癌に対する手術後に生じた尿道括約筋機能障害による軽度から中等度の腹圧性尿失禁において、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分な患者への治療に使用する特定の細胞又は組織を投与するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

承認条件：

1. 男性下部尿路症状の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得し、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以上

審査報告

令和3年11月18日

審議品目

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用品
[一般的名称]: 脂肪組織分離キット
[販売名]: セルーション セルセラピーキット SUI
[申請者]: サイトリ・セラピューティクス株式会社
[申請年月日]: 令和元年12月24日
[申請時の使用目的]: 本品は、男性腹圧性尿失禁の治療に使用する特定の細胞又は組織を、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

[目次]

1. 審査内容.....	5
(1) 本品の国内外における臨床的位置づけについて.....	5
1) 男性腹圧性尿失禁治療に対する注入療法の現状について.....	5
2) 本品を用いた治療が海外未承認であることについて.....	6
(2) 本品の有効性評価の追加考察について.....	6
1) 間葉系幹細胞に関する基礎研究及び治験結果以外の臨床情報について.....	7
2) 本品のピボタル試験の結果について.....	7
3) 本品のピボタル試験のデザインの妥当性について.....	9
4) コラーゲン注入法の成績について.....	9
(3) 本品の細胞分離性能について（既承認範囲）.....	10
(4) 関連学会が策定する予定の適正使用指針の内容について.....	10
2. 総合評価.....	10
(1) 本邦において、本品を男性 SUI 治療に使用することの妥当性について.....	10
(2) 製造販売後における本品の適正使用について.....	11

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy	牛海綿状脳症
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
QOL	Quality of Life	生活の質
SUI	Stress Urinary Incontinence	腹圧性尿失禁

1. 審査内容

セルーション セルセラピーキット SUI（以下「本品」という。）の承認の可否について、審査報告書（令和3年8月6日付審査報告書 セルーション セルセラピーキット SUI。以下「審査報告書（1）」という。）に示す医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の判断を踏まえ、令和3年9月1日開催の医療機器・体外診断薬部会の審議に諮った結果、間葉系幹細胞を用いることの臨床的意義や、ピボタル試験が単群デザインであったことの妥当性等について指摘を受けた。このため、間葉系幹細胞治療に関する基礎的な研究データや、治験結果以外の臨床情報等を追加した上で、改めて本品の有効性を追加考察する必要があるとされ、継続審議との結論に至った。

継続審議にあたり、総合機構の審査の概略は以下のとおりである。

(1) 本品の国内外における臨床的位置づけについて

1) 男性腹圧性尿失禁治療に対する注入療法の現状について

腹圧性尿失禁（以下「SUI」という。）は、運動時、咳、くしゃみ等腹圧が上昇する動作により膀胱の収縮を伴わず不随意に尿が漏れ出てしまう症状である。男性では前立腺肥大症や前立腺癌の手術後の合併症として発症することがある。本邦において、「高齢者尿失禁ガイドライン」¹⁾及び「女性下部尿路症状診療ガイドライン」²⁾が策定されているが、いずれも女性の尿失禁については詳しく議論されているものの、男性の尿失禁については軽く触れられている程度である。また、「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」³⁾において、男性 SUI について項立てされた記述はない。本邦の男性 SUI 治療の実態としては、主に行動療法、薬物療法が最初に選択されるが、これらが奏功しない場合は外科的療法が選択されている。

男性 SUI に対する外科的治療には、米国ガイドライン⁴⁾及び欧州ガイドライン⁵⁾によると、「人工尿道括約筋埋め込み術」、「男性スリング手術」、「ProAct® 術」、及び「尿道注入療法」といった手技が存在する。米国における「尿道注入療法」に使用される注入材は、炭素加工ジルコニウムビーズ「Durasphere®」(pyrolytic carbon-coated zirconium oxide spheres)、カルシウム水酸化カルシウム「Coaptite®」(spherical particles of calcium hydroxylapatite)、及びシリコン粒子「Macroplastique®」(polydimethylsiloxane) の3種類とされている（いずれも本邦未承認）。ただし、これらの注入材は人工物であるため、自家組織と比較して、患者の移植部位において生体異物反応による有害事象が発生しやすい。

