

8 臨床試験の試験成績等

別添資料 9

参考資料 4-1～4-9

総括

男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞（ADRCs）の傍尿道注入治療について、本品を用いた臨床試験によりその有効性及び安全性が確認されている。

以下に各試験の概略を記載する。

1. 男性腹圧性尿失禁 11 例を対象とした ADRCs フィジビリティ試験（12 カ月）

男性腹圧性尿失禁患者 3 例による投与後 6 カ月の ADRCs の有効性及び安全性を評価した First in-Human 試験¹⁾において、投与後 2 週間以後から 6 カ月まで尿失禁量、回数及び QOL の改善が確認され、重篤な有害事象がみられなかったことから、男性腹圧性尿失禁患者 11 例を対象とした ADRCs フィジビリティ試験を実施した。主要評価項目は、24 時間パッドテストによる投与後 12 カ月での 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化とした。副次的評価項目は投与後 6 カ月までの最大尿道閉鎖圧（MUCP）及び機能的尿道長（Functional Profile Length : FPL）、投与後 12 カ月までの ICIQ-SF による自覚症状及び QOL、ADRCs 投与部位の血流、核磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging : MRI）検査、並びに、尿流測定及び残尿量による排尿機能検査とした。

その結果、投与後 12 カ月における 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化量は █% (p=0.054) であり、変化率は █% (p=0.010) であった。投与後 6 カ月における MUCP 及び FPL のベースラインからの変化量は █ cmH₂O (p=0.017) 及び █ mm (p=0.006) であり、それぞれの変化率は MUCP が █% (p=0.019)、FPL が █% (p=0.006) であった。ICIQ-SF の結果、投与後 12 カ月において全例で尿失禁の回数はベースラインから有意に改善したが (p=0.016)、尿失禁量、QOL 及び全体評価では有意な変化はみられなかった。ADRCs 投与部位については血流量の増加、脂肪組織の維持（投与後 3 カ月）が確認され、排尿機能では有意な変化はみられなかった。安全性については、脂肪組織吸引、ADRCs 投与手技及び観察期間中の重篤な有害事象、フォローアップ期間中の副作用はみられず、ADRCs による男性腹圧性尿失禁治療は安全に実施可能と考えられた。

2. ADRESU 試験

フィジビリティ試験において、ベースライン時の 1 日平均尿失禁量が中等度以下であった 6 例（32.0～171.7 g/日）では、ADRCs 投与により全例で改善が認められたのに対し、重度の 5 例（1 日平均尿失禁量：345.3～900 g/日）では、2 例のみの改善であった。このことから、1 日平均尿失禁量が中等度以下（300 g/日未満）の患者では重度（300 g/日以上）の患者と比較して ADRCs による有効性が高い可能性が示唆された。したがって、ADRESU 試験では、ベースライン時の 1 日平均尿失禁量が中等度以下の患者を対象として試験を実施した。

ADRESU 試験では 1 日平均尿失禁量が軽度～中等度の男性腹圧性尿失禁患者 45 例が登録され、ADRCs が投与された 43 例を FAS として評価した。主要評価項目は、ベースラインから投与 52 週後の 24 時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が 50% 以上であった患者（レスポンダー）の割合とした。

試験の結果、投与 52 週後の尿失禁量におけるレスポンダーの割合は ■% [95%CI : ■～■%] (■/■ 例)、ノンレスポンダー非悪化例の割合は ■% (■/■ 例)、ノンレスポンダー悪化例は ■% (■/■ 例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダー割合の 10% を上回っていた。尿失禁回数及び尿パッド枚数は経時的な改善傾向が認められた。ICIQ-SF による QOL 評価では、尿失禁量におけるレスポンダーの ICIQ-SF スコア減少率の点推定値が 0% を超えており、本治療法が QOL 改善につながることが示唆された。また、キング健康質問票 (King's Health Questionnaire : 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。

安全性について、死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は、6 例 7 件 (13.3%) でみられ、その内訳は、胃癌が 1 例 2 件、単径ヘルニア、肺炎、足関節部骨折、膀胱損傷、塞栓症が各 1 例 1 件であった。塞栓症は重度と判断されたが、本事象は手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが関与した可能性が高く、ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定され、当該患者は薬物治療により回復が確認された。その他の重篤な有害事象はいずれも中等度あるいは軽度の有害事象であり、ADRCs、治験機器及び手技との因果関係は否定された。

本臨床試験中、2 例 2 件 (4.4%) で「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」又は「ADRCs」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、高度又は中等度の有害事象は全て回復又は軽快が確認された。

また、本臨床試験では、治験実施計画書に規定した不具合である ADRCs の細胞生存率が規格外であった不具合、またシリソジの破損による不具合が確認された。ADRCs の細胞生存率が規格外であった不具合は、治験機器及び手技との関連が否定できないと判断され、中止基準に該当するため患者は治験を中止した。脂肪吸引用のシリソジの破損については ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定され、この不具合による治験への影響はなかった。

3. 男性腹圧性尿失禁 13 例を対象とした ADRCs 長期臨床試験 (4 年超)

ADRCs 投与後のフォローアップが 4 年を超過した (平均 69 カ月) 男性腹圧性尿失禁患者 13 例を対象として、ADRCs の有効性及び安全性を評価した。

その結果、最終観察時点での 24 時間パッドテストによる 1 日平均尿失禁量は 153.2 g であり、ベースラインの 260.7 g から改善がみられた。

12 カ月時点での尿失禁の改善がみられた 13 例中 10 例において、最終 60 カ月時点までの 1 日平均尿失禁量の変化は、ベースラインの 281.5 g から 117.0 g へ改善しており、投与後 4～5 年

まで尿失禁量の改善は維持されていた。改善がみられなかった3例の1日平均尿失禁量は、ベースラインの191.1gから273.9gへの増加がみられた。ベースラインとの比較において、FDAがSUIの顕著な改善の水準とする1日平均尿失禁量の50%を超える減少は、投与後60ヵ月時点において13例中5例に認められた。

安全性については、6例で脂肪組織吸引後、一時的な皮下出血がみられたが、1ヵ月以内に自然消失した。その他、フォローアップ期間中に有害事象はみられず、PSAの再発もみられなかった。

これまでに実施された3つの試験結果を総合的に見ると、1日平均尿失禁量が中等度以下の男性腹圧性尿失禁患者では、いずれの試験においても1日平均尿失禁量に減少が見られた。また、ICIQ-SFによる尿失禁の回数においても経時的な改善傾向が見られ、QOLの改善につながることが示唆された。また、いずれの試験においても、ADRCs、治験機器及び手技に関連する重篤な有害事象は発現しなかった。以上のことから、1日平均尿失禁量が中等度以下の男性腹圧性尿失禁患者に対し、本治療が有効で安全であることが確認され、新たな治療法を提供できると考える。

8.1 臨床試験成績等

8.1.1 男性腹圧性尿失禁11例を対象としたADRCs フィジビリティ 試験（投与後12ヵ月）

参考資料 4-1～4-2

8.1.1.1 試験の概要

フィジビリティ 試験の概要

試験目的	自家脂肪由来再生細胞の男性腹圧性尿失禁患者への傍尿道部への投与1年時点での有効性と安全性の評価
観察期間	投与後12ヵ月
対象患者	男性腹圧性尿失禁患者：11例
選択基準	<ol style="list-style-type: none">男性で限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行い、再発・転移がなく（術後1年以上前立腺特異抗原：PSAが測定感度以下）、術後1年以上続く腹圧性尿失禁を有する患者男性で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切除後に難治性の腹圧性尿失禁を生じた患者
使用方法	<ol style="list-style-type: none">皮下脂肪組織を採取する。採取した皮下脂肪組織約250 mLから、治験機器を用いてADRCsを分離濃縮する。 分離したADRCs及び脂肪組織を用いて以下の2種類の投与細胞溶液を準備する。<ul style="list-style-type: none">ADRCs 1.0 mL脂肪組織16.0 mLとADRCs 4.0 mLを混和したもの尿道より内視鏡を挿入し、外尿道括約筋内にADRCs 1.0 mLを5時及び7時の方向から2ヵ所、膜様部尿道粘膜下に脂肪組織とADRCsを混和したもの20.0 mLを4時、8時及び必要に応じて6時の方向からそれぞれ投与する。
評価項目 (有効性)	<ol style="list-style-type: none">主要評価項目 24時間パッドテストにより投与後2週間、1、3、6、9、12ヵ月での連続した4日間における1日の総尿失禁量を測定し、1日平均尿失禁量を算出した際のベースラインからの変化副次評価項目<ul style="list-style-type: none">尿流動態検査値：ベースライン、投与2週間、1、3、6ヵ月後のMUCP及びFPLQOL：ベースライン、投与2週間、1、3、6、9及び12ヵ月後の自覚症状及びICIQ-SF（参考資料4-3）投与部位の血流、MRI検査：投与5分後の超音波検査による血流の確認及びベースライン、投与後3、6、12ヵ月後のMRI画像による投与状況の確認

	<ul style="list-style-type: none"> 排尿機能検査：ベースライン、投与2週間、1、3、6及び12ヵ月後の尿流及び残尿量
評価項目 (安全性)	試験期間中の有害事象
統計学的手法	Wilcoxon signed-rank test
結論	<p>投与後 12 カ月における 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化量は █% (p=0.054) であり、変化率は █% (p=0.010) であった。投与後 6 カ月における MUCP 及び FPL のベースラインからの変化量は █cmH₂O (p=0.017) 及び █ mm (p=0.006) であり、それぞれの変化率は MUCP が █% (p=0.019) 、 FLP が █% (p=0.006) であった。</p> <p>ICIQ-SF の結果、投与後 12 カ月において全例で尿失禁の回数がベースラインから有意に改善した (p=0.016) が、その他のパラメータでは有意な改善はみられなかった(合計スコア P=0.311、尿失禁量 P=0.500、QOL P=0.645)。尿失禁量が改善した 8 例では、尿失禁の頻度、失禁量、QOL などの ICIQ-SF 合計スコアとすべてのサブスコアに改善が見られた。一方、尿失禁量に変化が見られなかつた 3 例では、ICIQ-SF のパラメータについても改善が見られなかつた。</p> <p>すべての被験者で、ADRCs の投与部位の血流の連続的な増加が見られた。フォローアップ期間中、この増加が持続された。また、投与後 3 カ月の MRI 画像において、脂肪組織の投与部位における膨張効果の持続が見られた。</p> <p>安全性では、脂肪吸引及び ADRCs 投与中の重篤な有害事象は発生しなかつた。また、フォローアップ期間中の重篤な副作用も報告されなかつた。いずれの患者においても PSA 値の増加は認められなかつた。4 例で、腹部の軽度皮下出血が報告されたが、脂肪吸引の合併症であり、1 カ月以内に自然消失した。</p>

8.1.1.2 患者背景

登録された被験者 11 例の患者背景を表 8.1.1-1 に示す。平均年齢は 76 ± 5 歳で、尿失禁期間は平均で 59 ± 24 カ月であった。尿失禁の原因は 9 例が前立腺全摘除術、2 例がホルミウムレーザ前立腺核出術であった。脂肪組織より回収された [REDACTED] は平均で [REDACTED] 個であり、ADRCs 投与時間は平均 [REDACTED] 分であった。平均 [REDACTED] は [REDACTED] 分であった。

表 8.1.1-1 患者背景

No	年齢 (歳)	SUI 期間 (月)	前立腺 手術	ADRCs 回収時間 (分)	ADRCs 投与時間 (分)	回収 細胞数 ([REDACTED])	細胞 生存率 (%)	手術時間 (分)
[REDACTED]	6[REDACTED]	20	HoLEP ^{a)}	[REDACTED]				
	7[REDACTED]	54	RP ^{b)}					
	8[REDACTED]	104	RP					
	7[REDACTED]	74	RP					
	7[REDACTED]	78	RP					
	7[REDACTED]	52	RP					
	7[REDACTED]	29	RP					
	7[REDACTED]	66	HoLEP					
	7[REDACTED]	40	RP					
	7[REDACTED]	61	RP					
	7[REDACTED]	74	RP					
平均	76 (5)	59 (24)	—	[REDACTED]				

() 内は標準偏差

a) HoLEP : ホルミウムレーザ前立腺核出術

b) RP : 前立腺全摘除術

8.1.1.3 有効性評価

8.1.1.3.1 主要評価項目

投与後 12 カ月における 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化の平均と変化率は、表 8.1.1-2 のとおり、それぞれ █ g ($P=0.054$) 及び █ % ($P=0.010$) であった。これらの改善傾向は、11 例のうち 8 例の尿失禁量が徐々に減少したことによるものであった。残りの 3 例では、尿失禁量に変化はみられなかった。

尿失禁量に減少が見られた 8 例では、投与直後に尿失禁量が改善し、投与後約 1 カ月で悪化し、その後 6~12 カ月まで徐々に改善した。

なお、本フィジビリティ試験は、有効性と安全性を検討するための探索的研究であり、ADRESU 試験のように改善・有効性の定義を設定していない。したがって、有効性についてはレトロスペクティブに検討した。ただし、一般的には腹圧性尿失禁治療の有効率については、米国 FDA の 50%以上の尿失禁頻度あるいは尿失禁量の改善を有効とする基準が治療開発では用いられた。

本研究 1 年後の 1 日平均尿失禁量の治療前との変化では、Improved 例は 8 例中 6 例が 50%以上、2 例が 36.9%及び 49.7%の改善を示した。他方で、Unimproved 例のうち █ の尿失禁量は少し改善があるが、1.5%とほとんど改善を認められなかった。上記の通り、本フィジビリティ試験では、明らかな改善評価の定義は設けていなかったため、本例は Unimproved と判定したが、本研究の症例数（小サンプルサイズ）及び █ の尿失禁量変化率と改善群症例の改善率を比較した結果、█ を Unimproved 群と判定するのは基本的に問題ないと考えられる。

表 8.1.1-2 12 カ月の 1 日平均尿失禁量の変化

Patients	Daily leakage volume (g)		
	Baseline	12 Months	Change
		Percent change (%)	
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
P-value		0.054	0.010

8.1.1.3.2 副次評価項目

① 尿流動態検査値

MUCPの12ヵ月間時点におけるベースラインからの変化の平均と変化率は、表 8.1.1-3のとおり、それぞれ■ cmH₂O (P=0.017) 及び■ % (P=0.019) であった。11人の患者のFPLの12ヵ月間時点におけるベースラインからの変化の平均と変化率は、それぞれ■ mm (P = 0.006) と■ % (P = 0.006) であった。平均MUCPの増加率及び平均FPLの増加率は、改善群では非改善群に比べて、有意に高かったが、個々の症例でみると、MUCPの減少にもかかわらず、1日平均尿失禁量の改善が見られた症例や、MUCPが増加したにもかかわらず、1日平均尿失禁量の改善が見られない症例もみられた。一方、平均FPLでは、尿失禁量に改善がみられた患者ではFPLの増加がみられ、尿失禁量に改善がみられなかった患者ではFPLの増加は見られなかった。

表 8.1.1-3 投与後6ヵ月における尿流動態変化

Patients	MUCP (cmH ₂ O)				FPL (mm)			
	Baseline	6 Months	Change	Percent change (%)	Baseline	6 Months	Change	Percent change (%)
Improved								
Unimproved								
All								
P-value		0.017	0.019		0.006	0.006		

② QOL

全11例の尿失禁頻度スコアの平均が治療前後で有意に改善した ($P = 0.016$) が、その他のパラメータでは有意な改善はみられなかった(合計スコア $P=0.311$ 、尿失禁量 $P=0.500$ 、QOL $P=0.645$) (表 8.1.1-4)。尿失禁量が改善した被験者8例は、尿失禁の頻度、尿失禁量、QOLなど、ICIQ-SF の合計スコアとすべてのサブスコアについて改善がみられた。一方、尿失禁量に変化が見られなかつた3例では、ICIQ-SFのパラメータについても改善を示さなかつた。

表 8.1.1-4 投与後12ヵ月におけるQOL

Total			Frequency of leakage			Leakage amount			QOL		
0M	12M	変化	0M	12 M	変化	0M	12 M	変化	0M	12 M	変化
Improved patients (n=8)											
13.8 (3.7)	11.3 (6.1)	-2.5 (5.8)	4.6 (0.5)	3.4 (1.7)	-1.3 (1.5)	4 (1.1)	3.3 (1.8)	-0.8 (1.5)	5.1 (2.9)	4.6 (3.2)	-0.5 (3.8)
Unimproved patients (n=3)											
19.7 (1.5)	19.7 (1.5)	0.0 (2.6)	5 (0) (0.6)	4.3 (0.6)	-0.7 (0.6)	5.7 (0.6)	6 (0)	0.3 (0.58)	9 (1.7)	9.3 (1.2)	0.3 (2.5)
All patients (n=11)											
15.4 (4.2)	13.5 (6.5)	-1.8 (5.2)	4.7 (0.5)	3.6 (1.5)	-1.1 (1.3)	4.5 (1.2)	4 (2)	-0.5 (1.4)	6.2 (3.1)	5.9 (3.5)	-0.3 (3.4)

Total score: 0–21, frequency of leakage: 0–5, leakage amount: 0–6, QOL: 0–10.

③ 投与部位の血流、MRI 検査

造影超音波検査により、血流確認領域の一定領域に対する割合を指標とすると、ADRCsの投与部位の血流の平均に増加がみられた（治療前：11.91、最終評価時：25.8）。フォローアップ期間中、この増加が持続された。また、投与後3ヵ月のMRI画像では、投与部位において脂肪組織を確認した。

④ 排尿機能検査

いずれの被験者でも排尿後の残留尿量の有意な増加はみられなかつた（表 8.1.1-5）。ベースライン時の28.5 mLから投与12ヵ月後の時点での23.9 mLに変化した。最大流量の有意な変化はみられなかつた。なお、PVRは経腹的超音波にて測定した。

表 8.1.1-5 投与後12ヵ月における排尿機能

Patients	PVR (mL)			
	Baseline	12 Months	Change	Percent change (%)
Improved				
All				
P-value		0.307		0.100

8.1.1.4 安全性評価

脂肪吸引及びADRCs投与時の重篤な有害事象は発生しなかった。フォローアップ期間中、手術後の骨盤痛、炎症又は新たな尿意切迫などの重篤な副作用は報告されなかった。いずれの被検者においても、PSA値の増加は認められなかった。4例(██████)で、腹部の軽度皮下出血が報告されたが、脂肪吸引の合併症であり、1ヵ月以内に自然消失した(表8.1.1-6)。

表 8.1.1-6 有害事象及びPSAの変化

症例	有害事象	PSAの変化

8.1.1.5 まとめ

被験者 11 例を対象とした投与後 12 カ月の評価では、1 日平均尿失禁量の改善が認められ、投与後 6 カ月において MUCP、FPL で改善がみられた。ICIQ-SF では、尿失禁の回数に改善が見られたものの、尿失禁量、QOL、全体評価には差が見られなかった。ADRCs 投与部位については血流量の増加、脂肪組織の維持（投与後 3 カ月）が確認され、排尿機能では有意な変化はみられなかつた。

安全性では、脂肪吸引及び ADRCs 投与中の重篤な有害事象、フォローアップ期間中の副作用は報告されなかつた。

なお、症例ごとの投与細胞数は、回収された細胞数をすべて投与した。表 8.1.1-7 に投与された細胞数を示す。投与細胞数は平均で ■ 個、■ は ■ 個であった。安全性及び有効性と細胞数との関連については、今回の研究では ADRCs 投与に関連する有害事象はみられず、有効性と細胞数との間には明らかな関連はみられなかつた。しかし、症例数が少なく、本研究での詳細な検討は困難であると思われる。

表 8.1.1-7 ADRCs 投与細胞数

患者 No.	投与細胞数 (\times ■)	生存率 (%)
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

以上より、自己脂肪由来再生細胞の尿道周囲への注入は、男性腹圧性尿失禁の治療として、安全で実行可能な治療法である可能性が示唆された。

8.1.2 ADRESU 試験

8.1.2.1 試験の概要

ADRESU 試験の概要

試験名	男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞の傍尿道注入治療の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験
試験目的	男性の腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織から分離されるヒトADRCsを経尿道的内視鏡下で単回傍尿道投与した時の有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	男性腹圧性尿失禁患者
代表施設名及び施設数	代表施設名 : [REDACTED] 施設数：計4施設（日本）
症例数	計画時：45例 尿失禁量の多い患者の評価も可能となるよう、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200g未満の患者は最大35例程度までとした。 解析時： FAS：43例、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：42例、安全性解析対象集団45例
試験期間	治験の開始日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 治験の完了日：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分¹、あるいは薬物療法が実施困難²で、かつ、以下のいずれかの基準を満たす術後1年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者 <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0.1ng/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4.0ng/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
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性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

¹ 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

² 薬物療法の禁忌に該当する患者等

	<ol style="list-style-type: none"> 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ADRCsの傍尿道部への投与を受けたことがある患者 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
治験機器	<p>【細胞用遠心機】 セルーション 遠心分離器（製造販売届出番号：13B1X10155000001）</p> <p>【脂肪組織分離キット】 セルーション セルセラピーキット（承認番号：23000BZX00357000）</p>
使用方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 皮下脂肪組織を採取する。 2. 採取した皮下脂肪組織約250～300 mLから、治験機器を用いてADRCsを分離濃縮する（■個以上 ■mL）。 3. 傍尿道周囲へのADRCsの投与 分離したADRCs及び脂肪組織を用いて以下の2種類の投与細胞溶液を準備する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADRCs 1.0 mL ・ 脂肪組織16.0 mLとADRCs 4.0 mLを混和したもの 4. 尿道より内視鏡を挿入し、左右の外尿道括約筋内にADRCs 1.0 mLを、膜様部尿道粘膜下に脂肪組織16.0 mLとADRCs 4.0 mLを混和したものをそれぞれ投与する。
有効性評価項目	<p>【主要評価項目】 ベースラインから投与52週後の24時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合</p> <p>【副次評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ベースラインから投与2週後、4週後、12週後、26週後、38週後及び52週後の24時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合 2. ベースライン、投与2週後、4週後、12週後、26週後、38週後、52週後及び最終評価時の24時間パッドテストによる尿失禁量 3. ベースラインから投与2週後、4週後、12週後、26週後、38週後、52週後

	<p>及び最終評価時の1日あたりの尿失禁回数の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合</p> <p>4. ベースライン、投与2週後、4週後、12週後、26週後、38週後、52週後及び最終評価時の1日あたりの尿失禁回数</p> <p>5. ベースライン、投与2週後、4週後、12週後、26週後、38週後、52週後及び最終評価時の1日あたりの尿パッド枚数</p> <p>6. ベースライン、投与26週後、52週後及び最終評価時の尿失禁症状QOLスコア（参考資料4-3、4-4）</p> <ul style="list-style-type: none"> ① ICIQ-SF ② KHQ <p>7. ベースライン、投与26週後、52週後及び最終評価時の治療満足度</p> <p>8. ベースライン、投与2週後、4週後、12週後、26週後、52週後及び最終評価時の以下の尿流動態検査値</p> <ul style="list-style-type: none"> ① MUCP ② FPL ③ 腹圧時尿漏出压（ALPP） <p>9. ベースライン、投与12週後、26週後、52週後及び最終評価時の経直腸的造影超音波検査による投与領域の血流</p> <p>10. ベースライン、投与2週後、26週後、52週後及び最終評価時の骨盤MRIによる投与した脂肪組織の確認</p> <p>なお、各評価項目の減少率及び改善率は以下の式より算出した。</p> <p>①尿失禁量、尿失禁回数、尿パッド枚数、ICIQ-SF、KHQの減少率 $((\text{ベースライン時の値} - \text{投与後各時点の値}) / \text{ベースライン時の値}) \times 100\%$</p> <p>②治療満足度、尿流動態検査値（MUCP、FPL、ALPP）、経直腸的造影超音波検査の改善率 $((\text{投与後各時点の値} - \text{ベースライン時の値}) / \text{ベースライン時の値}) \times 100\%$</p>
安全性評価項目	<p>1. 有害事象</p> <p>問診、視診、触診や臨床検査等により、手術開始以降の有害事象の発生の有無を確認する。</p> <p>2. 臨床検査値</p> <p>ベースライン、投与1日後、退院時、2週後、4週後、12週後、26週後、52週後及び中止時（その他、必要に応じ適宜実施）の臨床検査値を確認する。</p>
観察期間	53～56週間（スクリーニング期間：約1～4週間、投与後観察期間52週間）
試験結果	<p>1. 有効性の結果</p> <p>1) 投与52週後の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合 投与52週後の尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、■ %</p>

	<p>[95%CI : [] ~ [] %] ([] / [] 例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダー割合の 10%を上回っていたことから、本治療法の有効性が確認された。</p>
2)	<p>各時点の尿失禁量の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合</p> <p>尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、投与 2 週後 [] %、4 週後 [] %、12 週後 [] %、26 週後 [] %、38 週後 [] %、52 週後 [] %であった。</p>
3)	<p>各時点の尿失禁量</p> <p>平均尿失禁量（減少率）は、ベースライン [] g、投与 2 週後 [] g ([] %)、4 週後 [] g ([] %)、12 週後 [] g ([] %)、26 週後 [] g ([] %)、38 週後 [] g ([] %)、52 週後 [] g ([] %)、最終評価時 [] g ([] %) と推移した。</p>
4)	<p>各時点の尿失禁回数の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合</p> <p>尿失禁回数におけるレスポンダーの割合は、投与 2 週後 [] %、4 週後 [] %、12 週後 [] %、26 週後 [] %、38 週後 [] %、52 週後 [] %、最終評価時 [] % であった。</p>
5)	<p>各時点の尿失禁回数</p> <p>平均尿失禁回数（減少率）は、ベースライン [] 回、投与 2 週後 [] 回 ([] %)、4 週後 [] 回 ([] %)、12 週後 [] 回 ([] %)、26 週後 [] 回 ([] %)、38 週後 [] 回 ([] %)、52 週後 [] 回 ([] %)、最終評価時 [] 回 ([] %) であった。</p>
6)	<p>各時点の使用尿パッド枚数</p> <p>平均尿パッド枚数（減少率）は、ベースライン [] 枚、投与 2 週後 [] 枚 ([] %)、4 週後 [] 枚 ([] %)、12 週後 [] 枚 ([] %)、26 週後 [] 枚 ([] %)、38 週後 [] 枚 ([] %)、52 週後 [] 枚 ([] %)、最終評価時 [] 枚 ([] %) であった。</p>
7)	<p>各時点の QOL スコア</p> <p>① ICIQ-SF</p> <p>ICIQ-SF 合計（減少率）は、ベースライン [] に対して、投与 26 週後 [] ([] %)、投与 52 週後 [] ([] %)、最終評価時 [] ([] %) であり、減少（改善）が認められた。</p> <p>② KHQ</p> <p>全般的健康感は、ベースラインに対して、投与 26 週後、投与 52 週後、最終評価時に増加（悪化）した。</p> <p>一方、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、重症度評価は、いずれもベースラインに対して各時点で減少（改善）が認められた。</p>
8)	<p>各時点の治療満足度</p> <p>治療満足度は、ベースラインに対して投与 26 週後、投与 52 週後、最終評価時に増加した。</p>
9)	<p>各時点の MUCP、FPL、ALPP</p>

平均 MUCP (改善率) は、ベースライン [REDACTED] cmH₂O、投与 2 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、4 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %) と推移した。平均 FPL (改善率) は、ベースライン [REDACTED] mm、投与 2 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、4 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] mm ([REDACTED] %) と推移した。平均 ALPP (改善率) は、ベースライン [REDACTED] cmH₂O、投与 2 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、4 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %) と推移した。

10) 各時点の関心領域における矢状断面積あたりの血流割合

血流割合の中央値 (改善率) は、ベースライン [REDACTED] %、投与 12 週後 [REDACTED] % ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] % ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] % ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] % ([REDACTED] %) と推移した。

11) 各時点の脂肪組織の体積

脂肪組織の平均体積は、ベースライン [REDACTED] cm³ から投与 2 週後 [REDACTED] cm³、26 週後 [REDACTED] cm³、52 週後 [REDACTED] cm³、最終評価時 [REDACTED] cm³ と推移した。

