

令和 6 年 10 月 7 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステント（新設予定）
[販 売 名] Propel 鼻腔内ステント
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 令和 5 年 11 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 6 年 10 月 7 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

令和 6 年 9 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[類 別] : 医療用品 04 整形用品

[一 般 的 名 称] : 薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステント（新設予定）

[販 売 名] : Propel 鼻腔内ステント

[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和 5 年 11 月 30 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和 6 年 9 月 13 日

[類 別]: 医療用品 04 整形用品

[一 般 的 名 称]: 薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステント（新設予定）

[販 売 名]: Propel 鼻腔内ステント

[申 請 者]: 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日]: 令和 5 年 11 月 30 日

審査結果

「Propel 鼻腔内ステント」（以下「本品」という。）は、慢性鼻副鼻腔炎（以下「CRS」という。）に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術（以下「ESS」という。）後の鼻腔内の開存性維持を目的に使用する薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステントである。本品は、自己拡張型の生体吸収性薬剤溶出ステントと留置に使用するデリバリーシステムで構成される。本品ステント表面には、創部の炎症を軽減させることを目的に、副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む薬剤コーティングがされている。

本品の非臨床試験として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料が提出され、特段問題ないことが示された。

本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、CRS 患者を対象に実施された海外臨床試験 5 試験（以下「米国臨床試験」という。）及び公表文献に基づく臨床評価報告書が提出された。

有効性については、米国臨床試験のうち検証的試験として実施されたアドバンスII試験、Progress Mini 試験及び Progress Nova 試験の主要評価項目「留置後 30 日目の術後介入の必要性」は、被験群で 33.3%、38.8%、11.5%、対照群で 46.9%、62.7%、32.8%であり、これらの試験全てにおいて対照群に比較して被験群で統計学的有意な低減（McNemer 検定に基づく p 値 0.0280、0.0070、0.0023）が示された。また、提出された文献においても米国臨床試験と同様の結果が確認された。

安全性については、米国臨床試験及び提出された文献において未知の有害事象はなく、本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、文献において報告された感染症（真菌）1 件であった。米国臨床試験においても、カビ又は真菌成分に似た残屑の付着が確認されたが、感染症等の有害事象は発生しておらず、被験群及び対照群の両群で認められていることから、当該事象は ESS 後に本品を留置しない場合でも起こりうる事象であり、本品特有の

有害事象とは考えられなかった。また、提出された文献において、長期的な安全性にも問題ないことが報告されており、本品の安全性に関しては臨床上許容可能であると考えられた。

提出された資料について、専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

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

審査報告

令和 6 年 9 月 13 日

審議品目

- [類 別] : 医療用品 04 整形用品
- [一 般 的 名 称] : 薬剤溶出型吸収性副鼻腔用ステント（新設予定）
- [販 売 名] : Propel 鼻腔内ステント
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和 5 年 11 月 30 日（医療機器製造販売承認申請）
- [申請時の使用目的] : 本品は、18 歳以上の慢性副鼻腔炎の患者に対して、副鼻腔手術後の開存性を維持するために用いる。また、本品は鼻甲介を安定させ、組織癒着による閉塞を防ぎ、炎症や浮腫を軽減することで、術後介入の必要性を低減する。

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	7
ロ. 設計及び開発に関する資料	11
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	18
ニ. リスクマネジメントに関する資料	19
ホ. 製造方法に関する資料	19
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	20
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	79
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	79
4. 総合評価	79

[略語等一覧]

略号	英語	日本語
CRS	Chronic Rhinosinusitis	慢性鼻副鼻腔炎
ESS	Endoscopic Sinus Surgery	内視鏡下鼻副鼻腔手術
FIH	First in human	—
FSO	Opening of frontal sinus	前頭洞口
ITT	Intention to treat	解析対象集団
LM	Lund-Mackay	Lund-Mackay 法
MF	Mometasone Furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
PBS	Phosphate-buffered-saline	リン酸緩衝生理食塩水
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGLA	Poly lactic-co-Glycolic Acid	L-乳酸/グリコール酸共重合体
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLCL	ϵ -caprolactone-co-L-lactide	L-乳酸/ ϵ -カプロラクトン共重合体
SALT	Serious adverse local tissue response	重篤な有害局所組織反応
SNOT	Sino-Nasal Outcome Test	鼻副鼻腔炎に対する治療効果を評価する QOL 調査票
VAS	Visual Analogue Scale	100 mm 視覚的アナログ尺度

1. 審議品目の概要

「Propel鼻腔内ステント」（以下「本品」という。）は、慢性鼻副鼻腔炎（以下「CRS」という。）に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術（以下「ESS」という。）後の副鼻腔内の開存性を維持するために用いる自己拡張型の薬剤溶出型吸収性ステント（以下「本ステント」という。）と留置に使用するデリバリーシステム（以下「本デリバリーシステム」という。）である（図1）。本品は、圧縮した本ステントをファンネルを通して本デリバリーシステム先端に装填し、内視鏡下にてデリバリーシステムを副鼻腔内に進め、留置位置でプッシャーを押しステントを展開する。

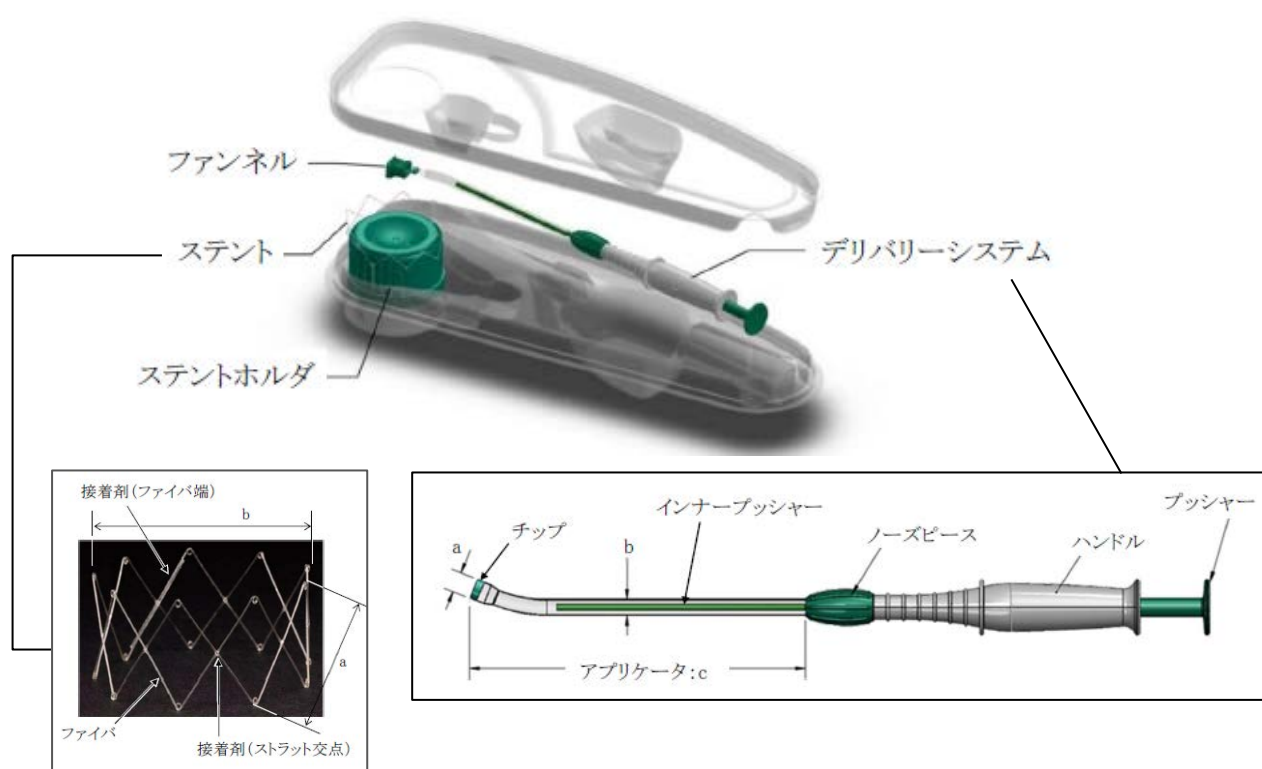


図1 本品（Propel）の外観

本ステントは、適用部位により3モデルがあり（表1）、ESS後の副鼻腔内の開存を約2週間維持しながら、加水分解により90%以上が30～45日間で徐々に粘膜組織を通じ体内に吸収され、60日で目視下で確認されないよう設計されている。本ステントのファイバは生体吸収性のL-乳酸/グリコール酸共重合体（以下「PLGA」という。）、ファイバ端とストラット交点の接着剤はL-乳酸/ε-カプロラクトン共重合体（以下「PLCL」という。）により形成され、表面には炎症や浮腫を軽減させることを目的に、副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下「MF」という。）とDL-乳酸/グリコール共重合体及びポリエチレングリコール（以下「PEG」という。）の混合物がコーティング（以下「薬剤コーティング」という。）されている。MFは、アレルギー性鼻炎に対する既承認医薬品「ナゾネ

ックス56点鼻液50 μ g噴霧用、同112噴霧用」(オルガノン株式会社)(承認番号：22000AMX01710000)(以下「ナゾネックス」という。)の有効成分であり、局所抗炎症作用を有しているが、薬剤溶出型ステントへの使用は本品が初めてである。

表1 本ステントの外観

モデル名	Propel	Propel Mini	Propel Contour
適用部位	篩骨洞	篩骨洞及び前頭洞	前頭洞
ステント			
公称寸法 a×b (mm)	25 × 50	18 × 42.5	8 × 27
ウエスト径 c (mm)			
クラウン数			
ファイバ径 (mm)			
最大縮小径～最大拡張径 (mm)			
表面積 (mm ²)			
単位面積当たりのモメタゾン含有量 (μ g/mm ²)			

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)第3章第5節に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

