

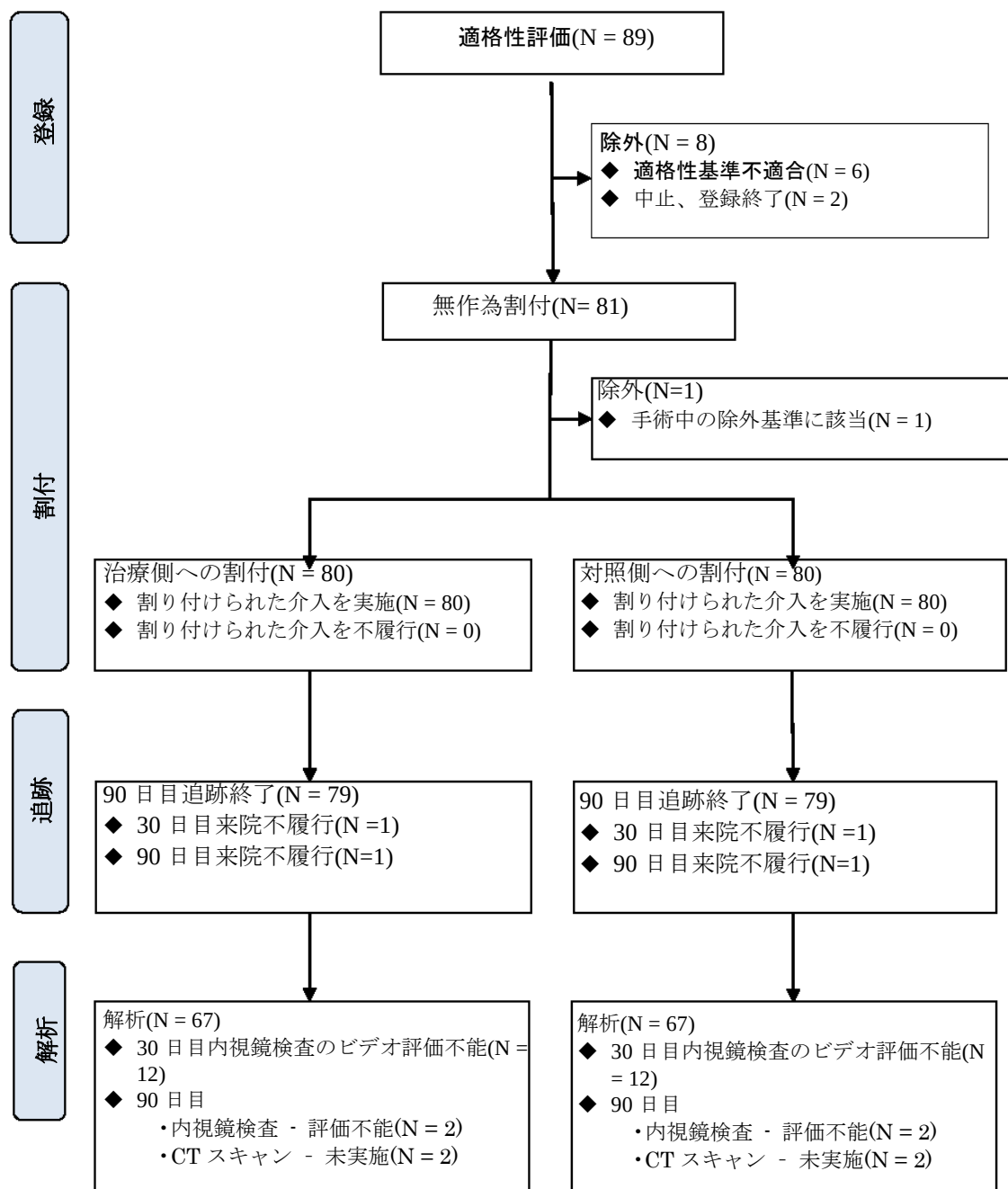


図 4 観察期間ごとの症例数の内訳

表 21 患者背景

全被験者 (N=80)	
年齢 (歳) [平均値 (SD)]	49.9 (13.91)
性別 ^[1]	
男性	46 (57.5%)
女性	34 (42.5%)
民族 ^[1]	
非ヒスパニック又は非ラテン系	80 (100%)
人種 ^[1]	
白人	62 (77.5%)
黒人又はアフリカ系米国人	12 (15.0%)
アジア人	6 (7.5%)
過去に受けた ESS の回数	
0	39 (48.8%)
1	20 (25.0%)
2	11 (13.8%)
3	5 (6.3%)
4 回以上	5 (6.3%)
アスピリン不耐症又はアレルギーの既往歴 ^[1]	6 (7.5%)
医師による喘息診断歴	30 (37.5%)
サムターの 3 徴候歴	6 (7.5%)
喫煙歴	28
現喫煙者	9 (11.3%)
元喫煙者	19 (23.8%)
前頭陥凹／FSO におけるポリープ状浮腫、グレード 2 ^[2]	61 (76.3%)
LM スコア、合計 (左 + 右) [平均値 (SD)]	15.8 (4.82)

[1] Intent-To-Treat 集団に基づいてパーセンテージを算出している。

[2] グレード 2 のポリープ状浮腫が右側又は左側の副鼻腔にある被験者。

PROGRESS Mini 試験における手術手技として、前頭洞切開術が 98.8% (79/80 例)、前頭洞自然口バルーン拡張術が 36.3% (29/80 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 22 に示す。前頭洞手術後の FSO 径は 5 mm 以上にすること、と治験実施計画書で規定していたため、78.8% (63/80 例) で両側の Draf II A 切開術、20.0% (16/80 例) で両側の Draf II B 切開術、1.3% (1/80 例) で外科的切開を伴わない両側のバルーン拡張術が実施された。なお、前頭洞における止血剤やパッキング材の使用は許容されていなかったが、対象部位ではない篩骨洞に対しては許可されていたため 35 例で併用された。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 27 例において 90 日目までに FSO 閉塞を理由に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。なお、本品の留置成功率は 100%であった。

表 22 手術手技に関する情報

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)	全被験者 (N=80)
インプラント留置所要時間、分 [平均値 (SD)]			7.4 (33.49)
内視鏡下で施行した手術			
前篩骨洞手術	78 (97.5%)	78 (97.5%)	78 (97.5%)
前頭洞バルーン拡張術	29 (36.3%)	29 (36.3%)	29 (36.3%)
後篩骨洞手術	76 (95.0%)	77 (96.3%)	77 (96.3%)
前頭洞切開術	79 (98.8%)	79 (98.8%)	79 (98.8%)
蝶形骨洞切開術	63 (78.8%)	64 (80.0%)	67 (83.8%)
下鼻甲介切除術	31 (38.8%)	31 (38.8%)	31 (38.8%)
中鼻甲介切除術	11 (13.8%)	7 (8.8%)	12 (15.0%)
ポリープ切除	38 (47.5%)	39 (48.8%)	40 (50.0%)
鼻中隔形成術			35 (43.8%)
使用器具			
バルーン拡張	1 (1.3%)	1 (1.3%)	
柔軟性のない手術器具	51 (63.8%)	51 (63.8%)	
両方	28 (35.0%)	28 (35.0%)	
切開内容			
DRAF IIA	63 (78.8%)	63 (78.8%)	
DRAF IIB	16 (20.0%)	16 (20.0%)	
外科的切開なし、バルーンのみ	1 (1.3%)	1 (1.3%)	
篩骨洞に対する術後処置			
Propel	20 (25.0%)	21 (26.3%)	21 (26.3%)
Propel Mini	9 (11.3%)	8 (10.0%)	9 (11.3%)
ステロイド無添加の止血材料、 スぺーサー、又はパッキング材	30 (37.5%)	30 (37.5%)	30 (37.5%)
ステロイド添加の止血材料、 スぺーサー、又はパッキング材	5 (6.3%)	5 (6.3%)	5 (6.3%)
その他	23 (28.8%)	23 (28.8%)	23 (28.8%)

Intent-To-Treat 集団に基づいてパーセンテージを算出している。

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、内視鏡検査評価、前頭陥凹/FSO における炎症スコア及び CT 画像評価が設定され、独立医師及び治験責任医師により評価された。

<主要評価項目>

主要評価項目である「術後介入の必要性」は、アドバンスII試験同様に①FSO における外科的介入治療、②前頭陥凹/FSO における経ロステロイド介入治療、による複合評価とし、治験責任医師から独立した第三者の副鼻腔外科医（以下「独立医師」という。）により盲検下で、内視鏡ビデオ画像を用いて評価された。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/癒痕化を表 23 に示す 4 段階で評価し、グレード 2 以上の場合に「治療介入が必要」と判定した。また、②経ロ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。ポリープ状浮腫の外科的介入の要否については、表 24 に示す 3 段階で評価し、グレード 2 以上の場合に「治療介入が必要」と判定した。なお、全症例のうち 1/80 例において 30 日目の来院不履行、12/80 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、67 例で評価が行われた。

表 23 癒着/癒痕化評価スケール

グレード	評価基準
0	FSOに目に見える肉芽/癒痕化がない
1	FSOに最小限の肉芽、癒痕化又は収縮が認められるが、閉塞性でない（介入治療の根拠とならない）
2	FSOに中等度の肉芽、癒痕化又は収縮が存在する（介入治療の根拠となる）
3	介入治療を要するFSOの閉塞を引き起こす重大な癒痕化又は収縮（除去しないと開通性を損なう可能性が高い）

表 24 ポリープ状浮腫評価スケール

グレード	評価基準
0	前頭陥凹又はFSOの粘膜は正常で、目に見えるポリープがない
1	前頭陥凹又はFSOに最小限の粘膜浮腫がある
2	前頭陥凹又はFSOに膨張したポリープ状浮腫がある