2. 安全性の結果

本臨床試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、膀胱損傷の有害事象により中止に至った事例が 1 例認められた。6 例 7 件 (13.3%) の重篤な有害事象が発現し、その内訳は、胃癌が 1 例 2 件、単径ヘルニア、肺炎、足関節部骨折、膀胱損傷、塞栓症が各 1 例 1 件であった。このうち塞栓症は高度の有害事象と判断されたものの、本事象は手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが関与した可能性が高いと考えられ、ADRCs、治験機器、並びに手技³との因果関係は否定された。当該患者は薬物治療により回復が確認され、治験を継続した。他の重篤な有害事象はいずれも中等度あるいは軽度で、軽快もしくは回復が確認され、ADRCs、治験機器及び手技との因果関係についても否定された。また、膀胱損傷については、脂肪吸引前の尿道カテーテル挿入時に認められたため、臨床試験を中止することとなった。

本臨床試験中、45 例 314 件 (100.0%) の有害事象が発現した。6 例に 8 件 (13.3%) の高度の有害事象が発現し、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。また、8 例に 11 件 (17.8%) の中等度の有害事象が発現した。高度及び中等度の有害事象はいずれも ADRCs、治験機器、並びに手技との因果関係は否定された。

副作用について、2 例 2 件 (4.4%) の「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」、もしくは「ADRCs」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-反応性蛋白增加が 1 例 1 件 (2.2%) であった。また、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、明らかに関連ありと判断された有害事象は 35 例 37 件 (77.8%)、おそらく関連ありと判断された有害事象は 2 例 2 件 (4.4%) であった。手技との因果関係が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

³ 治験機器の使用開始から ADRCs、あるいは脂肪組織と ADRCs を混和したものを投与するまでのそれぞれの操作を「手技」と定義（以下、同様）

結論

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、膀胱痙攣が各 1 例 1 件（2.2%）であった。因果関係が否定できないと判断された高度、もしくは中等度の有害事象はいずれも回復又は軽快が確認されている。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。

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 ADRCs 細胞生存率が規格外であったため、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。重篤な不具合は認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査所見は 41 例に 113 件（100.0%）に認められた。このうち尿中血陽性 35 例 35 件（77.8%）、C一反応性蛋白增加 1 例 1 件（2.2%）は、それぞれ手技及び ADRCs との因果関係が否定できないと判断された。バイタルサインに関して、1 例で退院時の心電図に臨床的意義のある異常が認められたほかは、異常は認められなかった。

本臨床試験では、尿失禁量が中等度以下で、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、術後 1 年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者を対象に、患者自身から採取した皮下脂肪組織を治験機器により調製した ADRCs を投与した後、有効性及び安全性を評価した。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の尿失禁量の減少量が 50% 以上であった患者の割合は、■ % (■ 例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダー割合の 10% を上回っていたことから、本治療法の有効性が確認された。尿失禁回数、尿パッド枚数は各時点の推移から、経時的に改善が大きくなる傾向が認められた。

ICIQ-SF による QOL 評価では、尿失禁量におけるレスポンダーの ICIQ-SF スコア減少率の点推定値が 0% を超えており、本治療法が QOL 改善につながることが示唆された。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。

安全性について、死亡に至った有害事象は認められなかった。高度の重篤な有害事象として塞栓症が発現したが、本事象は手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが関与した可能性が高く、ADRCs、治験機器、並びに手技との因果関係は否定され、当該患者は薬物治療により回復が確認された。その他の重篤な有害事象はいずれも中等度あるいは軽度で、軽快もしくは回復が確認され、ADRCs、治験機器、及び手技との因果関係についても否定された。

本臨床試験中、2 例 2 件（4.4%）の「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」又は「ADRCs」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総て回復又は軽快が確認された。

また、本臨床試験では、治験実施計画書に規定した不具合である ADRCs の細胞生存率が規格外であった不具合、またシリンジの破損による不具合が確認された。ADRCs の細胞生存率が規格外であった不具合は、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。脂肪吸引用のシリンジの破損については ADRCs、治験機器、並びに手技との因果関係は否定され、この不具合による治験の継続への影響はなかった。

以上より、尿失禁量が中等度以下で、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、術後1年以上継続する男性の腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織から分離されるヒトADRCsを経尿道的内視鏡下で単回傍尿道投与した時の有効性及び安全性が示された。

8.1.2.2 検査・観察項目・時期

本治験の評価スケジュールを以下に示す。

表 8.1.2-1 評価スケジュール

	同意 取得	スクリーニング		手術日 (0 日)	観察期間								
		仮登録 (-8 日)	本登録 (-1 日)		1 日後	退院時	2 週後	4 週後	12 週後	26 週後	38 週後	52 週後	中止時 ^{注 1}
許容範囲 (日)		～-8	-7～-1	-	0	-1	±3	±7	±14	±14	±14	±14	±14
同意取得	●												
登録 ^{注 2}		●	●										
背景 (生年月日、性別、体重)		●											
原疾患・前治療の状況		● ^{注 3}	● ^{注 3}										
既往歴・合併症の確認		●	●										
バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)				● ^{注 4}	●	●	●						
血中酸素飽和度				● ^{注 4}	●	●	●						
血液検査 (感染症検査 ^{注 5})			● ^{注 6}										
血液検査 (血液学的、血液生化学、炎症反応、血液凝固)			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査 (尿)			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
PSA測定			● ^{注 6}						●	●	●	●	●
12誘導心電図検査			● ^{注 6}		●	●	●						
単純胸部レントゲン			● ^{注 6}										
排尿日誌 ^{注 7} (尿失禁量、尿失禁回数、尿パッド枚数)			●				●	●	●	●	●	●	●
QOL調査 (ICIQ-SF、KHQ)			●							●	●	●	●
治療満足度調査			●							●	●	●	●
尿流動態検査 (MUCP、FPL、ALPP)			●				●	●	●	●	●	●	●
経直腸的造影超音波検査			●						●	●	●	●	●
骨盤MRI			● ^{注 8}				●			●	●	●	●
脂肪組織採取				●									
ADRCs、 ADRCs+脂肪組織注入				●									
併用薬・併用療法													●
有害事象の確認 ^{注 9}						←	→						●

注 1：中止日から 14 日前以内の結果がある場合は、中止時の結果として利用可能とした。

注 2：一次スクリーニング、二次スクリーニング実施後に各登録を行った。

注 3：限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の患者場合、グリソンスコア、全摘標本の切除断端、PSA 値の結果は本登録時に確認することも可とした。

注 4：術前、2 種類の投与細胞投与終了 1 時間後 (±15 分)、投与終了 4 時間後 (±30 分) に実施した。

注 5：HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応

注 6：手術日前 4 週以内 (-28 日～-1 日) の結果がある場合はスクリーニング時の結果として利用可能とした。

注 7：許容日を含む来院前の連続 7 日間

注 8：手術日前 4 週以内 (-28 日～-1 日) での実施を許容した。

注 9：手術開始以降

8.1.2.3 対象、選択基準、除外基準、症例数及び使用方法等の設定の根拠

8.1.2.3.1 選択基準

- 1) 行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分⁴、あるいは薬物療法が実施困難⁵で、かつ、以下のいずれかの基準を満たす術後1年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者
 - 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開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30 g以上300 g未満（軽度～中等度）の患者
- 4) 排尿日誌を正確に記載できると治験責任（分担）医師が判断した患者
- 5) 本治験について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

[設定の根拠]

- 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）〕における治療体系を勘案し、適用となる治療が存在しない男性患者を対象とした。男性の場合は、人工尿道括約筋植込・置換術が適用になる場合があるものの、必ずしも完全な尿禁制が得られないことから、一般的には高度（多量）の尿失禁への実施が推奨されている。そのため、3) で24時間パッドテストによる1日平均尿失禁量が300 g未満の患者にすることで、人工尿道括約筋植込・置換術の対象となりうる患者を除外した。①については、前立腺癌の再発リスクが高いと考えられる患者を除外するため、グリソンスコア及び全摘標本の切除断端の状態、PSA値を規定した。
- 2) 患者本人による同意を取得可能で、評価項目を評価しうる年齢を考慮した。
- 3) 及び4)
有効性への評価に影響すると考えられるため、また、前立腺全摘除術後の男性尿失禁患者を対象とした表 8.1.2-2 のBALLANCE 試験（NCT01500603）を参考に、中等症以下の尿失禁量を定義した。

表 8.1.2-2 BALLANCE 試験（NCT01500603）の試験概要

試験名	Prospective, Randomized, Multicentric, Comparative Trial of Two Devices in Surgical Treatment of Post-radical Prostatectomy Stress Urinary Incontinence: Periurethral Pro-ACT™ Balloons and AdvanceXP™ Retrourethral Male Sling
試験デザイン	前向き無作為化多施設比較試験
目的	前立腺摘出後の男性腹圧性尿失禁に対する尿道周囲 Pro-ACT バルーン術と AdvanceXP の尿道後部スリング術との有効性の比較
予定症例数	240 例

⁴ 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

⁵ 薬物療法の禁忌に該当する患者等

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 18 歳以上の患者 ✓ 1 年以上前に根治的前立腺切除術を行い軽度から中等度の腹圧性尿失禁を有する患者 (72 時間パッドテスト : 20g 超～300g 未満) ✓ 歩行可能で、自立し、問題なくトイレを使用できる患者 ✓ 質問票に回答ができ、フランス語でコミュニケーションできる患者 ✓ 同意が得られた患者 ✓ 社会保障を有する患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ✓ コントロールできない前立腺腺癌又は PSA が 1 ng/mL 超の患者 ✓ 最大尿流量が 15 mL/秒の患者 ✓ 排尿後の残存尿量が 150 mL 超の患者 ✓ 24 時間排尿量が 3000 mL 超の患者 ✓ 術前尿流動態評価中の漏出に関連する抑制できない排尿筋収縮を有する患者 ✓ 重度の尿失禁患者 (24 時間パッドテスト : 300 g 超) ✓ 人工尿道括約筋治療歴のある患者 ✓ 既知の神経学的膀胱機能不全を有する患者 ✓ 尿路症状の妨げとなる神経疾患の既往歴を有する患者 ✓ 術前内視鏡検査において尿道狭窄または吻合部狭窄を有する患者 ✓ 登録 6 カ月前に骨盤放射線療法を行った患者 ✓ コンロトールできない尿路感染症を有する患者 ✓ 浸潤性膀胱腫瘍よって影響される患者 ✓ 膀胱結石を有する患者 ✓ 重度の体質性出血性疾患又は血友病を有する患者 ✓ 免疫系が重度に低下している患者 ✓ 重度の腎障害又は重度の腎障害に伴う上部尿路の閉塞を有する患者
観察期間	1, 3, 6, 12 カ月
主要評価項目	治療 12 カ月における尿失禁治療の失敗 定義：24 時間パッドテストでの尿失禁量の減少率が 50% 未満
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 日あたりのパッド使用量 ✓ 24 時間パッドテストにおける尿失禁量の減少 ✓ 有害事象 (感染、びらん、血腫及び急性尿閉) ✓ 再介入及び再入院数 ✓ ICIQ-SF による QOL 評価 ✓ PGI-I による患者満足度評価 ✓ 医療経済上の評価

5) 「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2013 年 10 月改訂版）（ヘルシンキ宣言）や医療機器 GCP 省令の原則を遵守して実施するため。

8.1.2.3.2 除外基準

- 1) 切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性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ADRCsの傍尿道部への投与を受けたことがある患者
- 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
- 11) 再発性尿路感染症（同意取得前6ヵ月以内に3回以上の発症）の既往がある患者
- 12) 悪性新生物を有している又は同意取得前5年以内にその既往がある患者、あるいは、諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者（ただし、限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の患者は、同意取得前1年以上再発・転移がなければ、組入れ可能）
- 13) 同意取得時に余命が1年以内と考えられる患者
- 14) 重大な感染症を有している又は疑われる患者（抗菌薬、抗真菌薬又は抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する感染症）
- 15) スクリーニング検査時に梅毒血清反応陽性（カルジオリピンを抗原とする以下のいずれかの検査：RPRカードテスト、凝集法、ガラス板法、自動化法）、C型肝炎ウイルス（Hepatitis Type C Virus : HCV）抗体陽性、HBs抗原陽性又はヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus : HIV）抗体陽性の患者
- 16) 重篤な合併症（肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患、自己免疫不全等）を有する患者
- 17) 血栓塞栓症の既往がある、あるいは合併している患者（脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓等）
- 18) ペルフルブタン製剤、リドカイン注射液の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往がある患者、あるいはカゼイン、ゼラチン、卵又は卵製品にアレルギーのある患者
- 19) ブチロフェノン系、フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬、あるいはイソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬（脂肪吸引時に用いる場合を除く）を手術日に投与が必要と考えられる患者
- 20) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者

[設定根拠]

- 1) ～11) 有効性への評価に影響すると考えられるため
- 6) ～20) 患者の安全性を確保するため

8.1.2.3.3 症例数

目標症例数：45 例

尿失禁量の多い患者の評価も可能となるよう、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 30 g 以上 200 g 未満の患者は最大 35 例程度までとした。

本臨床試験の対象患者における治験に組み入れる前の行動療法及び薬物療法の経過から、自然回復する可能性は非常に低い患者であると考えられるため²⁾⁻⁶⁾、尿失禁量における閾値レスポンダ一割合を 10% とした。また、先行試験の中間解析における 12 カ月時点の尿失禁量におけるレスポンダー割合は 66.7% (6/9 例) であったものの、6 カ月時点のレスポンダー割合が 33.3% (3/9 例) であったことから、やや保守的に見積もり期待レスポンダー割合を 30% とした。また、本治験の対象である男性腹圧性尿失禁は行動療法、薬物療法など既存治療により効果が得られない患者であり、本邦ではこれらの患者を対象とした外科的治療がないことから、レスポンダーの割合を 10% と設定した場合においても、本治療法の臨床的意義は高いものと考えられる。

したがって、尿失禁量における閾値レスポンダー割合を 10%、期待レスポンダー割合を 30% とし、有意水準（両側）5%、検出力 90% とすると必要症例数は 41 例となった。中止・脱落を 10% 程度見積もって、目標症例数を 45 例とした。

なお、先行試験の中間解析において 12 カ月時点の尿失禁量におけるレスポンダーであった 6 例について、ベースラインから投与 52 週後の ICIQ-SF スコア減少率（平均値）は 25.4% であった。腹圧性尿失禁は QOL を阻害する疾患であることから、本治療のレスポンダーの ICIQ-SF スコアが少なくとも減少すること（QOL が改善したこと）を確認するために、レスポンダーの ICIQ-SF スコア減少率の点推定値が 0% を超えていることを確認することとした。

8.1.2.3.4 治療方法

1. 皮下脂肪組織の採取

- 1) 全身麻酔、あるいは局所及び腰椎麻酔下で、腹部（又は臀部）皮下脂肪組織に生理食塩水 1,000 mL と 1% リドカイン注射液（キシロカイン注射液 1% 等）2 mL と 0.1% アドレナリン液（ボスマシン外用液 0.1% 等）1.5 mL と 8.4% 炭酸水素ナトリウム注射液（メイロン静注 8.4% 等）10 mL の混合液を適量注入し、十分膨満させる。
- 2) 専用のシリンジで、脂肪組織として約 250～300 mL となるよう懸濁液を陰圧吸引する。

2. 皮下脂肪組織の処理

- 1) 採取した皮下脂肪組織約 250～300 mL のうち、皮下脂肪組織 16.0 mL を分取する。
- 2) 残りの皮下脂肪組織から、治験機器を用いて ADRCs を分離濃縮する。

ADRCs [] mLあたり [] 個以上であること、[] が [] %以上であることを確認する。

3. 傍尿道周囲へのADRCsの投与

- 1) 分離した ADRCs 及び脂肪組織を用いて、以下の 2 種類の投与細胞を準備する。
 - ① ADRCs 1.0 mL

- ② 脂肪組織 16.0 mL と ADRCs 4.0 mL を混和したもの
- 2) 尿道より内視鏡を挿入し、左右の外尿道括約筋内（5 時、7 時の方向）へ ADRCs 1.0 mL を分割して投与し、また、膜様部尿道粘膜下（4 時、8 時の方向、必要があれば 6 時にも追加）へ脂肪組織 16.0 mL と ADRCs 4.0 mL を混和したものを尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認できる程度に分割して投与する。
- 手術後、原則、翌朝まで、尿道にカテーテル（6Fr）を留置するが、それ以後はカテーテルを抜き、自排尿可能とした。入院期間は約 3～5 日程度となるが、治験責任（分担）医師の判断で、必要に応じ、延長することも可能とする。

[投与量設定根拠]

1) ADRCs

ラットの傍尿道部に [REDACTED] 個の ADRCs を投与したところ、尿漏出圧の上昇が認められ、平滑筋に分化していることが示唆されたため、合計 [REDACTED] 個程度以上の ADRCs を傍尿道部に投与することで、有効性が期待できると考えられた。また、ADRCs は、下表のとおり、腹圧性尿失禁だけではなく、心筋梗塞、変形性膝関節症、強皮症など様々な疾患に対して臨床試験が行われている。これらの試験では、[REDACTED] 個以上の ADRCs を局所投与しており、ADRCs との因果関係が否定できない中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に関わる重篤な有害事象は報告されていない。したがって、ADRESU 試験での ADRCs 投与量設定において、ラット傍尿道部投与試験より ADRCs 投与量を [REDACTED] 個以上と設定しており、本投与量による安全性への懸念はないと判断した。なお、参考資料として下表の文献 No. 1～4 を参考資料 4-5～4-8 とした。

表 8.1.2-3 ADRCsに関する臨床試験

文献 No.	試験名	引用元	投与細胞数
1	腹圧性尿失禁に対する臨床試験	Int J Urol 21: 294-300, 2014	1.8×10^7 個 [$0.73 \sim 3.3 \times 10^7$ 個]
2	慢性心筋虚血における第 I 相臨床試験 (PRECISE 試験)	Am Heart J 168(1): 88-95, 2014	42×10^6 個
3	急性心筋梗塞における第 I 相臨床試験 (APOLLO 試験)	J Am Coll Cardiol 59(5) :539-40, 2012	$17.4 \pm 4.1 \times 10^6$ 個
4	慢性心筋虚血における第 II 相臨床試験 (ATHENA 試験及び ATHENA II 試験)	Catheter Cardiovasc Interv 89(2): 169-77, 2016	$4.0 \pm 0.9 \times 10^7$ 個 [$3.1 \times 10^7 \sim 7.9 \times 10^7$ 個]
5	変形性膝関節症における第 II 相臨床試験 (ACT-OA 試験)	ClinicalTrials.gov ID : NCT02326961	低用量 (2×10^7 個) 高用量 (4×10^7 個)
6	強皮症における第 III 相臨床試験 (STAR 試験)	ClinicalTrials.gov ID : NCT02396238	4×10^7 個

2) 脂肪組織

自己皮下脂肪組織の傍尿道注入治療の報告⁷⁾⁻¹²⁾では、注入量は 5~40 mL (尿道閉鎖が得られるまで注入を行う報告における脂肪注入量は 14.8 ± 4.8 mL 又は 12.1 ± 3.3 mL) であり、■mL 程度で十分な尿道閉鎖効果が得られると考えられた。

また、■で実施している臨床研究（本臨床試験と同様の投与方法）において、■年 12 月 20 日時点までにおいて、全例で尿道内腔の閉鎖が得られており、術後尿閉は認められていない。さらに、脂肪組織に ADRCs を混合することで移植した脂肪組織がより残存することが示唆されている¹³⁾。

8.1.2.3.5 症例構成の内訳

患者の内訳を図 8.1.2-1 に示す。

本臨床試験では文書による同意を取得した 56 例のうち、仮登録基準を満たした 55 例が仮登録され、1 例が仮登録前スクリーニングで脱落した。仮登録された 55 例のうち、本登録基準を満たした 45 例が本登録された。

本登録された患者のうち、1 例を除き脂肪組織採取が実施され（当該 1 例は治療開始前の尿道カテーテル挿入時に重篤な有害事象が発現したため、脂肪組織採取を行わずに中止した）、44 例が ADRCs を投与された。44 例のうち、1 例は調製した ADRCs の規格の基準を満たさなかったため、もう 1 例は試験の途中で同意撤回したため、治験を中止した。そのため、42 例が ADRCs の投与を受け、52 週の観察期間を完了した。

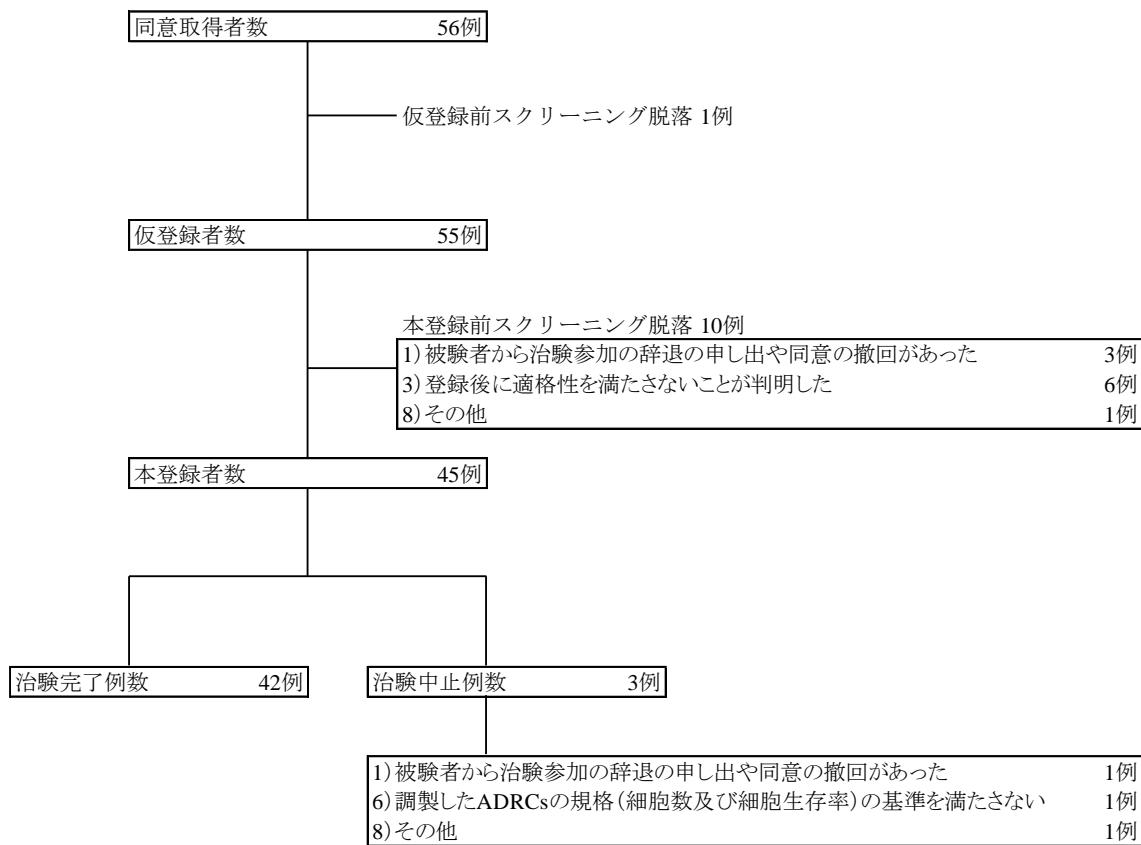


図 8.1.2-1 患者の内訳

8.1.2.3.6 解析したデータセット

■年■月■日に開催した症例検討会において、データの取扱いを決定した。解析対象集団の内訳を図 8.1.2-2、有効性の解析から除外した症例を表 8.1.2-4 に示す。

有効性評価の主たる解析対象集団を FAS とし、主要評価項目に対しては PPS を対象とした解析も行った。本臨床試験の FAS は、ADRCs あるいは脂肪組織と ADRCs を混和したもの投与された患者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく投与後のデータが得られた 43 例からなる集団となった。PPS は、FAS のうち、選択・除外基準もしくは併用禁止療法違反がない 42 例からなる集団となった。

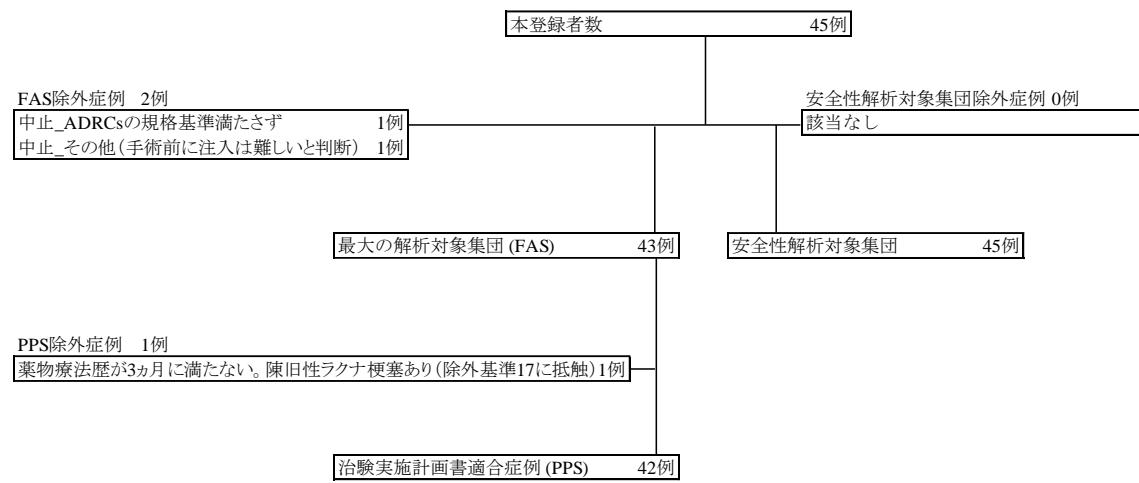


図 8.1.2-2 解析対象集団の内訳

表 8.1.2-4 有効性の解析から除外した症例

本登録番号	安全性解析	FAS	PPS	除外理由
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

8.1.2.4 患者背景

FASにおける人口統計学的変数及び患者背景の集計1を表 8.1.2-5に示す。

患者の平均年齢は 70.3 ± 6.2 歳、一次スクリーニング時の平均体重は 66.43 ± 8.63 kg、原因となった疾患/術式は、限局性前立腺癌/根治的前立腺全摘除術が39例(90.7%)、前立腺肥大症/経尿道的前立腺切除術が3例(7.0%)、前立腺肥大症/レーザー切除術が1例(2.3%)であった。

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。

ADRCsの分離に要した時間は平均■±■分、分離後の採取量は平均■±■mLであった。■は平均■個/mL、■は平均■±■%、傍尿道周囲へのADRCsの投与に要した時間は平均■±■分であった。また、ADRESU試験における■は、表 8.1.2-6のとおり、平均■±■分であった。

表 8.1.2-5 人口統計学的変数及び患者背景の集計 1 (FAS)

	全症例 (N=43)	
性別		
男性	43	(100.0%)
女性	0	
年齢		
N	43	
Mean	70.3	
STD	6.2	
Min	54	
Median	70.0	
Max	80	
20 歳以上 30 歳未満	0	
30 歳以上 40 歳未満	0	
40 歳以上 50 歳未満	0	
50 歳以上 60 歳未満	2	(4.7%)
60 歳以上 70 歳未満	18	(41.9%)
70 歳以上 80 歳未満	21	(48.8%)
80 歳以上	2	(4.7%)
一次スクリーニング時体重		
N	43	
Mean	66.43	
STD	8.63	
Min	48.5	
Median	66.80	
Max	96.1	
原因となった疾患/術式		
限局性前立腺癌/根治的前立腺全摘除術	39	(90.7%)
前立腺肥大症/経尿道的前立腺切除術	3	(7.0%)
前立腺肥大症/レーザー一切除術	1	(2.3%)
グリソンスコア		
5+2=7	0	

表 8.1.2-5 人口統計学的変数及び患者背景の集計 1 (FAS)