鼻副鼻腔炎は、鼻腔周辺の副鼻腔と呼ばれる4つの空洞(上顎洞、篩骨洞、前頭洞及び蝶

形骨洞)における炎症により、鼻閉、鼻漏、後鼻漏及び咳嗽などの呼吸器症状を呈し、頭痛、頬部痛、嗅覚障害などを伴う疾患であり、これらの症状が12週以上持続するものがCRSとされている¹。CRSの治療は、鼻腔内洗浄等の処置・局所療法や薬物療法(抗菌薬、気道粘液溶解薬、ステロイド薬等)が実施されるが、薬物療法により完治に至らない症例等では、ESSが適応される¹。

ESSは、副鼻腔自然口を拡大して十分な換気及び排泄路を作成することを目的に、副鼻腔の4つの空洞の隔壁を除去して単洞化するものであるが(図2)、術後、中鼻甲介の側方化や創部の炎症や腫れにより拡大した副鼻腔自然口の狭窄、創傷組織の治癒過程での癒着が問題となる。そのため、ESS後は、鼻内の痂皮や血液塊の除去・洗浄、電気メスでの止血後、篩骨洞に対しては止血や鼻内の組織癒着の防止を目的に1~2週間程度、非加水分解性もしくは加水分解性のパッキング材、ドレッシング材、カーゼ又はスポンジ等(以下「パッキング材等」という。)を留置し、加えて患者の状態に応じた薬物療法(抗菌薬、ステロイド薬(点鼻、噴霧又は経口))を実施し、経過観察が行われる。前頭洞に対しては、パッキング材等は留置せず、患者の状態に応じた薬物療法を実施し経過観察が行われる。その後、必要に応じてステロイド薬等の薬剤投与の追加や外科的組織癒着剥離等の外科的介入が行われる。

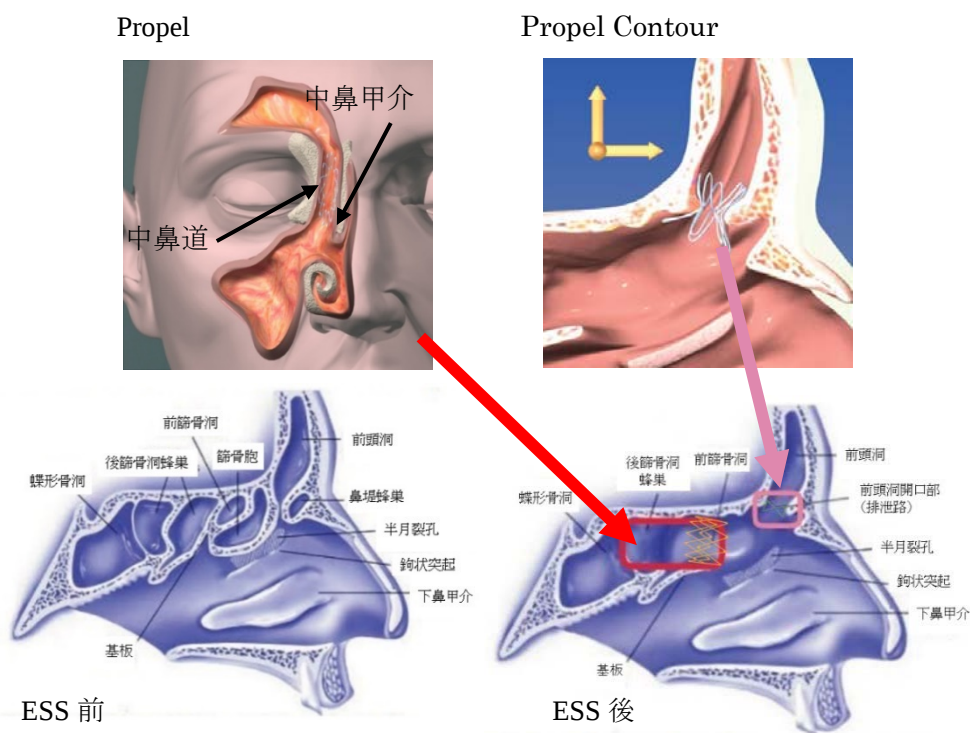


図2 本ステントの留置位置

申請者は、現状のESS後の処置について以下の課題があるとしている。

- ① パッキング材等の留置による創部の分離は十分な期間行えないこと

- ② パッキング材等の抜去時に疼痛や出血の可能性があること
- ③ 経口ステロイド薬の服用による副作用（易感染症、白内障、緑内障、骨粗しょう症等²⁾
- ④ 点鼻や鼻噴霧によるステロイド薬投与では、鼻粘膜の線毛運動により 15 分ほどで投与量の約 60%が除去³⁾されてしまうこと

本品は、これらの課題を解決するため、以下を開発コンセプトとして開発が進められた。

- ① 自己拡張型ステントの形状により、ESS 後の中鼻甲介を安定させ、篩骨洞及び前頭洞口（以下「FSO」という。）を支持し、副鼻腔内の開存性を維持できること
- ② 生体内で分解、吸収され抜去不要であること
- ③ ESS 後、炎症による浮腫等が発生しやすい期間、創部に留まり薬剤を徐放できること

(2) 外国における使用状況

本品の外国における承認取得状況を表 2 に示す。2022 年 12 月時点における米国及び欧州での出荷数は、XXXXXXXXXXであった。

表 2 外国における承認取得状況

国名	販売名	使用目的又は効果	許可年月
米国	PROPEL SINUS IMPLANT	Propel 鼻腔インプラントは、18 歳以上の篩骨洞手術後の患者に使用し、開存性を維持することで、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用などの術後介入の必要性を減らすことを目的としている。本品は、粘膜組織を分離し、中鼻甲介を安定させ、癒着による閉塞を防ぎ、浮腫を軽減する。	2011 年 8 月
	PROPEL MINI SINUS IMPLANT	Propel Mini 鼻腔インプラントは、18 歳以上の篩骨洞/前頭洞手術後の患者に使用し、篩骨洞/前頭洞開口部の開存性を維持するために使用する。本品は、周囲の粘膜組織を分離/拡張し、中鼻甲介を安定させ、癒着による閉塞を防ぎ、炎症を抑える。本品は、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用など、術後の介入の必要性を低減する。	2012 年 9 月 (篩骨洞留置) 2016 年 3 月 (前頭洞留置)
	PROPEL CONTOUR SINUS IMPLANT	Propel Contour 鼻腔インプラントは、18 歳以上の患者に使用し、前頭洞及び上顎洞の開存性を維持し、副鼻腔粘膜に局所的にステロイドを投与する。本品は、粘膜組織を分離/拡張し、癒着/癒痕による閉塞を防ぎ、浮腫を軽減する。本品は、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用など、術後の介入の必要性を低減する。	2017 年 2 月

国名	販売名	使用目的又は効果	許可年月
欧州	PROPEL SINUS IMPLANT	Propel 鼻腔インプラントは、副鼻腔手術後の患者に対し、粘膜組織を分離し、中鼻甲介を安定させ、癒着による閉塞を防ぎ、浮腫を最小限に抑えることで、篩骨洞開口部の開存性を維持するために使用することを目的とする。本品は、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用など、術後の介入の必要性を低減する。本品には 370 µg の MF が含有されており、時間経過とともに徐々に溶出し、浮腫を最小限に抑える。	2014 年 7 月
	PROPEL MINI SINUS IMPLANT	Propel Mini 鼻腔インプラントは、副鼻腔手術後の患者に対し、粘膜組織を分離し、中鼻甲介を安定させ、癒着による閉塞を防ぎ、浮腫を最小限に抑えることで、篩骨洞又は前頭洞の開口部の開存性を維持するために使用することを目的とする。本品は、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用など、術後の介入の必要性を低減する。本品には 370 µg の MF が含有されており、時間経過とともに徐々に溶出し、浮腫を最小限に抑える。	2017 年 5 月
	PROPEL CONTOUR SINUS IMPLANT	Propel Contour 鼻腔インプラントは、副鼻腔手術後の患者に使用し、前頭洞の開存性を維持し、副鼻腔粘膜に局所的にステロイドを投与することを目的としている。本品は、粘膜組織を分離/拡張し、癒着/瘢痕による閉塞を防ぎ、浮腫を軽減する。本品は、外科的癒着剥離術や経口ステロイドの使用など、術後の介入の必要性を低減する。	2021 年 5 月

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2022 年 12 月時点で海外規制当局に報告された不具合及び有害事象の発現状況を表 3～6 に示す。

表 3 海外における不具合及び有害事象の発現状況 (Propel)

有害事象の種類	発現件数	発現頻度*
感染		0.0011%
疼痛		0.0008%
視覚異常		0.0005%
息詰まり		0.0003%
移動		0.0008%
機能不全		0.0003%

*モデル出荷数に対する発現頻度

表 4 海外における不具合及び有害事象の発現状況（Propel Mini）

有害事象の種類	発現件数	発現頻度*
鼻性髄液漏		0.0006%
感染		0.0003%
炎症		0.0003%
移動		0.0006%

*モデル出荷数に対する発現頻度

表 5 海外における不具合及び有害事象の発現状況（Propel Contour）

有害事象の種類	発現件数	発現頻度*
鼻性髄液漏		0.0009%

*モデル出荷数に対する発現頻度

表 6 海外における不具合及び有害事象の発現状況（モデル不明）

有害事象の種類	発現件数
感染	2
炎症	1
出血	1
肉芽形成	1
機能不全	1
移動	1

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概要>

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、性能に関する項目として以下が設定された。

- 本ステント

結合部完全性、結合部引張強度、ラジアル強度、拡張保持力、コーティングの完全性、固有粘度。

- 薬剤コーティング

薬剤含量、薬剤含量均一性、薬剤の同定、薬剤溶出速度、分解生成物・不純物、残留溶媒。

- 本デリバリーシステム

アプリケーション及びノーズピース接合部の最大引張強度、ハンドル、インナープッシャー及びチップ接合部の最大引張強度、機能試験、疲労試験。

その他、品質及び安全性に関する項目として、無菌性の保証、生物学的安全性が設定さ

れた。

＜提出された資料の概要＞

総合機構は、後述する「(4) 機械的安全性」の議論も踏まえ、本品の性能及び安全性に関する規格の設定項目、規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