術後介入の必要性は、被験群が 38.8%（26/67 側）に対し、対照群が 62.7%（42/67 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 0.0070）。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 27.1%（16/59 側）、対照群が 44.1%

(26/59 側) であり、被験群では対照群に対して低下したが、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 0.0639)。②経ロステロイド介入治療は、被験群が 31.3% (21/67 側)、対照群が 49.3% (33/67 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 0.0227)。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 25 に示す。

表 25 留置後 30 日目の術後介入の必要性 (独立医師による評価)

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)
術後介入の必要性の評価が両側の副鼻腔で可能であった被験者 ^[1]	67	67
独立評価者によって術後介入を要すると判断された副鼻腔		
N (%)	26 (38.8%)	42 (62.7%)
95%信頼区間 ^[2]	0.271, 0.515	0.500, 0.742
p 値 ^[3]	0.0070	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-38.1	
外科的介入の必要性の独立評価者による評価が両側の副鼻腔で可能であった被験者	59	59
独立評価者によって外科的介入を要すると判断された副鼻腔		
N (%)	16 (27.1%)	26 (44.1%)
95%信頼区間 ^[2]	0.164, 0.403	0.312, 0.576
p 値 ^[3]	0.0639	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-38.5	
経ロステロイド介入の必要性の独立評価者による評価が両側の副鼻腔で可能であった被験者	67	67
独立評価者によって経ロステロイド介入を要すると判断された副鼻腔		
N (%)	21 (31.3%)	33 (49.3%)
95%信頼区間 ^[2]	0.206, 0.438	0.368, 0.618
p 値 ^[3]	0.0227	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-36.4	

[1] 術後介入は、FSO における閉塞性の癒着又は瘢痕組織(癒着/瘢痕化評価尺度に基づくグレード 2 又は 3 と定義される)の除去に必要な外科的介入、及び/又は前頭陥凹/FSO における炎症の再発及び/又はポリープ状浮腫の再発の回復に必要な経ロステロイド介入を含む複合評価項目である。

[2] 各被験機器側の 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法により算出した。

[3] McNemar の正確検定を実施し、両側 p 値を求めた。

[4] 相対的な差のパーセンテージ = (介入を要する被験者の割合[被験機器側 - 対照側]) / (介入を要する被験者の割合[対照側]) × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能であった被験者を用いた。

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 26 に示す 4 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。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 (McNemer 検定に基づく p 値 0.4408) 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 26 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)
■■■	36.7% (29/79 側)	53.2% (42/79 側)	0.0410
	45.6% (36/79 側)	67.1% (53/79 側)	0.0060
	36.7% (29/79 側)	67.1% (53/79 側)	0.0002
	45.6% (36/79 側)	53.2% (42/79 側)	0.4408

② 副次評価項目

● 内視鏡検査評価

独立医師により留置後 30 日目の内視鏡検査結果 (FSO における癒着/瘢痕形成及び前頭陥

凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率、前頭陥凹/FSO における炎症）が評価された。結果を表 27 及び 28 に示す。

表 27 留置後 30 日目の FSO における癒着/瘢痕形成及び前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率（独立医師による評価）

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)
FSOにおける癒着／瘢痕化		
あらゆる癒着／瘢痕化（グレード1、2、3）		
N	59	59
N (%)	37 (62.7%)	45 (76.3%)
95%信頼区間 ^[1]	0.491, 0.750	0.634, 0.864
p値 ^[2]	0.0963	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-17.8	
臨床的に顕著な癒着／瘢痕化 （グレード2、3）		
N	59	59
N (%)	16 (27.1%)	26 (44.1%)
95%信頼区間 ^[1]	0.164, 0.403	0.312, 0.576
p値 ^[2]	0.0639	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-38.5	
前頭陥凹／FSOにおけるポリープ状浮腫		
あらゆるポリープ状浮腫（グレード1、2）		
N	67	67
N (%)	59 (88.1%)	63 (94.0%)
95%信頼区間 ^[1]	0.778, 0.947	0.854, 0.983
p値 ^[2]	0.2891	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-6.3	
膨張したポリープ状浮腫（グレード2）		
N	67	67
N (%)	17 (25.4%)	28 (41.8%)
95%信頼区間 ^[1]	0.155, 0.375	0.298, 0.545
p値 ^[2]	0.0192	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-39.3	

[1] 各被験機器側の 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法により算出した。

[2] McNemar の正確検定を実施し、両側 p 値を求めた。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = [提示したグレード又は転帰を有する被験者の割合（被験機器側 - 対照側）] / [提示したグレード又は転帰を有する被験者の割合（対照側）] ×100；この計算には、左右両方の副鼻腔の評価

が可能であった被験者を用いた。

表 28 留置後 30 日目の前頭陥凹/FSO における炎症の評価
(独立医師による評価)

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)	差 (T-C) (N=80)
炎症 - 計測値 (mm)			
N	72	68	67
平均値 (SD)	36.9 (23.63)	43.4 (23.89)	-7.2 (24.40)
95%信頼区間 ^[1]	31.3, 42.4	37.6, 49.2	-13.1, -1.2
p値 ^[2]			0.0008
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-16.4

注：100mm VAS による炎症評価。

[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

[2] 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。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = [平均値 (被験機器側 - 対照側)] / [平均値 (対照側)] × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能であった被験者を用いた。

● 治験責任医師による内視鏡検査評価

治験責任医師により内視鏡検査結果（各時点での術後介入の必要性、FSO における癒着/癒痕形成の発現率及び重症度、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、FSO の開存率、被験機器の留置成功率）が評価された。FSO の開存性については、表 29 に示す 3 段階で評価された。結果を表 30、31 及び 32 に示す。

表 29 開存性内視鏡評価スケール

グレード	評価基準
0	開通
1	再狭窄/部分的閉塞
2	閉塞

表 30 各時点で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	p 値 (McNemar 検定)
術後介入の必要性	6.9% (7 日) 13.2% (21 日) 16.5% (30 日) 27.3% (90 日)	17.2% (7 日) 39.5% (21 日) 41.8% (30 日) 40.3% (90 日)	0.0703 (7 日) <.0001 (21 日) <.0001 (30 日) 0.0129 (90 日)
外科的介入治療の必要性	5.2% (7 日) 5.3% (21 日) 4.0% (30 日) 3.9% (90 日)	15.5% (7 日) 20.0% (21 日) 16.0% (30 日) 10.5% (90 日)	0.0703 (7 日) 0.0010 (21 日) 0.0225 (30 日) 0.1250 (90 日)
経口ステロイド介入治療	1.3% (7 日)	3.8% (7 日)	0.5000 (7 日)

	被験群	対照群	p 値 (McNemar 検定)
の必要	11.4% (21 日)	31.6% (21 日)	0.0001 (21 日)
	15.2% (30 日)	34.2% (30 日)	0.0015 (30 日)
	25.3% (90 日)	34.2% (90 日)	0.0654 (90 日)

表 31 各時点での FSO における癒着/瘢痕形成、前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率及び FSO の開存性（治験責任医師による評価）

評価項目		被験群	対照群	p 値 (McNemar 検定)
FSO における 癒着/瘢痕化	あらゆる癒着/瘢痕化 (グレード 1,2,3)	19.0% (7 日)	36.2% (7 日)	0.0020 (7 日)
		29.3% (21 日)	52.0% (21 日)	0.0002 (21 日)
		28.0% (30 日)	41.3% (30 日)	0.0414 (30 日)
		21.1% (90 日)	31.6% (90 日)	0.0768 (90 日)
	臨床的に顕著な癒着/ 瘢痕化 (グレード 2,3)	5.2% (7 日)	15.5% (7 日)	0.0703 (7 日)
		5.3% (21 日)	20.0% (21 日)	0.0010 (21 日)
		4.0% (30 日)	16.0% (30 日)	0.0225 (30 日)
		3.9% (90 日)	10.5% (90 日)	0.1250 (90 日)
前頭陥凹/FSO におけるポリ ープ状浮腫	あらゆるポリープ状 浮腫 (グレード 1,2)	67.2% (7 日)	76.6% (7 日)	0.1094 (7 日)
		55.7% (21 日)	84.8% (21 日)	<.0001 (21 日)
		53.8% (30 日)	76.9% (30 日)	0.0009 (30 日)
		50.0% (90 日)	59.2% (90 日)	0.1892 (90 日)
	臨床的に重大なポリ ープ状浮腫 (グレード 2)	9.4% (7 日)	25.0% (7 日)	0.0020 (7 日)
		5.1% (21 日)	39.2% (21 日)	<.0001 (21 日)
		12.8% (30 日)	32.1% (30 日)	0.0026 (30 日)
		23.7% (90 日)	30.3% (90 日)	0.3593 (90 日)
FSO の開存性	再狭窄/閉塞 (グレード 1,2)	22.6% (7 日)	35.5% (7 日)	0.0574 (7 日)
		18.2% (21 日)	41.6% (21 日)	<.0001 (21 日)
		21.1% (30 日)	46.1% (30 日)	0.0002 (30 日)
		35.5% (90 日)	46.1% (90 日)	0.0768 (90 日)
	閉塞 (グレード 2)	8.1% (7 日)	9.7% (7 日)	1.0000 (7 日)
		2.6% (21 日)	14.3% (21 日)	0.0117 (21 日)
		7.9% (30 日)	9.2% (30 日)	1.0000 (30 日)
		18.4% (90 日)	18.4% (90 日)	1.0000 (90 日)

表 32 各時点での前頭陥凹/FSO における炎症及び FSO 径の評価
(治験責任医師による評価)