	全症例 (N=43)
4+3=7	10 (23.3%)
3+4=7	16 (37.2%)
2+5=7	0
5+1=6	0
4+2=6	0
3+3=6	12 (27.9%)
2+4=6	0
1+5=6	0
4+1=5	0
3+2=5	0
2+3=5	0
1+4=5	0
3+1=4	0
2+2=4	1 (2.3%)
1+3=4	0
2+1=3	0
1+2=3	0
1+1=2	0
全摘標本切除断端	
陰性	39 (90.7%)
陽性	0
泌尿器・生殖器領域に対する手術歴の有無（腹圧性尿失禁の原因となった手術は除く）	
なし	41 (95.3%)
あり	2 (4.7%)
泌尿器・生殖器領域に対する放射線治療歴の有無	
なし	43 (100.0%)
あり	0

2/3

表 8.1.2-5 人口統計学的変数及び患者背景の集計 1 (FAS)

全症例 (N=43)		
腹圧性尿失禁に対する行動療法		
歴の有無		
なし	0	
あり	43 (100.0%)	
腹圧性尿失禁に対する薬物療法		
歴の有無		
なし	0	
あり	43 (100.0%)	

3/3

表 8.1.2-6 ADRESU 試験における手術時間

被験者識別コード	手術時間 (分)	被験者識別コード	手術時間 (分)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

被験者識別コード	手術時間（分）	被験者識別コード	手術時間（分）
平均値			250
標準偏差			41
最小値			171
最大値			432

8.1.2.5 中止・脱落・プロトコール逸脱等の症例の理由と内訳

中止・脱落症例の内容を表 8.1.2-7、治験実施計画書からの主な逸脱を表 8.1.2-8 に示す。中止例の内訳は、同意の撤回が 4 例、適格性を満たさない症例が 6 例、ADRCs の基準を満たさない症例が 1 例、その他の理由が 2 例であり、中止症例による本治験への結果への影響はないと判断された。逸脱例については、適格性違反が 3 例、併用薬違反が 1 例、その他が 2 例であり、重大な逸脱はなく、本試験成績に対して影響はないと判断した。

なお、使用期限切れのセレースを使用した逸脱例については、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に当該製品 Celase 835/CRS (Lot# [REDACTED]) 有効期限 : [REDACTED] / [REDACTED] が納品され、[REDACTED] が受領した記録が保持されている。当該製品は有効期限である [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日以降の [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に使用され、その経緯については、[REDACTED] から医療機器信頼性保証課に対し、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に説明が実施されているが、製品の表示等に問題はなく医療機関に受領されているため、当該医療機関によって誤って使用されたものと考えられる。当該患者については術日において尿道カテーテル挿入時に軽度な膀胱頸部損傷を受傷した以外、有害事象はなかったと記録されている。

表 8.1.2-7 中止・脱落症例の内容

被験者識別コード	中止日	中止理由
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表 8.1.2-8 治験実施計画書からの主な逸脱

被験者識別コード	区分	逸脱内容

8.1.2.6 有効性評価

8.1.2.6.1 主要評価項目の結果

FASにおける投与52週後の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合を表8.1.2-9に示す。

投与52週後の尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、■% [95%CI: ■～■%] (■/■例)であり、閾値レスポンダーゲートの10%を上回っていた。

表 8.1.2-9 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)	
	n (%)	■ (■%)
投与52週後/最終評価時	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。

8.1.2.6.2 副次有効性評価項目の結果

1) 各時点の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合

FASにおける各時点の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポンダー）の割合を表8.1.2-10に示す。

尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、投与2週後■%、4週後■%、12週後■%、26週後■%、38週後■%、52週後■%であった。

表 8.1.2-10 各時点における尿失禁量の減少率が50%以上であった患者の割合 (FAS)

時点	症例数
投与2週後 (N=43)	n (%) 95%CI
投与4週後 (N=43)	n (%) 95%CI
投与12週後 (N=43)	n (%) 95%CI
投与26週後 (N=42)	n (%) 95%CI
投与38週後 (N=42)	n (%) 95%CI
投与52週後 (N=42)	n (%) 95%CI

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

治験総括報告書 1.0.0 版の固定後、表 8.1.2-10 の引用元となった解析報告書第 1.0 版の Table 14.2.2.1において、各時点のレスポンダーの割合で用いる分母と 95%信頼区間で用いる症例数が整合していないことが判明した。そのため各時点で測定されている症例数を各時点のレスポンダーの割合で用いる分母として用いるようにプログラム修正を行い、再解析を実施した。

2) 各時点の尿失禁量

平均尿失禁量(減少率)は、ベースライン [REDACTED] g、投与 2 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、4 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、12 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、26 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、38 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、52 週後 [REDACTED] g ([REDACTED]%)、最終評価時 [REDACTED] g ([REDACTED]%) と推移した。

3) 各時点の尿失禁回数の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合

FAS における各時点の尿失禁回数の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合を表 8.1.2-11 に示す。

尿失禁回数におけるレスポンダーの割合は、投与 2 週後 [REDACTED] %、4 週後 [REDACTED] %、12 週後 [REDACTED] %、26 週後 [REDACTED] %、38 週後 [REDACTED] %、52 週後 [REDACTED] %、最終評価時 [REDACTED] % であった。

表 8.1.2-11 各時点における尿失禁回数の減少率が50%以上であった患者の割合 (FAS)

時点	全症例 (N=43)	
	n (%)	95%CI
投与2週後		
投与4週後		
投与12週後		
投与26週後		
投与38週後		
投与52週後		
最終評価時		

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

治験総括報告書 1.0.0 版の固定後、表 8.1.2-11 の引用元となった解析報告書第 1.0 版の Table 14.2.2.3において、各時点のレスポンダーの割合で用いる分母と 95%信頼区間で用いる症例数が整合していないことが判明した。そのため各時点で測定されている症例数を各時点のレスポンダーの割合で用いる分母として用いるようにプログラム修正を行い、再解析を実施した。

4) 各時点の尿失禁回数

平均尿失禁回数（減少率）は、ベースライン ■ 回、投与 2 週後 ■ 回 (■%)、4 週後 ■ 回 (■%)、12 週後 ■ 回 (■%)、26 週後 ■ 回 (■%)、38 週後 ■ 回 (■%)、52 週後 ■ 回 (■%)、最終評価時 ■ 回 (■%) であった。

5) 各時点の使用尿パッド枚数

平均尿パッド枚数（減少率）は、ベースライン ■ 枚、投与 2 週後 ■ 枚 (■%)、4 週後 ■ 枚 (■%)、12 週後 ■ 枚 (■%)、26 週後 ■ 枚 (■%)、38 週後 ■ 枚 (■%)、52 週後 ■ 枚 (■%)、最終評価時 ■ 枚 (■%) であった。

平均尿パッド枚数はベースライン ■ 枚 (約 ■ 枚) から、52 週後 ■ 枚 (約 ■ 枚) へと減少傾向がみられた。パッドの使用枚数が極端に減れば社会生活にメリットがあると強く言えるが、本試験においては、尿パッドの交換時期についての統一した基準や排尿日誌への記載欄もなく、パッドの交換は患者の判断に委ねられており、そのため 1 回の尿失禁量の多寡によりパッドを交

換するか否かの判断に個人差があった可能性が強く示唆された。したがって表 8.1.2-12 に示すように、尿失禁量とパッド枚数には明らかな相関性が認められなかった。

一方で、KHQ スコアにおいては、生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限の改善が認められており、パッドの使用枚数への影響が少ない場合においても、本品による治療は患者 QOL を向上させており、社会生活において臨床的意義があると考えられる。

表 8.1.2-12 各時点における尿失禁量と使用尿パッド枚数の比較

時点	尿失禁量 (g)	使用尿パッド枚数 (枚)
ベースライン		
投与 2 週後		
投与 4 週後		
投与 12 週後		
投与 26 週後		
投与 38 週後		
投与 52 週後		
最終評価時		

6) 各時点の QOL スコア

①ICIQ-SF

ICIQ-SF の質問項目ごとの結果を下表に示す。

表 8.1.2-13 レスポンダー及びノンレスポンダーの ICIQ-SF スコア

ドメイン	全体 ^{a)} N=43	
Q1: どのくらいの頻度で尿が漏れますか？ 0: なし、1: おおよそ 1 週間に 1 回あるいはそれ以下、2: 1 週間に 2~3 回、 3: おおよそ 1 日に 1 回、4: 1 日に数回、5: 常に		
ベースライン		
投与 26 週後		
投与 52 週後		
最終評価時		
Q2: あなたはどれくらいの量の尿漏れがあると思いますか？ (あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿漏れがありますか？) 0: なし、2: 少量、4: 中等量、6: 多量		
ベースライン		
投与 26 週後		
投与 52 週後		
最終評価時		
Q3: 全体として、あなたの毎日の生活は尿漏れのためにどれくらいそこなわれていますか？ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 まったくない 非常に	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 まったくない 非常に	

ドメイン	全体 ^{a)} N=43	
ベースライン		
投与 26 週後		
投与 52 週後		
最終評価時		
合計		
ベースライン		
投与 26 週後		
投与 52 週後		
最終評価時		

平均値±標準偏差

a) 投与 26 週後及び投与 52 週後：全体 ■ ノンレスポンダー ■

Q4: どんな時に尿が漏れますか？

- なし： 尿漏れはない
- トイレにたどりつく前に漏れる
- 咳やくしゃみをした時に漏れる
- 眠っている間に漏れる
- 体を動かしている時や運動している時に漏れる
- 排尿を終えて服を着た時に漏れる
- 理由がわからず漏れる
- 常に漏れている

Q1~3までの点数を合計して0~21点で評価する。点数が高いほど重症となる。

ICIQ-SF 合計（減少率）は、ベースライン ■ に対して、投与 26 週後 ■ (%), 投与 52 週後 ■ (%), 最終評価時 ■ (%) であり、減少（改善）が認められた。

レスポンダー及びノンレスポンダーについて、投与後 26 週、52 週及び最終評価時の ICIQ-SF を比較した結果、表 8.1.2-14 のとおり、全体、レスポンダー及びノンレスポンダーとも最終評価時の ICIQ-SF はベースラインと比較して減少傾向がみられたが、レスポンダーはノンレスポンダーと比較して、その減少は大きく、尿失禁症状が改善しているものと考えられた。

②KHQ

表 8.1.2-14 には各ドメインに対する全体（レスポンダーとノンレスポンダー）、レスポンダーとノンレスポンダーの KHQ スコアの結果を示す。それぞれのスコアについては基本的に悪化した場合は数値が高く、改善される場合は数値が減少することからベースラインのスコアから最終評価時のスコアを引き、各ドメインからの変化として表 8.1.2-15 に示した。

KHQにおいては、排尿に特化した全般的な生活への影響として Q2 が設定されており、その詳細については Q3 から Q8 にかけて設問されている。また Q1 については排尿以外も含む全般的な健康感についての設問となっている。

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、重症度評価は、いずれもベースラインに対して各時点で減少（改善）が認められた（表 8.1.2-14）。また、レスポンダー及びノンレスポンダーにおけるベースライン及び投与後 52 週の各ドメインは、図 8.1.2-3 のとおり、レスポンダー及びノンレスポンダーとも改善が認められた。また、レスポンダーはノンレスポンダーと比較して改善傾向が認められた。

一方、全般的健康感については、表 8.1.2-14 並びに図 8.1.2-3 に示すようにレスポンダーとノンレスポンダーについてベースラインに対してそれぞれ、投与 26 週後（■、■）、投与 52 週後（■、■）、最終評価時（■、■）にスコアが増加（悪化）した。

この原因を考察するために、スコアが増加した各症例について確認した（表 8.1.2-16）。その結果、レスポンダーのうち全般的健康感について数値が悪化した 5 症例を調べたが、排尿に関する生活への影響に対する質問である Q2 においてスコアの平均改善量は 20 であり、どの症例においても排尿に関する生活への影響は悪化しておらず改善していた。

一方、ノンレスポンダーのうち全般的健康感が悪化した 12 症例についても調べたところ、最終評価時の最大スコアが 75 を示し「悪い」と悪化した症例が ■ の 1 例で認められた。しかしながら、そのすべてにおいても排尿に関する生活への影響（Q2 スコア）は改善が 33.3、0、0 と悪化する症例は認められなかった。また、それ以外の 9 症例についても ■ の 1 例（■）を除き、悪化する例は認められなかった。

以上の考察から、全般的健康感がレスポンダー並びにノンレスポンダーで悪化する例がそれぞれ 5 例、12 例認められた。しかしながら、直接的な排尿に関する生活への影響に関する Q2 の質問において、それぞれ平均 20 と 13.3 のスコアの改善が認められることから、全般的健康感が悪化した症例については必ずしも当該治験の主要な目的である排尿に関する生活への影響という点について悪化したわけではなく、設問の設定上質問時の排尿以外を含めた全般的健康感が影響したものであると考える。そのため最終評価時のスコアはレスポンダー、ノンレスポンダーでベースラインより悪化した例においても、平均 50 と 55 となり「とても良い」と「良くも悪くもない」の近傍にあると考えられる。

また、個人的な人間関係スコアについても、ノンレスポンダーにおいてベースラインよりも最終評価時のスコアが悪化していた。そのため当該悪化した 5 症例について表 8.1.2-17 に解析した結果を示す。悪化した 5 例においても Q2 の改善量（スコア）は全て 33.3 であり、どの症例においても排尿による生活への影響は改善が認められた。したがって、Q5a、Q5b の個人的な人間関係スコアがノンレスポンダーでベースラインよりも悪化した原因は、排尿による全体の生活への影響は改善されてはいるが、夫婦生活や性生活などに対しては必ずしも改善には至らなかつたことが推察された。

表 8.1.2-14 レスポンダー及びノンレスポンダーの KHQ スコア

ドメイン	
全般的健康感	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
生活への影響	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
仕事・家事の制限	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
身体的活動の制限	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
社会的活動の制限	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
個人的な人間関係	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
心の問題	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
睡眠・活力	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
重症度評価	

ドメイン	
ベースライン	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	

平均値土標準偏差

a) 投与 26 週後及び投与 52 週後：全体 n=■, ノンレスポンダー n=■

表 8.1.2-15 レスポンダー及びノンレスポンダーの KHQ スコアの減少率* (%)

ドメイン	
全般的健康感	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
生活への影響	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
仕事・家事の制限	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
身体的活動の制限	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
社会的活動の制限	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
個人的な人間関係	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
心の問題	
投与 26 週後	

投与 52 週後	
最終評価時	
睡眠・活力	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	
重症度評価	
投与 26 週後	
投与 52 週後	
最終評価時	

*減少率(%) : ((ベースラインのスコア-投与 26 及び 52 週後のスコア) /ベースラインのスコア) × 100 (%)

KHQ 質問票

- Q1:あなたの今の全般的な健康状態はいかがですか？ (1:とても良い, 2:良い, 3:良くも悪くもない, 4:悪い, 5:とても悪い, 99:未回答)
- Q2:排尿の問題のために、生活にどのくらい影響がありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3: ある(中くらい), 4:とてもある, 99:未回答)
- Q3a:排尿の問題のために、家庭の仕事(掃除、買物、電球の交換のようなちょっとした修繕など)をするのに影響がありますか？ (1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q3b:排尿の問題のために、仕事や自宅外での日常的な活動に影響がありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3: 中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q4a:排尿の問題のために、散歩・走る・スポーツ・体操などのからだを動かしてすることに影響がありますか？ (1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q4b:排尿の問題のために、バス、車、電車、飛行機などを利用するのに影響がありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q4c:排尿の問題のために、世間的なつき合いに影響がありますか？ (1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q4d:排尿の問題のために、友人に会ったり、訪ねたりするのに影響がありますか？ (1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q5a:排尿の問題のために、伴侶・パートナーとの関係に影響がありますか？ (0:伴侶・パートナーがいないため、答えられない, 1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q5b:排尿の問題のために、性生活に影響がありますか？ (0:性生活がないため、答えられない, 1:全くない, 2: 少しある, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q5c:排尿の問題のために、家族との生活に影響がありますか？ (0:家族がいないため、答えられない, 1:全くない, 2:少し, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q6a:排尿の問題のために、気分が落ち込むことがありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q6b:排尿の問題のために、不安を感じたり、神経質になることがありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q6c:排尿の問題のために、情けなくなることがありますか？ (1:全くない, 2:少しある, 3:中くらい, 4:とても, 99:未回答)
- Q7a:排尿の問題のために、睡眠に影響がありますか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)
- Q7b:排尿の問題のために、疲れを感じることがありますか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)
- Q8a:尿パッドを使いますか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)
- Q8b:水分をどのくらいとるか注意しますか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)
- Q8c:下着がぬれたので取り替えなければならないですか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)
- Q8d:臭いがしたらどうしようかと心配ですか？ (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)

答)

Q8e:排尿の問題のために、恥ずかしい思いをしますか？（1:全くない、2:時々ある、3:よくある、4:いつもある、99:未回答）

各ドメインスコアの算出

- ・全般的健康感スコア = $(Q1 \text{ のスコア}-1) / 4 \times 100$
- ・生活への影響スコア = $(Q2 \text{ のスコア}-1) / 3 \times 100$
- ・仕事・家事の制限スコア = $(Q3a+3b \text{ のスコア}-2) / 6 \times 100$
- ・身体的活動の制限スコア = $(Q4a+4b \text{ のスコア}-2) / 6 \times 100$
- ・社会的活動の制限スコア = $(Q4c+4d+5c \text{ のスコア}-3) / 9 \times 100^*$

* $5c$ のスコアが ≥ 1 の場合

もし $Q5c$ のスコアが 0 の場合は $(Q4c+4d+5c \text{ のスコア}-2) / 6 \times 100$

- ・個人的な人間関係スコア = $(Q5a+5b-2) / 6 \times 100^{**}$

** $Q5a+5b \geq 2$ の場合

もし $Q5a+5b=1$ の場合は $(Q5a+5b \text{ のスコア}-1) / 3 \times 100$

もし $Q5a+5b=0$ の場合は欠損値（不適用）としてあつかう

- ・心の問題スコア = $(Q6a+6b+6c \text{ のスコア}-3) / 9 \times 100$

- ・睡眠・活力スコア = $(Q7a+7b \text{ のスコア}-2) / 6 \times 100$

- ・重症度評価スコア = $(Q8a+8b+8c+8d+8e \text{ のスコア}-5) / 15 \times 100$

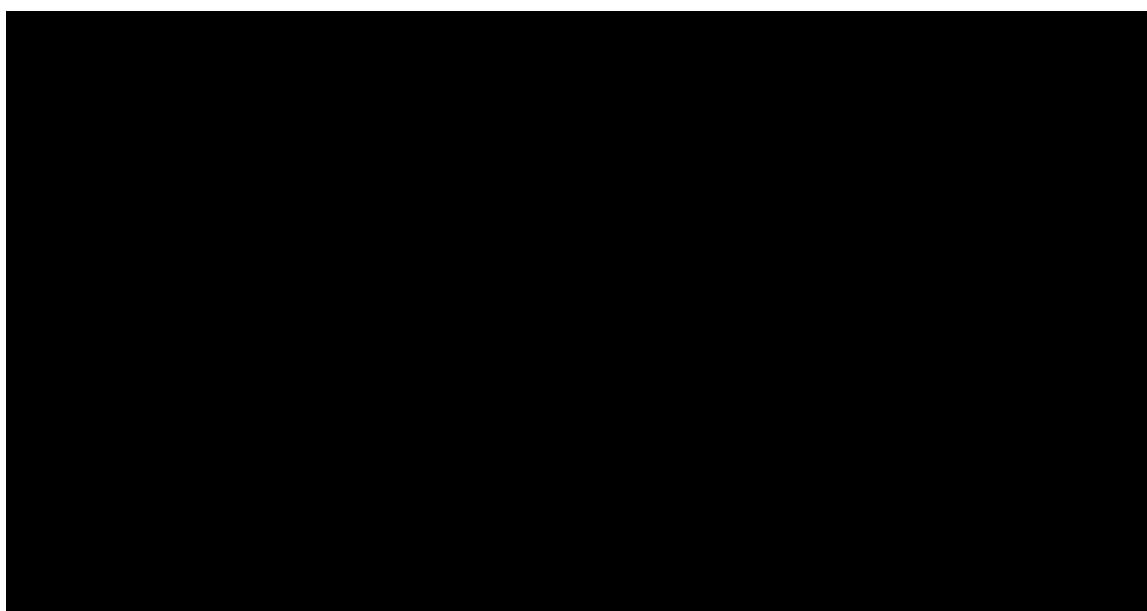


図 8.1.2-3 レスポンダー及びノンレスポンダーのKHQ

表8.1.2-16 全般的健康感が悪化した症例に関するレスポンダー及びノンレスポンダーの KHQ スコア

（レスポンダー）

ベースライン	26週目	52週目	最終評価時	Q2改善量 ¹
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*1: (最終評価時スコア-ベースラインスコア)

(ノンレスポンダー)

ベースライン	26週目	52週目	最終評価時	Q2改善量*2
[REDACTED]				

*2: (最終評価時スコア—ベースラインスコア)

表 8.1.2-17 ノンレスポンダーで個人的人間関係スコアが悪化した症例に関する KHQ スコア

ベースライン	36週目	52週目	最終評価時	Q2改善量*3
[REDACTED]				

*3: (最終評価時スコア—ベースラインスコア)

表 8.1.2-18 重症度評価における各質問スコア

	評価時	Q8a	Q8b	Q8c	Q8d	Q8e	重症度評価
全体	ベースライン	4.0±0.2	2.4±1.0	1.8±0.6	2.4±0.9	1.8±0.8	48.83±14.88
	投与後 26 週	4.0±0.2	2.2±0.9	1.7±0.6	2.2±0.9	1.8±0.8	45.87±14.29
	投与後 52 週	4.0±0.2	2.1±0.9	1.6±0.7	2.4±0.9	1.8±0.9	45.56±16.12
	最終評価時	4.0±0.2	2.1±0.9	1.6±0.7	2.3±0.9	1.8±0.9	45.89±16.08
レスポンダー	ベースライン	4.0±0.0	2.3±1.0	1.7±0.5	2.2±0.9	1.8±0.9	46.25±15.48
	投与後 26 週	3.9±0.3	1.8±0.8	1.8±0.6	1.9±0.8	1.6±0.5	39.99±10.61
	投与後 52 週	4.0±0.0	1.8±1.0	1.5±0.5	2.0±0.9	1.8±0.9	40.84±14.16
	最終評価時	4.0±0.0	1.8±1.0	1.5±0.5	2.0±0.9	1.8±0.9	40.84±14.16
ノンレスポンダー	ベースライン	3.9±0.3	2.4±1.0	1.8±0.7	2.6±0.9	1.8±0.8	50.37±14.60
	投与後 26 週	4.0±0.2	2.4±0.8	1.7±0.6	2.4±0.9	2.0±0.9	49.49±15.22
	投与後 52 週	4.0±0.2	2.3±0.8	1.7±0.8	2.6±0.9	1.8±0.9	48.46±16.83
	最終評価時	4.0±0.2	2.3±0.9	1.7±0.8	2.6±0.8	1.8±0.8	48.89±16.65

Q8a: 尿パッドを使いますか? (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)

Q8b: 水分をどのくらいとるか注意しますか? (1:全くない, 2:時々ある, 3:よくある, 4:いつもある, 99:未回答)

Q8c:下着がぬれたので取り替えなければならないですか？(1:全くない，2:時々ある，3:よくある，4:いつもある，99:未回答)

Q8d:臭いがしたらどうしようかと心配ですか？(1:全くない，2:時々ある，3:よくある，4:いつもある，99:未回答)

Q8e:排尿の問題のために、恥ずかしい思いをしますか？(1:全くない，2:時々ある，3:よくある，4:いつもある，99:未回答)

重症度評価スコア = (Q8a + 8b + 8c + 8d + 8e のスコア - 5) / 15 × 100

KHQ の重症度評価は、「尿パッドの使用」、「水分摂取」、「下着の取り替え」、「臭い」、「恥ずかしさ」に関する質問 5 項目により構成されている。表 8.1.2-18 のとおり、投与後においても、尿パッドの使用 (Q8a) はスコア 4 と、ほとんどの患者で「いつも使用」されており、重症度評価の減少が低かった要因であると考えられた。一方で、下着の取り替え (Q8c) については、スコアの改善傾向が全体、レスポンダー及びノンレスポンダーでみられており、下着の取り替えが「全くない」と回答した症例は、全体でベースラインが ■/■ 例であったのに対して最終評価時では ■/■ 例と増加しており、尿失禁量の減少に伴い下着に対する不安が減少し、KHQ スコアでみられるとおり、活動制限が軽減され、患者 QOL の向上に貢献することが示唆されることから、本品による治療は臨床的意義があるものと考えられた。

7) 各時点の治療満足度

治療満足度の結果を表 8.1.2-19 に示す。治療満足度は、ベースラインに対して投与 26 週後、投与 52 週後、最終評価時に増加した。

表 8.1.2-19 治療満足度

登録番号	治療満足度				尿失禁量の減少率*(%)
	ベースライン	投与 26 週後	投与 52 週後	最終評価時	
レスポンダー					
平均値					

ノンレスポンダー

平均値

全体

平均値

() 内は標準偏差

*減少率=((ベースライン時の値-投与52週後の値)/ベースライン時の値)×100%

治療満足度の指標には 10cm の Visual Analog Scale (VAS) を用いて、各時点における治療満足度の計測値を測定し、さらにベースラインから各時点の治療満足度改善率を算出している。

VAS は痛みの評価指標として用いられるのが一般的だが、治療満足度の表現や程度は様々であり、VAS により治療満足度の変化を連続的数値で定量評価する方法は妥当と考えられる。

治療満足度のスコアはベースラインに対して経時的に増加がみられており、特にレスポンダーにおいてはベースライン 50.9 ± 35.4 から最終評価時 68.9 ± 22.2 と大きく増加した。このことから、客観的評価項目には表れない、本品による治療に対する患者の高い治療満足度が示され、QOL 向上の観点からも臨床的意義があるものと考えられた。

8) 各時点の MUCP、FPL 及び ALPP

平均 MUCP (改善率) は、ベースライン ■ cmH₂O、投与 2 週後 ■ cmH₂O (■ %)、4 週

後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %) と推移した。

平均 FPL (改善率) は、ベースライン [REDACTED] mm、投与 2 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、4 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] mm ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] mm ([REDACTED] %) と推移した。

平均 ALPP (改善率) は、ベースライン [REDACTED] cmH₂O、投与 2 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、4 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、12 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、26 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、52 週後 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %)、最終評価時 [REDACTED] cmH₂O ([REDACTED] %) と推移した。

上記のとおり、MUCP は、投与 2 週後に最も低く、その後改善する傾向がみられた。その理由として、ADRCs と脂肪を混合して尿道括約筋部の尿道粘膜下に注入し膨隆させるものの、注入した脂肪には脂肪吸引時に用いた生理食塩水などの水分が多く含まれているため、注入後に液体成分が吸収され、膨隆部体積が減少して小さくなり、その後、再生に関わる機構が作用して徐々に改善すると考えられた。

前立腺全摘患者における尿禁制患者の尿流動態については、Hammerer P らにより前立腺全摘出 6 カ月後の尿禁制患者及び尿失禁患者における尿流動態が検討されている¹⁾。対象は 82 例で禁制率は術後 1 カ月が 33.4%、術後 3 カ月が 69.4%、術後 6 カ月が 84.7%、術後 12 カ月が 90.9% であった。最大尿道閉鎖圧 (MUCP) 及び機能的尿道長 (FUL: Functional urethral length の略で FPL と同義) は、表 8.1.2-20 のとおり、手術前が 89.6±25.6 cmH₂O 及び 61±14 mm であったのに対して術後 6~8 週では 65.2±18.6 cmH₂O 及び 25.9±8.6 mm と低下している。術後 6 カ月における尿禁制群と尿失禁群との比較では、尿禁制群の MUCP 及び FUL は 68.1±18.8 及び 27.6±8.5 mm と尿失禁群と比較して有意に高値を示しているが、術後 6~8 週の MUCP 及び FUL と比較して大きな変動はみられていない。一方、尿失禁群では、術後 6~8 週の MUCP 及び FUL と比較しても低下傾向がみられている。