米国においてはこれら複数の治療法が存在している一方で、本邦で男性 SUI に対して保険収載されている外科的治療は、「人工尿道括約筋埋め込み術」とウシコラーゲン（国内既承認品「バード コンティジェン」、承認番号：20600BZY01080000）を用いた「尿道注入療法」（尿失禁又は膀胱尿管逆流現象コラーゲン注入手術）のみとなっている。しかしながら、当該「バード コンティジェン」は 2009 年頃、ウシ由来の原材料に起因する BSE 問題等により、国内外において販売中止となった。そのため、現在本邦において使用可能な尿道注入材は存在せず、男性 SUI に対する外科的治療は、高度の侵襲を伴う人工尿道括約筋埋め込み術しか選択肢がない²⁾。

また、注入材として自己脂肪組織もしくは生理食塩水を用いた臨床研究が報告されているが、海外の女性 SUI に対する文献結果では、いずれも注入後 3 か月時点の尿失禁改善率は 20%台にとどまり改善率に差は認められないことが報告されている（脂肪群 22.2%、生理食塩水群 20.7%）⁶⁾。さらに同文献結果では、自己脂肪組織及び生理食塩水の注入材は少なくとも 1 か月毎に 1 回の注入が必要となり、自己脂肪組織及び生理食塩水の単回注入では 1 か月程度しか効果が持続しないことも報告されている。

このような現状に鑑み、本邦では、一定の効果の持続性を保ち、さらに生体異物反応による合併症の懸念が少ない注入材の開発が望まれてきた⁷⁾。

2) 本品を用いた治療が海外未承認であることについて

前述の 1) のとおり、海外においては、①ウシコラーゲン以外の複数の尿道注入材が認可され販売されていること、②その他の外科的手術が複数存在することなどから、本邦に比べ男性 SUI に対する治療の選択肢が複数存在する。このため申請者は、本邦において本品が臨床上アンメットニーズを満たす製品となること、そして海外よりも本品の臨床使用の要望が強いことなどから、海外に先駆けて本邦で薬事承認を取得することとした。

なお、本品については、審査報告書 (1) にあるとおり、海外において乳房切除後の再建や解剖学的な軟部組織欠損部分の補綴として多数の臨床使用実績がある。そして、本邦では、「本品は、特定の細胞又は組織を投与等するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための専用キットである。本品は単回使用である。」という使用目的の製品として、「セルーション セルセラピーキット」（承認番号：23000BZX00357000、以下「自社既承認品」という。）が、本品に先行して承認されている。

以上 1) 及び 2) より、自己脂肪組織に間葉系幹細胞を混和した注入材である本品は、本邦で販売中止となったウシコラーゲンに代わるものとして、男性 SUI 患者に対する尿道注入療法に使用することを目的に開発された。また、本品及び本品により得られる細胞の基礎的な情報については、諸外国における乳房再建等を含む既存の臨床情報、及び自社既承認品の申請時に使用されたデータを使用することとした。

(2) 本品の有効性評価の追加考察について

審査報告書 (1) で示された本品の有効性評価結果に対する補足情報を以下のとおり示す。

1) 間葉系幹細胞に関する基礎研究及び治験結果以外の臨床情報について

自己脂肪組織を採取して移植する治療は、声帯麻痺、顔面形成、乳房形成などに対して以前から行われていたが、移植した脂肪組織が吸収されてしまうことが課題であった。そのような状況の中、間葉系幹細胞を脂肪組織に混和することにより脂肪組織の生着が維持されることが基礎研究^{8),9)}や臨床研究により示唆されるようになった。例えば、ヒトでの乳房再建領域への適応において、脂肪組織のみ移植した群と、脂肪組織に間葉系幹細胞を加えたものを移植した群との比較評価の結果、6か月後に間葉系幹細胞群で有意に乳房の厚みが維持されたことが報告されている¹⁰⁾。