	被験群	対照群	p 値 (t 検定)
FSO における炎症スコア 平均値±SD (mm)	31.4±24.19 (7 日)	40.9±25.95 (7 日)	<.0001 (7 日)
	24.8±22.42 (21 日)	47.8±28.72 (21 日)	<.0001 (21 日)
	24.7±27.02 (30 日)	41.3±29.34 (30 日)	<.0001 (30 日)
	32.4±33.27 (90 日)	39.0±33.67 (90 日)	0.0057 (90 日)
FSO 推定直径 (最大) 平均値±SD (mm)	7.0±2.48 (21 日)	4.7±2.48 (21 日)	<.0001 (21 日)
	5.9±2.84 (30 日)	4.4±2.38 (30 日)	<.0001 (30 日)
	4.8±3.24 (90 日)	3.9±2.84 (90 日)	<.0001 (90 日)

注：100mmVAS による炎症評価。

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 16.5%、対照群で 41.8%であり、独立医師による評価と同じく、統計学的有意差が認められた。

● 独立医師による CT 画像評価

独立医師により留置後 90 日目の CT 画像評価（FSO 最大径及び LM スコア、前頭洞疾患の程度）が実施された。前頭洞疾患の程度（範囲）については、表 33 に示す 3 段階で評価された。結果を表 34 に示す。

表 33 放射線画像分類スケール

グレード	評価基準
1	5 mm未満の粘膜肥厚
2	部分的な不透明化、air-fluid level、又は5 mm以上の粘膜肥厚
3	全体の不透明化

表 34 CT 画像評価（独立医師による評価）

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)	差 (T-C) (N=80)
FSOの推定最大径 (mm)			
N	76	76	76
平均値 (SD)	3.1 (2.93)	2.6 (3.04)	0.5 (2.63)
95%信頼区間 ^[1]	2.5, 3.8	1.9, 3.3	-0.1, 1.1
p値 ^[2]			0.0216
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			18.7
LM合計スコア			
N	77	77	77
平均値 (SD)	5.7 (2.03)	5.6 (2.09)	0.1 (1.45)
95%信頼区間 ^[1]	5.2, 6.1	5.1, 6.1	-0.2, 0.4
p値 ^[2]			0.3728
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			1.9
前頭洞LMスコア			
N	77	77	77
平均値 (SD)	1.0 (0.59)	1.0 (0.59)	-0.1 (0.66)
95%信頼区間 ^[1]	0.8, 1.1	0.9, 1.2	-0.2, 0.1
p値 ^[2]			0.1462
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-7.5

[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

[2] 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。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = [平均値 (被験機器側 - 対照側)] / [平均値 (対照側)] × 100 ; この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能であった被験者を用いた。

● 治験責任医師による CT 画像評価

治験責任医師評価により留置後 90 日目の CT 画像評価（FSO 最大径及び LM スコア、前

頭洞疾患の程度）が実施された。結果を表 35 に示す。

表 35 CT 画像評価（治験責任医師による評価）

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)	差 (T-C) (N=80)
FSOの推定最大径（mm）			
N	77	77	77
平均値（SD）	4.9 (3.34)	4.3 (3.35)	0.5 (2.45)
95%信頼区間 ^[1]	4.1, 5.6	3.6, 5.1	-0.0, 1.1
p値 ^[2]			0.0062
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			12.6
LM合計スコア			
N	77	77	77
平均値（SD）	4.2 (2.64)	4.2 (2.67)	0.0 (1.75)
95%信頼区間 ^[1]	3.6, 4.8	3.6, 4.8	-0.4, 0.4
p値 ^[2]			1.0000
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			0.0
前頭洞LMスコア			
N	77	77	77
平均値（SD）	0.9 (0.71)	0.9 (0.73)	-0.0 (0.79)
95%信頼区間 ^[1]	0.7, 1.0	0.7, 1.1	-0.2, 0.2
p値 ^[2]			0.6845
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-2.9

[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

[2] 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。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = [平均値（被験機器側 - 対照側）] / [平均値（対照側）] × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能であった被験者を用いた。

② 安全性評価

安全性評価として、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、関連性が不明な有害事象としてが計 5 件（頭痛 1 件、左上眼瞼膨張 1 件、鼻出血 1 件、再発慢性副鼻腔炎 1 件、副鼻腔炎圧迫感増加 1 件）が報告された。再発慢性副鼻腔炎は未回復であったものの重篤ではなく、他 4 件については軽快/回復した。

5) PROGRESS Nova 試験（実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日）

PROGRESS Nova 試験は、CRS 患者を対象に、Propel Contour（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 12 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 36 に PROGRESS Nova 試験の概要を示す。

表 36 PROGRESS Nova 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 に留置した Propel Contour 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た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、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの免疫不全の既往を有する。

項目	概略
	b. 経口ステロイド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又は 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）。 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 スキャンによる骨浸食、副鼻腔組織の壊死など））。 f. 活動性の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。 <u>外科手術に関する除外基準：</u> 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）（12 施設）
観察期間	術後 90 日間
併用療法	以下の通り併用薬について規定した。 - 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術後 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、留置後 30 日目以降にその投与を許可した。試験中い

項目	概略
	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。 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 Nova 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 9 例を除く 80 例が前頭洞手術を含む ESS 後に無作為化（被験群（Propel Contour 留置）又は対照群（手術のみ））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 79 例であり、1 例は追跡不能となった（図 5）。解析対象は、ITT 集団 80 例とし、その患者背景を表 37 に示す。

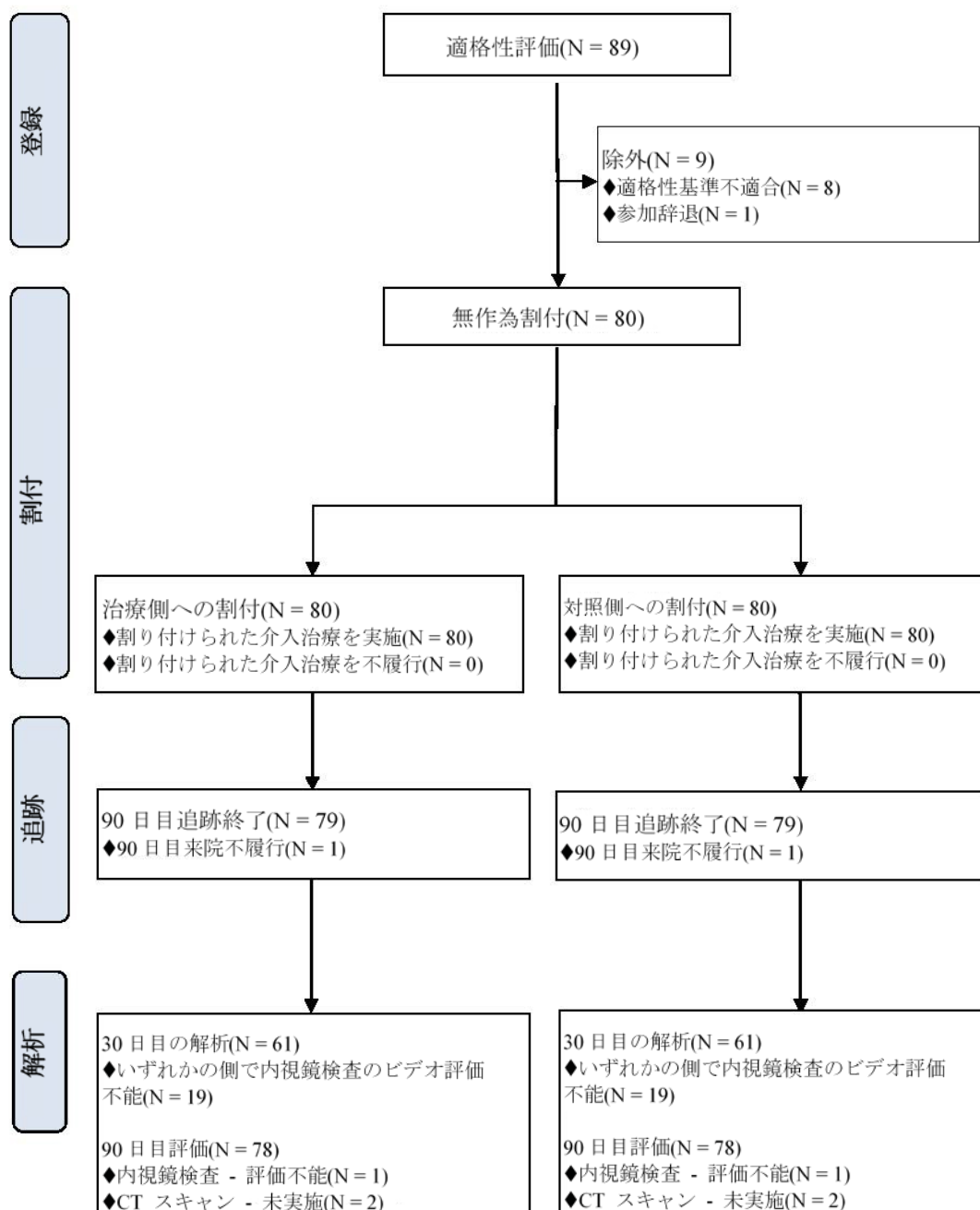


図 5 観察期間ごとの症例数の内訳

表 37 患者背景

	全被験者 (N = 80)
年齢(歳)(平均値[SD])	49.5(13.36)
性別 ^[1]	
男性	53 (66.3%)
女性	27 (33.8%)
過去に受けた ESS の回数 ^[1]	
0	39 (48.8%)
1	24 (30.0%)
2	11 (13.8%)
3	1 (1.3%)
>=4	5 (6.3%)
アスピリン不耐症歴又はアレルギー歴 ^[1]	7 (8.8%)
医師による喘息診断歴 ^[1]	36 (45.0%)
サムターの 3 徴候歴 ^[1]	5 (6.3%)
喫煙歴 ^[1]	25
現喫煙者	3 (3.8%)
元喫煙者	22 (27.5%)
前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫、グレード 2 ^{[1][2]}	44 (55.0%)
LM スコア、合計(左 + 右)(平均値[SD])	14.8 (4.87)