表 8.1.2-20 前立腺全摘後の尿禁制及び尿失禁患者における MUCP 及び FUL の変化

項目	手術前 (n=82)	術後 6~8 週 (n=82)	術後 6 カ月	
			尿禁制群(n=68)	尿失禁群(n=14)
MUCP (cmH ₂ O)	89.6±25.6	65.2±18.6	68.1±18.8	53.1±13.6
FUL (mm)	61±14	25.9±8.6	27.6±8.5	20.5±5.7

恥骨後式前立腺全摘除術時に恥骨前立腺鞘帯前方付着温存つり上げ法を行い、術後の尿禁制の割合、尿流動態を検討した Noguchi M らの報告²⁾では、表 8.1.2-21 のとおり、つりあげ法を実施した患者は実施しなかった患者と比較して尿禁制の割合は、有意に高値を示している。MUCP は両群とも経時的な上昇がみられており、両群間で有意差はみられていない。FUL ではつりあげ法ありはつりあげ法なしと比較して高値であったが、両群間で差はなく、経時的な上昇は両群ともみられていない。腹圧下漏出時圧測定 (ALPP) では、つりあげ法ありにおいて、尿禁制の割合増加に伴い経時的な上昇がみられ、つりあげ法なしと比較して有意な増加がみられている。一方、つ

りあげ法なしでは、尿禁制の割合は経時的な増加を示しているが、ALPP に変化は認められていない。

表 8.1.2-21 恥骨前立腺鞘帯前方付着温存つり上げ法における尿禁制の割合及び尿流動態

術式	項目	手術前	術後 1 週	術後 1 カ月	術後 3 カ月
つりあげ法 あり (n=33)	尿禁制の割合	—	67%	82%	91%
	MUCP (cmH ₂ O)	68.2 ± 10.8	34.1 ± 12.1	51.5 ± 18.4	62.2 ± 15.7
	FUL (mm)	34.5 ± 7.2	8.8 ± 3.1	8.3 ± 2.8	8.3 ± 2.8
	ALPP (cmH ₂ O)	86.6 ± 12.2	60.7 ± 13.7	70.9 ± 17.2	74.1 ± 20.1
つりあげ法 なし (n=12)	尿禁制の割合	—	0%	25%	50%
	MUCP (cmH ₂ O)	71.8 ± 13.4	28.3 ± 8.9	38.3 ± 10	54.5 ± 14.8
	FUL (mm)	31.9 ± 8.1	6.8 ± 1.9	7 ± 1.5	7 ± 1.5
	ALPP (cmH ₂ O)	82.3 ± 15.1	48.3 ± 9.8	56.3 ± 10	48.8 ± 8.4

以上の報告から、前立腺全摘出後の尿失禁の改善に伴い MUCP、FUL 及び ALPP の経時的な改善が認められているが、MUCP、FUL 及び ALPP の各数値と尿禁制との間に明らかな関係はみられていない。

ADRESU 試験における MUCP、FPL 及び ALPP の結果を以下に示す。MUCP は経時的な改善がみられ、レスポンダーはノンレスポンダーと比較して高い改善がみられている。また、ノンレスポンダーにおいても MUCP の低下はみられていない。FPL については、レスポンダー及びノンレスポンダーとも観察期間中大きな変化はみられなかったが、ベースラインより低値になる時点は認められなかった。一方、ALPP はレスポンダー及びノンレスポンダーともベースラインからの改善がみられ、ノンレスポンダーと比較してレスポンダーでは、高い改善が認められている。

したがって、本品の治療により MUCP 及び ALPP の経時的な改善がみられていることから、尿道閉鎖圧及び腹圧下での尿漏出時圧が改善され、尿失禁の改善に有効であると考えられた。また、レスポンダーの MUCP 及び ALPP は、ノンレスポンダーと比較して高い改善を示しており、このことが尿失禁量の軽減に関連している可能性が考えられた。

表 8.1.2-22 MUCP (cmH₂O)

評価時	全体	レスポンダー	ノンレスポンダー
ベースライン			
投与 2 週後			
投与 4 週後			
投与 12 週後			
投与 26 週後			
投与 52 週後			

() 内症例数

表 8.1.2-23 FPL (mm)

評価時	全体	レスポンダー	ノンレスポンダー
ベースライン			
投与 2 週後			
投与 4 週後			
投与 12 週後			
投与 26 週後			
投与 52 週後			

() 内症例数

表 8.1.2-24 ALPP (cmH₂O)

評価時	全体	レスポンダー	ノンレスポンダー
ベースライン			
投与 2 週後			
投与 4 週後			
投与 12 週後			
投与 26 週後			
投与 52 週後			

() 内症例数

【引用文献】

- 1) Hammerer P, et al. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. J Urol 157: 233-236, 1997.
- 2) Noguchi M, et al. Urodynamic evaluation of a suspension technique for rapid recovery of continence after radical retropubic prostatectomy. Int J Urol 13: 373-378, 2006.

9) 各時点の関心領域における矢状断面積あたりの血流割合

血流割合の中央値（改善率）は、ベースライン [] %、投与 12 週後 [] % ([] %)、26 週後 [] % ([] %)、52 週後 [] % ([] %)、最終評価時 [] % ([] %) と推移した。

10) 各時点の脂肪組織の体積

脂肪組織の平均体積は、ベースライン 0 cm³に対して投与 2 週後 [] cm³、26 週後 [] cm³、52 週後 [] cm³、最終評価時 [] cm³ と推移した。

セルーション遠心分離器により生成される ADRCs は 1 回当たり [] mL であり、本治療では ADRCs 及び ADRCs と脂肪組織を混和したものとして全量が患者に投与されている。関心領域における血流割合や脂肪組織の体積の推移では増加が認められ、投与後 52 週まで維持されることが確認されており、ADRCs の投与量は妥当であると考えられた。

8.1.2.6.3 有効性の結論

1) 投与 52 週後の尿失禁量の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合

投与 52 週後の尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、■% [95%CI : ■%] (■/■例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダー割合の 10%を上回っていることから、本治療法の有効性が確認された。

2) 各時点の尿失禁量の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合

尿失禁量におけるレスポンダーの割合は、投与 2 週後 ■%、4 週後 ■%、12 週後 ■%、26 週後 ■%、38 週後 ■%、52 週後 ■%であった。

3) 各時点の尿失禁量

平均尿失禁量（減少率）は、ベースライン ■g、投与 2 週後 ■g (■%)、4 週後 ■g (■%)、12 週後 ■g (■%)、26 週後 ■g (■%)、38 週後 ■g (■%)、52 週後 ■g (■%)、最終評価時 ■ (■%) と推移した。

4) 各時点の尿失禁回数の減少率が 50%以上であった患者（レスポンダー）の割合

尿失禁回数におけるレスポンダーの割合は、投与 2 週後 ■%、4 週後 ■%、12 週後 ■%、26 週後 ■%、38 週後 ■%、52 週後 ■%、最終評価時 ■%であった。

5) 各時点の尿失禁回数

平均尿失禁回数（減少率）は、ベースライン ■回、投与 2 週後 ■回 (■%)、4 週後 ■回 (■%)、12 週後 ■回 (■%)、26 週後 ■回 (■%)、38 週後 ■回 (■%)、52 週後 ■回 (■%)、最終評価時 ■回 (■%) であった。

6) 各時点の使用尿パッド枚数

平均尿パッド枚数（減少率）は、ベースライン ■ 枚、投与 2 週後 ■ 枚 (■%)、4 週後 ■ 枚 (■%)、12 週後 ■ 枚 (■%)、26 週後 ■ 枚 (■%)、38 週後 ■ 枚 (■%)、52 週後 ■ 枚 (■%)、最終評価時 ■ 枚 (■%) であった。

7) 各時点の QOL スコア

① ICIQ-SF

ICIQ-SF 合計（減少率）は、ベースライン ■ に対して、投与 26 週後 ■ (■%)、投与 52 週後 ■ (■%)、最終評価時 ■ (■%) であり、減少（改善）が認められた。

② KHQ

全般的健康感は、ベースラインに対して、投与 26 週後、投与 52 週後、最終評価時に増加

(悪化) した。

一方、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、重症度評価は、いずれもベースラインに対して各時点で減少（改善）が認められた。

8) 各時点の治療満足度

治療満足度は、ベースラインに対して投与 26 週後、投与 52 週後、最終評価時に増加した。

9) 各時点の MUCP、FPL、ALPP

平均 MUCP（改善率）は、ベースライン █ cmH₂O、投与 2 週後 █ cmH₂O (█%)、4 週後 █ cmH₂O (█%)、12 週後 █ cmH₂O (█%)、26 週後 █ cmH₂O (█%)、52 週後 █ cmH₂O (█%)、最終評価時 █ cmH₂O (█%) と推移した。

平均 FPL（改善率）は、ベースライン █ mm、投与 2 週後 █ mm (█%)、4 週後 █ mm (█%)、12 週後 █ mm (█%)、26 週後 █ mm (█%)、52 週後 █ mm (█%)、最終評価時 █ mm (█%) と推移した。

平均 ALPP（改善率）は、ベースライン █ cmH₂O、投与 2 週後 █ cmH₂O (█%)、4 週後 █ cmH₂O (█%)、12 週後 █ cmH₂O (█%)、26 週後 █ cmH₂O (█%)、52 週後 █ cmH₂O (█%)、最終評価時 █ cmH₂O (█%) と推移した。

10) 各時点の関心領域における矢状断面積あたりの血流割合

血流割合の中央値（改善率）は、ベースライン █%、投与 12 週後 █% (█%)、26 週後 █% (█%)、52 週後 █% (█%)、最終評価時 █% (█%) と推移した。

11) 各時点の脂肪組織の体積

脂肪組織の平均体積は、ベースライン 0 cm³から投与 2 週後 █ cm³、26 週後 █ cm³、52 週後 █ cm³、最終評価時 █ cm³ と推移した。

8.1.2.7 安全性評価

8.1.2.7.1 治験機器が使用された症例数

本臨床試験に本登録され、皮下脂肪組織の採取が実施された 45 例を安全性の解析対象集団とした（ただし、皮下脂肪組織採取前の尿道カテーテル挿入時に重篤な有害事象が発現した患者も安全性解析対象集団に含めることとした）。皮下脂肪組織採取後、治験機器を用いて ADRCs を分離濃縮した。

8.1.2.7.2 有害事象

安全性解析対象集団における有害事象の発現率を表 8.1.2-25 に、不具合の発現率を表 8.1.2-26 に示す。

臨床試験期間中、45例314件（100.0%）の有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。また、膀胱損傷の有害事象により中止に至った事例が1例認められた。重篤な有害事象は6例に7件（13.3%）発現した。また、2例2件（4.4%）の不具合が発現した。重篤な不具合は認められなかった。

表 8.1.2-25 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

全症例 (N=45)	
有害事象の発現例数	45
有害事象の発現率 [95% CI] (%)	100.0 [92.1, 100.0]
有害事象の発現件数	314
死亡の発現例数	0
死亡の発現率 [95% CI] (%)	0.0 [0.0, 7.9]
重篤な有害事象の発現例数	6
重篤な有害事象の発現率 [95% CI] (%)	13.3 [5.1, 26.8]
重篤な有害事象の発現件数	7
中止に至った有害事象の発現例数*	0
中止に至った有害事象の発現率 [95% CI] (%)	0.0 [0.0, 7.9]
中止に至った有害事象の発現件数	0

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

* 勝胱損傷の有害事象により中止に至った事例が 1 例認められたが、中止の理由として、「有害事象により治験の継続が困難」ではなく、「その他」として集計されたため、解析の段階で「中止に至った有害事象」の発現例数は 0 となってしまった。

表 8.1.2-26 不具合の発現率（安全性解析対象集団）

全症例 (N=45)	
不具合の発現例数	2
不具合の発現率 [95% CI] (%)	4.4 [0.5, 15.1]
不具合の発現件数	2
重篤な不具合の発現例数	0
重篤な不具合の発現率 [95% CI] (%)	0.0 [0.0, 7.9]
重篤な不具合の発現件数	0

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

8.1.2.7.3 重症度別、ADRCs 及び手技との因果関係別の有害事象

安全性解析対象集団における有害事象の集計を表 8.1.2-27、重症度別の有害事象の集計を表 8.1.2-28 に示す。また、「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」もしくは「ADRCs」との因果関係別の有害事象の集計を表 8.1.2-29 に、手技との因果関係別の有害事象の集計を表 8.1.2-30 に示す。

有害事象は MedDRA/J ver. 18.0 を用いてコード化した。5 例以上の患者に発現した有害事象は、尿中血陽性 35 例 35 件、C-反応性蛋白增加 28 例 28 件、皮下出血 23 例 23 件、創合併症 18 例 18 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ增加 13 例 15 件、鼻咽頭炎 11 例 16 件、皮下血腫 10 例 10 件、血中フィブリノゲン增加及び疼痛各 9 例 9 件、フィブリン D ダイマー增加 7 例 7 件、便秘 6 例 7 件、背部痛 6 例 5 件、紫斑、恶心、膀胱痙攣各 5 例 5 件であった。

表 8.1.2-27 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	件数、例数（例数%）
- 基本語	全症例（N=45）
全体	314,45 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	3,3 (6.7%)
- 貧血	2,2 (4.4%)
- 腎性貧血	1,1 (2.2%)
心臓障害	3,3 (6.7%)
- 徐脈	1,1 (2.2%)
- 動悸	1,1 (2.2%)
- 頻脈	1,1 (2.2%)
眼障害	1,1 (2.2%)
- アレルギー性結膜炎	1,1 (2.2%)
胃腸障害	19, 16 (35.6%)
- 下腹部痛	1, 1 (2.2%)
- 便秘	7, 6 (13.3%)
- 下痢	1, 1 (2.2%)
- 排便回数増加	1, 1 (2.2%)
- 岸径ヘルニア	2, 2 (4.4%)
- 悪心	5, 5 (11.1%)
- 嘔吐	1, 1 (2.2%)
- 大腸ポリープ	1, 1 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19, 18 (40.0%)
- 異常感	1, 1 (2.2%)
- 疼痛	9, 9 (20.0%)
- 発熱	2, 2 (4.4%)
- 腫脹	3, 3 (6.7%)
- 硬結	3, 3 (6.7%)
- 医療機器閉塞	1, 1 (2.2%)
免疫系障害	1, 1 (2.2%)
- 造影剤アレルギー	1, 1 (2.2%)
感染症および寄生虫症	22, 15 (33.3%)
- 気管支炎	1, 1 (2.2%)

1/4

表 8.1.2-27 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	件数、例数（例数%）
- 基本語	全症例 (N=45)
- 結膜炎	1, 1 (2.2%)
- 齒肉炎	1, 1 (2.2%)
- 鼻咽頭炎	16, 11 (24.4%)
- 齒周炎	1, 1 (2.2%)
- 咽頭炎	1, 1 (2.2%)
- 肺炎	1, 1 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	32, 25 (55.6%)
- 足関節部骨折	1, 1 (2.2%)
- 節足動物刺傷	1, 1 (2.2%)
- 皮下血腫	10, 10 (22.2%)
- 創合併症	18, 18 (40.0%)
- 膀胱損傷	1, 1 (2.2%)
- 処置後便秘	1, 1 (2.2%)
臨床検査	113, 41 (91.1%)
- アミラーゼ増加	4, 4 (8.9%)
- 血中アルブミン減少	2, 2 (4.4%)
- 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	15, 13 (28.9%)
- 血中フィブリノゲン増加	9, 9 (20.0%)
- C-反応性蛋白増加	28, 28 (62.2%)
- フィブリンDダイマー増加	7, 7 (15.6%)
- 尿中血陽性	35, 35 (77.8%)
- ヘモグロビン減少	4, 4 (8.9%)
- 好中球数増加	1, 1 (2.2%)
- 総蛋白減少	2, 2 (4.4%)
- 白血球数増加	3, 3 (6.7%)
- 尿中白血球陽性	1, 1 (2.2%)
- 尿中蛋白陽性	1, 1 (2.2%)
- 尿中ケトン体陽性	1, 1 (2.2%)
筋骨格系および結合組織障害	16, 13 (28.9%)
- 関節痛	2, 2 (4.4%)

2/4

表 8.1.2-27 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	件数、例数（例数%）
- 基本語	全症例 (N=45)
- 背部痛	6, 5 (11.1%)
- 腰部脊柱管狭窄症	1, 1 (2.2%)
- 筋痙攣	5, 4 (8.9%)
- 頸部痛	1, 1 (2.2%)
- 肩回旋筋腱板症候群	1, 1 (2.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3, 2 (4.4%)
- 胃癌	2, 1 (2.2%)
- 再発前立腺癌	1, 1 (2.2%)
神経系障害	5, 5 (11.1%)
- 頭痛	1, 1 (2.2%)
- 感覚鈍麻	4, 4 (8.9%)
精神障害	4, 4 (8.9%)
- 不眠症	4, 4 (8.9%)
腎および尿路障害	17, 14 (31.1%)
- 膀胱刺激症状	1, 1 (2.2%)
- 排尿困難	2, 2 (4.4%)
- 血尿	4, 4 (8.9%)
- 尿意切迫	1, 1 (2.2%)
- 蛋白尿	1, 1 (2.2%)
- 尿道障害	1, 1 (2.2%)
- 尿道痛	1, 1 (2.2%)
- 尿閉	1, 1 (2.2%)
- 膀胱痙攣	5, 5 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4, 4 (8.9%)
- 咳嗽	1, 1 (2.2%)
- 低酸素症	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性鼻炎	1, 1 (2.2%)
- 口腔咽頭痛	1, 1 (2.2%)
皮膚および皮下組織障害	46, 34 (75.6%)

3/4

表 8.1.2-27 有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	件数、例数（例数%）
- 基本語	全症例 (N=45)
- 皮膚炎	1, 1 (2.2%)
- 接触性皮膚炎	3, 2 (4.4%)
- 湿疹	1, 1 (2.2%)
- 紅斑	3, 3 (6.7%)
- 皮下出血	23, 23 (51.1%)
- 肥厚性瘢痕	1, 1 (2.2%)
- そゝ痒症	3, 3 (6.7%)
- 紫斑	5, 5 (11.1%)
- 発疹	1, 1 (2.2%)
- 皮膚硬化症	3, 3 (6.7%)
- 皮膚剥脱	1, 1 (2.2%)
- 皮膚のつっぱり感	1, 1 (2.2%)
血管障害	6, 5 (11.1%)
- 血腫	3, 3 (6.7%)
- 末梢冷感	1, 1 (2.2%)
- 塞栓症	1, 1 (2.2%)
- 内出血	1, 1 (2.2%)

4/4

表 8.1.2-28 重症度別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）			
	軽度	中等度	高度	合計
全体	295, 45 (100.0%)	11, 8 (17.8%)	8, 6 (13.3%)	314, 45 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 貧血	2, 2 (4.4%)	0	0	2, 2 (4.4%)
- 腎性貧血	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
心臓障害	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 徐脈	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 動悸	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 頻脈	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
眼障害	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性結膜炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
胃腸障害	18, 15 (33.3%)	1, 1 (2.2%)	0	19, 16 (35.6%)
- 下腹部痛	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 便秘	7, 6 (13.3%)	0	0	7, 6 (13.3%)
- 下痢	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 排便回数増加	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 単径ヘルニア	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	0	2, 2 (4.4%)
- 悪心	5, 5 (11.1%)	0	0	5, 5 (11.1%)
- 嘔吐	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 大腸ポリープ	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18, 17 (37.8%)	1, 1 (2.2%)	0	19, 18 (40.0%)
- 異常感	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 疼痛	9, 9 (20.0%)	0	0	9, 9 (20.0%)
- 発熱	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	0	2, 2 (4.4%)
- 肿脹	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 硬結	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 医療機器閉塞	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
免疫系障害	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 造影剤アレルギー	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)

1/4

表 8.1.2-28 重症度別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）			合計
	軽度	中等度	高度	
感染症および寄生虫症	20, 14 (31.1%)	2, 2 (4.4%)	0	22, 15 (33.3%)
- 気管支炎	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)
- 結膜炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 耳肉炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 鼻咽頭炎	16, 11 (24.4%)	0	0	16, 11 (24.4%)
- 肺周炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 咽頭炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 肺炎	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	25, 22 (48.9%)	4, 3 (6.7%)	3, 2 (4.4%)	32, 25 (55.6%)
- 足関節部骨折	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)
- 節足動物刺傷	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 皮下血腫	8, 8 (17.8%)	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	10, 10 (22.2%)
- 創合併症	14, 14 (31.1%)	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)	18, 18 (40.0%)
- 膀胱損傷	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 処置後便秘	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
臨床検査	110, 40 (88.9%)	2, 2 (4.4%)	1, 1 (2.2%)	113, 41 (91.1%)
- アミラーゼ増加	4, 4 (8.9%)	0	0	4, 4 (8.9%)
- 血中アルブミン減少	2, 2 (4.4%)	0	0	2, 2 (4.4%)
- 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	14, 12 (26.7%)	1, 1 (2.2%)	0	15, 13 (28.9%)
- 血中フィブリノゲン増加	9, 9 (20.0%)	0	0	9, 9 (20.0%)
- C-反応性蛋白増加	27, 27 (60.0%)	1, 1 (2.2%)	0	28, 28 (62.2%)
- フィブリンDダイマー増加	7, 7 (15.6%)	0	0	7, 7 (15.6%)
- 尿中血陽性	35, 35 (77.8%)	0	0	35, 35 (77.8%)
- ヘモグロビン減少	3, 3 (6.7%)	0	1, 1 (2.2%)	4, 4 (8.9%)
- 好中球数増加	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 総蛋白減少	2, 2 (4.4%)	0	0	2, 2 (4.4%)
- 白血球数増加	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)

2/4

表 8.1.2-28 重症度別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）			
	軽度	中等度	高度	合計
- 尿中白血球陽性	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 尿中蛋白陽性	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 尿中ケトン体陽性	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
筋骨格系および結合組織障害	14, 13 (28.9%)	0	2, 2 (4.4%)	16, 13 (28.9%)
- 関節痛	2, 2 (4.4%)	0	0	2, 2 (4.4%)
- 背部痛	4, 4 (8.9%)	0	2, 2 (4.4%)	6, 5 (11.1%)
- 腰部脊柱管狭窄症	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 筋痙攣	5, 4 (8.9%)	0	0	5, 4 (8.9%)
- 頸部痛	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 肩回旋筋腱板症候群	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	3, 2 (4.4%)	0	0	3, 2 (4.4%)
- 胃癌	2, 1 (2.2%)	0	0	2, 1 (2.2%)
- 再発前立腺癌	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
神経系障害	5, 5 (11.1%)	0	0	5, 5 (11.1%)
- 頭痛	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 感覚鈍麻	4, 4 (8.9%)	0	0	4, 4 (8.9%)
精神障害	4, 4 (8.9%)	0	0	4, 4 (8.9%)
- 不眠症	4, 4 (8.9%)	0	0	4, 4 (8.9%)
腎および尿路障害	16, 13 (28.9%)	0	1, 1 (2.2%)	17, 14 (31.1%)
- 膀胱刺激症状	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 排尿困難	2, 2 (4.4%)	0	0	2, 2 (4.4%)
- 血尿	4, 4 (8.9%)	0	0	4, 4 (8.9%)
- 尿意切迫	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 蛋白尿	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 尿道障害	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 尿道痛	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 尿閉	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)

3/4

表 8.1.2-28 重症度別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）			合計
	軽度	中等度	高度	
- 膀胱痙攣	5, 5 (11.1%)	0	0	5, 5 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3, 3 (6.7%)	1, 1 (2.2%)	0	4, 4 (8.9%)
- 咳嗽	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 低酸素症	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性鼻炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 口腔咽頭痛	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
皮膚および皮下組織障害	46, 34 (75.6%)	0	0	46, 34 (75.6%)
- 皮膚炎	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 接触性皮膚炎	3, 2 (4.4%)	0	0	3, 2 (4.4%)
- 湿疹	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 紅斑	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 皮下出血	23, 23 (51.1%)	0	0	23, 23 (51.1%)
- 肥厚性瘢痕	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- そう痒症	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 紫斑	5, 5 (11.1%)	0	0	5, 5 (11.1%)
- 発疹	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 皮膚硬化症	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 皮膚剥脱	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 皮膚のつっぱり感	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
血管障害	5, 5 (11.1%)	0	1, 1 (2.2%)	6, 5 (11.1%)
- 血腫	3, 3 (6.7%)	0	0	3, 3 (6.7%)
- 末梢冷感	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)
- 塞栓症	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 内出血	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)

4/4

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

安全性解析対象例数：45 例

件数、例数（例数%）

器官別大分類	副作用	内訳				合計 ⁶
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	
全体	2,2 (4.4%)	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	0	312, 45 (100.0%)	314, 45 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 貧血	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 腎性貧血	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
心臓障害	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 徐脈	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 動悸	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 頻脈	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
眼障害	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
胃腸障害	0	0	0	0	19, 16 (35.6%)	19, 16 (35.6%)
- 下腹部痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 便秘	0	0	0	0	7, 6 (13.3%)	7, 6 (13.3%)
- 下痢	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

1/8

⁶ 合計は重複例を含めてカウントした。

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			件数、例数（例数%）	安全性解析対象例数：45 例
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり		
- 基本語						
- 排便回数増加	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 真径ヘルニア	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 悪心	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 嘔吐	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 大腸ポリープ	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	19, 18 (40.0%)	19, 18 (40.0%)
- 異常感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 疼痛	0	0	0	0	9, 9 (20.0%)	9, 9 (20.0%)
- 発熱	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 腫脹	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 硬結	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 医療機器閉塞	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
免疫系障害	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 造影剤アレルギー	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	22, 15 (33.3%)	22, 15 (33.3%)

2/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁶
- 気管支炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 結膜炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 齒肉炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	16, 11 (24.4%)	16, 11 (24.4%)
- 齒周炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 肺炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	32, 25 (55.6%)	32, 25 (55.6%)
- 足関節部骨折	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 節足動物刺傷	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮下血腫	0	0	0	0	10, 10 (22.2%)	10, 10 (22.2%)
- 創合併症	0	0	0	0	18, 18 (40.0%)	18, 18 (40.0%)
- 膀胱損傷	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 処置後便秘	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
臨床検査	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	0	0	112, 41 (91.1%)	113, 41 (91.1%)

3/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	副作用	内訳				合計 ⁶	件数, 例数 (例数%)
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし		
- アミラーゼ増加	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)	
- 血中アルブミン減少	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)	
- 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	15, 13 (28.9%)	15, 13 (28.9%)	
- 血中フィブリノゲン增加	0	0	0	0	9, 9 (20.0%)	9, 9 (20.0%)	
- C-反応性蛋白增加	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	0	0	27, 27 (60.0%)	28, 28 (62.2%)	
- フィブリンドимер增加	0	0	0	0	7, 7 (15.6%)	7, 7 (15.6%)	
- 尿中血陽性	0	0	0	0	35, 35 (77.8%)	35, 35 (77.8%)	
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)	
- 好中球数増加	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 総蛋白減少	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)	
- 白血球数増加	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)	
- 尿中白血球陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	16, 13 (28.9%)	16, 13 (28.9%)	

4/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁶
- 関節痛	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 背部痛	0	0	0	0	6, 5 (11.1%)	6, 5 (11.1%)
- 腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 筋痙攣	0	0	0	0	5, 4 (8.9%)	5, 4 (8.9%)
- 頸部痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	0	0	0	0	3, 2 (4.4%)	3, 2 (4.4%)
- 胃癌	0	0	0	0	2, 1 (2.2%)	2, 1 (2.2%)
- 再発前立腺癌	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
神経系障害	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 頭痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
精神障害	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
- 不眠症	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)

5/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳				合計 ⁶	件数、例数（例数%）
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし		
腎および尿路障害	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)	0	16, 13 (28.9%)	17, 14 (31.1%)	
- 膀胱刺激症状	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 排尿困難	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)	2, 2 (4.4%)	
- 血尿	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)	
- 尿意切迫	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 蛋白尿	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 尿道障害	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 尿道痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 尿閉	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 膀胱痙攣	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)	
- 咳嗽	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 低酸素症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	