＜提出された資料の概要＞

本ステントの物理的・化学的特性に関する資料として、薬剤含量、薬剤含量均一性、薬剤の同定、薬剤溶出速度、分解生成物及び不純物、残留溶媒、固有粘度及びコーティング完全性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも設定された規格に適合しており、本ステントの物理的・化学的特性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」（令和2年1月6日付け薬生機審発 0106 第1号）及び ISO 10993-1 に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。生物学的安全性評価は、接触リスク別に、本ステントと本デリバリーシステムに分けて行った。本ステントに必要な評価項目は、インプラント・長期的接触（30日を超える）カテゴリのため、細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、材料由来の発熱性、急性全身毒性、亜急性全身毒性、亜慢性全身毒性、慢性全身毒性、埋植、遺伝毒性及びがん原性である。また、本デリバリーシステムに必要な評価項目は、体内と体外とを連結する医療機器・一時的接触（24時間以内）カテゴリのため、細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、材料由来の発熱性及び急性全身毒性である。

1) 本ステントに対する生物学的安全性評価

本品には、形状の異なるステントが3モデル存在するが、全て同一の原材料、製造工程、滅菌条件及び包装条件であるため、生物学的安全性評価においては、Propel を試験検体とし、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、亜慢性全身毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。実施された試験の結果、生物学的安全性上問題となる所見は認められなかった。

発熱性、急性全身毒性、亜急性全身毒性、慢性全身毒性及びがん原性については以下の理

由により試験は実施せず既存の情報を用いて生物学的安全性の評価が行われた。

発熱性については、ISO 10993-11AnnexG に記載された原材料の使用はなく、本ステントに発熱性物質は含まれないことが説明された。

急性全身毒性、亜急性全身毒性、慢性全身毒性及びがん原性については、①本ステントを検体として実施された生物学的安全性試験及び性能試験等の結果に安全性上の問題が認められなかったこと、②後述の薬剤溶出に関連した試験や分解性試験の結果から埋植直後もしくは亜慢性評価期間を超えた際に生体に悪影響を与えるような物質が放出されることはないもしくは放出されたとしても大きな問題が生じないこと、並びに、③一般名レベルとしての各原材料の文献等による毒性情報と本ステントから臨床時に接触しうる物質の毒性評価など、総合的に評価を行った結果、新たに試験を実施せずとも本品の生物学的安全性は担保可能であるとする旨が説明された。

2) 本デリバリーシステムに対する生物学的安全性評価

本デリバリーシステムについては、Propel のデリバリーシステムを用いた細胞毒性試験、感作性試験及び皮内反応試験が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。なお、Propel Mini 及び Propel Contour のデリバリーシステムでは、チューブ及びインナープッシャーにステンレス鋼()が使用されており、Propel のデリバリーシステムの原材料との相違点であるが、 は本デリバリーシステムと同等以上の接液リスクを有する既承認医療機器に使用されていることから安全性に問題ないことが説明された。

急性全身毒性については、損傷表面に短時間接触するものであり、本デリバリーシステムの溶出液が短時間で大量に体内に流入することではなく、抽出液を用いた細胞毒性試験において毒性は認められていないことから急性全身毒性が認められる可能性は非常に低いと考える旨が説明された。また、本デリバリーシステムの主たる原材料である に対する急性全身毒性試験において、問題ないことが確認された。発熱性については、本ステントの発熱性と同様の説明がされた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本ステントが薬剤コーティングされた生体吸収性の製品であることから、以下の点について、申請者に説明を求めた。

- ① 本ステントの分解挙動、分解生成物及び分解生成物と MF の相互作用による生物学的安全性への影響について
- ② MF の毒性評価について

申請者は以下のとおり回答した。

- ① 本ステントの分解挙動、分解生成物及び分解生成物と MF の相互作用による生物学的

安全性への影響について

本ステントの MF を除く原材料について、分解生成物を表 7 に示す。

表 7 本ステントの原材料の分解生成物

原材料	分解生成物
PGLA	PGLA は加水分解によって乳酸及びグリコール酸のモノマーを生成し、その後 Krebs サイクルによって CO ₂ 及び H ₂ O として in vivo で代謝される。 ^{4,5} • 乳酸→ピルビン酸→トリカルボン酸サイクル (TCA) →CO₂、H₂O • グリコール酸→グリオキシレート→グリシン→セリン→TCA→CO₂、H₂O
PLCL	PLCL は加水分解によって、6-ヒドロキシカプロン酸、乳酸及びオリゴマーを生成する。 ^{6,7,8} • 乳酸→ピルビン酸→トリカルボン酸サイクル (TCA) →CO₂、H₂O • 6-ヒドロキシカプロン酸は、第 1 相酸化、第 2 相抱合を経て体外に排泄される。
DL-乳酸/グリコール酸共重合体	PGLA と同じ
PEG	PEG は空気 (酸素)、熱、湿気及び光の存在下で自然酸化を起こすことが知られており、本品に用いられている PEG (PEG6000) は、経口又は経皮投与された場合、生物学的に不活性であるため、消化管からは吸収されず、腸内微生物の作用にも影響されない。PEG6000 を 14 mg/kg 体重で男性に静脈内投与した場合 12 時間以内に尿中に 96% が排泄されることが確認されている。 ^{9,10,11}

分解生成物についての 1 日最大曝露許容量を示す資料はないが、各原材料の分解生成物は CO₂ 及び H₂O に分解後に排泄されることが知られている物質であり、生物学的安全性評価の結果からも本ステントの毒性は認められておらず、本ステントを構成する原材料及びその分解生成物の安全性に問題はないと考える。

また、分解生成物と MF の相互作用による生物学的安全性への影響については、本ステントの分解生成物が CO₂ 及び H₂O に分解後に排泄されることが知られている物質であり、米国臨床試験及び海外における市販後の有害事象報告においても原材料に関連する有害事象は確認されていないことから、影響はないと考える。

② MF の毒性評価について

本ステントに使用されている MF は米国薬局方、欧州薬局方の規格に適合しており、ナゾネックスの原薬と同等の品質であることから、ナゾネックスの公開情報を用いて、MF の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性及び抗原性について評価が行われた。公開情報を踏まえ、本ステントに使用する MF の積載量については、毒性の観点から臨床上のリスクは極めて低いと考察した。

総合機構は、申請者の説明について了承し、本品の生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 機械的安全性

<提出された資料の概要>

本ステントの機械的安全性に関する資料として、展開後直径、ラジアル強度、結合部完全性、結合部引張強度の試験成績に関する資料が提出された。また、本デリバリーシステムの機械的安全性に関する資料として、接合部の最大引張強度、疲労試験、ステント展開に要する荷重の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の機械的安全性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

本ステントは、中鼻甲介もしくは FSO を支持し、副鼻腔の開存を維持するために必要な強度を有することが要求される製品である。したがって、総合機構は、本ステントのラジアル強度試験の判定基準の妥当性について、申請者に説明を求めた。なお、機械的安全性として評価されたラジアル強度は、分解前の本ステントに対する評価であり、分解過程における評価は「(6) 性能」において後述する。

申請者は以下のとおり回答した。

ステントラジアル強度の達成基準は、Propel 及び Propel Mini が [] の強度、Propel Contour が [] の強度として設定しており、文献報告等による一般的な ESS 後の篩骨洞の高さと幅及び FSO の直径を考慮した際のステントの圧縮率となっている。また、基準値については、これらの解剖学的構造に基くキャダバーを用いた試作品の試験において、副鼻腔内を適切に支持できることが確認できたことから、試作品での測定結果に基づき設定した。

総合機構は、欧米人との解剖学的差分に関する「へ項<総合機構における審査の概要>(1)」において後述する内容も踏まえ、申請者の説明について了承し、本品の機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品に関する安定性について、実時間劣化製品（2年劣化）を使用して、安定性試験が実施された。性能及び安全性に関する規格に設定された項目のうち、薬剤コーティングに対して設定された薬剤含量均一性及び残留溶媒を除く項目について確認した結果、全ての項目が規格に適合した。なお、薬剤含量均一性については、ロットリリース時に製造上のばらつきを確認するためのものであること、残留溶媒については、製造後に溶媒である[]が添加されることはなく残留溶媒が増加する懸念はないことから、試験が省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(6) 性能

<提出された資料の概略>

本ステントの性能に関する資料として、拡張保持力、分解特性、ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価、並びにパッキング材との比較試験に関する試験成績が提出された。また、本デリバリーシステムの性能に関する資料として、機能試験に関する試験成績が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能の資料に関して、以下の点について、申請者に説明を求めた。

- ① 本ステントの拡張保持力、分解特性、並びにパッキング材との比較試験に使用された篩骨洞モデル、洞口モデル及び副鼻腔モデルの妥当性について
- ② 本ステントの分解特性とウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価における分解挙動の相違について
- ③ ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価に関連し、本ステントに積載される MF の用量設定の妥当性及びヒトでの至適用量の確認を行っていない理由について

申請者は以下のとおり回答した。

- ① 本ステントの拡張保持力、分解特性、並びにパッキング材との比較試験に使用された篩骨洞モデル、洞口モデル及び副鼻腔モデルの妥当性について

篩骨洞モデルは[]の本体に、中鼻甲介を模した[]のプレートが設置されている。洞口モデルは[]の本体に、洞口を模した[]のプレートが設置されている。篩骨洞モデルのプレートの重さは