^[1] Intent-To-Treat 集団に基づいてパーセンテージを算出している。

^[2] グレード 2 のポリープ状浮腫が右側又は左側の副鼻腔にある被験者。

PROGRESS Nova 試験における手術手技として、前頭洞切開術が 81.3% (65/80 例)、前頭洞自然口バルーン拡張術が 47.5% (38/80 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 38 に示す。前頭洞手術後の FSO 径は 5 mm 以上にする、と治験実施計画書で規定していたため、68.8% (55/80 例) が両側の Draf IIA 切開術、12.5% (10/80 例) が両側の Draf IIB 切開術、18.8% (15/80 例) が外科的切開を伴わない両側のバルーン拡張術が実施された。なお、前頭洞における止血剤やパッキング材の使用は許容されていなかったが、対象部位ではない篩骨洞には許可されていたため 48 例で併用された。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 31 例において 90 日目までに FSO 閉塞を理由に経口ステロイドを処方され、計 12 例において前頭洞症状を理由に抗生物質が処方されていた。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。なお、本品の留置成功率は 100%であった。

表 38 手術手技に関する情報

	被験群 (N = 80)	対照群 (N=80)	全被験者 (N=80)
インプラント留置所要時間、分(平均値[SD])			1.6 (2.45)
内視鏡下で実施した処置			
前篩骨洞手術	75 (93.8%)	75 (93.8%)	76 (95.0%)
前頭洞バルーン拡張術	38 (47.5%)	38 (47.5%)	38 (47.5%)
後篩骨洞手術	71 (88.8%)	72 (90.0%)	73 (91.3%)
前頭洞切開術	65 (81.3%)	65 (81.3%)	65 (81.3%)
上顎洞開放術	67 (83.8%)	67 (83.8%)	69 (86.3%)
上顎洞バルーン拡張術	7 (8.8%)	6 (7.5%)	7 (8.8%)
蝶形骨洞切開術	58 (72.5%)	57 (71.3%)	61 (76.3%)
下鼻甲介切除術	41 (51.3%)	42 (52.5%)	42 (52.5%)
中鼻甲介切除術	6 (7.5%)	9 (11.3%)	10 (12.5%)
ポリープ切除	40 (50.0%)	39 (48.8%)	41 (51.3%)
鼻中隔形成術			42 (52.5%)
使用器具			
バルーン拡張	15 (18.8%)	15 (18.8%)	
柔軟性のない手術器具	42 (52.5%)	42 (52.5%)	
両方	23 (28.8%)	23 (28.8%)	
切開範囲			
DRAF IIA	55 (68.8%)	55 (68.8%)	
DRAF IIB	10 (12.5%)	10 (12.5%)	
外科的切開なし、バルーンのみ	15 (18.8%)	15 (18.8%)	
篩骨洞における術後処置			
Propel	11 (13.8%)	11 (13.8%)	11 (13.8%)
Propel Mini	15 (18.8%)	15 (18.8%)	15 (18.8%)
ステロイド無添加の止血材料、スプレー、又はパッキング製品	37 (46.3%)	36 (45.0%)	37 (46.3%)
ステロイド添加の止血材料、スプレー、又はパッキング製品	11 (13.8%)	11 (13.8%)	11 (13.8%)

Intent-To-Treat 集団に基づいてパーセンテージを算出している。

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、内視鏡検査評価及び CT 画像評価が設定され、独立医師及び治験責任医師によって評価された。

<主要評価項目>

主要評価項目である「術後介入の必要性」は、PROGRESS Mini 試験同様に①FSO における外科的介入治療、②前頭陥凹/FSO における経ロステロイド介入治療、による複合評価とし、独立医師が盲検下で、内視鏡ビデオ画像を用いて評価された。主要評価項目の構成要素についても、PROGRESS Mini 試験同様に評価された。なお、全症例のうち 19/80 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、61 例で評価が行われた。

術後介入の必要性は、被験群が 11.5% (7/61 側)、対照群が 32.8% (20/61 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)。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 6.9 % (4/58 側)、対照群が 25.9% (15/58 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 0.0074)。②経ロステロイド介入治療は、被験群が 9.8% (6/61 側)、対照群が 16.4% (10/61 側) であり、被験群では対照群に対して低下したが、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 0.2891)。術後介入の必要性和評価の構成要素についての結果を表 39 に示す。

表 39 留置後 30 日目の術後介入の必要性 (独立医師による評価)

	被験群 (T) (N = 80)	対照群 (C) (N = 80)
術後介入治療の必要性評価が両側の副鼻腔で可能な被験者 ^[1]	61	61
独立評価者によって術後介入治療を要すると評価された副鼻腔		
N (%)	7 (11.5%)	20 (32.8%)
95%信頼区間 ^[2]	0.047, 0.222	0.213, 0.460
p 値 ^[3]	0.0023	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-65.0	
外科的介入治療の必要性の独立評価者による評価が両側の副鼻腔で可能な被験者	58	58
独立評価者によって外科的介入治療を要すると評価された副鼻腔		
N (%)	4 (6.9%)	15 (25.9%)
95%信頼区間 ^[2]	0.019, 0.167	0.153, 0.390
p 値 ^[3]	0.0074	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-73.3	
経ロステロイド薬による術後介入治療の必要性の独立評価者による評価が両側の副鼻腔で可能な被験者	61	61
独立評価者によって経ロステロイド薬による術後介入治療を要すると評価された副鼻腔		
N (%)	6 (9.8%)	10 (16.4%)

	被験群 (T) (N = 80)	対照群 (C) (N = 80)
95%信頼区間 ^[2]	0.037, 0.202	0.082, 0.281
p 値 ^[3]	0.2891	
相対的な差のパーセンテージ ^[4]	-40.0	

^[1] 術後介入治療は、FSO における閉塞性の癒着又は癒痕組織(癒着/癒痕化評価スケールに基づくグレード2又は3と定義される)の除去に必要な外科的介入治療、及び/又は前頭陥凹/FSO における炎症の再発及び/又はポリープ状浮腫の再発の回復に必要な経口ステロイド薬による術後介入治療を含む複合評価項目である。

^[2] 各治療側の 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法により算出した。

^[3] McNemar の正確検定を実施し、両側 p 値を求めた。

^[4] 相対的な差のパーセンテージ = (介入治療を要する被験者の割合[治療側 - 対照側]) / (介入治療を要する被験者の割合[対照側]) × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能な被験者を使用した。

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発生した欠測データについては、PROGRESS Mini 試験同様に表 40 に示す 4 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 40)。その結果、欠測値を介入不要とする場合 ■■■ 及び最も保守的な場合 ■■■ 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。欠測値を介入不要とする場合 ■■■ 及び最も保守的な場合 ■■■ 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 0.0931、1.0000)が、欠測値を介入不要とする場合 ■■■ については、本品の有効性を否定する結果ではないと考えられた。最も保守的な場合 ■■■ は、点推定値では被験群でわずかに高くなるという結果となったが、治療群に関わらない理由により発生した欠測データに対し、被験群に過度に不利な取扱いをしているためであると考えられた。以上の検討より、補完方法によらず本品の有効性は否定されるものではなく、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 40 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)
■■■	15.0% (12/80 側)	26.3% (21/80 側)	0.0931
	27.5% (22/80 側)	45.0% (36/80 側)	0.0066

補完方法	被験群	対照群	p 値 (McNemar 検定)
	15.0% (12/80 側)	45.0% (36/80 側)	<.0001
	27.5% (22/80 側)	26.3% (21/80 側)	1.0000

<副次評価項目>

● 独立医師による内視鏡検査評価

独立医師により留置後 30 日目の内視鏡検査結果 (FSO における癒着/癒痕形成及び前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率、前頭陥凹/FSO における炎症スコア) が評価された。結果を表 41 及び 42 に示す。

表 41 留置後 30 日目の FSO における癒着/癒痕形成及び前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率 (独立医師による評価)

	被験群 (T) (N = 80)	対照群 (C) (N = 80)
FSO における癒着/癒痕化		
あらゆる癒着/癒痕化(グレード 1、2、3)		
N	58	58
N (%)	32 (55.2%)	37 (63.8%)
95%信頼区間 ^[1]	0.415, 0.683	0.501, 0.760
p 値 ^[2]	0.3323	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-13.5	
臨床的に重大な癒着/癒痕化(グレード 2、3)		
N	58	58
N (%)	4 (6.9%)	15 (25.9%)
95%信頼区間 ^[1]	0.019, 0.167	0.153, 0.390
p 値 ^[2]	0.0074	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-73.3	
前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫		

	被験群 (T) (N = 80)	対照群 (C) (N = 80)
あらゆる癒着/癒痕化(グレード 1、2)		
N	61	61
N (%)	48 (78.7%)	50 (82.0%)
95%信頼区間 ^[1]	0.663, 0.881	0.700, 0.906
p 値 ^[2]	0.7266	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-4.0	
膨張したポリープ状浮腫(グレード 2)		
N	61	61
N (%)	6 (9.8%)	10 (16.4%)
95%信頼区間 ^[1]	0.037, 0.202	0.082, 0.281
p 値 ^[2]	0.2891	
相対的な差のパーセンテージ ^[3]	-40.0	

^[1] 各治療側の 95%信頼区間は、Clopper-Pearson 法により算出した。

^[2] McNemar の正確検定を実施し、両側 p 値を求めた。

^[3] 相対的な差のパーセンテージ = (提示したグレード又は転帰を有する被験者の割合[治療側 - 対照側])/(提示したグレード又は転帰を有する被験者の割合[対照側])×100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能な被験者を使用した。