6/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類 - 基本語	副作用	内訳				合計 ⁶
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	46, 34 (75.6%)	46, 34 (75.6%)
- 皮膚炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 接触性皮膚炎	0	0	0	0	3, 2 (4.4%)	3, 2 (4.4%)
- 湿疹	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 紅斑	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 皮下出血	0	0	0	0	23, 23 (51.1%)	23, 23 (51.1%)
- 肥厚性瘢痕	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- そう痒症	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 紫斑	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 発疹	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮膚硬化症	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 皮膚剥脱	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
血管障害	0	0	0	0	6, 5 (11.1%)	6, 5 (11.1%)
- 血腫	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)

7/8

表 8.1.2-29 「脂肪組織とADRCsを混和したもの」、もしくは「ADRCs」との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			件数、例数（例数%）	安全性解析対象例数：45 例
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり		
- 基本語						
- 末梢冷感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 塞栓症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 内出血	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

8/8

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳				安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	
- 基本語						合計 ⁸
全体	39, 36 (80.0%)	0	2, 2 (4.4%)	37, 35 (77.8%)	275, 45 (100.0%)	314, 45 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)	2, 2 (4.4%)	3, 3 (6.7%)
- 貧血	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)	2, 2 (4.4%)
- 腎性貧血	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
心臓障害	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 徐脈	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 動悸	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 頻脈	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
眼障害	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
胃腸障害	0	0	0	0	19, 16 (35.6%)	19, 16 (35.6%)
- 下腹部痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 便秘	0	0	0	0	7, 6 (13.3%)	7, 6 (13.3%)
- 下痢	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

1/7

⁷ 治験機器の使用開始から ADRCs、あるいは脂肪組織と ADRCs を混和したものを投与するまでのそれぞれの操作を「手技」と定義⁸ 合計は重複例を含めてカウントした。

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 基本語						
- 排便回数増加	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 嵌径ヘルニア	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 悪心	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 嘔吐	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 大腸ポリープ	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	19, 18 (40.0%)	19, 18 (40.0%)
- 異常感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 疼痛	0	0	0	0	9, 9 (20.0%)	9, 9 (20.0%)
- 発熱	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 腫脹	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 硬結	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 医療機器閉塞	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
免疫系障害	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 造影剤アレルギー	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	22, 15 (33.3%)	22, 15 (33.3%)
- 気管支炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

2/7

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 基本語						
- 結膜炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 齒肉炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	16, 11 (24.4%)	16, 11 (24.4%)
- 齒周炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 肺炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	32, 25 (55.6%)	32, 25 (55.6%)
- 足関節部骨折	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 節足動物刺傷	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮下血腫	0	0	0	0	10, 10 (22.2%)	10, 10 (22.2%)
- 創合併症	0	0	0	0	18, 18 (40.0%)	18, 18 (40.0%)
- 膀胱損傷	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 処置後便秘	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
臨床検査	35, 35 (77.8%)	0	1, 1 (2.2%)	34, 34 (75.6%)	78, 34 (75.6%)	113, 41 (91.1%)
- アミラーゼ増加	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
- 血中アルブミン減少	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)

3/7

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 基本語						
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	15, 13 (28.9%)	15, 13 (28.9%)
- 血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	9, 9 (20.0%)	9, 9 (20.0%)
- C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	28, 28 (62.2%)	28, 28 (62.2%)
- フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0	7, 7 (15.6%)	7, 7 (15.6%)
- 尿中血陽性	35, 35 (77.8%)	0	1, 1 (2.2%)	34, 34 (75.6%)	0	35, 35 (77.8%)
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
- 好中球数増加	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 総蛋白減少	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 白血球数増加	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 尿中白血球陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	16, 13 (28.9%)	16, 13 (28.9%)
- 関節痛	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 背部痛	0	0	0	0	6, 5 (11.1%)	6, 5 (11.1%)
- 腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

4/7

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 基本語						
- 筋痙攣	0	0	0	0	5, 4 (8.9%)	5, 4 (8.9%)
- 頸部痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0	0	3, 2 (4.4%)	3, 2 (4.4%)
- 胃癌	0	0	0	0	2, 1 (2.2%)	2, 1 (2.2%)
- 再発前立腺癌	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
神経系障害	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 頭痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
精神障害	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
- 不眠症	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
腎および尿路障害	3, 3 (6.7%)	0	1, 1 (2.2%)	2, 2 (4.4%)	14, 11 (24.4%)	17, 14 (31.1%)
- 膀胱刺激症状	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 排尿困難	0	0	0	0	2, 2 (4.4%)	2, 2 (4.4%)
- 血尿	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)	3, 3 (6.7%)	4, 4 (8.9%)

5/7

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 尿意切迫	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 蛋白尿	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 尿道障害	1, 1 (2.2%)	0	0	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)
- 尿道痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 尿閉	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 膀胱痙攣	1, 1 (2.2%)	0	1, 1 (2.2%)	0	4, 4 (8.9%)	5, 5 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	4, 4 (8.9%)	4, 4 (8.9%)
- 咳嗽	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 低酸素症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	46, 34 (75.6%)	46, 34 (75.6%)
- 皮膚炎	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 接触性皮膚炎	0	0	0	0	3, 2 (4.4%)	3, 2 (4.4%)
- 湿疹	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 紅斑	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)

6/7

表 8.1.2-30 手技⁷との因果関係別、有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	副作用	内訳			安全性解析対象例数：45 例 件数、例数（例数%）	
		関連あるかも しれない	おそらく 関連あり	明らかに 関連あり	関連なし	合計 ⁸
- 皮下出血	0	0	0	0	23, 23 (51.1%)	23, 23 (51.1%)
- 肥厚性瘢痕	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- そう痒症	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 紫斑	0	0	0	0	5, 5 (11.1%)	5, 5 (11.1%)
- 発疹	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮膚硬化症	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 皮膚剥脱	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
血管障害	0	0	0	0	6, 5 (11.1%)	6, 5 (11.1%)
- 血腫	0	0	0	0	3, 3 (6.7%)	3, 3 (6.7%)
- 末梢冷感	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 塞栓症	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)
- 内出血	0	0	0	0	1, 1 (2.2%)	1, 1 (2.2%)

7/7

8.1.2.7.4 有害事象の分析

本臨床試験中、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例に11件（17.8%）発現した。その内訳は、創合併症が2例2件（4.4%）、鼠径ヘルニア、発熱、気管支炎、肺炎、足関節部骨折、皮下血腫、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白增加、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ADRCs、治験機器、並びに手技との因果関係は否定された。

本臨床試験では2例2件（4.4%）の「脂肪組織とADRCsを混和したもの」もしくは「ADRCs」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-反応性蛋白增加が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った。また、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、膀胱痙攣が各1例1件（2.2%）であった。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。

8.1.2.7.5 死亡、その他の重篤な有害事象

8.1.2.7.5.1 死亡

本臨床試験中に死亡した患者は認められなかった。

8.1.2.7.5.2 その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団における重篤な有害事象の集計を表8.1.2-31に、重篤な有害事象の一覧を表8.1.2-32に示した。

本臨床試験では6例7件（13.3%）の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、胃癌が1例2件、鼠径ヘルニア、肺炎、足関節部骨折、膀胱損傷、塞栓症が各1例1件であった。このうち膀胱損傷は尿道カテーテル挿入時に発現した事象であり、治験機器を使用していないため、因果関係の評価は行わなかった。この他の重篤な有害事象はいずれもADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定された。本臨床試験中に発現した総ての重篤な有害事象は、回復又は軽快が確認された。

表 8.1.2-31 重篤な有害事象の集計（安全性解析対象集団）

器官別大分類	件数, 例数 (例数%)
	全症例 (N=45)
- 基本語	
全体	7, 6 (13.3%)
胃腸障害	1, 1 (2.2%)
- 岸径ヘルニア	1, 1 (2.2%)
感染症および寄生虫症	1, 1 (2.2%)
- 肺炎	1, 1 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	2, 2 (4.4%)
- 足関節部骨折	1, 1 (2.2%)
- 膀胱損傷	1, 1 (2.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	2, 1 (2.2%)
- 胃癌	2, 1 (2.2%)
血管障害	1, 1 (2.2%)
- 塞栓症	1, 1 (2.2%)

表 8.1.2-32 重篤な有害事象の一覧 (安全性解析対象集団)

項目	内容
1	死亡
2	死因
3	入院
4	延長
5	重大な障害
6	機能不全
7	後代
8	先天性
9	異常
10	関連あり
11	関連なし

*1 重篤性：①死亡、②死因につながるおそれのある、③治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる、④永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥る、⑤障害につながるおそれのある、⑥上記①～⑤に準じて重大なもの、⑦後世代における先天性の疾病又は異常等

*2 因果関係：1 明らかに関連あり、2 おそらく関連あり、3 関連あるかもしれない、4 関連なし

8.1.2.7.5.3 他の重要な有害事象

本臨床試験で膀胱損傷の有害事象により中止に至った事例が 1 例認められた。

8.1.2.7.6 不具合

患者ごとの有害事象一覧（不具合）を表 8.1.2-33 に示した。

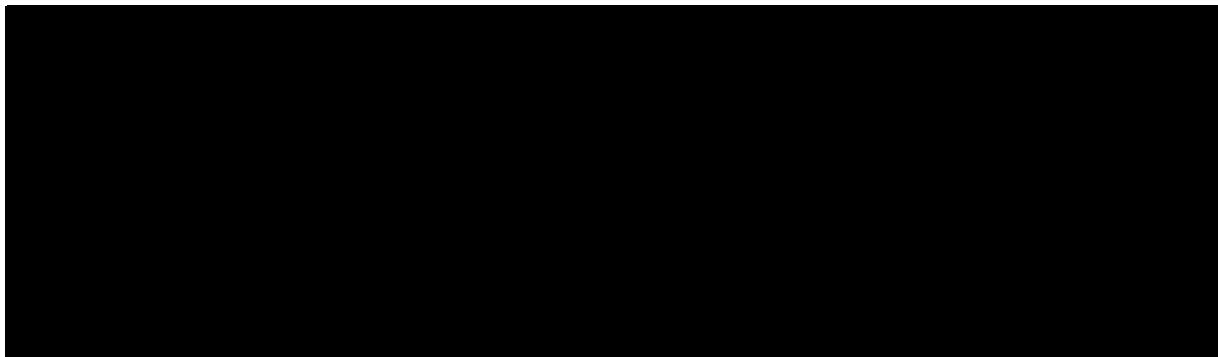
本臨床試験中、2 例 2 件 (4.4%) の不具合が発現した。1 件は脂肪吸引用のシリンジの破損であり、ADRCs、治験機器、手技との因果関係はいずれも否定された。損傷部を確認したところ、かけらを発見できず当該脂肪組織は破棄された。この不具合による治験の継続への影響はなかった。もう 1 件は ADRCs 細胞生存率が規格外であったため、治験実施計画書に規定した不具合に該当した。当該不具合は治験機器及び手技との関連があるかもしれないと判断され、中止基準に該当するため患者は治験を中止した。重篤な不具合は認められなかった。

表 8.1.2-33 患者ごとの有害事象一覧（不具合）

	事象	重篤度	転記	治験終了後の追跡の要不要	因果関係					医師のコメント	機器の措置	
					ADRCs	治験機器	手技	その他	その他 の詳細		措置内容	有害事象との関連
	シリンジ破損	非重篤	該当せず	-	4	4	4	1	シリンジ	-	破損部を確認したところからを発見できず、採取脂肪を破棄した。	なし
	ADRCsの生存率が規格外	非重篤	未回復	不要	4	3	3	-	-	治験機器、脂肪採取～ADRCs の生存率測定実施までの手技にかかる手順等において、当該不具合に影響を与えた要因は特にないと思われるが、治験機器や手技との関係を完全に否定できないため、関連あるかもしれないと判断した。	-	なし

因果関係：1（明らかに関連あり）、2（おそらく関連あり）、3（関連あるかもしれない）、4（関連なし）

8.1.2.7.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述



患者背景

■ 年 7 月 30 日に文書同意を取得し、■ 年 9 月 1 日に ADRCs 傍尿道注入術を実施した。腹部からの脂肪採取量が不十分であったため、両臀部からも脂肪を採取した。手術時間は予定よりも 2 時間程度延長した。

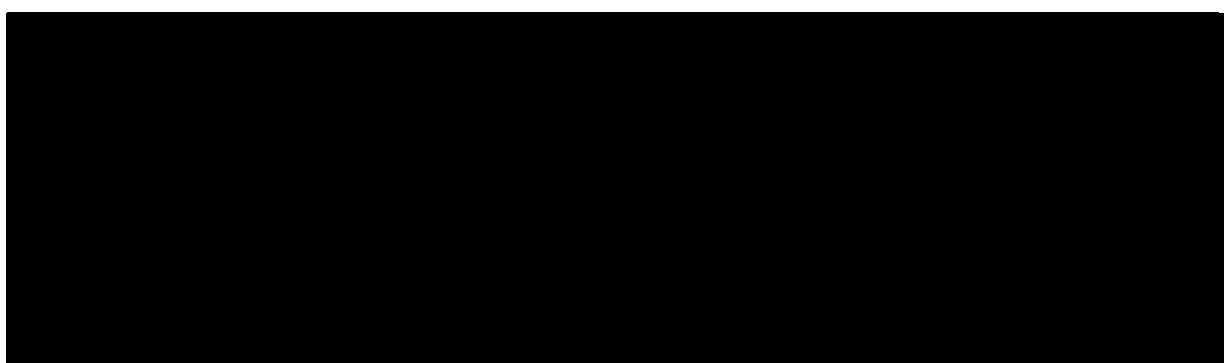
経過及び因果関係

■ 年 9 月 2 日 14 時頃、歩行時に右下腿の疼痛が出現した。足背動脈の触知に左右差（右 < 左）があり、胸部痛、呼吸困難感はなかった。血液検査にて D ダイマー高値（■ $\mu\text{g}/\text{mL}$: 基準値 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満）を認めたため、深部静脈血栓症を疑い、胸部～下肢の造影コンピュータ断層撮影（Computed Tomography : CT）を実施した。右肺上葉、左肺下葉、浅大腿静脈に血栓を疑う造影欠損が認められたため、循環器内科医師及び血管外科医により心エコー及び下肢エコーを実施した。造影 CT 及びエコーにて、下肢静脈内に明らかな血栓を認めなかつたものの、肺塞栓が認められたため、抗凝固剤（■ /日）の点滴を開始した。同日中に右下腿の疼痛は消失した。血栓と脂肪塞栓の鑑別のため胸部 MRI を実施した。

9 月 3 日にヘパリン点滴を終了し、抗凝固剤（■ /日）の内服を開始した。胸部 MRI 画像より、塞栓部は血栓と判断し抗凝固剤を継続した。9 月 4 日、胸部～下肢の造影 CT を実施した。肺塞栓は縮小し、深部静脈血栓は認められなかつた。翌 9 月 5 日、退院となつた。

■ 年 9 月 9 日に胸部造影 CT を実施し、肺塞栓は消失していた。翌 9 月 10 日には抗凝固剤の内服を終了した。

本事象は一般に入院加療を要することから重篤と判断された。発症の臨床過程、CT・MRI 所見、D ダイマー上昇により血栓塞栓症と診断された。ADRCs 及び ADRCs と脂肪混合物の注入との因果関係は、塞栓が血栓と診断されたことから否定的である。術後血栓塞栓症に関しては一般的に手術の合併症として見られることがあり、手術時間が長くなるほど頻度が高くなる。本症例の手術においては脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが血栓塞栓症に関与した可能性が高いと考えられた。なお、肺塞栓症に関しては自覚症状がないこと、非広範型（non-massive）であることから、肺塞栓としては重症ではなかつた。造影 CT 画像にて肺塞栓及び深部静脈血栓は消失し、抗凝固剤の内服も終了したことから、本事象は回復と判断した。



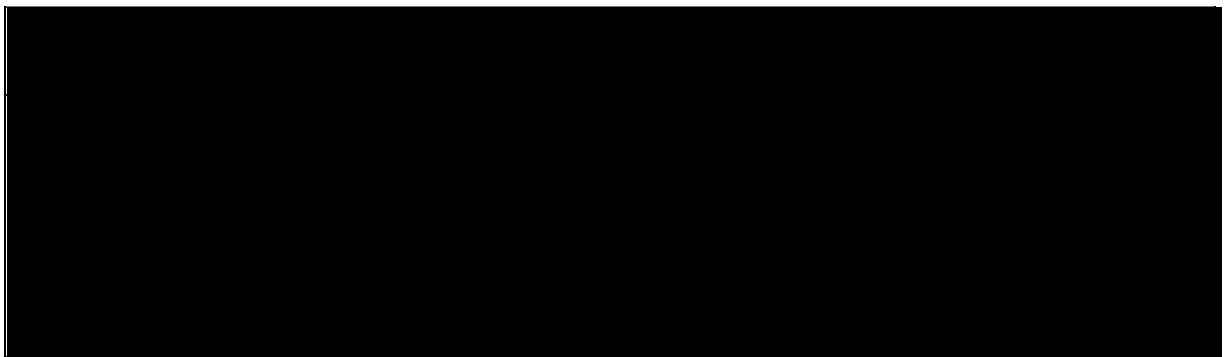
患者背景

■ 年 2 月 16 日、本臨床試験の文書同意を取得した。■ 年 7 月 31 日、ADRCs の傍尿道注入治療を実施した。

経過及び因果関係

■ 年 2 月 19 日、高所での作業中に使用していた脚立が破損し、転落したと連絡があった。同日総合病院を受診し、左足関節骨折と診断された。治療のため入院し、左距骨皮下脱臼粉碎骨折（足関節脱臼骨折）に対し左距骨脱臼観血的整復・骨折観血的整復固定術を実施、及び左足関節内果皮下粉碎骨折に対し左足関節内果骨折観血的整復固定術を実施した。また、3 月 2 日、距骨関節内骨折観血的手術を実施した。3 月 31 日に退院し、4 月 4 日に近医にリハビリ目的のため入院し、6 月 2 日に退院した。7 月 26 日、52 週後の評価で当院受診し、リハビリを続けながら経過観察をしていく方針であることを聴取した。

本事象は、作業中の高所からの落下による左足関節の骨折であり、原因是外傷によるものであることが明白であるため、ADRCs 及び ADRCs と脂肪混合物の注入との因果関係はないと考えられ、軽快のまま追跡不要と判断した。



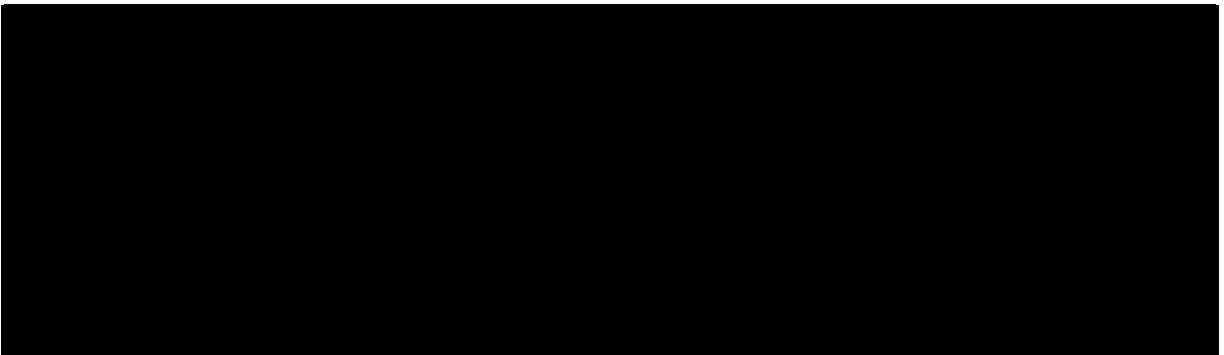
患者背景

■ 年 5 月 26 日に文書同意を取得した。■ 年 6 月 7 日、スクリーニングの尿流動態検査時に偽尿道を認めカテーテル挿入が困難であり、当該検査は未実施であった。ただし、本臨床試験における有効性及び安全性の評価に支障はないとの判断され、治験治療は予定通り実施の方針であった。

経過及び因果関係

■ 年 6 月 8 日、手術前に 14Fr 尿道カテーテルが入らず、内視鏡下に挿入した際に、膀胱頸部の線維化した吻合部が裂け出血した。治験治療の実施は困難と判断し、治験を中止した。尿道カテーテルは留置したまま経過観察とした。■ 年 6 月 14 日、尿道造影検査の結果、異常所見は認められず、尿道カテーテルを抜去した。翌 6 月 15 日、回復と判断し退院した。

本事象は尿道カテーテル挿入時に発現した事象であり、治験機器は使用しておらず、本事象との因果関係評価は行わないこととした。膀胱頸部の損傷部の経過観察のため、入院期間が延長したことから、重篤と判断された。



患者背景

■ 年 1 月 19 日に文書同意を取得した。本患者は■を合併しており、■と■を服用中であった。■ 年 2 月 28 日に ADRCs の傍尿道注入術を実施した。

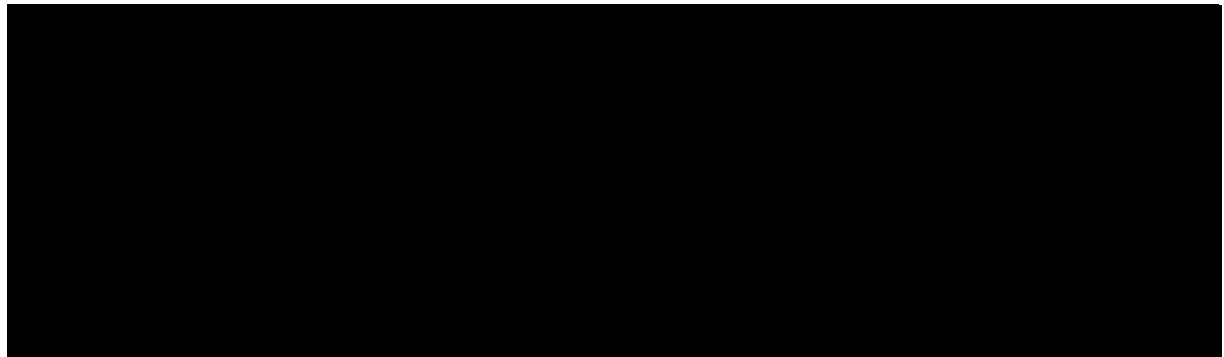
経過及び因果関係

■ 年 5 月 22 日、検診にて胃及び大腸の検査が必要と言われたため、近医受診した。■ 年 6 月 29 日、胃内視鏡で胃体下部小弯後壁に隆起病変があり、生検により腺がんが検出された。■ 年 7 月 27 日、当院の消化器内科にて食道胃十二指腸内視鏡検査を実施し、早期胃癌と診断され

た。■年8月29日、当院に入院し内視鏡的粘膜下層剥離術を実施、既知0-IIb病変、平坦病変、深度Mであった。NBI拡大観察にてマーキングし、デュアルナイフにて肛門側より粘膜切開、剥離を行い、病変を摘除した。■年8月30日、上部消化管内視鏡検査を実施し、施術後に血腫、出血は認められず経過は良好であった。■年9月4日に退院し、回復と判断した。

■年9月7日、ADRCsの傍尿道注入治療後26週目の規定検査で来院した際のMRI撮像により、ADRCsは注入部位に限局的にとどまっていることを確認した。

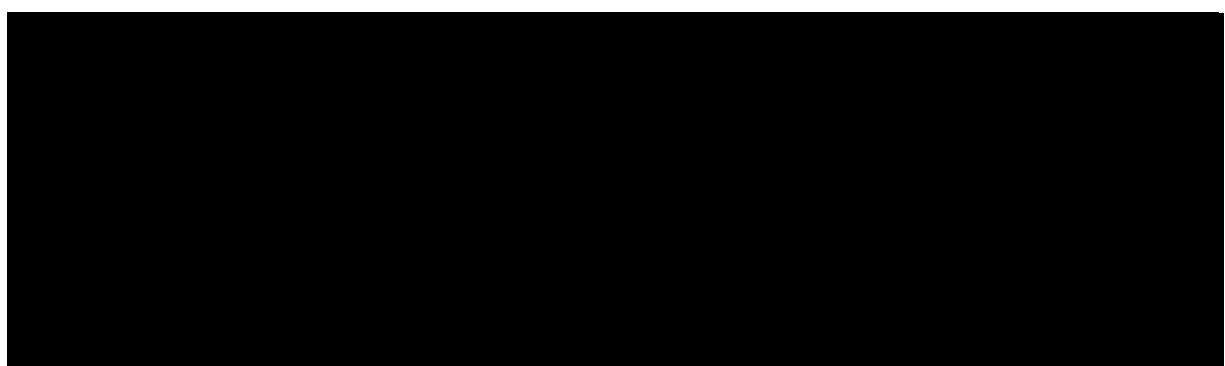
分離されたADRCs、並びにADRCsと脂肪組織の混合物は傍尿道周囲に局所投与したものであるため、ADRCsが胃癌の原因とは考えられない。本患者の背景として、喫煙指数■(■)と胃癌の発癌のリスクが高いことや、これまでに治験機器の副作用報告において、癌に関する副作用報告がないことから治験機器と胃癌との因果関係は否定できるものと考えた。



経過及び因果関係

■年12月21日、胃癌の術後検査のため、胃内視鏡検査を実施した。胃体上部後壁大弯寄に径10mm程度大の発赤調の平坦領域を認めた。早期胃癌が疑われ、病変部の生検を実施し、病理検査の結果、異形が認められ、tubular adenoma Group 3と診断された。■年1月11日、精査目的で胃内視鏡を実施した。NBI拡大観察で中心部に生体瘢痕を認め、周囲には不整なVilli様構造を認めた。■年1月30日、内視鏡的粘膜下層剥離術を実施した。病変は既知0-IIb、平坦病変、深度Mであった。NBI拡大観察にてマーキングし、デュアルナイフにて肛門側～大弯側より粘膜切開、剥離を行い、病変を摘除した。2月14日、病理検査の結果、病変は粘膜内に限局しており、標本上明らかな脈管侵襲は認められず、水平断端は4方向陰性、深部断端は陰性と診断された。病理の結果より、本事象の経過を回復とした。また、MRI画像でもADRCsは、注入部位に限局的にとどまっていることを確認した。

本事象は、前回の部位と近い距離に発現していることから、再発と考えられ、前回同様ADRCsが胃癌の原因とは考えられない。

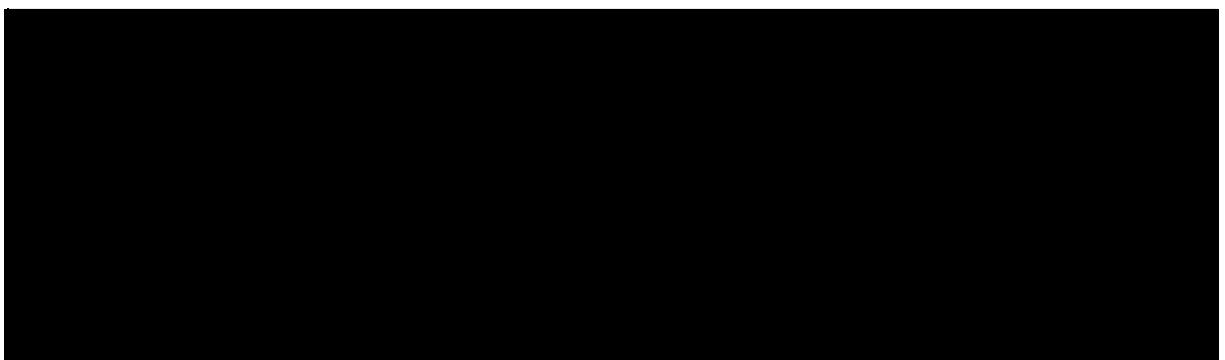


患者背景

本患者は █ 年 5 月 11 日、前立腺癌のため、ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術を受けた。█ 年 5 月 1 日、文書同意を取得した。█ 年 8 月 29 日、ADRCs の傍尿道注入治療を実施した。

経過及び因果関係

█ 年 10 月 19 日、右鼠径部に痛みが発現し、11 月 6 日に規定外で受診した。診察により、右鼠径部に卵大の膨隆を認めた。超音波検査より、等エコーの可動性の腫瘍が認められ、前立腺がん術後のヘルニアと診断された。█ 年 12 月 5 日鼠径ヘルニア手術のため、他院に入院、12 月 9 日退院し、経過良好であった。本事象は、前立腺全摘術後の合併症と考えられ、治験機器との因果関係は否定できる。