これらの知見から申請者は、尿道注入療法の領域においても、自己脂肪組織に間葉系幹細胞を混和した注入材を使用することを検討した。

間葉系幹細胞を尿道周辺に注入した際の尿漏出圧に関する非臨床評価結果については、審査報告書(1)にあるとおり、SUIモデルラットを用いて、間葉系幹細胞傍尿道注入効果が確認されている。本試験では、XXXXXXXXXXをXXXX個投与することにより、XXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXにおいてXXXXされ、XXXXXXXXXXがXXXXすることによりXXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXに対して有意に改善することが示された。また、これらのXXXXXXXXXXの改善はXXXXXXXXXXにXXXXすることも示唆されている。

従って、これらの基礎研究及び臨床情報から、申請者らは間葉系幹細胞の組織生着維持の効果等がウシコラーゲンに代わるものであることを期待し、男性 SUI に対する尿道注入療法へ応用するための治験を開始することとした。なお、男性 SUI に対して間葉系幹細胞を用いた治療は、エビデンスレベルが高くはないものの、韓国において1件報告されている¹¹⁾。

2) 本品のピボタル試験の結果について

① ピボタル試験概要

申請者は、フィージビリティ試験において本治療の有効性が示唆されたことから、ピボタル試験を計画した。ピボタル試験は、本品を用いた男性 SUI 治療の有効性及び安全性を評価するため、多施設共同非盲検非対照試験として国内4施設で実施された。前立腺に対する手術後1年以上腹圧性尿失禁が継続し、行動療法及び薬物療法が無効または不十分、あるいは薬物療法が実施困難である患者43例がピボタル試験に参加した。有効性の主要評価項目は「投与52週後の尿失禁量のベースラインからの減少率が50%以上であった患者(以下「尿失禁量レスポnder」という。)の割合」であり、XXXX%(XXXX例)という結果が得られた。95%信頼区間下限値が治験開始前に設定した目標値10%を上回ったため主要評価項目は達成した。

副次評価項目については、尿失禁量、尿失禁回数、尿パッド枚数、QOL及び治療満足度等が評価され、審査報告書(1)のとおり改善傾向を示した。

尿失禁量について、レスポonder群とノンレスポonder群との比較を行った結果を表 1 に示す。レスポonder群においては、ベースラインの尿失禁量から、平均●●%の改善が確認された。

表 1 52 週後の尿失禁量及び改善率に関するレスポonderとノンレスポonderの比較

	ベースライン尿失禁量	52 週後の尿失禁量	改善率
レスポonder(N=●●)	●● ± ●● g	●● ± ●● g	●● ± ●● %
ノンレスポonder(N=●●)	●● ± ●● g	●● ± ●● g	●● ± ●● %

尿パッド枚数については平均 1 枚程度の減少であり劇的な減少とは言えないものの、尿パッド交換時期については患者の判断に委ねられており尿失禁量との明らかな相関は認められていない。しかしながら、QOL スコア及び治療満足度は改善傾向にあることから、臨床的意義のある治療と考えられる。

なお、ピボタル試験前に実施されたフィージビリティ試験においては、男性 SUI 治療の可能性を探索するため、11 例を対象に 12 か月後の 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化量及び変化率を評価した。平均変化量は●●g、平均変化率は●●%と有効性を示唆するものであった。

なお、ピボタル試験及びフィージビリティ試験のいずれにおいても、本品及び注入物に関連する重篤な有害事象は発生していない。

② 注入した脂肪組織の維持について

ピボタル試験において、MRI 画像を用いることで注入後 52 週までの脂肪組織の立体構造の維持を確認することができた (図 1)。



図 1 脂肪組織と間葉系幹細胞を混和したものを注入した後の MRI 画像

また、ピボタル試験前に実施されたフィージビリティ試験の長期観察（13例）において、60か月後の1日平均尿失禁量が評価され、ベースライン260.7gから153.2gに減少し、尿失禁量レスポンス割合は38.5%（5/13例）であった¹²⁾。