表 42 留置後 30 日目の前頭陥凹/FSO における炎症の評価（独立医師による評価）

	被験群 (T) (N=80)	対照群 (C) (N=80)	差 (T-C) (N=80)
炎症 - 計測値(mm)			
N	70	65	61
平均値(SD)	28.5 (18.20)	30.0 (18.99)	-2.9 (17.40)
95%信頼区間 ^[1]	24.2, 32.9	25.2, 34.7	-7.3, 1.6
p 値 ^[2]			0.2055
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-9.5

注：100 mm VAS に基づく炎症評価。

^[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

^[2] 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。

^[3] 相対的な差のパーセンテージ = (平均値[治療側 - 対照側])/(平均値[対照側])×100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能な被験者を使用した。

● 治験責任医師による内視鏡検査評価

治験責任医師により内視鏡検査結果（各時点での術後介入の必要性、前頭陥凹/FSO の炎症スコア、FSO における癒着/癒痕形成の発現率及び重症度、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 の開存率）が評価された。FSO の開存率については、PROGRESS Mini 試験同様に評価された。結果を表 43、44 及び 45 に示す。

表 43 各時点で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	p 値 (McNemar 検定)
術後介入の必要性	5.9% (7 日)	11.8% (7 日)	0.3750 (7 日)
	9.2% (21 日)	35.4% (21 日)	0.0002 (21 日)
	16.0% (30 日)	33.3% (30 日)	0.0010 (30 日)
	29.9% (90 日)	41.6% (90 日)	0.0117 (90 日)
外科的介入治療の必要性	3.9% (7 日)	7.8% (7 日)	0.6250 (7 日)
	4.6% (21 日)	13.8% (21 日)	0.1094 (21 日)
	4.0% (30 日)	14.7% (30 日)	0.0078 (30 日)
	7.8% (90 日)	16.9% (90 日)	0.0156 (90 日)
経ロステロイド介入治療 の必要	2.0% (7 日)	9.8% (7 日)	0.1250 (7 日)
	9.2% (21 日)	29.2% (21 日)	0.0023 (21 日)
	14.7% (30 日)	22.7% (30 日)	0.1094 (30 日)
	27.3% (90 日)	33.8% (90 日)	0.1250 (90 日)

表 44 各時点での FSO における癒着/癒痕形成、前頭陥凹/FSO におけるポリープ状浮腫の発現率及び FSO の開存性（治験責任医師による評価）

評価項目		被験群	対照群	p 値 (McNemar 検定)
FSO における 癒着/癒痕化	あらゆる癒着/ 癒痕化 (グレード 1,2,3)	29.4% (7 日)	35.3% (7 日)	0.4531 (7 日)
		21.9% (21 日)	45.3% (21 日)	0.0015 (21 日)
		16.0% (30 日)	40.0% (30 日)	0.0001 (30 日)
		15.5% (90 日)	26.8% (90 日)	0.0386 (90 日)
	臨床的に顕著な 癒着/癒痕化 (グレード 2,3)	3.9% (7 日)	7.8% (7 日)	0.6250 (7 日)
		6.3% (21 日)	12.5% (21 日)	0.3437 (21 日)
		4.0% (30 日)	14.7% (30 日)	0.0078 (30 日)
		8.5% (90 日)	18.3% (90 日)	0.0156 (90 日)
前頭陥凹/FSO におけるポリ ープ状浮腫	あらゆるポリ ープ状浮腫 (グレード 1,2)	67.8% (7 日)	81.4% (7 日)	0.0386 (7 日)
		56.0% (21 日)	82.7% (21 日)	<.0001 (21 日)
		46.8% (30 日)	63.6% (30 日)	0.0146 (30 日)
		45.3% (90 日)	57.3% (90 日)	0.0784 (90 日)
	臨床的に重大な ポリープ状浮腫 (グレード 2)	8.5% (7 日)	23.7% (7 日)	0.0117 (7 日)
		10.7% (21 日)	36.0% (21 日)	<.0001 (21 日)
		10.4% (30 日)	22.1% (30 日)	0.0039 (30 日)
		22.7% (90 日)	28.0% (90 日)	0.3877 (90 日)
FSO の開存性	再狭窄/閉塞 (グレード 1,2)	11.4% (7 日)	20.5% (7 日)	0.3437 (7 日)
		8.3% (21 日)	31.9% (21 日)	0.0002 (21 日)
		13.3% (30 日)	36.0% (30 日)	<.0001 (30 日)
		23.2% (90 日)	40.6% (90 日)	0.0018 (90 日)
	閉塞 (グレード 2)	0% (7 日)	2.3% (7 日)	÷ (7 日)
		2.8% (21 日)	12.5% (21 日)	0.0391 (21 日)
		2.7% (30 日)	13.3% (30 日)	0.0078 (30 日)
		13.0% (90 日)	18.8% (90 日)	0.2891 (90 日)

表 45 各時点での前頭陥凹/FSO における炎症スコア及び FSO 径
(治験責任医師による評価)

	被験群	対照群	p 値 (t 検定)
FSO における炎症スコア 平均値±SD (mm)	35.5±22.66 (7 日) 28.8±23.11 (21 日) 23.1±24.23 (30 日) 26.0 ±31.17 (90 日)	42.0±23.92 (7 日) 43.3±30.91 (21 日) 35.6±31.12 (30 日) 31.9±32.08 (90 日)	0.0463 (7 日) <.0001 (21 日) <.0001 (30 日) 0.0633 (90 日)
FSO 推定直径 (最大) 平均値±SD (mm)	6.4±2.05 (7 日) 6.5±2.61 (21 日) 6.3±2.68 (30 日) 5.7±3.22 (90 日)	5.8±2.86 (7 日) 4.7±3.14 (21 日) 4.5±3.16 (30 日) 4.7±3.44 (90 日)	0.0164 (7 日) <.0001 (21 日) <.0001 (30 日) 0.0095 (90 日)

注：100 mm VAS による炎症評価。

● 独立医師による CT 画像評価

独立医師により留置後 90 日目の CT 画像評価 (FSO 最大径及び LM スコア、前頭洞疾患の程度) が実施された。前頭洞疾患の程度 (範囲) については、PROGRESS Mini 試験同様に評価された。結果を表 46 に示す。

表 46 CT 画像評価 (独立医師による評価)

	被験群 (N=80)	対照群 (N=80)	差(Tx - C) (N=80)
FSO の推定最大径(mm)			
N	78	78	78
平均値(SD)	2.9(2.93)	2.2(2.60)	0.7(2.42)
95%信頼区間 ^[1]	2.3,3.6	1.6,2.8	0.2,1.3
p 値 ^[2]			0.0103
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			32.9
LM 合計スコア			
N	78	78	78
平均値(SD)	5.2 (2.11)	5.6 (2.17)	-0.5 (1.70)
95%信頼区間 ^[1]	4.7, 5.7	5.2, 6.1	-0.8, -0.1
p 値 ^[2]			0.0191
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-8.2
前頭洞 LM スコア			
N	78	78	78
平均値(SD)	0.9 (0.52)	1.0 (0.56)	-0.1 (0.47)
95%信頼区間 ^[1]	0.8, 1.0	0.8, 1.1	-0.2, 0.0
p 値 ^[2]			0.0589
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-10.5

[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

[2] 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。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = (平均値[治療側 - 対照側]) / (平均値[対照側]) × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能な被験者を使用した。

● 治験責任医師による CT 画像評価

治験責任医師により留置後 90 日目の CT 画像評価（FSO 最大径及び LM スコア、前頭洞疾患の程度）が実施された。結果を表 47 に示す。

表 47 CT 画像評価（治験責任医師による）

	被験群 (N = 80)	対照群 (N = 80)	差(Tx - C) (N = 80)
FSO の推定最大径(mm)			
N	78	78	78
平均値(SD)	5.6 (3.33)	4.7 (4.05)	1.0 (2.95)
95%信頼区間 ^[1]	4.9, 6.4	3.8, 5.6	0.3, 1.6
p 値 ^[2]			0.0054
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			20.5
LM 合計スコア			
N	78	78	78
平均値(SD)	3.7 (2.95)	4.0 (2.87)	-0.3 (1.52)
95%信頼区間 ^[1]	3.1, 4.4	3.4, 4.7	-0.6, 0.1
p 値 ^[2]			0.1213
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-6.7
前頭洞 LM スコア			
N	78	78	78
平均値(SD)	0.7 (0.64)	0.9 (0.69)	-0.2 (0.60)
95%信頼区間 ^[1]	0.6, 0.9	0.7, 1.1	-0.3, -0.0
p 値 ^[2]			0.0097
相対的な差のパーセンテージ ^[3]			-20.0

[1] 正規分布を仮定し、平均値の 95%信頼区間を求めた。

[2] 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。

[3] 相対的な差のパーセンテージ = (平均値[治療側 - 対照側]) / (平均値[対照側]) × 100。この計算には、左右両方の副鼻腔の評価が可能な被験者を使用した。

② 安全性評価

安全性評価として、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計 3 件（頭痛 1 件、鼻出血 1 件、急性副鼻腔炎 1 件）が報告されたが、いずれも後遺症なく回復した。

6) 米国臨床試験成績に関するまとめ

本品の有効性評価の指標として、ESS 後の成績が不良となる要因を踏まえ、①ESS 後の介

入治療の必要性、②中鼻甲介の側方化、③FSO の再狭窄/閉塞、④顕著な癒着/瘢痕、⑤明らかな鼻茸を設定し、評価した。また、これらの評価時期として、創傷部が癒着しやすい時期であり、標準的な診療において治療介入要否が判断されている術後 30 日時点とした。各指標に関する米国臨床試験の評価結果を表 48 に再度まとめる。