患者背景

█ 年 8 月 21 日に文書同意を取得し、█ 年 11 月 14 日に ADRCs の傍尿道注入治療を実施した。

経過及び因果関係

█ 年 3 月 24 日、感冒様症状を発現し、翌 3 月 25 日まで市販薬 (██████) を服用した。3 月 26 日、感冒症状回復せず、近医受診し、肺炎との診断を受け当日より入院加療を行った。3 月 31 日～4 月 6 日までの 7 日間、██████████ を 1 回 1 錠、1 日 2 回服用し、3 月 26 日～4 月 1 日の 7 日間、██████████ を 1 日 2 g 点滴静注した。4 月 2 日、症状回復し、退院した。

本患者は、生活環境の変化により疲労が蓄積し感染症を起こし易い状態であったため、当該治験機器との因果関係は否定できると判断した。

8.1.2.7.7.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本臨床試験中に死亡した患者は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例に 7 件 (13.3%) 発現した。このうち高度の塞栓症が 1 例 1 件発現した。本事象は、手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが関与した可能性が高いと考えられ、ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定された。当該患者は薬剤治療により回復が確認され、治験を継続した。また、中等度の重篤な有害事象として足関節部骨折、単径ヘルニア、肺炎がそれぞれ 1 例 1 件発現した。その他の重篤な有害事象はいずれも軽度であった。いずれの事象も ADRCs、治験機器及び手技との因果関係は否定され、回復又は軽快が確認されている。中止に至った有害事象として軽度の膀胱損傷が 1 例に 1 件発現した。当該事象は治療開始前の尿道カテーテル挿入時に発現したため、当該患者は脂肪組織採取を行わずに試験を中止した。

8.1.2.8 臨床検査値

(1) 個々の臨床的に重要な異常

本臨床試験中、41 例 113 件 (91.1%) の有害事象と判断された臨床検査所見が認められた。そのうち 5 例以上に発現したものは、尿中血陽性が 35 例 35 件 (77.8%)、C-反応性蛋白增加が 28 例 28 件 (62.2%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ增加が 15 例 13 件 (28.9%)、血中フィブリノゲン增加が 9 例 9 件 (20.0%)、フィブリン D ダイマー增加 7 例 7 件 (15.6%) であった。このうち尿中血陽性 35 例 35 件、C-反応性蛋白增加 1 例 1 件は、それぞれ手技及び脂肪組織と ADRCs と混和したもの、もしくは ADRCs との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象と判断された臨床検査所見はなかった。

(2) バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

1 例で退院時の心電図に臨床的意義のある異常が認められたほかは、異常は認められなかった。

8.1.2.9 安全性の結果

本臨床試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、膀胱損傷の有害事象により中止に至った事例が 1 例認められた。6 例 7 件 (13.3%) の重篤な有害事象が発現し、その内訳は、胃癌が 1 例 2 件、丂径ヘルニア、肺炎、足関節部骨折、膀胱損傷、塞栓症が各 1 例 1 件であった。このうち塞栓症は高度の有害事象と判断されたものの、本事象は手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実施したことが関与した可能性が高いと考えられ、ADRCs、治験機器並びに手技⁹との因果関係は否定された。当該患者は薬物治療により回復が確認され、治験を継続した。その他の重篤な有害事象はいずれも中等度あるいは軽度で、軽快もしくは回復が確認され、ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係についても否定された。また、膀胱損傷については、脂肪吸引前の尿道カテーテル挿入時に認められたため、臨床試験を中止することとなった。

本臨床試験中、45 例 314 件 (100.0%) の有害事象が発現した。6 例に 8 件 (13.3%) の高度の有害事象が発現し、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。また、8 例に 11 件 (17.8%) の中等度の有害事象が発現した。高度及び中等度の有害事象はいずれも ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定された。

副作用について、2 例 2 件 (4.4%) の「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」もしくは「ADRCs」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-反応性蛋白增加が 1 例 1 件 (2.2%) であった。また、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、明らかに関連ありと判断された有害事象は 35 例 37 件 (77.8%)、おそらく関連ありと判断された有害事象は 2 例 2 件 (4.4%) であった。手技との因果関係が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、膀胱痙攣が各 1 例 1 件 (2.2%) であった。因果関係が否定できないと判断された高度もしくは中等度の有害事象はいずれも回復又は軽快が確認されている。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。

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 ADRCs 細胞生存率が規格外であったため、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。重篤な不具合は認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査所見は 41 例に 113 件 (100.0%) に認められた。このうち尿中血陽性 35 例 35 件 (77.8%)、C-反応性蛋白增加 1 例 1 件 (2.2%) は、それぞれ手技及び ADRCs との因果関係が否定できないと判断された。バイタルサインに関して、1 例で退院時の心電図に臨床的意義のある異常が認められたほかは、異常は認められなかった。

⁹ 治験機器の使用開始から ADRCs、あるいは脂肪組織と ADRCs を混和したもの投与するまでのそれぞれの操作を「手技」と定義

8.1.2.10 ADRESU 試験のまとめ

本臨床試験では、尿失禁量が中等度以下で、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、術後 1 年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者を対象に、患者自身から採取した皮下脂肪組織から治験機器により調製した ADRCs 及び ADRCs と脂肪組織を混和したものを傍尿道周囲に投与した後、有効性及び安全性を評価した。

<本臨床試験デザインの妥当性>

本臨床試験は、多施設共同非盲検非対照試験で行われており、対照群は設定していない。本臨床試験の対象患者は、上記のとおり、行動療法及び薬物療法が無効、効果不十分又は実施困難な患者であり、また実施可能な手術治療のない患者が対象のため、本臨床試験の対象患者に対する既存の治療法はない。また、現時点においても、男性腹圧性尿失禁に対する新たな治療法は開発されておらず、医療状況に変化はない。偽治療 (sham) については、侵襲性のある脂肪吸引を行うのみで、プラセボの傍尿道周囲への投与を行うことが必要となり、倫理的な問題から臨床現場では受け入れられず、実施は困難であると考えられた。術後尿失禁の自然経過における改善としては、術後尿失禁は徐々に改善し大多数は 6 カ月以内で改善し、1 年までは改善傾向がみられる症例もある。他方、本臨床試験の組入れ条件となった術後 1 年以降の患者については、尿失禁の改善がほとんど認められないことが以下のとおり報告されている。そのため、前立腺手術後腹圧性尿失禁の術後 1 年以降の対象患者においては、sham 群が改善する可能性はほとんどないと考えられる。

- Prabhu V et al., Eur Urol 65(1): 52-7, 2014

前立腺癌に対し、前立腺摘除術が実施された男性患者 1,788 例について、University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA PCI) の尿機能 (Urinary Function) スコア (0~100 でスコア付け) 及び禁制状態 (パッド 1 枚まで使用) の患者割合の術後の推移が報告されている (多変量回帰モデルで調整)。術後 3 カ月に尿機能スコア及び禁制状態の患者割合が低下し、その後 24 カ月まで徐々に回復が認められ、術後 24 カ月以降は 120 カ月まで徐々に低下が認められた。なお、術後 12 カ月と術後 24 カ月時の尿機能スコア及び禁制状態の患者割合に大きな差は認められなかった。

- Namiki S et al., Int J Urol, 21(12):1220-6, 2014

前立腺癌に対し、前立腺摘除術が実施された男性患者 138 例について、UCLA PCI の尿機能スコア (0~100 でスコア付け)、尿失禁の頻度及びパッド使用枚数の術後の推移が報告されている。術後 3 カ月に UCLA PCI の尿機能スコア、尿失禁の頻度がゼロの患者 (total control) の割合及び “no pad” を達成した患者の割合が低下し、その後 12 カ月まで徐々に回復が認められた。術後 12 カ月以降に尿失禁スコア、尿失禁の頻度及びパッド使用枚数にほとんど変化は認められなかった。

- Parker WR et al., BJU Int 107(4): 585-90, 2011

前立腺癌に対し、前立腺摘除術が実施された男性患者 382 例について、Expanded Prostate cancer Index Composite (EPIC) の尿失禁スコア (0~100 でスコア付け) 及び対象者が有効な変化があったと感じる最小の差異 (Minimally Important Difference (MID) : 術前スコアの 15 標準偏差の半分以下) が認められた患者の割合の術後の推移が報告されている。術後 1 カ月に尿失禁スコア及び MID が認められた患者の割合が低下し、その後 12 カ月まで徐々に回復が認められたが、術後 12 カ月以降に尿失禁スコア及び MID が認められた患者の割合にほとんど変化は認められなかった (尿失禁スコア : 12 カ月時点 73.8 及び 24 カ月時点 75.4、MID が認められた患者の割合 12 カ月時点 36.3% 及び 24 カ月時点 37.0%)。

- Namiki S et al., Urology 71(6): 1103-8, 2008

日本及び米国において、前立腺癌に対し、前立腺摘除術が実施された男性患者（日本 324 例、米国 307 例）について、UCLA PCI の尿機能（Urinary Function）スコア（0～100 でスコア付け）の術後の推移が報告されている。術後 1 カ月に尿機能スコアが低下し、その後 12 カ月まで徐々に回復が認められた。術後 12 カ月以降に尿機能スコアにほとんど変化は認められなかった。

- Saranchuk JW et al., J Clin Oncol 23(18): 4146-51, 2005

前立腺癌に対し、前立腺摘除術が実施された男性患者 647 例について、術後 “no pad” を達成した患者の時期が報告されている。Kaplan-Meier 法により推定された術後 “no pad” を達成した患者の割合 [95% 信頼区間] は、術後 1 年で 87% [84%, 90%] 、術後 2 年で 93% [90%, 96%] であった。

したがって、本臨床試験の対象患者には対照群になり得る既存治療が存在しないこと、術後 1 年以上経過した術後腹圧性尿失禁は自然改善がほとんど認められないことから、対照群を設定しなくとも本治療法の有効性は評価可能であると考える。また、単群試験として実施しても、10% 以上の改善が認められることを確認することで一定の有効性は期待できる試験デザインとしており、本試験は本治療の有効性を確認する試験デザインとして適切であると考える。

<本治療法の有効性について>

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の尿失禁量の減少率が 50% 以上であった患者（レスポンダー）の割合は █% (█/█ 例) ）、ノンレスポンダー非悪化例（ベースラインからの尿失禁量減少率が 50% 未満）の割合は █% (█/█ 例) ）、ノンレスポンダー悪化例（ベースラインからの尿失禁量減少率がマイナス）は █% (█/█ 例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダーハー割合の 10% を上回っていたことから、本治療法の有効性が確認された。尿失禁回数、尿パッド枚数は各時点の推移から、経時的に改善が大きくなる傾向が認められた。

本臨床試験においてレスポンダーが █% であったことは下記の理由により臨床的に意義のある結果と考える。本邦で男性腹圧性尿失禁に対して実施可能な治療は、薬物治療である β_2 アドレナリン受容体作動薬（クレンブテロール塩酸塩）は承認されているが、無作為化試験での有効性は確認されていない。また、行動療法である骨盤底筋訓練は初期治療として行われ、問題となる合併症は認められていないものの、その有効率は低率である。男性における腹圧性尿失禁に対しては、低侵襲的外科的治療として、傍尿道コラーゲン注入治療が行われることがあるものの、傍尿道コラーゲン注入治療は、注入後数週間以内に吸収されるため 1～3 カ月以内に再発し、その治療持続効果は高くないことが知られている。実際に、前立腺手術後の男性腹圧性尿失禁に対するコラーゲン注入術において、①平均 16mL のコラーゲン投与 3 カ月後に治療前の尿失禁状態に戻ったという報告（Reek C et al., Urologie A 36(1): 40-3 discussion 44, 1997） 、②コラーゲン 8～125mL 投与後の長期成績（追跡期間（中央値 [最小値, 最大値] ） 38 カ月 [6 カ月, 46 カ月] ） では改善以上の症例は 20% (14/68 例) と報告されており（Faerber GJ and Richardson TD. J Endourol 11(4): 273-7, 1997） 、良好な成績は得られていない。さらに、本邦で、唯一コラーゲンを製造販売していたメディコン社は平成 22 年 12 月でその取扱いを中止したことから、腹圧性尿失禁に対する低侵襲的外科的治療の選択肢はないのが現状である。

したがって、本邦における男性腹圧性尿失禁治療の現状を踏まえた場合、薬物治療、骨盤底筋訓練を施行しても効果不良で、術後 1 年以上持続する前立腺手術後の腹圧性尿失禁を対象にした本試験において、█% (█/█ 例) の患者で尿失禁量がベースラインに比べ 50% 以上の改善がみられたことは unmet needs に合致するものであり、臨床的に意義のある結果であると考えられる。

一方、本品の有効性に影響を与える因子について検討を行うため、ベースライン時 7 日間における尿失禁量の日間差及び重症度による有効性への影響について確認を行った。全症例におけるベースライン 7 日間の各日の 1 日尿失禁量及び 7 日間の平均 1 日尿失禁量、並びに投与後 52 週／最終評価時における 7 日間の平均 1 日尿失禁量及びベースラインからの減少率をレスポンダー（尿失禁量の減少率：50%以上）及びノンレスポンダー（尿失禁量の減少率：50%未満）に分類し評価した（表 8.1.2-34、8.1.2-35）。

ベースライン及び投与 52 週後 7 日間において、1 日又は 2 日程度の突発的な尿失禁量の増加又は減少がみられるケースもあったが、レスポンダー及びノンレスポンダーともベースライン時及び投与 52 週後評価時の 1 日尿失禁量はほぼ安定していた。また、ベースライン及び投与 52 週後における 7 日間の平均 1 日尿失禁量はそれぞれ、レスポンダーが ■■±■■/日及び ■■±■■ g/日、ノンレスポンダーが ■■±■■ g/日及び ■■±■■ g/日であり、ベースライン時においては両群間で相違はなかった。投与 52 週後評価時におけるレスポンダーの平均 1 日尿失禁量は ■■% 減少し、ノンレスポンダーにおいても、27 例中 11 例の悪化例（ベースラインからの尿失禁量減少率がマイナス）を除くと、平均 ■■% ベースラインから減少していることが確認された。

尿失禁に影響を与える因子として、腹圧性尿失禁の原因となった疾患を検討した結果、限局性前立腺癌以外の疾患は前立腺肥大症であり、レスポンダーで 16 例及びノンレスポンダーで 27 例みられており、レスポンダー及びノンレスポンダー共に前立腺肥大症の症例がみられることから、原因疾患による尿失禁への影響はないと考えられた。

投与後 25 週で認められた 1 例の中止例による影響については、平均 1 日尿失禁量はベースラインから最終評価時（投与後 25 週）において、■ g/日から ■ g/日へ減少（減少率：■ %）し、改善傾向がみられているが、その減少率は 50%未満であり、ノンレスポンダーと判断されたが、全症例での投与後 52 週及び最終評価時における 1 日尿失禁量はそれぞれ ■ g 及び ■ g であり、本中止例 1 例による尿失禁量への影響はないと考えられる。

年齢による影響については、レスポンダー及びノンレスポンダーの平均年齢は約70歳と差異はなく、本試験において年齢による尿失禁改善への影響はないと考えられる。

表 8.1.2-34 各症例（FAS集団）のベースライン時の1日尿失禁量

登録番号	ベースライン							投与 52 週後 尿失禁量の 減少率(%)
	1 日 (g)	2 日 (g)	3 日 (g)	4 日 (g)	5 日 (g)	6 日 (g)	7 日 (g)	
ノンレスポンダー								

表 8.1.2-35 各症例（FAS 集団）の投与 52 週後評価時の 1 日尿失禁量

登録番号	投与後 52 週									備考
	1 日 (g)	2 日 (g)	3 日 (g)	4 日 (g)	5 日 (g)	6 日 (g)	7 日 (g)	平均 (g/日)	減少率 (%)	
レスポンダー										
ノンレスポンダー										

登録番号	投与後 52 週									
	1 日 (g)	2 日 (g)	3 日 (g)	4 日 (g)	5 日 (g)	6 日 (g)	7 日 (g)	平均 (g/日)	減少率 (%)	備考

*治験中止により最終評価時の 7 日間の平均 1 日尿失禁量及びベースラインからの減少率

次に、ノンレスポンダー27例中11例で投与52週後にベースラインと比較して1日尿失禁量が増加した悪化例が認められたことから、悪化例の要因について、①副次評価項目の結果との関連性、②過活動膀胱、低活動膀胱等、膀胱に関連する疾患の有無、③術前の残尿量、④術前の尿閉状態、⑤BMI、年齢、既往症等の患者背景、⑥実施施設による結果の差の有無、⑦尿失禁量と薬物治療との関連、⑧著しく尿失禁が悪化した3例の要因について検討を行った。

①副次評価項目の結果との関連性

レスポンダー、ノンレスポンダー非悪化例及び悪化例における各副次評価項目の結果を比較検討した。3群間の比較は ANOVA を使用して検定を行い、有意差がみられた項目については、Welch's t-test にて比較検討を行った。

ベースライン時の各副次評価項目の結果を表 8.1.2-36 に示す。全ての副次評価項目において3群間に差は認められず、ベースライン時における悪化例の副次的評価項目への影響は認められなかった。

表 8.1.2-36 悪化例における副次評価項目の結果（ベースライン時）

項目	レスポンダー	ノンレスポンダー		ANOVA p 値
		非悪化例	悪化例	
尿失禁量				0.938
尿失禁回数				0.112
尿パッド枚数				0.227
ICIQ-SF				0.173
KHQ				

全般的健康感		0.877
生活への影響		0.767
仕事・家事の制限		0.798
身体的活動の制限		0.942
社会的活動の制限		0.629
個人的な人間関係		0.490
心の問題		0.438
睡眠・活力		0.988
重症度評価		0.611
治療満足度		0.148
尿流動態検査値		
MUCP (cmH ₂ O)		0.087
FPL (mm)		0.674
ALPP (cmH ₂ O)		0.125
血流量 (%)		0.289

() 内は症例数

最終評価時における各副次評価項目の結果を表 8.1.2-37 に示す。3 群間で有意差が認められた項目は、尿失禁量、尿失禁回数、ICIQ-SF、並びに KHQ の仕事・家事の制限及び心の問題であった。2 群間で比較した結果、悪化例は、レスポンダーと比較して尿失禁量、尿失禁回数及び ICIQ-SF で有意に高値であったが、非悪化例においても、同様にレスポンダーに対して有意に高値であり、悪化例及び非悪化例との間で差がみられた項目は、尿失禁量のみであった。

ベースラインからの変化率については、3 群間の比較において、尿失禁量、尿失禁回数、尿パッド枚数、ICIQ-SF、並びに KHQ の仕事・家事の制限、心の問題及び睡眠・活力の減少率で有意差が認められた。悪化例がレスポンダーに対して有意差が認められた項目は、尿失禁量、尿失禁回数、尿パッド枚数及び ICIQ-SF の減少率であり、これらの項目は非悪化例においてもレスポンダーに対して有意差を認めていることから、悪化例に特有な変化ではないと考えられた。また、ノンレスポンダーの悪化例と非悪化例の比較においては、尿失禁量及び尿パッド枚数の減少率に有意差が認められたが、その他の項目については、差は認められなかった。したがって、ノンレスポンダーの悪化例と非悪化例との間では、尿失禁量及び尿失禁量増加に関する尿パッド使用枚数以外の項目で差は認められず、尿失禁量の悪化と副次評価項目との明確な関連性は認められなかった。しかしながら、尿失禁回数については、悪化例は非悪化例と比較して有意差はないものの、回数は少なく、改善傾向にあったことから、1 回の尿失禁における失禁量の増加が尿失禁量悪化に影響した可能性が示唆された。

表 8.1.2-37 悪化例における副次評価項目の結果（最終評価時及びベースラインからの変化率）

項目	レスポンダー	ノンレスポンダー		ANOVA p 値
		非悪化例	悪化例	
尿失禁量 (g/日) 減少率 (%)				<0.001
				<0.001
尿失禁回数 (回/日) 減少率 (%)				0.004
				0.007
尿パッド枚数 (枚/日) 減少率 (%)				0.065
				<0.001
ICIQ-SF 減少率 (%)				0.002
				<0.001
KHQ				

全般的健康感		0.210
減少率 (%)		0.730
生活への影響		0.082
減少率 (%)		0.182
仕事・家事の制限		0.046
減少率 (%)		0.026
身体的活動の制限		0.186
減少率 (%)		0.051
社会的活動の制限		0.125
減少率 (%)		0.274
個人的な人間関係		0.568
減少率 (%)		0.360
心の問題		0.025
減少率 (%)		0.040
睡眠・活力		0.097
減少率 (%)		0.008
重症度評価		0.251
減少率 (%)		0.943
治療満足度		0.124
改善率 (%)		0.702
尿流動態検査値		
MUCP (cmH ₂ O)		0.319
改善率 (%)		0.256
FPL (mm)		0.496
改善率 (%)		0.604
ALPP (cmH ₂ O)		0.061
改善率 (%)		0.959
血流量 (%)		0.145
改善率 (%)		0.431
脂肪組織 (cm ²)		0.844

()内は症例数

*: p<0.05, vs レスポンダー, **: p<0.01, vs レスポンダー

#: p<0.05, vs ノンレスポンダー非悪化例, ##: p<0.01, vs ノンレスポンダー非悪化例, Welch's t-test

③ 過活動膀胱、低活動膀胱等、膀胱に関連する疾患の有無

切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性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は、本臨床試験では除外基準として規定されている。本試験に参加した施設の担当医師はいずれも下部尿路機能障害の専門医であり、これらの異常については適切に診断したものと考えられる。また、モニタリングで除外基準への該当性を確認しているため、本臨床試験ではこれらの尿失禁を有する症例は組み入れられていないと判断された。したがって、本臨床試験悪化例について過活動膀胱を含むこれらの膀胱機能障害が原因要因になっていないと考えられる。しかし、実臨床においては、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁又は反射性尿失禁といった膀胱機能障害は術後腹圧性尿失禁を悪化させる要因であるため、これらの異常（切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁又は反射性尿失禁）を有する患者については、本治療の対象患者から除外する必要があり、8.2.3 項のとおり添付文書の【禁忌・禁止】（1. 適用対象（患者）の(1)の②）、インフォームドコンセント（4-1. 本手術の適応となる患者さん）、及び、適正使用指針の【適応基準】（2. 除外基準）に記載し、注意喚起を行う予定である。

また、低活動膀胱については、少なくとも術前から存在する場合には、本治療後の尿道抵抗増加による排尿困難発生につながる可能性も考えられる。しかしながら、低活動膀胱は直接尿失禁

悪化につながる要因ではないため腹圧性尿失禁の悪化に関与している可能性はないと考えられた。

③術前の残尿量

本臨床試験では術前残尿量がデータ収集項目に含まれていなかったため、残尿量に関するデータではなく、悪化例と術前残尿量との関係については不明であった。しかしながら、前述のとおり、溢流性尿失禁は除外基準になっているため、多量の残尿を有する患者は除外されているものと考えられた。

なお、術前多量の残尿がある症例は、尿道狭窄が存在する可能性があるため、8.2.3 項のとおり、添付文書の【使用目的又は効果】（使用目的又は効果に関連する使用上の注意）、インフォームドコンセント（5. 期待される効果の c)）、並びに、適正使用指針の【適応基準】（3. その他の注意事項及び 6. 臨床成績）に記載し注意喚起を行う必要があると考えられた。

④術前の尿閉状態

本臨床試験の除外基準として溢流性尿失禁があげられており、尿閉状態を呈する症例は本臨床試験に組み入れられていないと考えられることから、術前尿閉状態と尿失禁悪化との関連性について検討することは困難である。しかし、術前尿閉があるような患者については尿道狭窄が存在している可能性があるため、8.2.3 項のとおり、添付文書の【使用目的又は効果】（使用目的又は効果に関連する使用上の注意）、並びに、適正使用指針の【適応基準】（3. その他の注意事項及び 6. 臨床成績）にて記載した注意喚起を行う必要があると考えられた。

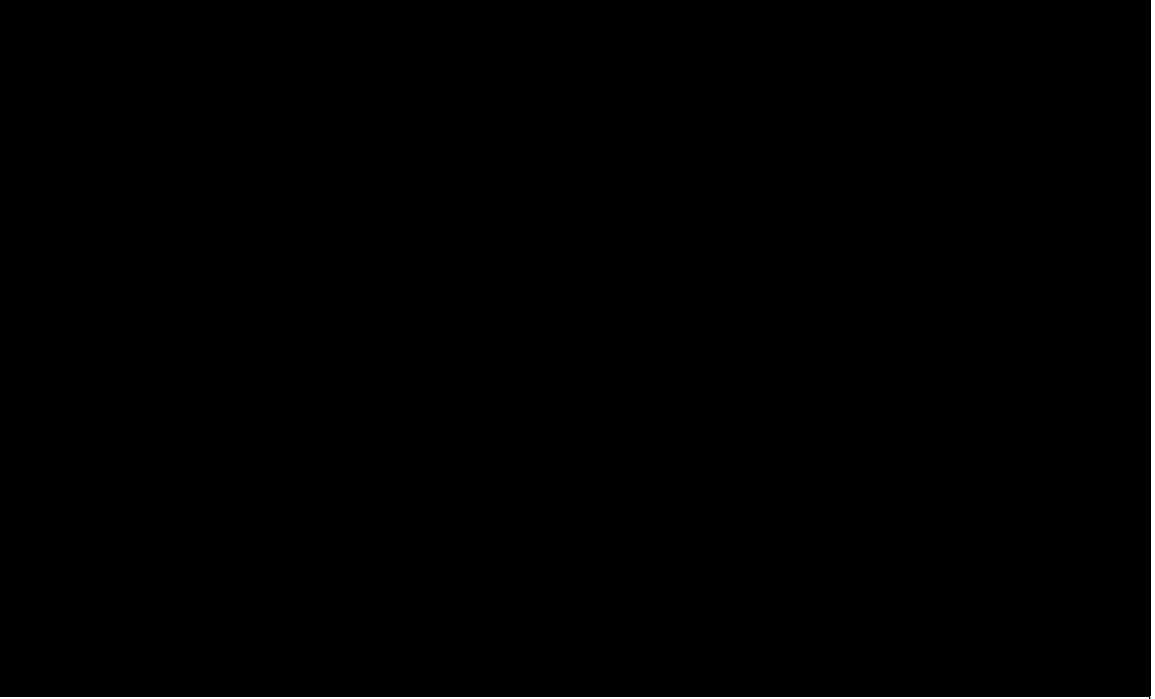
⑤BMI、年齢、既往症等の患者背景

本臨床試験における各症例（FAS）の尿失禁減少率と年齢、身長、体重及び BMI 値を表 8.1.2-38 に示す。

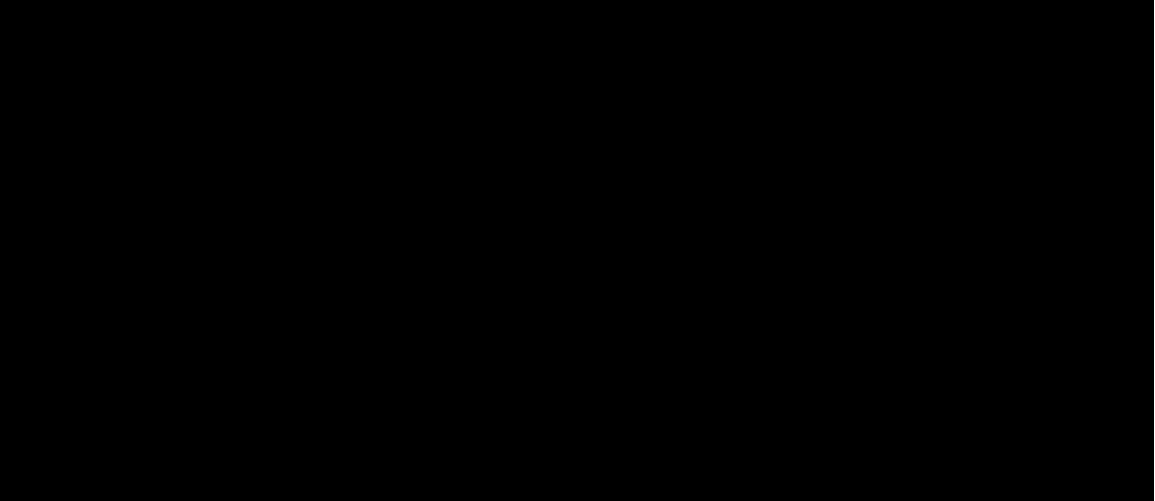
表 8.1.2-38: 尿失禁減少率と年齢、BMI 値

登録番号	最終評価時 尿失禁減少率	年齢	身長 (m)	体重 (kg)	BMI
レスポンダー					

ノンレスポンダー非悪化例



ノンレスポンダー悪化例



尿失禁量の減少率（%）と BMI との関係については、図 8.1.2-4 のとおり 1 日尿失禁量の減少率（%）と BMI との相関係数は-0.25 であり、尿失禁量減少率と BMI との間には弱い負の相関が認められたが、統計学的な有意差はなく ($t = -1.634$ 、 $p = 0.110$) 、尿失禁の悪化と BMI との関連はみられなかった。