、洞口モデルのプレートの重さは であり、ラジアル強度試験の達成基準（(4)機械的安全性＜総合機構における審査の概要＞参照）と同様にキャダバーを用いた試作品の試験を踏まえて設定されていることから、本ステントにかかる圧力も当該モデルで再現されている。また、篩骨洞モデルは、副鼻腔の解剖学的構造に対する文献¹²を基に、ESS 後の鼻腔内の大きさ として設計した。副鼻腔モデルは解剖学的構造の写真、CT スキャン及びキャダバーでの内視鏡解剖のビデオ評価に基づいて作成された¹³。

設計検証試験のデザインは、篩骨洞モデル中に各試験検体を設置後、 で保管し、各時点において経時的に観察した。湿潤環境の再現性については、 で試験を実施しているため、本品の溶解は臨床環境よりも早く進む条件である。その結果、応力の経時的な変化も早まることが想定されることから、湿潤環境として過酷条件を模擬していると考ええる。

② 本ステントの分解特性試験とウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価における分解挙動の相違について

分解特性試験では、ステント基材の分解特性の指標として固有粘度減少率が確認され、留置 3 日で %、7 日で %、14 日で %、30 日で %であった。一方、ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価では、ステント基材の分解特性の指標として生体吸収率が確認され、留置 3 及び 7 日では %、14 日で %、30 日で %であった。結果が同様の傾向でなかった要因としては、分解特性試験では試験管内の PBS 溶液内にステントを浸漬したのみであり、体内循環や機械的負荷を再現していないことから、試験系の違いによるものと考えられるが、両試験ともに経時的にステントが分解され留置後約 30 日時点でステント基材が分解されていることは共通していると考ええる。本品を臨床使用した際の環境は、ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価に類似することから、当該評価により生体反応を網羅的に評価できていると考えられる。

③ ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価に関連し、本ステントに積載される MF の用量設定の妥当性及びヒトでの至適用量の確認を行っていない理由について

本ステントへの MF 積載量については、ナゾネックスの用量を参考とした。ナゾネックスは、本邦及び米国で承認されている最大用量が 200 µg/日である¹⁴。

MF 積載量として高用量 (■mg) 及び低用量 (■μg) の試験検体を用いて、ウサギ上顎洞を使用した薬剤放出率評価を行ったところ、低用量である ■μg を用いた場合にも、MF 総量の ■%以上が 13 日までに溶出し、ほぼすべてが 28 日までに溶出されるとともに、上顎洞組織中の MF 濃度が初期目標閾値を満たした。このため、ステントの単位面積当たりの MF 用量を最終製品にサイズアップした 370 μg を MF 積載量と決定した。

本品の 1 日あたりの最大溶出量は、ウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価等の結果から Propel 留置時の ■μg であり、本品の最大使用個数 (4 個) における 1 日あたりの最大溶出量のワーストケースは ■μg と想定される。本邦で承認されているナゾネックスにおいて、日本人成人男性に 800 μg/日を 7 日間反復点鼻投与した場合に MF の全身移行は認められておらず、また、同用量を 2 週間反復投与した場合においても安全性に問題がないことが示唆されている¹⁶ことから、本品を臨床使用した場合でも安全性は担保されていると考える。また、米国臨床試験のうち FIH として実施されたコンセンサスII試験において、本品の意図した有効性及び安全性が確認されたことから至適用量の検討を行なわなかったことに、大きな問題はないと考える。

総合機構は、本品への MF 積載量について必ずしも至適な MF 積載量が検討されたとは言えないが、同一部位で同様の作用機序に基づくナゾネックスの臨床使用実績から MF 積載量について推測は可能であること、ナゾネックスとの比較に基づけば 1 日あたりの MF 溶出量の安全性は説明可能であること、後述する米国臨床試験成績から MF の有効性への寄与は説明可能であることから、本品への MF 積載量の設定に大きな問題はないと判断した。その他、本品の性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) 使用方法

<提出された資料の概要>

本品の使用方法に関する資料として、Propel はキャダバー、Propel Mini 及び Propel Contour は副鼻腔モデルを用いた使用模擬試験が実施された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、臨床上問題のない操作性を有することが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概要>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労

働省告示第 122 号) への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

- (1) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、提出された臨床評価において、本品の使用により ESS 後の副鼻腔の開存性が維持され、術後介入の低減が示唆された。本邦において実施されている ESS 後のパッキング材等の留置と異なり、本品は止血効果がないという特性を理解し適切な患者選択を行うことで、本品を有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (2) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品にはパッキング材等のような止血効果はないこと、パッキング材等と本品の併存留置の使用経験はないこと、並びに、本品の使用により ESS 後の術後介入が不要となるものではなく、ESS 後のフォローアップは継続すべきことについて、注意事項等情報等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概要＞

ISO 14971: 2019「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で上述した事項も踏まえて審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概要＞

本品の滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーションの実施状況）が提出された。また、本品の製造工程中に付着したエンドトキシンの有無の評価に関する資料が提出され、試験の結果、設定された判定基準に適合していることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

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

＜提出された資料の概略＞

本申請における臨床評価に関する資料として、米国臨床試験成績並びに公表文献を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

(1) 米国臨床試験

本品の臨床試験成績として、表 8 に示す米国で実施された臨床試験 5 試験が提出された。検証的試験として実施されたアドバンスII試験、PROGRESS Mini 試験、PROGRESS Nova 試験の主要評価項目は、いずれも留置後 30 日目の術後介入の必要性が設定され、外科的介入治療及び経ロステロイドによる術後介入の複合評価により評価された。以下に探索的試験として実施された 2 試験の概要及び検証的試験として実施された 3 試験の詳細を述べる。

表 8 実施された米国臨床試験の概要

試験名 (位置づけ)	被験群	対照群	留置 部位	観察期間
コンセンサスII (探索的試験、FIH 試験)	PROPEL	薬剤非溶出ステント	篩骨洞	術後 60 日
アドバンス (探索的試験)	PROPEL	—		術後 6 か月
アドバンスII (検証的試験)	PROPEL	薬剤非溶出ステント		術後 90 日
PROGRESS Mini (検証的試験)	Propel Mini	ESS のみ	前頭洞	術後 90 日
PROGRESS Nova (検証的試験)	Propel Contour	ESS のみ		術後 90 日

1) コンセンサスII試験（実施期間：20■年■月■日～20■年■月■日）

コンセンサスII試験は、CRS 患者を対象に、ESS 後に、Propel（ステント長 ■mm 及び ■mm）を被験機器、薬剤非溶出ステントを対照機器として、ステロイド溶出ステントの性能、有効性及び安全性を評価する探索的臨床試験である。米国 4 施設で無作為化二重盲検自己

対照比較試験として実施され、50 例が登録された。50 例のうち 45 例（コホート A）は、ESS 後に無作為化（被験群（Propel 留置）又は対照群（薬剤非溶出ステント留置））が行われ、5 例（コホート B）は薬物動態試験として両側に Propel を留置した。コホート A については、コンセンサスⅡ試験が FIH 試験の位置付けであったことから、最初の 7 例にステント長 10 mm の被験機器を留置（コホート A（10 mm））、次に 13 例に 15 mm の被験機器を留置（コホート A（15 mm））し、計 20 例の中間解析結果を踏まえ、25 例に 15 mm の被験機器を留置（継続コホート A）した。最終観察期間である留置後 60 日目の評価が完了した症例は 49 例であり、1 例は追跡不能となった。

主要評価項目として、留置成功率（性能）、留置後 21 日目の篩骨洞炎症の評価（有効性）及び留置後 30 日目までの重篤な有害局所組織反応（以下「SALT」という。）の発現率（安全性）が設定された。その他、コホート B における全身安全性の評価、有害事象等が評価された。

性能の主要評価項目である、留置成功率（留置を試みた副鼻腔数を分母、留置成功数を分子とした割合）は、75%を上回った場合に性能の達成とした。最大 2 回までの留置を試み、意図する副鼻腔側に留置された場合を成功とした。留置成功率は、被験者集団全体で 100%（100/100 側）であり、性能は達成された。

有効性の主要評価項目である、留置後 21 日目の篩骨洞炎症の評価は、内視鏡検査時に 100 mm 視覚的アナログ尺度（以下「VAS」という。）を用いて治験責任医師が評価した。解析対象は継続コホート A とし、両側の VAS スコアの平均値の差（被験群のスコア－対照群のスコア）が負の場合、被験群の炎症が対照群よりも弱く、正の場合、被験群の炎症が対照群よりも強いと判定された。留置後 21 日目の VAS スコア平均値は、被験群で 21.6 mm に対し、対照群で 35.9 mm であり、両群間で統計学的有意差を認めた（一般化推定方程式（GEE）モデルを用いた解析に基づく $p=0.0069$ ）。なお、留置後 60 日目までにおいても同様に篩骨洞炎症の改善の傾向が認められた。

安全性の主要評価項目として、被験機器が留置された副鼻腔組織に発現した有害作用のうち、症状解消のために被験機器の抜去を必要とする重篤な事象が SALT と定義され、留置後 30 日目までの SALT の発現率が 20%未満である場合に安全であると判定した。被験機器を留置した全ての副鼻腔（n=55）において、留置後 30 日目までに SALT は認められず、安全性の主要評価項目は達成された。なお、留置後 60 日目までにおいても、SALT は認められなかった。

コホート B においては全身安全性として、血漿中 MF 濃度、血漿中コルチゾール濃度及び眼科的評価が評価された。血漿中 MF 濃度については、全ての測定時点において定量限界値未満であった。血漿中コルチゾール濃度については、ベースライン時、留置後 7、14、21、30 日目に測定を実施した。ベースライン時の平均値は 6.16 µg/dL であり、留置後の各測定における平均値は 5.78 µg/dL、5.38 µg/dL、4.13 µg/dL、5.66 µg/dL であり基準値内（2～23

μg/dL)であった。また、ベースライン時と留置後の各測定時において、統計学的有意差は認められなかった。眼科的評価は、ベースライン時と留置後 30 日目の眼圧を測定した。ベースライン時の平均眼圧は 10.4 mmHg、留置後 30 日目は 8.7 mmHg であり、臨床的に重大な変化はなかった。