表 48 米国臨床試験での留置後 30 日目の有効性評価

米国臨床試験名称/対象部位	コホート	術後介入の必要性	術後の外科的介入の必要性	術後のステロイドの必要性	中鼻甲介の側方化	FSO の再狭窄/閉塞	顕著な癒着/瘢痕	明らかな鼻茸 (グレード 2 以上)
コンセンサス II (パイロット)/篩骨洞	PROPEL= 25	NA	NA	NA	4.0% (1/25)	NA	8.0% (2/25)	—
	対照= 25	NA	NA	NA	24.0% (6/25)	NA	24.0% (6/25)	—
アドバンス/篩骨洞	PROPEL= 90	NA	NA	NA	7.8% (7/90)	NA	6.7% (6/90)	2.2% (2/90)
アドバンス II (ピボタル)/篩骨洞	PROPEL= 105	33.3% (32/96)*	14.0% (14/100)*	23.3% (20/86)	4.8% (5/105)	NA	7.7% (8/104)	18.8% (16/85)*
	対照= 105	46.9% (45/96)	29.0% (29/100)	32.6% (28/86)	9.5% (10/105)	NA	15.4% (16/104)	34.1% (29/85)
PROGRESS Mini/前頭洞	PROPEL Mini= 80	38.8% (26/67)*	27.1% (16/59)	31.3% (21/67)*	NA	21.1% (16/76)*	27.1% (16/59)	25.4% (17/67)*
	対照= 80	62.7% (42/67)	44.1% (26/59)	49.3% (33/67)	NA	46.1% (35/76)	44.1% (26/59)	41.8% (28/67)
PROGRESS Nova/前頭洞	PROPEL Contour = 80	11.5% (7/61)*	6.9% (4/58)*	9.8% (6/61)	NA	13.3% (10/75)*	6.9% (4/58)*	9.8% (6/61)
	対照 = 80	32.8% (20/61)	25.9% (15/58)	16.4% (10/61)	NA	36.0% (27/75)	25.9% (15/58)	16.4% (10/61)

NA: 臨床試験内で評価されていない項目

—: ポリープ様組織の変化 (グレード 1 以上) の評価結果はあるが明らかな鼻茸 (グレード 2 以上) の評価はないため

*: 群間に統計的有意差が認められたもの (p<0.05)

● 術後介入の必要性

被験群 11.5～38.8%、対照群 32.8～62.7%であり、アドバンスII試験、PROGRESS Mini 試験及び PROGRESS Nova 試験のいずれにおいても「術後介入の必要性」は統計学的な有意差をもって、対照群に比べて被験群の方が低かった。また、アドバンスII試験及び PROGRESS Nova 試験における「外科的介入の必要性」、PROGRESS Mini 試験における「ステロイドの必要性」に関して、統計学的な有意差をもって、対照群に比べて被験群の方が低かった。よって、術後介入の必要性の低減に対する本品の効果が確認された。

- 中鼻甲介の側方化

被験群に「中鼻甲介の側方化」が認められたのは 4.0～7.8%であった。本項目が評価されたコンセンサス II 試験、アドバンス試験及びアドバンスII試験のいずれでも群間での統計学的な有意差は認められなかったものの、対照群に比べ被験群の方が、中鼻甲介の側方化が生じた割合が低かった。

- FSO の再狭窄/閉塞

被験群 13.3～21.1%、対照群は 36.0～46.1%であった。本項目が評価された PROGRESS Mini 試験及び PROGRESS Nova 試験のいずれでも群間で統計学的な有意差をもって、対照群に比べて被験群の方が少なかったため、FSO の再狭窄/閉塞に対する本品の効果が示唆された。

- 顕著な癒着/瘢痕

被験群 6.7～27.1%、対照群 15.4～44.1%であった。本項目が評価された試験のうち、PROGRESS Nova 試験においてのみ群間で統計学的な有意差をもって、対照群に比べて被験群の方が少なく、顕著な癒着/瘢痕の発生低減に対する本品の効果が示唆された。

- その他の評価項目（明らかな鼻茸）

被験群 2.2～25.4%、対照群 16.4～41.8%であった。本項目が評価された試験のうち、PROGRESS Mini 試験においてのみ群間で統計学的な有意差をもって、対照群に比べて被験群の方が少なく、明らかな鼻茸の発現低減に対する本品の効果が確認された。

以上の結果から、有効性評価指標とした項目について、対照群と比較して被験群の方がいずれの介入においても低減が認められており、本品の有効性が示唆された。

安全性評価については、死亡例、機器との関連性が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。機器との関連性が否定できない（関連がある/関連が不明）有害事象については、関連があると報告された有害事象が 3 件、関連が不明と報告された有害事象が 18 件であった。関連が不明とされた再発慢性副鼻腔炎については未回復であったものの重篤ではなく、その他の事象は軽快/回復が確認されている（表 49）。また、本品はステロイドを持続的に副鼻腔粘膜に徐放するものであり、留置箇所が眼に近いことから、アドバンス試験及びアドバンスII試験において眼圧や水晶体混濁に対する潜在的なリスク確認を目的に眼科関連の安全性評価を行っており、両試験において、臨床的に重大な眼圧上昇は認められず、水晶体混濁の変化に影響を及ぼさないことも示唆された（表 49）。

表 49 米国臨床試験における有害事象

米国臨床試験名称/ 対象部位	例数 (N=365)	死亡	関連性が否定できない		眼科関連の 安全性評価
			SAE	AE	
コンセンサス II (パイロット)/ 篩骨洞	N=50	0	0	関連性不明： 頭痛 2.0%(1)	NA
アドバンス/ 篩骨洞	N=50	0	0	関連性あり： 頭痛及び鼻灼熱感 2.0% (1) 関連性不明： 急性両側性副鼻腔 2.0% (1) 眼圧迫感を伴う頭痛及び両側 2.0% (1) ステント抜去 2.0% (1) 両側性副鼻腔炎 2.0% (1) 頭痛及び両側のステント抜去 2.0% (1) 片側眼圧上昇 2.0% (1)	眼圧及び水 晶体の混濁 に関し、臨 床的に重大 な変化なし
アドバンス II (ピボタル)/ 篩骨洞	N=105	0	0	関連性あり： 急性副鼻腔炎 1.9% (2) 関連性不明： 急性副鼻腔炎 1.0% (1) 急性両側性篩骨洞炎 1.0% (1)* 頭痛 1.0% (1)	眼圧及び水 晶体の混濁 に関し、臨 床的に重大 な変化なし
PROGRESS Mini/ 前頭洞	N=80	0	0	関連性不明： 頭痛 1.3% (1) 左上眼瞼腫脹 1.3% (1) 鼻出血 1.3% (1) 再発慢性副鼻腔炎 1.3% (1) 副鼻腔圧迫感増加 1.3% (1)	NA
PROGRESS Nova/ 前頭洞	N=80	0	0	関連性不明： 頭痛 1.3% (1) 鼻出血 1.3% (1) 急性副鼻腔炎 1.3% (1)	NA

NA：臨床試験内で評価されていない項目

発現率は事象発現例数を各臨床試験の例数で除して算出した

*: 1 例に急性両側性篩骨洞炎が 2 件発現した

また、米国臨床試験のうち、コンセンサスII試験、アドバンス試験及びアドバンスII試験において、計 27 件の不具合が報告され、その詳細を表 50 に示す。不具合は、対照機器である薬剤非溶出ステントの不具合についても区別なく収集されており、件数は被験機器と対照機器の合算である。報告された不具合は、クリンピングの問題が 10 件 (2.3%)、留置不良が 10 件 (2.3%)、クリンピングの問題によるストラットの交差が 4 件 (0.9%) であり、解消しないストラットの交差、不注意による抜去、圧着接合部分の破損が各 1 件 (0.2%) であった。これらの事象は留置前もしくは留置を試みた直後に確認されており、留置後に発生した不具合については速やかに抜去し、再留置され手技を終了しており、不具合による有害事象は報告されていない。いずれの試験においても、留置成功率（最大 2 回までの留置操作で留置された場合）は 100%であったことを踏まえ、問題ないとする。

表 50 米国臨床試験において報告された不具合

被験機器	使用数*1	報告数*2	不具合の内容（件数、発現率*3）
Propel	424 個	27 件	クリンピングの問題 (10、2.4%)
			留置不良 (10、2.4%)
			クリンピングの問題によるストラットの交差 (4、0.9%)
			解消しないストラットの交差 (1、0.2%)
			不注意による抜去 (1、0.2%)
			圧着接合部分の破損 (1、0.2%)

*1使用数は被験機器、対照機器、再留置された被験機器もしくは対照機器の合計数。

*2被験機器と対照機器に対する報告の合計数。

*3発現率の分母は使用数。

以上の結果から、本品留置により懸念される安全性上の問題はないと考える。

(2) 文献による有効性及び安全性の評価

申請者が行った文献検索方法の概要を以下に示す。データベースとして PubMed、Cochrane、NICE、MEDLINE、EMBASE を用い、治療部位である「nasal」「sinus」、治療法である「stent」「implant」、製品概要である「steroid」「Drug eluting sinus stent」「Steroid-eluting implant」、製造業者名である「Intersect ENT」、製品名である「PROPEL sinus stent」等をキーワードとして検索した（表 51、52）。検索条件では類似医療機器も含まれることから、本品と本品以外とに分類した（図 6）。