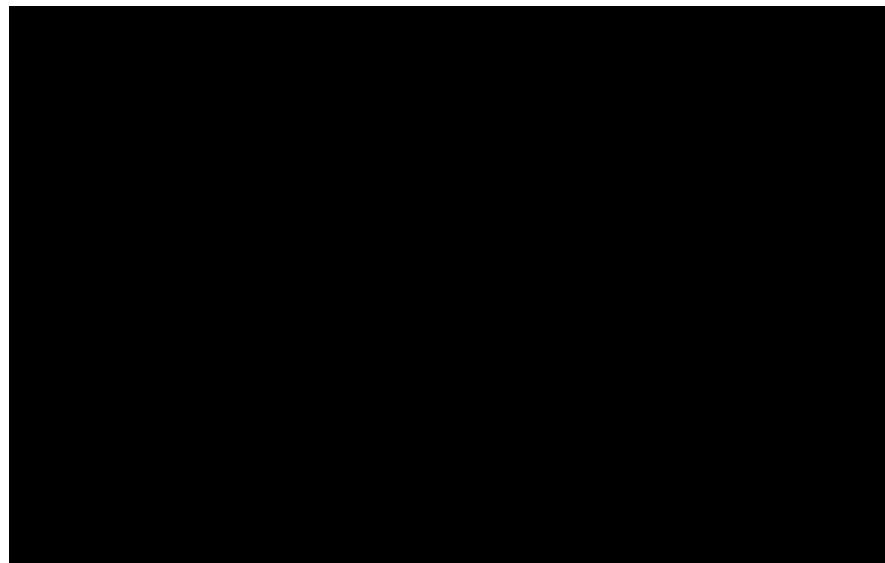


図 8.1.2-4 : BMI と尿失禁量減少率(%)

年齢については、レスポンダーが 69.8 ± 5.9 歳、ノンレスポンダー非悪化例が 69.1 ± 6.8 歳、ノンレスポンダー悪化例が 72.7 ± 5.7 歳であった。悪化例の平均年齢がやや高いものの、平均年齢に大きな差異はなかった。70 歳未満と 70 歳以上において尿失禁量減少率を比較すると、図 8.1.2-5 のとおり、70 歳未満では 70 歳以上と比較して尿失禁量減少率が高くなる傾向が認められたが、最終評価時の尿失禁量減少率に有意差はみられなかった。

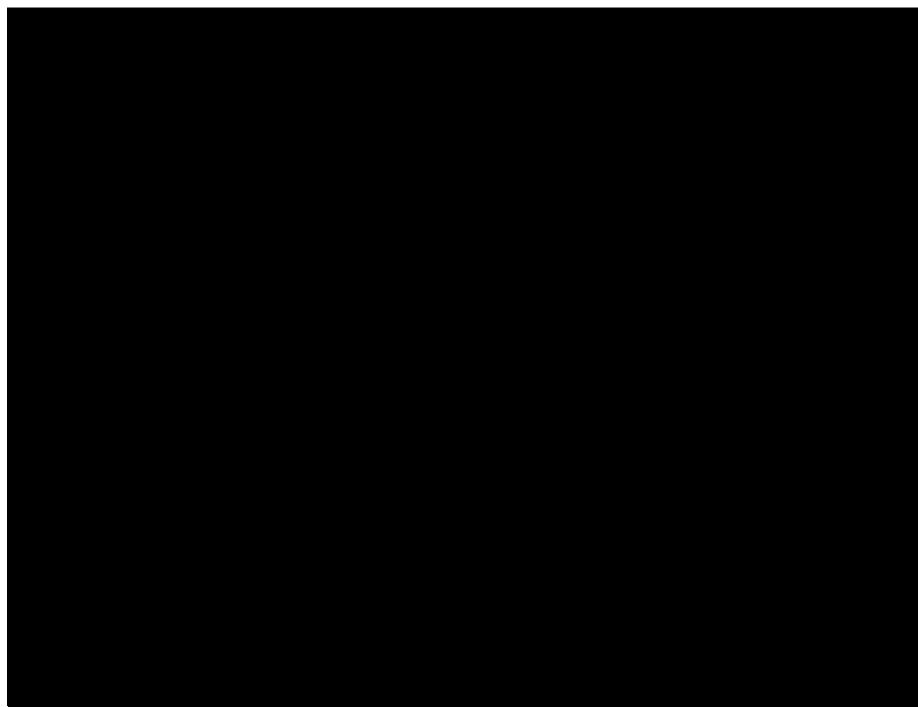


図 8.1.2-5 : 年齢別における尿失禁減少率の推移

悪化例の既往歴との関連については、表 8.1.2-39 に示すとおり、悪化例 11 例での継続中の既往症は高血圧 4 例、糖尿病 3 例、緑内障 2 例、花粉症 2 例、その他皮膚疾患が多くみられたが、

これらの既往歴が尿失禁量悪化に影響する原因とは考えられず、患者の既往歴と尿失禁減少率に関連はないと考えられた。

表 8.1.2-39 悪化例における既往歴

登録番号	尿失禁 減少率(%)	既往歴
	-8.5	
	-171.9	
	-39.1	
	-7.1	
	-7.0	
	-36.5	
	-27.5	
	-52.1	
	10.4	
	-94.5	
	-189.2	

⑥実施施設による結果の差の有無

本臨床試験は4施設で行われたが、治療手技は、少なくとも経尿道的内視鏡手術に慣れている泌尿器科専門医であれば比較的容易な手技であり、各施設において、第1実施例については、治験調整医師が実地手術指導を行い、試験を実施した。

施設間による試験結果を比較した結果、表8.1.2-40のとおり、レスポンダーの割合は、施設1が [] % ([] 例)、施設2が [] % ([] 例)、施設3が [] % ([] 例)、施設4が [] % ([] 例)であった。また、各施設の尿失禁改善率について、ANOVA解析を行ったところ、p値は0.356であり、有意差は認められず、施設間による結果への影響はないと考えられた。

表 8.1.2-40 各施設における最終評価時の尿失禁減少率

項目	施設 1	施設 2	施設 3	施設 4
症例数	[]	[]	[]	[]
レスポンダー数	[] ([] %)	[] ([] %)	[] ([] %)	[] ([] %)
尿失禁減少率	[] ± [] %	[] ± [] %	[] ± [] %	[] ± [] %

⑦尿失禁改善と薬物治療との関連に関する検討

薬物治療については、レスポンダーの10/16例(62.5%)、ノンレスポンダー非悪化例の4/16例(25.0%)、ノンレスポンダー悪化例の9/11例(81.8%)において薬物治療が実施されていた。そ

の中、 β_2 刺激薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬等の腹圧性尿失禁に関する治療薬は、レスポンダーで 8/16 例 (50.0%)、ノンレスポンダー非悪化例で 2/16 例 (12.5%)、ノンレスポンダー悪化例で 7/11 例 (63.6%) が使用されていた。また、抗コリン薬、 β_3 刺激薬については、レスポンダーが 5/16 例 (31.3%)、ノンレスポンダー非悪化例が 2/16 例 (12.5%)、ノンレスポンダー悪化例が 6/11 例 (54.5%) で使用されており、ノンレスポンダー悪化例において、抗コリン薬及び β_3 刺激薬の割合は高いことが確認された。抗コリン薬及び β_3 刺激薬は、過活動膀胱、切迫性尿失禁に使用される医薬品であり、膀胱排尿筋に作用し、膀胱不随意収縮の抑制、膀胱の弛緩作用の促進により蓄尿機能を改善させる薬剤である。「②過活動膀胱、低活動膀胱等、膀胱に関連する疾患の有無」のとおり、本臨床試験では、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性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は除外基準として規定されており、腹圧性尿失禁以外の尿失禁は組入れられていないと考えられる。本来、尿道括約筋不全による腹圧性尿失禁に対して過活動膀胱治療薬は有効ではなく、実際に腹圧性尿失禁に対する過活動膀胱治療薬の有効性に関する科学的根拠もないが、実臨床では根治的前立腺全摘除術後、あるいは前立腺肥大症に対する前立腺切除術後の腹圧性尿失禁に対して、過活動膀胱の要因はないにもかかわらず、膀胱蓄尿機能を改善することによる尿失禁改善効果を期待して投与することは少なくない。しかし、前述のごとく過活動膀胱治療薬が腹圧性尿失禁に有効であることは論理的には考えられず、また有効性に関する科学的根拠もない。腹圧性尿失禁に対する治療薬、及び過活動膀胱治療薬投与例については、治療前及び治験期間中においては、新たな開始や用量の増加をすることなく投与されていること、また、レスポンダーにおいても、31.3%の症例で抗コリン薬及び β_3 刺激薬を服薬していることから、本治療による尿失禁量の改善と薬物治療との間に明らかな関連は認められないと考えられた。

⑧著しく尿失禁が悪化した 3 例の要因に関する検討

ノンレスポンダー悪化例の中、特に尿失禁量が増加した 3 例 (■、■、■) について、尿失禁悪化の要因を検討した。

尿失禁が著しく悪化した 3 例の患者背景及び薬物治療については、表 8.1.2-41 のとおり、■ 及び ■ は前立腺全摘術から ADRCs 投与までの期間がそれぞれ 11 年及び 6 年が経過しており、尿失禁期間が長い症例であったのに対し、■ は前立腺全摘術から ADRCs 投与までの期間が 1 年と尿失禁期間が短い症例であった。また、ADRCs 投与時の薬物治療は ■ 及び ■ は抗コリン薬が投与されているのに対して、■ は β_2 刺激薬のみの投与であった。

表 8.1.2-41：尿失禁量減少率が著しく低い症例の患者背景

患者 No.	年齢	減少率	前立腺全摘術日	ADRCs 投与日	ADRCs 投与時の薬物治療
■	7 ■				
■	8 ■				
■	6 ■				

この 3 例の ICIQ-SF による試験期間中の尿漏れ頻度、程度及びタイミングの結果を表 8.1.2-42 に示した。■ では、運動、せき及びくしゃみ以外に理由が分からずもれており、■においても理由が分からず尿漏れが発生していた。一方、■ では「眠っている間にもれる」とコメントされており、また、その頻度は 1 日 1 回と夜間に尿漏れが発生しているものと考えられた。

表 8.1.2-42 : 尿失禁量が著しく増加した症例の ICIQ-SF

患者No.	時点	Q1：頻度	Q2：尿漏れ程度	Q4：尿漏れのタイミング
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

前述①～⑦の尿失禁悪化に関して検討した要因のいずれも尿失禁が著しく悪化した3例に特異的なものではなく、また治療前の尿失禁持続期間についても3例中2例で前立腺全摘術から5年以上経過していたが、他の1例は術後の尿失禁の罹患期間が1年であり、治療前の尿失禁持続期間が関連する要因とは考えられなかった。

ICIQ-SFの結果から、2例(■■■■■及び■■■■)では尿漏れのタイミングも理由が分からず尿漏れが発生しており、■■■■■については、眠っている間に尿漏れが発生しているが、いずれも腹圧性尿失禁の症状であり、過活動膀胱の関与は否定的である。以上より、この3例について、尿失禁を悪化させた要因について確定することはできなかった。

しかし、実臨床でしばしばみられる事例から推測できる悪化の理由として最も考えられる要因は、前立腺手術後の尿道狭窄であり、尿道狭窄がある症例では、経尿道内視鏡操作を行う本治療により尿道狭窄が改善したため、尿失禁の悪化が起こった可能性が考えられる。前立腺手術後は一定の割合で尿道狭窄、尿道・膀胱吻合部狭窄が発生し、術後に高度な尿失禁があるにもかかわらず時間とともに尿失禁が改善する例があり、この尿道狭窄により括約筋機能の改善がない場合でも尿失禁が改善することがある。尿道狭窄の治療を切開術で行うことにより排尿障害の改善がみられる一方、尿失禁が再度出現する場合がある。今回の治療においても、尿道狭窄を有する患者が ADRCs 注入のために内視鏡操作を行うことにより尿道狭窄が改善し、逆に尿失禁が悪化した可能性も考えられる。ただ、今回の試験においては尿道狭窄の存在を念頭において評価を行っておらず、尿道狭窄の関与を確定することは困難であった。

以上のことから、尿失禁悪化の要因として、①副次評価項目の結果との関連性、②過活動膀胱、低活動膀胱等、膀胱に関連する疾患の有無、③術前の残尿量、④術前の尿閉状態、⑤BMI、年齢、既往症等の患者背景、⑥実施施設による結果の差の有無、⑦尿失禁改善と薬物治療との関

連に関する検討、⑧著しく尿失禁が悪化した3例の要因に関する検討について検討したが、いずれも明らかな関連はみられず、またADRCs、並びにADRCsと脂肪混合物を括約筋及び括約筋部粘膜下に注入すること、そのものが尿失禁を悪化させる要因となることも論理的に考え難いことから、悪化に関連する明らかな要因を確定することはできなかった。

また、尿失禁悪化の要因として、尿道狭窄が関連している可能性が考えられたが、尿道狭窄の事前診断は、軽度から高度までの尿道狭窄があり、内視鏡の挿入ができない狭窄であれば診断は容易であるが、それ以外の場合は難しく、定量的に評価することも困難である。したがって、尿道狭窄は本試験の悪化例の原因の一つとなり得ると推測されることから、STED 8.2.3 項のとおり、添付文書の【警告】（1. 適用対象（患者）の(2)の①）及び【使用目的又は効果】（使用目的又は効果に関連する使用上の注意）、インフォームドコンセント（5. 期待される効果の b)）、並びに、適正使用指針の【適応基準】（3. その他の注意事項及び6. 臨床成績）に記載し注意喚起を行う予定である。

上記のとおり、本品による尿失禁治療において悪化例が認められるものの、ICIQ-SF による QOL 評価では、尿失禁量におけるレスポンダーの ICIQ-SF スコア減少率の点推定値が 0% を超えており、本治療法が QOL 改善につながることが示唆された。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。

また、上記の悪化例 11 例における投与 52 週後の QOL への影響を検討した結果、表 8.1.2-43 のとおり、KHQ 重症度評価及び ICIQ-SF とも悪化した症例は 2 例（[REDACTED]、[REDACTED]）のみであり、KHQ 重症度評価及び ICIQ-SF とも改善が 3 例、KHQ 重症度評価又は ICIQ-SF のどちらか改善が 5 例であった。また、1 例で ICIQ-SF に悪化がみられたが、KHQ 重症度評価には変化が認められていなかった。したがって、悪化例に 11 例においても、尿失禁に関連する QOL は改善傾向にあり、本治療は臨床上許容可能と判断された。

表 8.1.2-43：投与 52 週後の尿失禁悪化例における KHQ 及び ICIQ-SF への影響

患者 No.	尿失禁量減少率 (%)	KHQ 重症度評価 減少率 (%)	ICIQ-SF 減少率 (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

なお、本品による尿失禁治療において尿失禁の悪化が認められていること、並びに本品の治療は侵襲性の脂肪吸引術を行うことから、STED 8.2.3 項のとおり、添付文書の【警告】（1. 適用対象（患者）の(3)）に記載し注意喚起を行う予定である。

<本品の安全性について>

安全性については、死亡に至った有害事象は認められなかった。高度の重篤な有害事象として塞栓症が 1 例に発現したが、本事象は手術において脂肪吸引に時間を要したこと、体位変換を実

施したことが関与した可能性が高く、ADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定され、当該患者は薬物治療により回復が確認された。その他の重篤な有害事象はいずれも中等度あるいは軽度で、軽快もしくは回復が確認され、ADRCs、治験機器、及び手技との因果関係についても否定された。

高度の塞栓症については、手技との因果関係は否定されているが、本手技中に生じた事象であることから、塞栓防止の安全対策として、脂肪組織採取の術中における弾性ストッキングの着用、又は、間欠的空気圧迫法（フットポンプ等）を行う予定である。また、以下に脂肪吸引時の血栓塞栓症及び脂肪塞栓のリスク、並びに、脂肪注入に関する安全性について考察する。

① 脂肪吸引時の血栓塞栓症のリスク

脂肪吸引術における血栓塞栓症について、文献的調査を行い検討した結果、脂肪吸引手術における血栓肺塞栓症（PTE）については、平均 1,489mL（3～6,600mL）の脂肪吸引を行った 3,240 例中で 0%（Habbema L. Dermatol Surg, 2009; 35:1728-35.）と報告され、また前向きのコホート研究での 31,010 例での報告では（Kaoutzanis C et al Aesthet Surg J, 2017; 37: 680-694.）、PTE は確定診断の得られたもので 0.06% と報告され、さらに大量の脂肪吸引を行った症例に関するシステムティックレビュー・メタアナリシスでは（Kanapathy M, et al Aesthet Surg J, 2020 Nov 30;sjaa338. online ahead of print.）平均吸引脂肪量 7,734mL（34～9,742mL）の 3,583 例の検討で PTE は 0.18% と報告されており、これらの発生率と下記の一般外科手術における PTE の発生率と比較して明らかに高率とは考えられなかった。

また、「肺血栓塞栓症（PTE）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）」における日本麻酔科学会による認定施設へのアンケート調査で、2002～2011 年の 10 年間で周術期の症候性肺血栓塞栓症は 3,667 人が発症し、手術 1 万件あたりの症候性 PTE の発症数が 3.1 人（0.031%）であること、致死的 PTE が 0.6 人（0.006%）であることが示されている。脂肪吸引は全身麻酔下に、腹部皮下脂肪吸引の場合には仰臥位、臀部皮下脂肪吸引の場合には腹臥位で行うため、一般外科手術の重要なリスク要因である年齢要因を超えるようなリスク要因はないと考えられる。また、本治療では仰臥位（又は腹臥位）で脂肪吸引を行い、その後碎石位（1 時間以内）にて ADRCs 注入を行うことから、脂肪吸引のみでなく、経尿道的 ADRCs 注入を含めた手術手技全体としてリスクを考慮した場合においても、他領域の一般的手術に比べて PTE のリスクを増大する要因はないと考えられた。本試験で PTE を発症した 1 例のリスク要因としては、年齢に加え、腹部皮下から十分な脂肪量が吸引できず、体位変換をして臀部から脂肪吸引を行ったため、手術時間が長くなつたことが考えられる。しかしながら、手術時間が長くなることが、必ずしも PTE 発症の強いリスク要因とのエビデンスはなく、本治療における手技に伴う血栓塞栓症のリスク、並びに、術前のリスク評価と予防については、「肺血栓塞栓症（PTE）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）」に準じて行うこととで問題はないと考えられた。

血栓塞栓を確認するための術後の検査については、「肺血栓塞栓症（PTE）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）」では、急性血栓塞栓症においては、特異的な症状や理学所見、一般検査がないため、病歴や危険因子、診察所見から PTE が存在するかどうかの可能性を Wells スコア等により推定し、可能性があれば胸部写真、心電図、動脈血ガス分析、D ダイマー測定、さらに種々の画像検査を進めている。したがって、本治療に特別な検査項目は設定せず、上記のガイドラインを参照した管理を行うこととし、8.2.3 項のとおり、血栓塞栓症について、添付文書の【使用上の注意】（1. 重要な基本的注意の(1)）、

インフォームドコンセント（6. 予想される有害事象と対処方法の a)血栓塞栓症）、及び、適正使用指針の【適応基準】（3. その他の注意事項）に記載し注意喚起を行う予定である。

② 脂肪吸引時の血栓塞栓症のリスク

脂肪塞栓については、前述の Habbema の報告では、3,240 中での発症例はなく（0%）、前述の Kanapathy M らによる大量の脂肪吸引を行った症例に関するシステムティックレビュー・メタアナリシスにおける 3,583 例の検討では発症例なく（0%）、また、脂肪吸引に関連した脂肪塞栓に関するレビューでは（Cantu CA, et al Arch Pathol Lab Med, 2018; 142: 871-875.）、米国で 1997 年以降年間 17 万件から 30 万件の脂肪吸引が行われるが、1986 年から 2017 年における脂肪吸引に関連した脂肪塞栓症の報告は 17 例と報告されている。正確な発生率に関する報告少なもの、これらの報告から発生頻度は非常に低いと考えられる。また、本術式では、吸引脂肪量は 300g 程度と少なく、一般的には美容外科で行われる大量の脂肪吸引術に比較すれば、リスクはさらに低いと考えられた。しかしながら、脂肪吸引の潜在的なリスクとして脂肪塞栓の発症があることから、8.2.3 項のとおり、脂肪塞栓について、添付文書の【使用上の注意】（1. 重要な基本的注意の(2)）、インフォームドコンセント（6. 予想される有害事象と対処方法の b)脂肪塞栓症）、及び、適正使用指針の【適応基準】（3. その他の注意事項）に記載し注意喚起を行う予定である。

③ 傍尿道への脂肪注入量と安全性

脂肪注入量の適否と脂肪注入の安全性について検討した。腹圧性尿失禁に対する自己皮下脂肪の傍尿道注入治療は 1990 年代後半に海外で臨床研究として行われており、脂肪注入により短期的には尿失禁改善が得られるものの、長期的には成績不良であり、その原因として注入された脂肪が吸収され消失してしまうと推測されており、以後は行われていない。脂肪のみを注入した治療の報告の注入量は以下のとおりである。

- Tsung-Hsien SU et al. J Urol, 1998; 159: 411-414
女性真性腹圧性尿失禁（26 例）に対して傍尿道に自己脂肪を注入し、注入量は平均 14.8 ± 4.8 mL（8-25 mL）であった。
- Francois W et al. J Urol, 1997; 157: 1283-1286
女性腹圧性尿失禁 67 例に対して自己脂肪あるいはコラーゲンを傍尿道に注入し、注入量については、脂肪は平均 12.3 ± 3.3 mL、コラーゲンは 7.1 ± 3.1 mL であった。
- Patricia E. Lee et al. J Urol, 2001; 165: 153-158
女性腹圧性尿失禁 68 例に対して 35 例は自己脂肪、33 例は生理食塩水を傍尿道に注入し、脂肪の注入量は平均 51.7 ± 12.4 mL であった。
- Roger R et al. UROLOGY, 2000; 56 (Suppl6A): 32-40
女性腹圧性尿失禁の傍尿道注入治療における報告では、テフロンは 7-20 mL、コラーゲンは 2.1-28 mL、脂肪は 12-21 mL の注入量であった。

上記のとおり、本臨床試験における脂肪の傍尿道注入量として 20 mL は多くはなく、従来の報告範囲内であった。また、上記の報告は女性腹圧性尿失禁が対象であるが、男性での前立腺全摘除術後の括約筋障害の症例では、膀胱頸部や尿道括約筋部は広く開大していることがほとんどであり、コラーゲン注入においても男性の前立腺全摘術後症例への注入は女性より多量に注入することが一般的であることから、男性では女性より多くの脂肪量の注入が必要であると考えられる。また、本治療では内視鏡直視下に粘膜下に脂肪を注入するため、正確に目的とする部位注入可能であること、また、直視下に注入することにより外尿道括約筋部付近の尿道が閉鎖することを確

認できること、本臨床試験でも当該容量で全例尿道部の閉鎖が確認できたことから、現在の注入量で問題はないと考えられた。

本治療とコラーゲンとの注入量の差異については、コラーゲンと比較して注入量がが多くなる理由としては、脂肪とコラーゲンの粘度の差があげられる。コラーゲンは比較的粘度が高く注入しても広がりにくいのに対し、脂肪は粘度が低いため、同じ容量効果（bulking effect）を得るためににはコラーゲンより多くの注入量が必要である。また、本治療において、外尿道括約筋部の尿道を閉鎖させるにもかかわらず、術後尿閉例が1例もないこと、治療直後から尿閉も排尿困難も起こらないことから、注入した脂肪組織は柔らかいものと推測された。

一方、脂肪注入による血管等周辺組織への影響については、理論的には粘膜下のスペースに脂肪が広がるだけであり、尿道粘膜の伸展性は高いため、血管が圧迫されて血流が悪くなることは考えづらい。また、フィジビリティ試験においても、ADRCs治療により経時的に注入部の血流が改善することが確認されている。

以上のことから、本臨床試験における脂肪注入量は適切であると考えられ、図8.1.2-6のMRI画像からも異常は確認されていない。

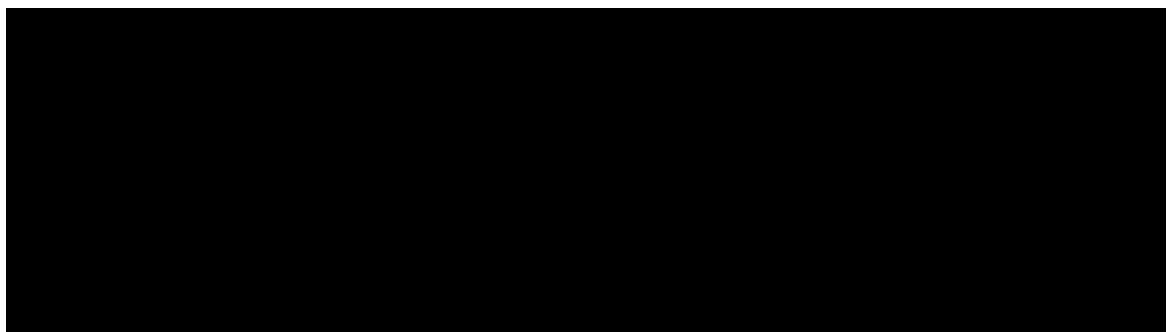


図8.1.2-6 MRI画像(██████)

傍尿道への脂肪注入の安全性については、女性尿失禁に対する傍尿道自己脂肪注入において海外で脂肪塞栓の事例が1例報告されている。海外の脂肪塞栓症例は、膀胱に造影剤を入れ、透視下で、経尿道的ではなく、外尿道口の横の会陰部から針を刺入し、ブラインドで脂肪注入を実施していた（尿道の外側あるいは外側からの注入）。女性の場合、膣の前面から側面には太い静脈叢があり、尿道の外側からの透視下とはいっても盲目的に脂肪を注入することは脂肪塞栓のリスクがあると考えられる。一方、今回のADRCs傍注入治療は、経尿道的直視下に尿道の内腔から針を粘膜下に刺入して脂肪を注入しているため、尿道の外や静脈叢に脂肪を注入する可能性は低く、また、男性では、解剖学的にも尿道括約筋部の尿道周囲に女性のような太い静脈叢はないことから、脂肪塞栓のリスクは低いと考えられた。また、前立腺の被膜には静脈があるものの、前立腺全摘術において前立腺と共に切除されており、内視鏡直視下に観察しながら粘膜下に注入することから、安全に目的の部位に注入できると考えられる。

以上のことから、本臨床試験において高度の塞栓症が1例にみられたが、上記のとおり本治療による脂肪吸引時の血栓塞栓症及び脂肪塞栓、並びに、脂肪注入に関する安全性については許容可能と判断された。

本臨床試験において、2例2件(4.4%)の「脂肪組織とADRCsを混和したもの」又は「ADRCs」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、本臨床試験では、治験実施計画書に規定した不具合であるADRCsの細胞生存率が規格外であった不具合、またシリンジの破損による不具合が確認された。ADRCsの細胞生存率が規格外であった不具合は、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。脂肪吸引用のシリンジの破損についてはADRCs、治験機器並びに手技との因果関係は否定され、この不具合による治験の継続への影響はなかった。