これらの結果から、本品を用いた治療については、長期に渡る有効性も確認されている。

3) 本品のピボタル試験のデザインの妥当性について

ピボタル試験は単群で実施されているが、その理由及び妥当性として下記が挙げられる。

- 本邦でウシコラーゲン注入材が販売されていない現在において、本品による治療はアンメットメディカルニーズに位置付けられる。また、比較対照物質になり得るとされる生理食塩水や自己脂肪組織は、前述のとおり注入効果が低く維持力も弱いため臨床現場で受け入れられておらず、最善と証明されている治療と言い難いことから、比較対照物質としては適切ではない。
- 何も注入しない偽手技群を比較対照群とする場合、盲検化のため脂肪吸引が必須であるが、比較対照群に振り分けられた患者への治療と関係のない脂肪吸引の実施は付加的リスクとなる。
- 対照群を無処置の患者とする場合、本治療対象患者は、すでに前立腺に対する術後から1年以上SUIが継続しており、症状が自然に改善する可能性はほぼないことが既知であることから、無処置群をあえて設定する必要はない。また、当該疾患は物理的な括約筋損傷により引き起こされていることから、尿失禁を自分の意思でコントロールすることは困難であり、無処置群を置かなくとも尿失禁改善効果を適切に評価することは可能である。

以上のことを総合的に判断した結果、本品のピボタル試験については単群による治験デザインが選択された。

4) コラーゲン注入法の成績について

前述のとおり、本邦の男性SUI治療として傍尿道コラーゲン注入療法がかつて実施されていたが、現在は、国内流通品は存在しない。コラーゲン注入療法の成績については、注入後数週間以内に体内に吸収され、1～3か月以内に尿失禁が再発することから、治療効果の持続性が高くないことが知られている。その他、前立腺手術後の男性SUIに対するコラーゲン注入結果について、以下のような報告があることも分かっている。

- 20例に対し5～25ml（平均14.5ml）のコラーゲンを注入し、自覚的に判断された治癒は25%、改善が45%、改善なしが30%であった（平均観察期間は9.5か月）¹³⁾。ただし、本方向では経尿道でなく下腹部から膀胱瘻を作成し内視鏡挿入してコラーゲンを注入している。
- 67例に対し8～125ml（平均36ml）のコラーゲンを注入し、治癒（パッドなしあるいは尿禁制）は10%、高度改善は10%、やや改善または改善なしが67%、13%が悪化した。注入回数3～15回（平均5回）、フォローアップ期間は6～46か月（平均38か月）¹⁴⁾。

- 19 例に対し平均 16ml のコラーゲンを注入したところ、3 か月後に全例が治療前の尿失禁状態に戻った¹⁵⁾。
- 19 例に対し 3～32.5ml のコラーゲンを注入し、4 例が良好な成績（尿禁制あるいは時々パッドが必要な程度）、7 例が改善（75%の減少）、8 例が治療失敗となった。治療回数は 1～3 回、フォローアップ期間は 3～15 か月¹⁶⁾。

(3) 本品の細胞分離性能について（既承認範囲）

本治療に用いられる間葉系幹細胞の基礎的な性能及び規格については、自社既承認品において承認された基礎的情報を引用し以下のとおり説明する。

本治療では、皮下脂肪を 250～300ml 吸引し、間葉系幹細胞を分離する。本品の通常の使用法による操作を行った場合に、本品により得られるチャンバー内の細胞の体積は $\blacksquare \pm \blacksquare$ ml であり、 \blacksquare は $\blacksquare \pm \blacksquare$ %、 \blacksquare の \blacksquare は $\blacksquare \pm \blacksquare$ Cells/g、 \blacksquare は $\blacksquare \pm \blacksquare$ %であった。

(4) 関連学会が策定する予定の適正使用指針の内容について

本品の承認にあたり、適正使用指針において術者基準及び施設基準について規定される予定である。さらに、実施施設によらずすべての施設で適切に患者への情報提供が行えるよう、インフォームドコンセントのひな形を適正使用指針に添付する予定としている。インフォームドコンセントのひな形においては、本品のピボタル試験の結果の概要を含めて本品の特性を十分に記載することにより、患者が本品による治療を正しく理解した上で、本品の治療の選択を希望するか否か適切に確認できるよう対応する。

2. 総合評価

本品は、患者から脂肪組織を採取し、本品及び遠心分離器を用いることで脂肪組織から間葉系幹細胞を分離し、男性の腹圧性尿失禁の治療に用いる単回使用セットである。総合機構は、令和 3 年 9 月 1 日に開催された医療機器・体外診断薬部会において、本品を用いた治療効果に対する補足的な基礎情報や国内試験の解釈等について指摘を受けたことから、新たに既承認品の情報や本治療及び関連の文献情報について精査し、審査報告書（1）に加え以下のとおり判断した。