表 51 文献の検索条件①

項目	詳細
1) 検索期間	～2016 年 12 月 31 日
データベース	PubMed
検索キーワード	(nasal OR sinus) AND (stent OR implant) AND steroid、Drug eluting sinus stent、Steroid-eluting implant、Intersect ENT、PROPEL sinus stent
該当文献数	98 報
2) 検索期間	2016 年 8 月 1 日～2016 年 12 月 31 日
データベース	Cochrane、NICE
検索キーワード	Sinus stent、Nasal stent
該当文献数	236 報
選択基準①	本品の安全性、性能、有効性又はリスクに関連した情報がある。 本品の適応と同様の方法で製品が使用されている。 公表文献が、どの程度、実証可能で適切な評価項目、選択及び除外基準、及び適切で有効な被験者数といった科学研究の原則に従った研究による成果であるのかの記載がある。 試験デザインが無作為化又は非無作為化である。前向き及び後向きのデータ収集である。エビデンスレベルの強弱に関わらず、フォローアップ期間、臨床転帰を含む観察研究である。

項目	詳細
除外基準①	本品の安全性又は有効性の結果に関する情報が含まれていない。 動物試験又はキャダバー試験による技術的な試験結果又は非臨床試験結果である。 副鼻腔への本品留置がない等、本品の治療領域とは関連がない。 根拠が明示されていない意見や結論が述べられている。 科学的に評価するための情報が不十分である。 類似性がない医療機器や材質が用いられており、代替又は同等の医療機器に該当しない。 リスクや有害事象に関する新たな情報が含まれない症例報告。 医療経済評価のみに関する報告。 論説、メモ、コメント、レター、書籍、会議資料、診療ガイドライン、特許に該当する。 英語以外の言語である。

表 52 文献の検索条件②

項目	詳細
3) 検索期間	2016 年 8 月 1 日～2022 年 12 月 31 日
データベース	MEDLINE、EMBASE
検索式	((("PROPEL" NEAR/3 steroid*) OR (Intersect OR "Intersect ENT" OR Sinexus)) AND (sinus* OR stent* OR bioabsorbable* OR steroid* OR mometasone* OR implant* OR nasal OR drug-eluting OR steroid-eluting OR "drug eluting" OR "steroid eluting")) (chronic NEAR/3 (rhinosin* OR rhino NEAR/3 sin*)) AND (stent* OR packing* OR gel* OR (bioabsorbable NEAR/3 implant*))
該当文献数	848 報
4) 検索期間	2016 年 8 月 1 日～2022 年 12 月 31 日
データベース	MEDLINE、EMBASE
検索式	((("PROPEL" OR "PROPEL Mini") NEAR/3 steroid*) OR (Intersect OR "Intersect ENT" OR Sinexus)) AND (sinus* OR stent* OR bioabsorbable* OR steroid* OR mometasone* OR implant* OR nasal OR drug-eluting OR steroid-eluting OR "drug eluting" OR "steroid eluting") AND (PD(20160801-20221231)) (Sinus* near/3 (balloon* OR dil*ation OR sinuplasty)) AND (sinusitis OR rhino* OR nasal)AND (PD(20160801-20210630)) (chronic NEAR/3 (rhinosin* OR rhino NEAR/3 sin*)) AND (stent* OR packing* OR gel* OR(bioabsorbable NEAR/3 implant*)) AND (PD(20160801-20210630)) ('drug eluting sinus stent'/exp OR (('drug coat*' OR 'drug elut*' OR 'drug releas*') NEAR/5sinus NEAR/5 stent*)) AND (PD(20210701-20221231)) ('drug eluting sinus stent'/exp OR (('drug coat*' OR 'drug elut*' OR 'drug releas*') NEAR/5sinus NEAR/5 stent*) OR 'sinus stent'/exp OR ((sinus* NEAR/2 stent*):ti,ab,kw)) AND(PD(20210701-20221231))
該当文献数	686 報
5) 検索期間	2016 年 8 月 1 日～2022 年 10 月 31 日
データベース	MEDLINE、EMBASE
検索式	((("PROPEL" OR "PROPEL Contour") NEAR/3 steroid*) OR (Intersect OR "Intersect ENT" OR Sinexus)) AND (sinus* OR stent* OR bioabsorbable* OR steroid* OR mometasone* OR implant* OR nasal OR drug-eluting OR steroid-eluting OR "drug eluting" OR "steroid eluting") (chronic NEAR/3 (rhinosin* OR rhino NEAR/3 sin*)) AND (stent* OR packing* OR gel* OR (bioabsorbable NEAR/3 implant*))
該当文献数	829 報

項目	詳細
選択基準②	本品の安全性、性能、有効性又はリスクに関連した情報がある。 本品の適応や添付文書 (IFU) と同様の方法で、製品が使用され、手術、治療が行われている。 試験デザインが無作為化又は非無作為化である。前向き及び後向きのデータ収集である。エビデンスレベルの強弱に関わらず、フォローアップ期間、臨床転帰を含む観察研究である。
除外基準②	本品の安全性、性能、有効性又はリスクの結果に関する情報が含まれていない。 動物試験又はキャダバー試験による技術的な試験結果又は非臨床試験結果である。 解剖学的構造の違いや副鼻腔への本品留置がない等、本品の治療領域とは関連がない。 根拠が明示されていない意見や結論が述べられている。 科学的に評価するための情報が不十分である。 類似性がない医療機器や材質が用いられており、代替、同等又は類似の医療機器に該当しない。 リスクや有害事象に関する新たな情報を含まない症例報告。 医療経済評価のみに関する報告。 論説、メモ、コメント、レター、書籍、会議資料、特許に該当する。 英語以外の言語である。 検索期間外である。

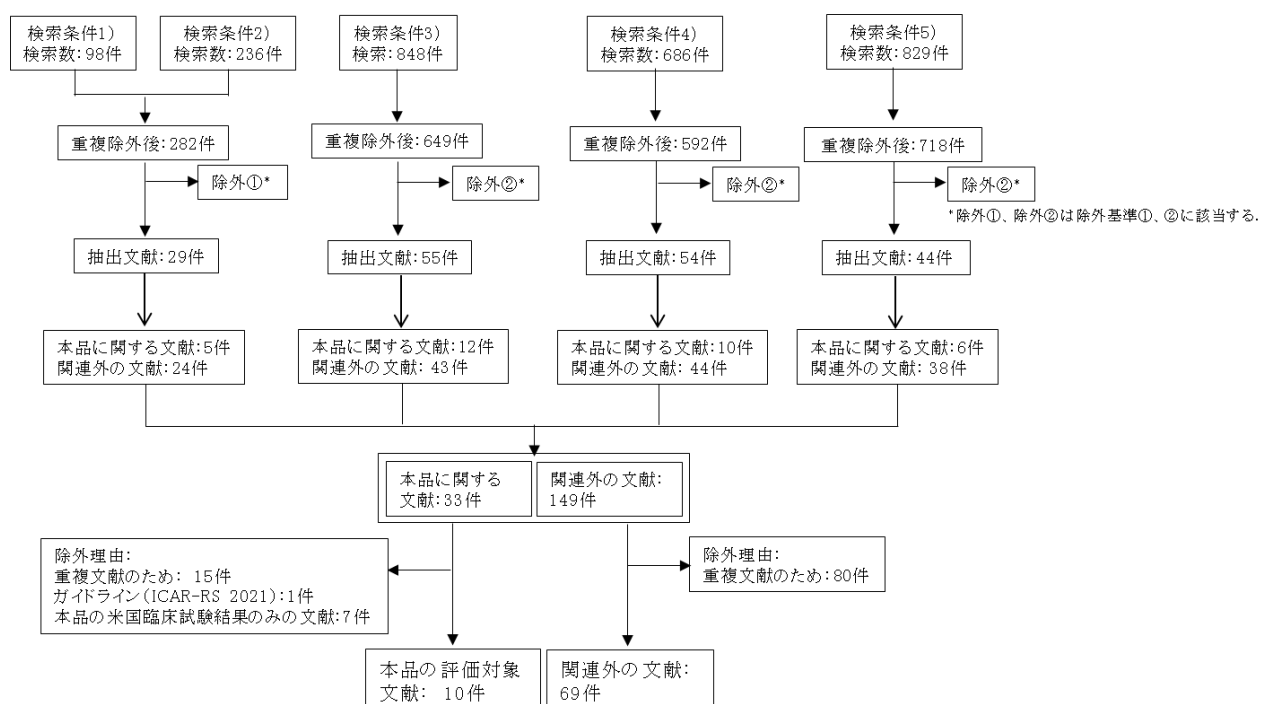


図 6 文献検索の抽出フロー

臨床評価に用いるデータは、内容を確認し、表 53 の基準においてエビデンスレベル分類を行い、本品の評価に用いた文献の一覧を表 54 に示す。

表 53 エビデンスレベルの分類

エビデンスレベル	詳細
I	システマティック・レビュー/ 無作為化比較試験のメタアナリシス
II	1 つ以上の無作為化比較試験
III	非無作為化比較試験
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表 54 抽出された文献一覧: 10 報

No	著者、文献名 (位置づけ)	被験群 (本品の使用例数)	対照群	観察 期間	エビ デ ン ス レ ベル
1	Goshtasbi K et al. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2019 Dec;9(12):1443-50. (メタアナリシス)	Propel、 Propel Mini、 Propel Contour、 その他 (ステロイド 溶出ステント、 SinuBand、fluticasone propionate) (n=462)	薬剤非溶出ステ ント、鼻パッキ ング、手術のみ 等	術後 30 日 (平均)	I
2	Li W, et.al. <i>Laryngoscope.</i> 2020 Dec; 130(12):2754-59. (メタアナリシス)	Propel、 生体吸収性ステロイ ド溶出インプラント (n=143)	薬剤非溶出ステ ント、薬剤非溶 出ドレッシング 材、薬剤非含有 スプレーサー等	術後 30 日	I
3	Smith KA et.al. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2020 Jul;10(7)856-70. (メタアナリシス)	Propel、 Propel Mini、 Propel Contour、 SINUVA、 その他(SinuBand、 Relieva Stratus Micro Flow Spacer 等) (n=421)	NA	—	I
4	Rawl JW et.al. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2020 Mar;10(3):328-333. (臨床研究)	Propel・篩骨洞 (n=22)	非ラテックス製 手袋に充填した Merocel	術後 30 日	II
5	Matheny KE, et al. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2014 Oct;4(10):808-15. (臨床研究)	Propel・篩骨洞 (n=20)	NA	留置後 4 週間	III
6	Shipman P, et al. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2022 Jun;131(6):678-682. (臨床研究)	Propel・篩骨洞 (n=1)	NA	NA	V