有害事象については、留置後 90 日目までの有害事象が評価された。被験機器に関連する重篤な有害事象は報告されず、関連性が否定できない有害事象は、関連性が不明として緊張/ストレスに関連した頭痛が 1 件報告されたが、回復が確認された。

2) アドバンス試験（実施期間：20■年■月■日～20■年■月■日）

アドバンス試験は、CRS 患者を対象に、ESS 後に、Propel を被験機器としてステロイド溶出ステントを使用した際の性能及び眼科的安全性等の評価を含む安全性に関する追加データの取得を目的に実施された探索的臨床試験である。米国 7 施設で単腕非盲検試験として実施され、50 例が登録された。50 例のうち 10 例は片側のみに被験機器を留置し、40 例は両側に留置したため、治療を受けた副鼻腔数は計 90 側であった。最終観察期間である留置後 6 か月の評価が完了した症例は 45 例であり、1 例はスケジュール上の問題により留置後 30 日以降に中止となり、4 例は追跡不能となった。

主要評価項目として、留置成功率（性能）、留置後 30 日目までの SALT 発現率が設定された。解析対象は、標的となる副鼻腔に被験機器を留置した全被験者とし、除外された症例はなかった。

性能の主要評価項目である、留置成功率（留置を試みた副鼻腔数を分母、留置成功数を分子とした割合）は、最大 2 回までの留置を試み、意図する副鼻腔側に留置された場合を成功とし、90%を上回った場合に性能の達成とした。留置成功率は全被験者で 100%(90/90 側)であり、性能は達成された。

安全性の主要評価項目として、被験機器が留置された副鼻腔組織に発現した有害作用（出血、灼熱感又は感染）のうち、症状解消のために被験機器の抜去を必要とする重篤な事象が SALT と定義され、留置後 30 日目までの SALT の発現率が 15%以下である場合に達成とされた。留置後 30 日目までに 3 例（計 6 側）において SALT が報告され、詳細は表 9 に示す。SALT の発現率は 6.7%であり、安全性は達成された。なお、留置後 30 日目以降に新たに SALT が発生した症例はなかった。

表 9 SALT として報告された 3 例の詳細

事象名		重症度	詳細と転帰
1	頭痛及び鼻灼熱感	中等度	被験者は頭痛が激しくなり、鼻をかむたびに鼻痛及び灼熱感が悪化した。頭痛の重症度により、被験者は Aleve 880 mg と Tylenol 1800 mg のいずれかを必要に応じて服用した。治験医師は、ESS がこれらの症状の原因であるが、ステント上に付着した痂皮が症状の重症度に影響した可能性があると考えた。両側のステントが抜去された。治験医師は、本事象は被験機器関連であり、ステント上の痂皮に関連したものと判断した。本事象は後遺症なく回復した。
2	眼圧迫感を伴う頭痛及び両側ステント抜去	中等度	被験者は持続的な前頭部痛を呈し、眼の奥の重大な圧迫感は左眼よりも右眼のほうが重度であった。症状が悪化し、留置後 21 日目の来院時に、ステント上に痂皮が認められたため、治験医師はステントの抜去が必要と考えた。これは、手術室で止血のために挿入され、後部篩骨洞内でステントの後ろに残存していた溶解性のドレッシング材を取り除きやすくするためであった。本事象は後遺症なく回復した。
3	頭痛及び両側ステント抜去、	中等度	被験者は前頭部を含む右側の副鼻腔炎に伴う頭痛を 3 日間発現した。医師は内視鏡検査中に両側のステントを抜去したところ、被験者はふらふら感を発現した。トレンデレンブルグ体位により、頭部ふらふら感は軽快した。本事象は後遺症なく回復した。

その他、有害事象については、被験機器と関連がある有害事象として、SALT に該当した 1 件（頭痛及び鼻灼熱感）が報告された。また、被験機器との関連性が不明とされた有害事象として、計 5 件（急性両側性副鼻腔炎、片側眼圧上昇、眼圧迫感を伴う頭痛及び両側ステント抜去、両側性副鼻腔炎、頭痛及び両側ステント抜去、各 1 件）が報告され、うち 2 件は SALT に該当した 2 件であったが、いずれも回復が確認された。

3) アドバンスII試験（実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日）

アドバンスII試験は、CRS 患者を対象に、Propel を被験機器、薬剤非溶出ステントを対照機器として、ステロイド溶出ステントを使用した際の安全性及び有効性を評価することを目的とし、米国 11 施設で実施された。両側の篩骨洞に対する ESS 後に、副鼻腔の片側に被験機器、反対側に対照機器を留置する、無作為化二重盲検自己対照比較試験として実施され、

表 10 にアドバンスII試験の概要を示す。

表 10 アドバンスII試験の概略

項目	概略
試験の目的	CRS 患者を対象に、ESS 後に、薬剤（ステロイド）溶出ステントを使用した際の安全性及び有効性を評価する。
試験の種類	前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検、自己対照比較試験
対象	全ての選択基準に適合し、除外基準のいずれにも抵触しない者
選択基準	<u>全般的な選択基準：</u> a. IRB で承認された同意説明文書を用いて、書面による同意を行った。 b. 18 歳以上。 c. 治験実施計画書の要求事項を遵守する意思及び能力を有する。 d. 連続 8 週間以上の副鼻腔粘膜の炎症と定義される CRS と診断された。 e. ESS の臨床適応となり、ESS を受けることに同意している。 f. 全身麻酔及び ESS に忍容性がある。 g. ESS 手技に加え治験機器による治療が、技術的に実施可能であり、且つ、篩骨洞において臨床適応を有すると治験担当医師が判断した。 h. 試験結果に影響を及ぼすような重大な合併症の発生が無く ESS が成功し、治験機器の留置が可能な解剖学的形態が維持されている。 i. 妊娠可能な女性は、妊娠しておらず、試験中に妊娠しないことに合意した。 <u>CT 画像撮影に関する選択基準：</u> j. 手技前 6 か月以内の CT スキャンによる CRS の診断結果が記録されている。 k. Lund-Mackay 法（以下「LM」という。）の CT スコアが 6 以上である（両側の篩骨洞疾患を含む）。 l. CT スキャンにより篩骨洞疾患が両側に確認されている。 <u>外科手術に関する選択基準：</u> m. 両側篩骨洞手術を含む ESS が計画されている。 n. 中鼻道自然口ルートへのアクセスのために、鼻中隔形成術が許容可能である。
除外基準	<u>全般的な除外基準：</u> a. 免疫不全（IgG 又は IgA のサブクラス欠損症）の既往を有する。 b. 経口ステロイド薬の投与を要する慢性閉塞性肺疾患、喘息又はその他の病態に罹患。 c. ステロイドに対するアレルギー又は過敏症の既往を有する。 d. 急性細菌性副鼻腔炎が臨床上確認される（例：化膿性分泌物の急激な増加、発熱、顔面痛など）。 e. 眼：緑内障又は高眼圧症に罹患（ベースライン時又は過去の眼科検査で眼圧が 21 mmHg 超）。 f. 眼：閉塞隅角を有する（隅角鏡検査による周辺虹彩前癒着の有無を問わない）。

項目	概略
	g. 眼：後嚢下白内障、グレード3以上の核硬化白内障又はグレード3以上の皮質白内障を（いずれかの眼に）有する。 h. 眼：義眼である。 i. 侵襲的真菌性副鼻腔炎（例：CTでの骨侵食、副鼻腔組織の壊死など）が臨床上確認されている又は疑われる。 j. 生存や90日間の追跡期間中の追跡評価を完了する能力を損なうことが予想される疾患又は状態が認められる。 k. 他の臨床試験に現在参加中、又は、最近参加した（過去30日以内）。 l. インスリン投与が必要な糖尿病の既往を有する。 m. 過去にESSを施行され、脳脊髄液の漏出が生じた、又は、過去のESSの合併症として視力が低下した。 n. 過去に施行されたESSにより、中鼻甲介を切除した。 <u>外科手術に関する除外基準：</u> o. 本試験におけるESS中に重大な合併症（例：過度の失血、脳脊髄液漏出又は眼窩板穿刺）が認められた。 p. 本試験におけるESSが理由を問わず中断された。 q. 本試験におけるESS中に中鼻甲介を切除した。 r. 中鼻甲介にステロイド注射を要した。
症例数（施設数）	105例（11施設）
観察期間	術後90日間
併用療法	- ステロイド：留置後30日目までの追跡期間中は、ステロイドの経口投与及び鼻腔内局所噴霧は禁止された。試験中、喘息管理を目的とした経口吸入ステロイドは、追跡期間中にその使用を開始又は中止しないことを条件に許可された。副鼻腔炎症に対して経口ステロイドによる術後介入（副鼻腔関連）が必要な場合、術後30日目以降は実施可能とした。篩骨洞側に対して経口ステロイドによる術後介入が必要である場合は、CRFの内視鏡評価用ページにその旨を記入した。 - 抗生剤：14日間の抗生剤投与が必要とされ、手術前日から投与が開始された。術後の抗生剤使用は一般的であるため、試験デザインに設定し、標準的に使用することとした。抗生剤の種類は特定しなかった。また、手術前日に使用が開始され、必要な期間継続される限り、実施医療機関はこの用法用量から多少逸脱しても良いとした。感染が疑われた場合は、試験中いずれの時点でも抗生剤治療を許可した。 - 生理食塩水：生理食塩水の噴霧及び/又は生理食塩水による洗浄は、手術前及び追跡期間中のいずれも必要に応じて許可した。
主要評価項目	有効性 独立評価委員会による盲検下での内視鏡ビデオ画像の評価を用いた、対照群に比して被験群の留置後30日目における術後介入の必要性の低下 ※術後介入の必要性は、癒着の解消に必要な外科的介入治療、篩骨洞炎症の再発、浮腫及び/又は鼻茸の再発の解消に必要な経口ステロイド