(1) 本邦において、本品を男性 SUI 治療に使用することの妥当性について

総合機構は、1.で述べたとおり、本品のピボタル試験結果について、直接比較はできないものの既存のコラーゲン治療の臨床成績と比して特段劣るようなものではないため、コラーゲンが国内で使用できない現在において、本品は男性 SUI に対するアンメットニーズを満たす臨床的に意義のある製品と考える。また、本品を用いた治療は人工物ではなく自己組織を用いるため、原材料由来の安全性上の懸念はない。これらのことから、既承認のコラーゲン治療に比べ、本品はリスクベネフィットバランスが取れている製品であると考え。さらに、ピボタル試験は単群デザインであるが、1.で述べたとおり対照群の設定が困難であることから、受け入れ可能なデザインであると考え。

以上から、ピボタル試験による有効性及び安全性の評価は可能であり、本邦において本品を男性 SUI 治療に使用することは妥当であると考える。

(2) 製造販売後における本品の適正使用について

本治療については関連学会と連携し適正使用指針を策定する予定である。また、本品による治療を希望するか否かについては、関連学会により適正使用指針に紐づくインフォームドコンセントのひな形を使用し、患者の正しい理解を得た上で適切に確認を行う予定である。さらに、審査報告書(1)で述べたとおり、製造販売後は実施全例に対して使用成績調査を実施する。以上から、総合機構は、本品の市販後の適正使用の内容について妥当であると考える。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備し、次の承認条件を付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、前立腺肥大症又は前立腺癌に対する手術後に生じた尿道括約筋機能障害による軽度から中等度の腹圧性尿失禁において、行動療法及び薬物治療が無効又は効果不十分な患者への治療に使用する特定の細胞又は組織を投与するために、遠心分離により脂肪組織を分離・洗浄・処理するための単回使用専用キットである。

承認条件：

1. 男性下部尿路症状の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得し、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は5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) 高齢者尿失禁ガイドライン (平成 12 年度 厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) 事業)
- 2) 女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 2 版) , 2019
- 3) 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (2017 年改訂版)
- 4) Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline, 2019
- 5) EAU Guideline Urinary Incontinence in Adults
- 6) Lee, PE. *et al*: Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: A randomized double-blind controlled trial. *J Urol*. 2001; 165(1): 153-158.
- 7) 高橋悟, 尿道注入療法: *Japanese Journal of Endourology and ESWL*, 2006; 19(1): 43-48, 2006.
- 8) Min Zhu, *et al*.: Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells (ADRCs) improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg* 2009; 63: 222
- 9) Natsuko Kakudo, *et al*.: Adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting: optimal cell concentration and effects on grafted fat characteristics. *Journal of Translational Medicine*, 2013; 11:254
- 10) Rossana Domenis, *et al*.: Adipose tissue derived stem cells: in vitro and in vivo analysis of a standard and three commercially available cell-assisted lipotransfer techniques. *Stem Cell Research & Therapy* 2015; 6:2
- 11) Jae Young Choi, *et al*.: Adipose-Derived Regenerative Cell Injection Therapy for Postprostatectomy Incontinence: A Phase I Clinical Study. *Yonsei Med J*, 2016 Sep;57(5):1152-1158
- 12) Gotoh M *et al*. Treatment of male stress urinary incontinence using autologous adipose-derived regenerative cells: Long-term efficacy and safety. *International Journal of Urology*, (2019) 26, 400-405
- 13) Klutke CG, *et al*.: Antegrade collagen injection for stress incontinence after radical prostatectomy: Technique and early results. *J Endourol*. 1996;10(3):279.
- 14) Faerber GJ, *et al*.: Long-term results of transurethral collagen injection in men with intrinsic sphincter deficiency. *J Endourol*. 1997; 11(4): 273.
- 15) Reek C, *et al*: Erfahrungen mit der Kollagenunterspritzung bei der mannlichen stresinkontinenz. *Urologe*. 1997; A 36(1): 40.
- 16) Cummings JM, *et al*.: Transurethral collagen injections in the therapy of post-radical prostatectomy stress incontinence. *J Urol*. 1996; 155(3): 1011-3.