本臨床試験実施症例中1例が、観察期間終了後、本人の希望により人工尿道括約筋埋め込み術を受けたが、人工尿道括約筋埋め込み術の実施に問題はみられなかった。

人工尿道括約筋埋め込み術症例

症例（ADRESU 試験）	
前立腺手術の種類	根治的前立腺全摘除術
ADRCs 治療時年齢	6[]歳
ADRCs 治療日	
術前1日尿失禁量 (24時間パッドテスト7日間の平均)	212.0 g
治療後の1日尿失禁量 (24時間パッドテスト7日間の平均)	59.1g
人工尿道括約筋埋め込み術実施日	
人工尿道括約筋埋め込み術中の問題点	問題なし
人工尿道括約筋埋め込み時術実施の理由	尿失禁のさらなる改善を本人が希望
人工尿道括約筋埋め込み術後の経過	[]月 []日アクチベーションを行い、[]月 []日に治療効果判定の予定。

投与細胞数と有効性及び安全性との関連については、本試験では、脂肪組織より採取されたすべてのADRCs細胞を投与しており、レスポンダー及びノンレスポンダーにおけるADRCsの平均投与細胞数は、レスポンダーが[]±[]個、ノンレスポンダーが[]±[]個であり、中央値はレスポンダーが[]×[]個、ノンレスポンダーが[]×[]個とレスポンダー及びノンレスポンダーで大きな相違はみられなかった。また、生存率もレスポンダーが[]±[]%、ノンレスポンダーが[]±[]%であり、ADRCsの投与細胞数及び生存率による有効性への影響はないと考えられる。安全性については、ADRCsとの因果関係が否定できない有害事象は2例認められ、[]ではC-反応性蛋白增加、[]では排尿困難がみられた。いずれの症例も[]個以上のADRCsが投与されたが、重篤度は非重篤、重症度は軽度であり、回復が認められることから、ADRCs投与細胞数による安全性への影響はないと考えられる。

本臨床試験より、尿失禁量が中等度以下で、行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、術後 1 年以上継続する男性の腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織から分離されるヒト ADRCs を経尿道的内視鏡下で単回傍尿道投与した時の有効性及び安全性が示された。

本臨床試験の症例一覧表は、治験総括報告書（別添資料 9）の付録 17.5 に示す。

8.1.3 男性腹圧性尿失禁 13 例を対象とした ADRCs 治療長期臨床試験（4 年超）

参考資料 4-9

8.1.3.1 試験の概要

長期臨床試験の概要

試験目的	自家脂肪由来再生細胞の男性腹圧性尿失禁患者への傍尿道部投与における長期での有効性と安全性の評価
観察期間	投与後4~5年
対象患者	男性腹圧性尿失禁患者：13例
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行い、再発・転移がなく（術後 1 年以上前立腺特異抗原：PSA が測定感度 以下）、術後 1 年以上続く腹圧性尿失禁を有する男性患者 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切除後に難治性の腹圧性尿失禁を生じた男性患者
使用方法	<ol style="list-style-type: none"> 皮下脂肪組織を採取する。 採取した皮下脂肪組織約250 mLから、治験機器を用いてADRCsを分離濃縮する。 分離したADRCs及び脂肪組織を用いて以下の2種類の投与細胞溶液を準備する。 <ul style="list-style-type: none"> ADRCs 1.0 mL 脂肪組織16.0 mLとADRCs 4.0 mLを混和したもの 尿道より内視鏡を挿入し、外尿道括約筋内にADRCs 1.0 mLを5時及び7時の方向から2ヵ所、膜様部尿道粘膜下に脂肪組織とADRCsを混和したもの20.0 mLを4時、8時及び必要に応じて6 時の方向からそれぞれ投与する。
評価項目	<p>【有効性】 ベースライン、投与2週間、1、3、6、9、12、15、18、24、30、36、48及び60カ月の24時間パッドテストによる1日平均尿失禁量の変化量</p> <p>【安全性】</p> <ol style="list-style-type: none"> 試験期間中の有害事象 血液検査：PSA レベル
結論	最終観察時点での24時間パッドテストによる1日平均尿失禁量は153.2 gであり、ベースラインの260.7 gから改善がみられた。10/13例で投与後12カ月までに徐々に改善し、最終評価時に改善がみられた10例での1日平均尿失禁量の変化は、ベースラインの281.5 gから117.0 gへ改善した。投与後12カ月の時点で改善がみられた患者では、1例を除き、投与後4~5年まで尿失禁量の改善は維持されていた。 安全性については、6例で脂肪組織吸引後、一時的な皮下出血がみられたが、1ヶ月以内に自然消失した。その他、フォローアップ期間中に有害事象はみられず、PSAの再発もみられなかった。

8.1.3.2 患者背景

長期臨床試験はフィジビリティ試験の 11 例に 2 例（患者 ■ 及び ■）追加して試験を実施した。患者 13 例の患者背景を表 8.1.3-1 に示す。平均年齢は 75 歳で、尿失禁の原因是 ■ 例が前立腺全摘除術、■ 例がホルミウムレーザ前立腺核出術であった。平均手術時間は ■ であった。

長期臨床試験においても、ADRESU 試験と同様、採取された細胞をすべて投与した。各患者の ADRCs 投与細胞数と安全性の関連については、今回の研究では ADRCs 投与に関連する有害事象は発現しなかった。また、投与細胞数と有効性との関連については、明らかな関連はみられなかった。しかし、症例数が少なく、本研究による詳細な検討は困難であると思われる。

表 8.1.3-1 患者背景

No	年齢 (歳)	SUI 期間 (月)	前立腺 手術	回収細胞数 ($\times 10^7$)	細胞生存率 (%)	手術時間 (分)
	6■					
	7■					
	8■					
	7■					
	7■					
	7■					
	7■					
	7■					
	7■					
	7■					
	7■					
平均	75					

() 内は中央値

HoLEP：ホルミウムレーザ前立腺核出術

RP：前立腺全摘除術

8.1.3.3 有効性評価

登録した被験者 13 例について、ADRCs 投与後 4 年以上の長期的な有効性と安全性を評価した。平均追跡期間は 69 カ月（範囲 55～72 カ月）であった。

1 日平均尿失禁量の推移を図 8.1.3-1 及び図 8.1.3-2、並びに表 8.1.3-2 に示す。13 例中 10 例が改善例であり、そのうち 5 例（██████████）は 50% 以上の改善、5 例（██████████）が 0% 以上 50% 未満の改善を示した。残りの 3 例（██████████）は悪化が認められた。全被験者の 24 時間パッドテストによる 1 日平均尿失禁量はベースラインから最終評価までに 260.7 g から 153.2g に減少した。1 日平均尿失禁量は、被験者 13 例中 10 例で投与後 12 カ月までに徐々に改善し、最終評価時に改善が認められた 10 例では、1 日平均尿失禁量が 281.5 g から 117.0 g に改善した（減少率 52.0%）。██████████

██████████ 投与後 12 カ月の時点で 1 日平均尿失禁量に改善がみられた患者では、██████████、治療後 4～5 年のフォローアップ期間中、改善が維持されていた。

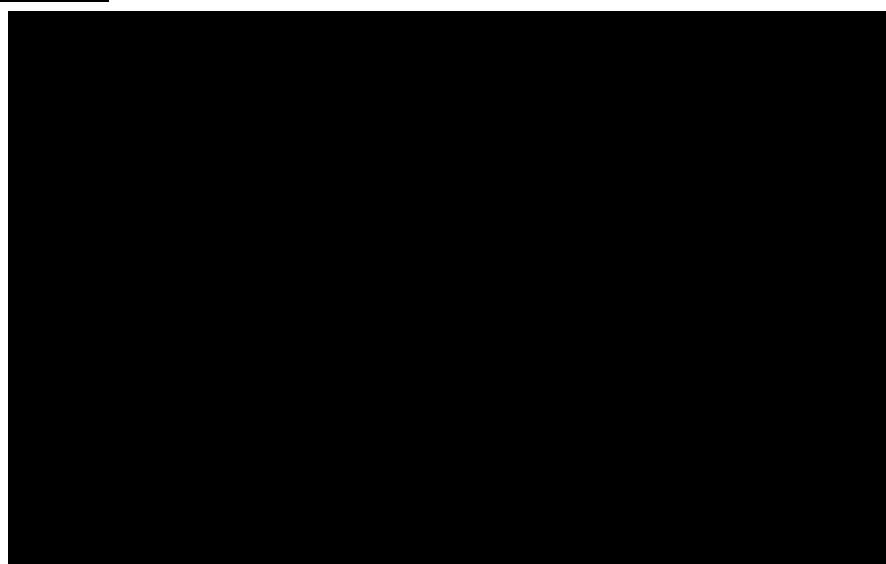


図 8.1.3-1 各被験者の 1 日平均尿失禁量の推移

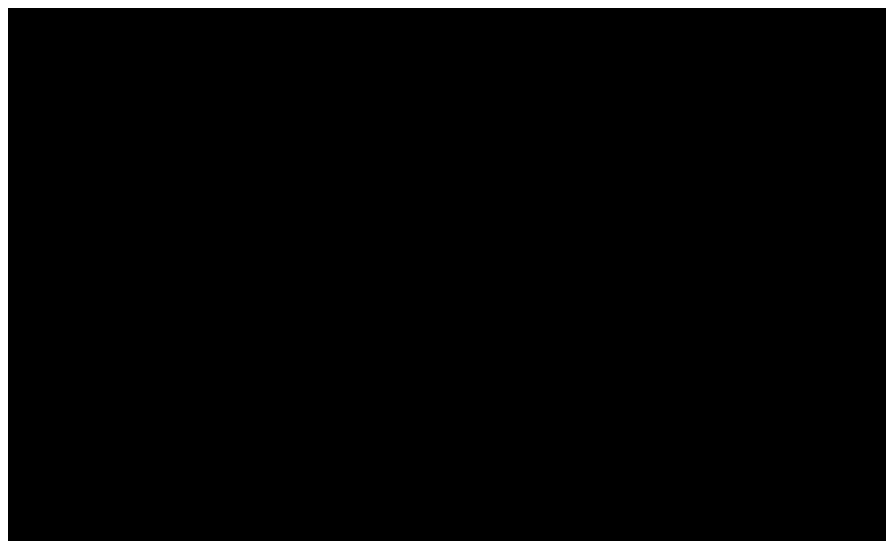


図 8.1.3-2 尿失禁量改善別での 1 日平均尿失禁量の推移

表 8.1.3-2：長期臨床試験における各症例の尿失禁量の経時的な推移

患者 No.	尿失禁量(g)														減少率 (%)
	ベース ライン	2週	1カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	15カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月	48カ月	60カ月	
改善例															
悪化例															
全体															
Mean															
SD															

8.1.3.4 安全性評価

長期追跡調査期間中、6例で脂肪組織吸引後、一時的な皮下出血がみられたが、1ヵ月以内に自然消失した。その他、有害事象又はPSA値の増加は認められなかった。

8.1.3.5 まとめ

本試験では、登録された被験者13例中10例において、24時間パッドテストによる1日平均尿失禁量に長期的な改善がみられ、尿失禁に対するADRCs治療の効果は維持されることが確認された。一方、表8.1.3-2のとおり、3例でベースラインから尿失禁量の悪化が認められている

[REDACTED]

その原因としては、①前立腺摘除術後、尿道狭窄が生じた症例では、括約筋不全による尿失禁が尿道狭窄によりマスクされている可能性があり、本治療では内視鏡を用いることから、その内視鏡操作により尿道狭窄が解除され、マスクされていた尿失禁が治療効果以上に尿失禁を悪化させた可能性が考えられた。また、②高齢者における加齢による括約筋機能の低下は、尿失禁を悪化させる要因であり、これらの要因により自然史として尿失禁の悪化に影響した可能性が考えられた。

したがって、ADRESU試験における悪化例についても併せて考慮し、8.2.3項のとおり、尿道狭窄解除による尿失禁悪化については、添付文書の【警告】(1.適用対象(患者)の(2)の①)及び【使用目的又は効果】(使用目的又は効果に関する使用上の注意)、インフォームドコンセント(5.期待される効果のb))、及び、適正使用指針の【適応基準】(3.その他の注意事項)及び6.臨床成績)に、高齢者の括約筋機能の低下による尿失禁悪化については、添付文書の【使用上の注意】3.高齢者への適用に記載し、本品の使用における注意事項として注意喚起を行う予定である。

安全性については、6例で脂肪組織吸引後、一時的な皮下出血がみられたが、フォローアップ期間中に有害事象はみられず、PSAの再発もみられなかつたことから、ADRCsの長期安全性についても問題はないと考えられた。

なお、長期経過観察中に、腹圧性尿失禁に対して何らかの追加治療が必要となった症例は、ADRCsの傍尿道注入治療後、人工尿道括約筋埋め込み術を実施した症例が3例あったが、いずれも患者の希望によるものであり、手術は通常の症例と比べて特に問題なく実施された。また、理論的にも経尿道的括約筋部へのADRCs注入後、より遠位の振子部尿道にカフを巻く人工尿道括約筋埋め込み術の実施に問題が発生することはないと考えられた。前立腺全摘除術後の再発症例に対する治療については内分泌治療、化学療法、放射線治療が考えられるが、いずれもADRCs経尿道的注入が治療の障害になる可能性は低いと考えられる。

人工尿道括約筋埋め込み術症例

症例	
前立腺手術の種類	開創根治的前立腺全摘除術
ADRCs 治療時年齢	7■歳
ADRCs 治療日	
術前 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	376.2 g
治療 1 年後の 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	389.0 g
治療後 4 年あるいは 5 年での 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	486g (4 年)
人工尿道括約筋埋め込み術実施日	
人工尿道括約筋埋め込み術中の問題点	問題なし
人工尿道括約筋埋め込み時術実施の理由	高度の尿失禁が持続するため本人が希望
人工尿道括約筋埋め込み術後の経過	1 回目の人工尿道括約筋埋め込み術後、尿失禁は 1 日 600g 以上と悪化したため、■ 年 ■ 月 ■ 日に人工尿道括約筋の再埋込手術を行った。以後、括約筋スイッチの自己操作がうまくできず、尿失禁持続。

症例	
前立腺手術の種類	開創根治的前立腺全摘除術
ADRCs 治療時年齢	7■歳
ADRCs 治療日	
術前 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	345.3 g
治療 1 年後の 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	511.3 g
治療後 4 年あるいは 5 年での 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	283 g (5 年)
人工尿道括約筋埋め込み術実施日	
人工尿道括約筋埋め込み術中の問題点	問題なし
人工尿道括約筋埋め込み時術実施の理由	尿失禁が持続するため本人が希望 (時には 1 日 400g 以上の尿失禁あり)
人工尿道括約筋埋め込み術後の経過	人工尿道括約筋埋め込み術後、尿失禁は 1 日 10 g 程度となり、経過順調。

症例	
前立腺手術の種類	腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術
ADRCs 治療時年齢	7[]歳
ADRCs 治療日	
術前 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	900 g
治療 1 年後の 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	300 g
治療後 4 年あるいは 5 年での 1 日尿失禁量 (24 時間パッドテスト 4 日間の平均)	250 g (5 年)
人工尿道括約筋埋め込み術実施日	
人工尿道括約筋埋め込み術中の問題点	問題なし
人工尿道括約筋埋め込み時術実施の理由	尿失禁量は改善しているが、尿失禁が持続するため本人が希望
人工尿道括約筋埋め込み術後の経過	人工尿道括約筋埋め込み術後、尿失禁は 1 日パッド 1 枚程度で対応できるようになり、経過順調。

8.2 臨床試験成績等のまとめ

8.2.1 有効性評価

男性腹圧性尿失禁患者 11 例を対象とした ADRCs フィジビリティ試験において、24 時間パッドテストによる投与後 12 カ月での 1 日平均尿失禁量のベースラインからの変化は █% (p=0.054) であり、変化率は █% (p=0.010) であった。尿失禁量の減少は、8/11 例で認められ、その中、ベースラインでの 1 日平均尿失禁量が 300 g 未満の患者が 6/8 例であった。一方、尿失禁量の減少がみられなかつた 3 例は、いずれもベースラインでの 1 日平均尿失禁量は 300 g 超であり、中等度以下の腹圧性尿失禁患者において、ADRCs による治療は有効であると考えられた。MUCP 及び FPL については、投与後 6 カ月において MUCP が █% (p=0.019) 、 FLP が █% (p=0.006) の改善がみられた。ICIQ-SF では、尿失禁の回数に改善がみられたが (p=0.016) 、尿失禁量、QOL 及び全体スコアでは差はみられなかつた。しかしながら、尿失禁量の改善が認められた 8 例では、ICIQ-SF の全体スコア及び全てのサブスコアとも改善が認められた。ADRCs 投与部位では、血流量の増加がみられ、投与後 3 カ月時点での MRI 画像では脂肪組織が維持されていることが確認された。

したがって、ADRCs による男性腹圧性尿失禁治療は、1 日平均尿失禁量が 300 g 未満の中等度の患者に対して尿失禁量及び QOL の改善に有効であると考えられた。

ADRESU 試験では上記のフィジビリティ試験成績を踏まえ、1 日平均尿失禁量が軽度～中等度の男性腹圧性尿失禁患者 45 例を登録した。主要評価項目はベースラインから投与 52 週後の 24 時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が 50% 以上であった患者（レスポンダー）の割合と設定し、多施設非盲検非対照試験にて実施した。

投与 52 週後の尿失禁量におけるレスポンダーの割合は █% [95%CI : █~█%] (█/█ 例) 、ノンレスポンダー非悪化例の割合は █% (█/█ 例) 、ノンレスポンダー悪化例は █% (█/█ 例) であり、治験開始前に設定した閾値レスポンダー割合の 10% を上回っていたことから、本治療法の有効性が確認された。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が示唆された。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。

したがって、男性腹圧性尿失禁に対する ADRCs 治療は、既存治療であるコラーゲン注入術と比較して、より多くの患者で尿失禁量を減少させ、QOL の改善にも有効であると考えられた。なお、コラーゲン注入治療については、平成 22 年 12 月に製造販売が中止されたため、現在は実施されていない。

ADRCs 治療長期試験では、ADRCs 投与後 4 年以上経過した男性腹圧性尿失禁患者を対象に 1 日平均尿失禁量を評価した結果、最終観察時点での 24 時間パッドテストによる 1 日平均尿失禁量は 153.2 g であり、ベースラインの 260.7 g から改善がみられ、ADRCs による尿失禁の改善は長期に維持されることが確認された。

重症度が中等度の男性腹圧性尿失禁患者に対して、尿道周囲コラーゲン注入術が過去に行われたが、注入後体内に吸収されるため、1~3 カ月以内に再発することが知られており、その治療持続効果は高くななく、また前述のように現在コラーゲン注入術は実施できず、本邦で有効な低侵襲的外科治療はない。上記の臨床試験から、ADRCs による男性腹圧性尿失禁治療は、投与 52 週後の

尿失禁量におけるレスポンダーの割合は ■%と高く、コラーゲン注入術と比較して有効な治療法であると考えられる。また、ADRCs 治療は尿失禁回数、尿パッド枚数、QOL を改善し、尿失禁量の改善効果は、4 年以上持続することから、男性腹圧性尿失禁患者の低侵襲的外科治療のオプションとして有用であると考える。

8.2.2 安全性評価

フィジビリティ試験においては、ADRCs 投与手技及び観察期間中に重篤な有害事象はみられなかった。ADRESU 試験でも、死亡に至った有害事象はなく、重篤な有害事象が 6 例 7 件 (13.3%) で発現したが、いずれの事象も ADRCs、治験機器及び手技との関連はなかった。試験期間中、「脂肪組織と ADRCs を混和したもの」又は「ADRCs」との因果関係が否定できない有害事象が 2 例 2 件 (4.4%)、手技との因果関係が否定できない有害事象が 36 例 39 件 (80.0%) で発現した。因果関係が否定できないと判断された高度又は中等度の有害事象はいずれも回復又は軽快が確認された。また、治験機器と関連した有害事象はなかった。不具合は、2 例 2 件で発生し、シリソジの破損が 1 件、ADRCs の細胞生存率の規格外が 1 件あり、重篤な不具合は認められなかった。ADRCs 長期試験においては、6 例で脂肪組織吸引後、一時的な皮下出血がみられたが、1 カ月以内に自然消失した。その他、フォローアップ期間中に有害事象はみられず、PSA の再発もみられなかった。

したがって、いずれの試験においても、手技及び本品に関連する重篤な有害事象はみられず、いずれの有害事象も回復又は軽快していることから、ADRCs による男性腹圧性尿失禁患者に対する治療は安全に実施可能と考えられた。

8.2.3 まとめ

これまでに実施された 3 つの臨床試験成績から、1 日平均尿失禁量が中等度以下の男性腹圧性尿失禁患者では、いずれの試験においても 1 日平均尿失禁量に減少がみられ、また、尿失禁の回数、QOL の改善が確認された。また、本治療による ADRCs、治験機器及び手技に関連する重篤な有害事象は発現しなかった。以上のことから、ADRCs は男性腹圧性尿失禁患者に対して新たな治療法を提供でき、安全性においても問題はないと考える。

なお、本品の臨床試験から本品による尿失禁治療を適切に実施するため、添付文書、インフォームドコンセント、適正使用指針にて以下の記載を追加し、注意喚起を行う予定である。

A. 添付文書

【警告】

1. 適用対象（患者）

- (1) 本治療に際しては、関連学会の定める適正使用指針を遵守すること。
- (2) 以下の症例では、本品の治療により尿失禁量が改善されず悪化する可能性がある。
 - ① 高度な尿道狭窄を有する患者。
- (3) 本治療には侵襲性の脂肪吸引術を伴うため、治療上の有益性を勘案した上で実施すること。

2. 使用方法

- (1) 本品は、ヒトより採取した脂肪組織を当該医療機器で細胞を分離し、注入するものである。したがって、脂肪を採取し、本品で細胞を処理し、脂肪組織と細胞を注入する講習を受けた上で、安全性及び有効性を十分理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが行うこと。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象（患者）

(1) 以下の患者は治療対象から除外すること。

① 膀胱から尿道の付近への放射線治療の既往のある患者。

② 切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁又は反射性尿失禁が尿失禁の原因である患者。

【使用目的又は効果】

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

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尿失禁の状態を再評価し、本治療の適応を考慮すること

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 他の一般外科手術と同様に血栓塞栓症のリスクがあるため、肺血栓塞栓症（PTE）及び深部静脈血栓症の診断・治療・予防にかかる学会のガイドライン等、最新の情報を参考に、術前後の評価を行うこと。
- (2) 脂肪吸引による脂肪塞栓発症のリスクがあることから、適切な脂肪吸引手技により皮下脂肪採取を行うこと。

【使用上の注意】

3. 高齢者への適用

高齢者では加齢による尿道括約筋機能の低下により、治療効果が減弱する可能性がある

B. インフォームドコンセント

4-1. 本手術の適応となる患者さん

以下の患者さんは適応から外れます。

切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁又は反射性尿失禁が尿失禁の原因であるかた

5. 期待される効果

- a) 改善の得られた患者さんでは、尿失禁の回数、使用するパッド枚数の減少や生活の質の改善がみられました。その他の患者さんでは50%以上の尿失禁量改善が得られず、そのうち約26%の患者さんでは尿失禁の悪化がみられました。
- b) 尿失禁悪化の原因については、様々な要因が検討されました。今までのところ明らかな原因を特定できていません。推測される要因の一つとしては、前立腺がんに対する根治的前立腺全摘除術後あるいは前立腺肥大症に対する経尿道的手術後に尿道狭窄（尿道が狭くなること）がある例では、狭窄のために手術後に発生した腹圧性尿失禁がみかけ上改善している場合があり、本治療での内視鏡操作により尿道狭窄が解除され、尿失禁が悪化することが考えられます。

c) また、過活動膀胱（膀胱に尿がたまると急に強い尿意が出現し、膀胱が自分の意思に反して勝手に収縮して、尿が近くなったり、トイレまで間に合わずに尿がもれてしまう病気）や、多量の残尿（排尿しても膀胱内の尿を完全に排出することができず、膀胱内に尿が残る状態）を伴う高度な尿排出障害が存在する場合には、本治療の効果が損なわれることがあります。

6. 予想される有害事象と対処方法

- a) 血栓塞栓症：血栓塞栓症とは血管（静脈）のなかで固まった血液（血栓）が、血管をつまらせてしまう病気です。<中略> 血栓塞栓症の予防対策については、ガイドラインに示されているように一般的な外科手術に準じて、年齢や既往歴などの術前のリスクを検討して、必要に応じて予防策を取ることが行われています。肺塞栓発症時には、重症な場合には抗凝固療法などの内科的治療や必要な場合には手術による塞栓除去術が行われます。
- b) 脂肪塞栓症：脂肪吸引において、脂肪組織片が血管内に入り、血管をつまらせる脂肪塞栓を発症した報告があり、肺動脈を閉塞した場合には前述の肺塞栓症を発症します。発症頻度については、文献的には多くても 0.01% 以下と推定されます。重症の場合には前述の肺血栓塞栓症と同様に手術による塞栓除去術が必要となることがあります。

C. 適正使用指針

【品目】

腹圧性尿失禁に関する十分な知識及び経験を有する医師が、講習の受講等により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た上で、治療に係る体制が整った医療機関において、使用目的・適応・使用方法を遵守して本品を用いる。

【適応基準】

2. 除外基準

切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁又は反射性尿失禁が尿失禁の原因である患者。

3. その他の注意事項

- ・ 術後尿道狭窄を有する患者では、本治療の内視鏡操作による狭窄解除により尿失禁が悪化する可能性があるため、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、尿道狭窄の治療後に本治療の適応を考えることが推奨される。
- ・ 他の一般外科手術と同様に血栓塞栓症のリスクがあるため、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関する学会のガイドライン等、最新の情報を参考に、術前後の評価を行うこと。
- ・ 脂肪塞栓の発生リスクもあるため、術後経過観察を行う。

6. 臨床成績

本治療後に尿失禁の悪化する患者が認められたが、尿失禁悪化に関する要因は特定されていない。しかし、根治的前立腺全摘除術や経尿道的前立腺切除術後には一定の割合で尿道狭窄が発生し、腹圧性尿失禁が見かけ上改善することがあるため、尿道狭窄例では本治療の内視鏡操作による狭窄解除により、尿失禁が悪化する可能性がある。したがって、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、尿道狭窄の治療後に本治療の適応を考えることが推奨される。

【引用文献】

- 1) Yamamoto T, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases International Journal of Urology (2012) 19, 652–659
- 2) Saranchuk JW, et al. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 23 (18): 4146-51, 2005.
- 3) Namiki S, et al. Urinary quality of life after prostatectomy or radiation for localized prostate cancer: a prospective longitudinal cross-cultural study between Japanese and U.S. men. Urology. 71 (6): 1103-8, 2008.
- 4) Parker WR, et al. Five year expanded prostate cancer index composite-based quality of life outcomes after prostatectomy for localized prostate cancer. BJU Int. 107 (4): 585-90, 2011.
- 5) Prabhu V, et al. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Eur Urol. 65(1): 52-7, 2014.
- 6) Namiki S, et al. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-Year longitudinal study in Japan. Int J Uro l. 21 (12): 1220-6, 2014.
- 7) Santarosa RP and Blaivas JG. Periurethral injection of autologous fat for the treatment of sphincteric incontinence. J Urol. 151 (3): 607-11, 1994.
- 8) Palma PC, et al. Repeated lipoinjections for stress urinary incontinence. J Endourol. 11 (1): 67-70, 1997.
- 9) Su TH, et al. Periurethral fat injection in the treatment of recurrent genuine stress incontinence. J Urol. 159 (2): 411-4, 1998.
- 10) Dmochowski RR and Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? Urology 56 (6 Suppl 1): 32-40, 2000.
- 11) Lee PE, et al. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. J Urol. 165 (1): 153-8, 2001.
- 12) Haab F, et al. Urinary stress incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: experience with fat and collagen periurethral injections. J Urol. 157: 1283-6, 1997.
- 13) Zhu M, et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. Ann Plast Surg. 64 (2): 222-8, 2010.