項目	概略
	の術後介入治療、による複合評価とした。 ※独立評価委員会により、盲検下で内視鏡検査のビデオ画像から介入治療の必要性を判定した。3名の医師それぞれがビデオ画像を判定し、3名中2名又は3名中3名により介入治療が必要と判定された場合、当該副鼻腔は「術後介入の必要性あり」と評価した。 <u>安全性</u> 臨床的に重大な眼圧上昇がないと定義される留置後90日目までの眼科的安全性 ※臨床的に重大な眼圧上昇とは、10 mmHg以上の眼圧上昇が被験機器側に認められるが、対照側には認められず、この眼圧上昇が2週間持続することと定義した。 ※当該臨床的に重大な眼圧上昇を発現する被験者の割合が、10%未満であることを達成基準とした。
副次評価項目	有効性 - 独立評価委員会評価による「留置後30日目におけるポリープ様組織形成の発現頻度」 - 治験責任医師評価による留置後30日目の術後介入、ポリープ様組織形成、中鼻甲介の側方化、顕著な癒着 安全性 - 眼科的安全性、有害事象、重篤な有害事象
追加評価項目	篩骨洞の痂皮形成

アドバンスII試験において105例の患者が登録されESS後は無作為化（被験群（Propel留置）又は対照群（薬剤非溶出ステント留置））が行われた。最終観察期間である留置後90日目の評価が完了した症例は102例であり、3例は追跡不能となった（図3）。有効性及び安全性の解析対象は、被験機器が留置された全症例（以下「ITT集団」という。）と規定し、ITT集団105例の患者背景を表11に示す。

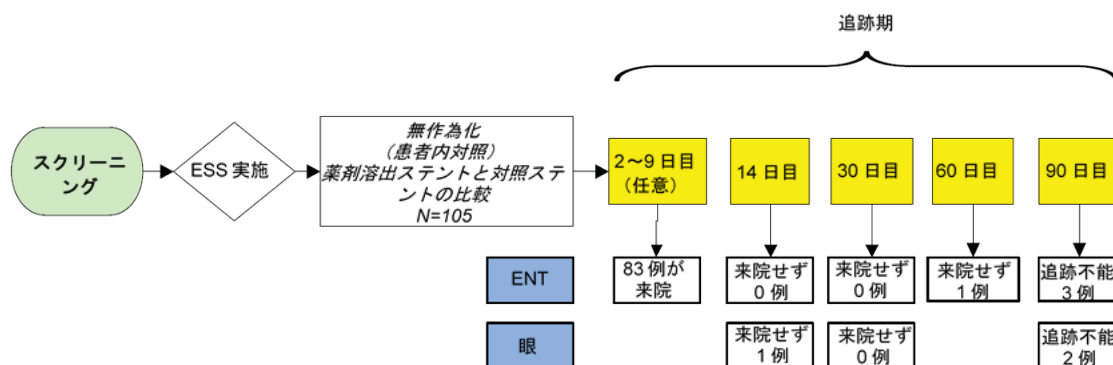


図3 観察期間ごとの症例数の内訳

表 11 患者背景

全被験者 (105例)		全被験者 (105例)	
性別	N (%)	過去の副鼻腔手術の種類 (31例)	
男性	60 (57.1%)	ESS	24 (77.4%)
女性	45 (42.9%)	副鼻腔形成術	1 (3.2%)
年齢 (平均値 (S.D))	46.5 (12.9)	鼻形成術	3 (9.7%)
手術前に報告された症状	N (%)	鼻中隔形成術	15 (48.4%)
鼻閉/鼻閉塞	95 (90.5%)	その他	9 (29.0%)
鼻汁変色	57 (54.3%)	LM CT分類	平均値 (SD)
咳嗽	42 (40.0%)	右側副鼻腔	6.5 (2.4)
歯痛	18 (17.1%)	左側鼻腔側	6.4 (2.4)
頭痛	68 (64.8%)	合計	12.8 (4.4)
疲労	50 (47.6%)	被験機器側	6.4 (2.3)
口臭	15 (14.3%)	対照機器側	6.4 (2.3)
耳痛、耳圧迫感、耳閉感	39 (37.1%)	ベースラインで鼻茸が認められた被験者数*	62 (59.0%)
嗅覚減退又は無嗅覚	53 (50.5%)	*ベースラインでの鼻茸とは、ベースラインで左右いずれかの副鼻腔にグレード 0 を超えるポリープがあることと定義される。	
顔面痛、顔面圧迫感	64 (61.0%)		
その他	49 (46.7%)		
喫煙歴			
喫煙歴なし	67 (63.8%)		
喫煙歴あり、1年超前から禁煙	20 (19.0%)		
現在喫煙者である	18 (17.1%)		
アスピリン不耐症歴又はアレルギー歴	3 (2.9%)		
医師による喘息診断歴	29 (27.6%)		
アレルギー歴	76 (72.4%)		
過去の副鼻腔手術回数			
なし	74 (70.5%)		
1	20 (19.0%)		
2	6 (5.7%)		
3	5 (4.8%)		
≥4	0 (0.0%)		

アドバンスII試験における手術手技として、両側篩骨洞手術は 100%（105/105 例）で実施された。同時に実施された手術手技については、表 12 に示す。なお、ESS 実施までの経口ステロイド又は局所鼻腔内ステロイドの使用や投与量は制限されておらず、計 15 例において術前約 3 日から 2 週間、経口ステロイドを処方されていた。また、手術後の追跡期間中に、全症例において生理食塩水の噴霧及び/又は生理食塩水による鼻洗浄を実施していた。

表 12 手術手技に関する情報

	全被験者（105例）
施行されたESS術	N (%)
両側篩骨洞手術	105 (100%)
蝶形骨洞切開術	66 (62.9%)
前頭洞切開術	72 (68.6%)
中鼻道開窓術	99 (94.3%)
下鼻甲介切除術	34 (32.4%)
中鼻甲介切除術	4 (3.8%)
中鼻甲介蜂巣切除術	11 (10.5%)
粘膜下切除	11 (10.5%)
鼻中隔形成術	59 (56.2%)
その他	18 (17.1%)

① 有効性評価

有効性の主要評価項目として、留置後 30 日目の術後介入の必要性が設定された。また、有効性の副次評価項目として、ポリープ様組織形成、治験責任医師による評価、篩骨洞の炎症評価及び治験機器の性能評価が設定された。

<主要評価項目>

主要評価項目である「術後介入の必要性」は、①癒着の解消に必要な外科的介入治療（以下「外科的介入治療」という。）、②篩骨洞炎症の再発、浮腫及び/又は鼻茸の再発の解消に必要な経口ステロイドの術後介入治療（以下「経口ステロイド介入治療」という。）、による複合評価とし、独立評価委員会により盲検下で、内視鏡ビデオ画像を用いて評価された。3 名の医師それぞれがビデオ画像を判定し、3 名中 2 名又は 3 名中 3 名により介入治療が必要と判定された場合、当該副鼻腔は「術後介入の必要性あり」と判定された。主要評価項目の構成要素のうち、①外科的介入治療については、癒着状況を表 13 に示す 5 段階で判定し、グレード 2 以上の場合に「治療介入が必要」と判定された。また、②経口ステロイド介入治療については、内視鏡所見にて評価し、医学的介入の要否を判定した。なお、全症例のうち 8.6%（9/105 例）の内視鏡ビデオ画像において、評価部位の撮影が不十分又はビデオの画質

が不十分であったことにより評価不能と判定され、データ欠測となったため、96 例で評価が行われた。

表 13 癒着に対する評価基準

グレード	評価基準
0	なし
1	小さく、閉塞がない（分離不要）
2	閉塞はあるが、分離が容易である
3	密な癒着があり、分離は困難である
4	中鼻甲介と鼻腔側壁の重度の完全癒着

なお、グレード3以上は「顕著な癒着」に該当する。

留置後 30 日目の術後介入の必要性は、被験群が 33.3% (32/96 側)、対照群が 46.9% (45/96 側) であり、両群間で統計学的有意差を認めた (McNemer 検定に基づく p 値 0.0280)。なお、主要評価項目の構成要素である①外科的介入治療は、被験群が 14.0% (14/100 側)、対照群が 29.0% (29/100 側) であり、両群間で統計学的有意差を認めた (McNemer 検定に基づく p 値 0.0053)。②経口ステロイド介入治療は、被験群が 23.3% (20/86 側)、対照群が 32.6% (28/86 側) であり、被験群では対照群に対して減少が認められたが、統計学的有意差は認められなかった (McNemer 検定に基づく p 値 0.0881)。術後介入の必要性と評価の構成要素についての結果を表 14 に示す。

表 14 留置後 30 日目の術後介入の必要性 (独立評価委員会による評価)

		被験群	対照群
ITT集団の被験者数	N	105	105
術後介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	96	96
術後介入を必要とした副鼻腔数*	N (%)	32 (33.3%)	45 (46.9%)
	95% CI**	0.2404, 0.4369	0.3661, 0.5734
	p値*	0.0280	
外科的介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	100	100
• 癒着に対する外科的介入を必要とした副鼻腔数	N (%)	14 (14.0%)	29 (29.0%)
	95% CI**	0.0787, 0.2237	0.2036, 0.3893

		被験群	対照群
	p値*	0.0053	
経口ステロイド介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	86	86
• 経口ステロイド介入を必要とした副鼻腔数	N (%)	20 (23.3%)	28 (32.6%)
	95% CI**	0.1482, 0.3361	0.2284, 0.4352
	p値*	0.0881	

*術後介入とは、癒着（癒着の重症度グレード2、3、又は4と定義）の解除に必要な外科的介入、並びに篩骨洞炎症の再発、浮腫及び／又は鼻茸の再発の解消に必要な経口ステロイド介入の両方を含む複合評価項目である。有効性の主要評価項目とその下位要素について、McNemar 検定を用い、 α 水準 0.05 での両側 p 値を求めた。

**各治療群の 95% CI は、Clopper-Pearson 法により算出した。

なお、内視鏡ビデオ画像が評価不能と判定されたことにより生じた欠測データについては、表 15 に示す 5 段階の補完を行い、欠測データの取扱いに対する結果の感度を評価した（表 15）。その結果、最も保守的な場合 ■■■ を除き、被験群は対照群に対し術後介入の頻度を統計学的有意に減少させるとの結論が得られた。最も保守的な場合 ■■■ においては、統計学的有意差は維持されなかった（McNemar 検定に基づく p 値 0.2743）が、本品の有効性を否定する結果ではなかった。補完方法によらず一貫した結果が得られたことから、試験結果の解釈への欠測データの影響はないと判断された。

表 15 欠測データの補完方法と補完後の結果

補完方法	被験群	対照群	P 値 (McNemar 検定)
■■■	31.4% (33/105 側)	44.8% (47/105 側)	0.0231
	31.4% (33/105 側)	43.8% (46/105 側)	0.0326
	37.1% (39/105 側)	49.5% (52/105 側)	0.0374

補完方法	被験群	対照群	P 値 (McNemar 検定)
	31.4% (33/105 側)	49.5% (52/105 側)	0.0030
	37.1% (39/105 側)	43.8% (46/105 側)	0.2743

<副次評価項目>

● ポリープ様組織形成

独立評価委員会により留置後 30 日目のポリープ様組織形成が評価された。全症例のうち 20 例 23 側（被験群 7 側、対照群 16 側）/105 例 210 側の内視鏡ビデオ画像において、癒着により篩骨洞内が撮影できていないことを主な要因として評価不能と判定され、データ欠測となったため、85 例で評価が行われた。ポリープ様組織形成は、表 16 に示す 4 段階評価で判定され、グレード 1 以上に該当する場合、「ポリープ様組織形成がある」、グレード 2 以上は「明らかな鼻茸」と判定された。

表 16 ポリープ様組織形成に対する評価基準

グレード	評価基準
0	なし
1	中鼻道に局限した少量のポリープ/ポリープ様浮腫
2	中鼻道に局限した複数のポリープ
3	中鼻道を超えて広がるポリープ

なお、グレード 2 以上は「明らかな鼻茸」とされる。

ポリープ様組織形成の発現頻度は、被験群が 61.2% (52/85 側)、対照群が 71.8% (61/85 側) であり、被験群では対照群に対して低下が認められたが統計学的有意差は認められなかった (McNemer 検定に基づく p 値 0.0947)。明らかな鼻茸 (グレード 2 以上) の発現頻度は、被験群が 18.8% (16/85 側)、対照群が 34.1% (29/85 側) であり、両群間で統計学的有意差を認めた (McNemer 検定に基づく p 値 0.0023) (表 17)。

表 17 留置後 30 日目のポリープ様組織形成の発現頻度（独立評価委員会による評価）

		被験群	対照群
ITT 集団の被験者数	N	105	105
ポリープ様組織形成について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	85	85
何らかのポリープ様組織形成が認められた副鼻腔数	N (%)	52 (61.2%)	61 (71.8%)
	95% CI*	0.4999, 0.7156	0.6096, 0.8100
	p 値**	0.0947	
明らかな鼻茸（グレード2又は3のポリープ形成）が認められた副鼻腔数	N (%)	16 (18.8%)	29 (34.1%)
	95% CI*	0.1116, 0.2876	0.2418, 0.4520
	p 値**	0.0023	

*Clopper-Pearson 法により、各治療群の 95% CI を算出した。**McNemar 検定を用いて、 α 水準 0.05 での両側 p 値を求めた。不一致対が 20 対未満であったため、グレード 2 以上のポリープが認められた副鼻腔について、正確検定を行った。

● 治験責任医師による評価

治験責任医師により留置後 30 日目の術後介入の必要性、ポリープ様組織形成、中鼻甲介の側方化及び顕著な癒着が評価された。全症例のうち 1 例において、左側に部分的な中鼻甲介の側方化、浮腫状の中鼻甲介及び重度の中鼻道浮腫が認められ篩骨洞内の確認ができないことから、ポリープ様組織形成及び癒着形成の評価のみ 1 例はデータ欠測となり、104 例で評価が行われた。結果を表 18 に示す。

表 18 留置後 30 日目の術後介入の必要性（治験責任医師による評価）

		被験群	対照群
ITT 集団の被験者数	N	105	105
術後介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	105	105
術後介入を必要とした副鼻腔数*	N (%)	23 (21.9%)	33 (31.4%)
	95% CI**	0.1442, 0.3103	0.2272, 0.4122
	p 値◇	0.0679	
外科的介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	104	104
・癒着に対する外科的介入を必要とした副鼻腔数	N (%)	13 (12.5%)	23 (22.1%)
	95%	0.0683,	0.1457,

		被験群	対照群
	CI**	0.2043	0.3131
	p 値◇	0.0330	
経口ステロイド介入について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	105	105
・ 経口ステロイド介入を必要とした副鼻腔数	N (%)	12 (11.4%)	16 (15.2%)
	95% CI**	0.0605, 0.1911	0.0897, 0.2356
	p 値◇	0.3877	
ポリープ組織形成について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	104	104
何らかのポリープ様組織形成が認められた副鼻腔数	N (%)	34 (32.7%)	42 (40.4%)
	95% CI**	0.2381, 0.4259	0.3087, 0.5046
	p 値◇	0.1701	
明らかな鼻茸（グレード2又は3のポリープ形成）が認められた副鼻腔数	N (%)	4 (3.8%)	8 (7.7%)
	95% CI**	0.0106, 0.0956	0.0338, 0.1460
	p 値◇	0.3437	
中鼻甲介の位置について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	105	105
30日目までの期間に中鼻甲介の側方化が認められた副鼻腔数	N (%)	5 (4.8%)	10 (9.5%)
	95% CI**	0.0156, 0.1076	0.0466, 0.1682
	p 値◇	0.1797	
30日目の時点で中鼻甲介の側方化が認められた副鼻腔数	N (%)	2 (1.9%)	7 (6.7%)
	95% CI**	0.0023, 0.0671	0.0272, 0.1325
	p 値◇	0.1250	
顕著な癒着について両側の副鼻腔が評価可能であった被験者数	N	104	104
30日目までの期間に顕著な癒着が認められた副鼻腔数	N (%)	8 (7.7%)	16 (15.4%)
	95% CI**	0.0338, 0.1460	0.0906, 0.2378
	p 値◇	0.0768	
30日目の時点で顕著な癒着が認められた副鼻腔数	N (%)	5 (4.8%)	13 (12.5%)
	95% CI**	0.0158, 0.1086	0.0683, 0.2043
	p 値◇	0.0386	

*術後介入とは、癒着（癒着の重症度グレード2、3、又は4と定義）の解除に必要な外科的介入、並びに篩骨洞炎症の再発、浮腫及び／又は鼻茸の再発の解消に必要な経口ステロイド介入を含む複合評価項目である。

**各治療群の 95% CI は、Clopper-Pearson 法により算出した。

◇McNemar 検定を用いて、 α 水準 0.05 での両側 p 値を求めた。不一致対が 20 対未満（経口ステロイド介入、グレード 2 以上のポリープ、中鼻甲介の側方化、顕著な癒着）であった場合に、正確検定を行った。術後介入及びポリープ様組織形成については、30 日目の評価のみでカウントした。30 日目までの中鼻甲介の側方化及び顕著な癒着については、14 日目又は 30 日目のいずれかの時点でこれらが発生していれば、1 件としてカウントした。顕著な癒着は、密又は重度の癒着と判定された癒着と定義される。

治験責任医師による留置後 30 日目の術後介入の必要性の結果は、被験群で 21.9%、対照群で 31.4%であり、統計学的有意差は認められなかった。しかし、被験群の術後介入の頻度は対照群と比較し低く、主要評価項目と同様の傾向が確認された。

● 篩骨洞の炎症評価

治験責任医師により留置後 14 日目及び 30 日目の篩骨洞の炎症が評価された。篩骨洞の炎症は、粘膜浮腫、紅斑、肥厚及びポリープ様変化を含む包括的な症状と定義され、内視鏡検査時に VAS を用いて評価された。0 mm が「炎症なし」、100 mm が「重度」と判定された。

篩骨洞の炎症評価の結果を表 19 に示す。被験群と対照群の差異は、留置後 14 日目が-3.2 mm、留置後 30 日目が-5.5 mm であり、留置後 30 日目において両群間において統計学的有意差が認められた（t 検定に基づく p 値 0.1005, 0.0141）。

表 19 篩骨洞の炎症の評価（治験責任医師による評価）

		被験群	対照群	差 (Tx - C)
ITT集団の被験者数	N	105	105	
14日目の篩骨洞炎症（mm）	N	105	105	105
	平均値 (SD)	29.5 (23.2)	32.7 (22.4)	-3.2 (19.5)
	95% CI*	25.02, 34.00	28.34, 37.00	-6.94, 0.62
	p値**			0.1005
30日目の篩骨洞炎症（mm）	N	103	100	98
	平均値 (SD)	22.2 (20.1)	28.4 (23.1)	-5.4 (21.6)
	95% CI*	18.25, 26.12	23.82, 32.97	-9.77, - 1.12
	p値**			0.0141

注：炎症は 100mm 視覚的アナログ尺度により採点した。

*正規分布を仮定し、平均値の 95% CI を求めた。

**対応のある t 検定を用いて、両側のスコアの差の p 値を求めた。

● 治験機器の性能評価

治験責任医師により ESS 当日に留置成功率、短期的な成功率（留置後直ちに中鼻甲介が鼻中隔側へ正中固定された/ステントのストラットが中鼻甲介の前端に問題なく到達するよう留置された）及び不具合が評価された。

治験機器の留置成功率は 100%（210/210 側）であった。短期的な成功率は、留置後直ちに中鼻甲介が鼻中隔側へ正中固定された症例が 99.0%（208/210 側）、ステントのストラットが中鼻甲介の前端に問題なく到達するよう留置された症例が 95.2%（200/210 側）であった。また、手技時の治験機器の不具合は 13 件報告され、留置不良（再留置）が 4 件、クリンピングの問題が 5 件、ストラットの一部交差が 4 件であったが、健康被害は認められず、再留置により対応された。その他、不具合として報告はされていないが、早期に鼻外に排出した症例が 2 例、カビ又は真菌成分に似た残屑の付着が確認された症例が治験医師により 3 例（被験群 1 個、対照群 2 個）、独立評価委員会における評価において 4 例（被験群 2 個、対照群 4 個）報告されたが、再来院しなかった 2 例を除き、事象確認後 2～3 か月以内の再来院時の追加検査により消失が確認された。

② 安全性評価

安全性の主要評価項目として、臨床的に重大な眼圧上昇（10 mmHg 以上の眼圧上昇が被験機器側に認められるが、対照機器側には認められず、この眼圧上昇が 2 週間持続する）が設定され、当該事象が発現する症例割合が 10%未満であることが達成基準とされた。副次評価項目として、眼科的安全性（眼圧測定、白内障検査による水晶体混濁）及び有害事象が設定された。

留置後 90 日目までに臨床的に重大な眼圧上昇は認められなかった。また、水晶体の混濁評価（核混濁、皮質混濁、後囊下混濁）においては、核混濁において隣接眼 1 例でグレード +2、皮質混濁においては非隣接眼 1 例でグレード +1、後囊下混濁においてはいずれの眼においても正の変化量は認められず、臨床的に重大な変化がないことが確認された。

有害事象については、被験機器に関連する重篤な有害事象は報告されず、被験機器との因果関係が否定できない有害事象として、関連がある有害事象が 2 例、計 2 件（急性副鼻腔炎 2 件 1.9%）、関連性が不明な有害事象が 3 例、計 4 件（急性副鼻腔炎 1 件 1.0%、頭痛 1 件 1.0%、急性両側篩骨洞炎 2 件 1.0%）報告されたが、いずれも後遺症なく回復した。

4) PROGRESS Mini 試験（実施期間：20■年■月■日～20■年■月■日）

PROGRESS Mini 試験は、CRS 患者を対象に、Propel Mini（FSO 留置）を被験機器、ESS のみを対照として、ステロイド溶出ステントの安全性及び有効性を評価することを目的とし、米国 11 施設で実施された。両側の前頭洞に対する ESS 後に、片側に被験機器、反対側は ESS のみとする無作為化単盲検自己対照比較試験として実施され、表 20 に PROGRESS Mini 試験の概要を示す。

表 20 PROGRESS Mini 試験の概要

項目	概略
試験の目的	CRS 患者を対象に、前頭洞手術後の FSO 部に留置した Propel Mini ステロイド溶出ステントの安全性及び有効性を評価する。
試験の種類	前向き、多施設共同、無作為化、盲検化、自己対照比較試験
対象	全ての選択基準に適合し、除外基準のいずれにも抵触しない者
選択基準	<u>全般的な選択基準：</u> a. IRB で承認された同意説明文書を用いて書面による同意を取得した。 b. 18 歳以上。 c. 治験実施計画書の要求事項を遵守する意思及び能力を有する。 d. CT 検査で CRS であることが確認され、鼻粘膜及び副鼻腔粘膜の炎症を伴う連続 12 週以上の症状が続く CRS と診断される。 e. 両側前頭洞手術を含む ESS の臨床適応となり、ESS 実施に同意する。 f. 全身麻酔に耐えられる。 g. ESS に付随して FSO への本品の留置が技術的に可能で、臨床適応となると治験担当医師が判断する。 h. 妊娠可能な女性は妊娠しておらず、試験期間中に妊娠しないことに同意する。 i. 妊娠可能な女性は、試験期間中に一貫して容認可能な避妊法を行うことに同意する。 <u>CT 画像に関する選択基準：</u> j. 術前 6 か月以内の CT 検査で CRS と診断され、記録がある。 k. 前頭洞両側に疾患があり、両側とも LM スコアが 1 以上である。 <u>外科手術に関する選択基準：</u> l. 予定された ESS には、両側篩骨切除術（必要な場合）と、最小直径 5 mm の開口部を作成する Draf II（A または B）切開および/またはバルーン拡張を使用した前頭洞手術が含まれる。 m. 前頭洞手術時の手技は両側で同じである（例：両側とも外科的切除のみ、両側ともバルーン拡張のみ、又は両側とも外科的切除及びバルーン拡張を実施）。 n. 中鼻道自然口ルートへのアクセスのために、鼻中隔形成術が許容可能である。 o. 両側前頭洞手術を含む ESS が、試験結果へ影響を及ぼすと思われる重大な合併症を伴うことなく成功し、被験者の解剖学的構造上、被験機器の留置が可能と治験担当医師により判断される。
除外基準	<u>全般的な除外基準</u> a. IgG 又は IgA のサブクラス欠損症、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) などの免疫不全の既往歴を有する。 b. 経口ステロイド薬の投与を要する慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息又はその他の疾患に罹患。 c. コルチコステロイドまたは MF に対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する。 d. 急性細菌性副鼻腔炎の臨床症状を有する（例：化膿性分泌物の急激な増加、発熱、顔面痛など）。

項目	概略
	e. 浸潤性真菌性副鼻腔炎の臨床症状を有する又は疑いがある（例：CT スキャンによる骨侵食、副鼻腔組織の壊死など）。 f. 活動性ウイルス疾患の臨床症状を有する（例：結核、眼単純ヘルペス、水痘、又は麻疹）。 g. 積極的な化学療法及び/又は免疫療法による管理を必要とする疾患に罹患（例：癌、HIV）。 h. 生存や 90 日間の追跡期間中の追跡評価を完了する能力を損なうことが予想される疾患又は状態が認められる。 i. 他の臨床試験に現在参加中。 j. インスリン投与が必要な糖尿病の既往歴を有する。 k. 以前 ESS を受けた際に、CSF leak（脳脊髄液漏出）が生じた、あるいは、視覚異常が生じた。 外科手術に関する除外基準 l. 過度の失血、脳脊髄液漏出、又は眼窩板穿刺など、本試験における前頭洞手術を含む ESS 中に重大な合併症が認められた。 m. 本試験における ESS が理由を問わず中断された。 n. 少なくとも片側の副鼻腔炎が、被験機器の留置に適していない。
症例数(施設数)	80 例（同意取得例数: 89 例）（11 施設）
観察期間	術後 90 日間
併用療法	- 手術までの期間、経口又は鼻腔内ステロイドの使用に対する制限は設けなかった。 - 試験期間中、例えば、喘息をコントロールするための経口吸入ステロイド薬の使用は許可した。治験責任医師の判断により 14 日目から両側に鼻腔内ステロイドの使用は許可した。 追跡期間中、被験者は必要に応じて生理食塩水の噴霧又は洗浄が推奨された。 被験者は手術日（±1 日）から 10 日間の抗生物質投与が必要とされた。 経口ステロイドによる術後介入 - 前頭洞関連：どちらかの FSO における炎症、浮腫及び/又は鼻茸の増加が臨床的に重大で、経口ステロイドの投与を要すると治験責任医師が判断した場合、かかる介入治療を許容した。介入治療を要する前頭洞側を CRF の内視鏡評価のページに記録した。 その他の薬剤による介入治療 - 非前頭洞関連：経口ステロイドの使用理由が、FSO の炎症以外であり、FSO の炎症を含まない場合は、30 日目以降にその投与を許可した。試験中いずれかの時点で感染が疑われた場合は、抗生物質による治療を許可した。
主要評価項目	<u>有効性</u> 独立した副鼻腔外科医による盲検下での内視鏡ビデオ画像評価を用いた、対照側に比して被験群の 30 日時点における術後介入治療の必要性の低下 ※術後介入治療の必要性は、以下項目の複合評価である。

項目	概略
	- FSO における閉塞性の癒着又は癒痕組織の除去に必要な外科的介入治療 - 前頭陥凹/FSO における炎症又はポリープ状浮腫の再発の解消に必要な経口ステロイドの術後介入治療
副次評価項目	<u>有効性</u> 独立した副鼻腔外科医の盲検下での内視鏡ビデオ画像評価による次の項目： 30 日時点の FSO における癒着/癒痕形成の発現率及び重症度 30 日時点の前頭陥凹/FSO における炎症の程度 30 日時点の前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率及びグレード 治験責任医師評価による次の内視鏡検査評価項目： - 各評価時点での術後介入治療の必要性 - 各評価時点での前頭陥凹/FSO の炎症の程度 - 各評価時点での FSO における癒着/癒痕形成の発現率及び重症度 - 各評価時点での前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率及びグレード 90 日時点の FSO 開存率 - 被験機器の留置成功率 独立した副鼻腔外科医の盲検下での 90 日時点での CT 画像評価項目： - FSO の最大径（FSO の開存性） - LM スコア - 放射線画像分類スケールを用いた前頭洞疾患の重症度 治験責任医師による 90 日時点の CT 画像評価項目： - FSO の最大径（FSO の開存性） - LM スコア - 放射線画像分類スケールを用いた前頭洞疾患の重症度
安全性評価項目	90 日時点までの有害事象 90 日時点までの重篤な有害事象

PROGRESS Mini 試験において 89 例が登録され、適格基準を満たさない等の理由により除外された 8 例を除く 81 例が前頭洞手術を含む ESS 後に無作為化（被験群（Propel Mini 留置）又は対照群（手術のみ））が行われた。81 例のうち 1 例において、被験機器留置前の手術において前篩骨洞動脈からの出血があり、被験機器の留置が難しいと判断され、80 例に被験機器が使用された。最終観察期間である留置後 90 日目の評価が完了した症例は 79 例であり、1 例は来院不履行のためデータ欠測とした（図 4）。有効性及び安全性の解析対象は、ITT 集団 80 例とし、その患者背景を表 21 に示す。