No	著者、文献名 (位置づけ)	被験群 (本品の使用例数)	対照群	観察 期間	エビ デン スレ ベル
7	Schneider AL, et al. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2022;12:1330-9 (後ろ向きコホート研究)	Propel Mini (n=8) Propel Contour (n=25)	NA	NA	IVa
8	Hoffman V, et al. <i>Research and Opinion.</i> 2022; 38:375-381 (後ろ向きコホート研究)	本品 (n=1983)	NA	術後 18 か月	IVa
9	Shah SJ, et al. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2022; 131:5-1 (後ろ向きコホート研究)	本品 (n=245)	NA	NA	IVa
10	Narwani V et.al. <i>A MAUDE Database Analysis Otolaryngology Head and Neck Surgery.</i> 2021 Apr 13:1945998211006930 (後ろ向きコホート研究)	Propel (n=23) Propel Mini (n=3) Propel Contour (n=2)	NA	NA	IVa

1) 有効性評価

本品を含む薬剤溶出ステントの有効性が評価されたメタアナリシス文献（文献 1～3）のうち、本品を留置した症例を最も多く含む Goshtasbi らの報告（文献 1）では、「術後介入の必要性」、「外科的手術の必要性」及び「経口ステロイド使用の必要性」について、対照群（薬剤非溶出ステント等）と比較した場合の被験群（本品を含む薬剤溶出ステント）のオッズ比（95%信頼区間）は、0.45（0.33 - 0.62 ; $p < 0.001$ ）、0.30（0.18 - 0.52 ; $p < 0.001$ ）、0.58（0.40 - 0.84 ; $p = 0.004$ ）、「FSO の開存性」、「鼻茸の形成」及び「中等度から重度の癒着/癒痕」については、2.53（1.61 - 3.97 ; $p < 0.001$ ）、0.42（0.25 - 0.74 ; $p = 0.002$ ）、0.28（0.13 - 0.59 ; $p < 0.001$ ）であり、薬剤溶出ステントの留置により ESS 後のアウトカムを改善できることが示唆されたとの見解が示された。文献 2 及び 3 においても、文献 1 同様に ESS 後の薬剤溶出ステントの留置が有用であるとの見解が示されており、本品の有効性を否定する結果はなかった。また、Propel を対象として ESS 後の止血が得られた後（術後 5～7 日）に両側篩骨洞に本品を留置することの安全性、患者アウトカム等を評価した臨床研究の報告（文献 5）では、中鼻甲介の側方化が 5%（2/40 側）認められたものの、外科的手術及び経口ステロイド使用が必要と判断された患者はいなかった。

その他、公表文献により以下の成績が報告されており、炎症性マーカーの減少及びヘルスケアリソース利用の減少が認められたことから、本品留置による長期の有用性が示唆された。

- Matheny ら（文献 5）は、鼻副鼻腔炎に対する治療効果を評価する QOL 調査票である SNOT-20 スコアを評価しており、本品留置後 4 週目では、統計学的有意にスコアの減

少が認められた。

- Schneider ら（文献 7）は、炎症性マーカーである IL-5 及び IL-3 を評価しており、本品留置後 6～12 か月において、統計学的有意に減少が認められた。
- Hoffman ら（文献 8）は、本品留置後 18 か月までの追跡を行っており、本品留置群は非留置群に比べ、あらゆる受診動機での外来受診率、耳鼻咽喉科受診率などのヘルスケアリソース利用の割合が統計学的有意に低かった。また、統計学的有意差は認められなかったものの、本品留置群では非留置群に比べ、再手術が必要となった症例は少なかった。

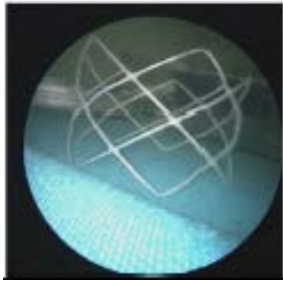
2) 安全性評価

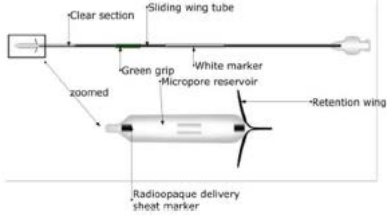
公表文献において、本品との関連性が否定できない重篤な有害事象として、感染症（真菌）が 1 件報告された（文献 6）。両側前頭洞に本品を留置した患者において、ESS 後 14 日目に左顔面の痛み等を訴え受診したところ、内視鏡検査にて左側前頭洞に真菌要素及び壊死の可能性のある組織が認められ、デブリドマンを行った結果、症状は改善し、再発なく 4 か月で完治した。文献において、原因については明らかでないものの、ステントによる機械的圧力によって引き起こされた壊死と、ステロイドによる局所的な免疫不全状態が、副鼻腔内の真菌感染につながった可能性があるとして報告されたが、一般的に ESS 後に認められる事象であり、本品特有の事象ではないと考える。なお、その他の文献においても、死亡例及び予期せぬ有害事象については、報告されていない。

3) 文献による類似医療機器の有効性及び安全性の評価

文献検索において関連外とされた 69 報の文献のうち、物理的な癒着防止、副鼻腔の開存維持を意図して開発された製品の臨床成績が提示されている文献を特定し、臨床成績の概要をまとめた。ESS 後の CRS 患者の篩骨洞又は前頭洞に留置するものであり、ステロイドを使用し、形状/構造が本品と類似しているの製品は Xiangtong sinus stent（以下「BISORB」という。）、Relieva Stratus™ MicroFlow Spacer、LYR-210 と考える（表 55）。

表 55 類似医療機器の概要

製品名、製品図等	海外での許認可、適応用等
Xiangtong sinus stent (BISORB) /Puyi Biotechnology Co., Ltd, China 	中国：2013 年 11 月(ZL201210454911.2) BISORB は CRS 患者の ESS 後に物理的なスペーシングと抗炎症効果を目的として篩骨洞又は前頭洞に留置する。MF を 652 µg 含有し、約 30 日で分解吸収される。

製品名、製品図等	海外での許認可、適応用等
Relieva Stratus™ MicroFlow Spacer /Acclarent Inc., CA, USA 	米国 510(k):前頭洞使用タイプ K083574 (Jan 29, 2009)、 篩骨洞使用タイプ K093594 (Mar 3, 2010) MicroFlow Spacer は術後スパーサーとして前頭洞又は篩骨洞に留置することで、自己保持機構により洞開口部の開存を維持するため術後 14 日まで使用する。MicroFlow Spacer は閉塞も予防する。 欧州ではバルーン内にステロイド溶液の注入も可能だが、米国では生理食塩水のみ注入が可能。なお、2013 年 5 月に米国で販売中止されている。
LYR-21055 /Lra Therapeutics, Inc., MA, USA 	米国での許認可なし LYR-210 は管状メッシュ構造で生体吸収性ポリマーに MF を含有し、24 週以上溶出し、局所的な抗炎症効果を有するようデザインされている（含有量により 2 タイプを開発中。2500 µg と 7500µg）。独自に設計されたエラストマー特性により、治療期間中、周囲の粘膜と接触して中鼻道を拡張し維持する。

本品に最も類似した BISORB の臨床成績¹⁷では、ESS 後の篩骨洞を対象とした無作為化比較試験にて、対照である加水分解性のパッキング材（Nasopore）と比較し、BISORB 群の方が術後 30 日での術後介入の必要性及びポリプ形成を抑制し、術後早期での転帰が有意に改善したことが示されている。また、別の臨床成績¹⁸では、ESS 後の篩骨洞に何も留置しない、手術のみ群を対照とし、浮腫スコア、鼻閉塞スコア及び TNSS（鼻臨床症状スコア）が BISORB 群で統計学的有意に低かったことが示されている。

「Relieva Stratus™ MicroFlow Spacer」の臨床成績¹⁹では、ESS 後の篩骨洞を対象とした無作為化比較試験にて、対照であるステロイド点鼻スプレーと比較し、SNOT22 を用いた QOL 評価において群間での有意差はなかった。また、VAS スコアでは Relieva 群及び対照群も経時的な減少が認められたが、3 か月時点では対照群に対して Relieva 群が有意な減少であったと報告されている。また、中期の再 ESS の回避効果をステロイド点鼻スプレーと比較した臨床成績²⁰では、6 か月時点で両群ともに半数程度が再 ESS を回避できていることが報告されている。

「LYR-210」の臨床成績²¹では、LYR-210 に含まれる MF の 2 用量（2500 µg 及び 7500 µg）を比較している。評価対象例数から統計学的比較の検出力はなく、SNOT-22 による症状スコアの改善は 2 用量で同等であり用量依存性の改善は報告されていないが、両群ともに留置後 14 日目、留置後 56 日目で SNOT-22 スコアの減少が認められている。留置後に発

現した有害事象の多くは、軽度又は中等度との医師評価であり、重篤な有害事象はなかったと報告されている。

これらの臨床成績から、パッキング材等の留置や手術のみの場合と比べ、類似医療機器の方が術後介入の必要性を減少させ、ポリープ形成を抑制し、浮腫や鼻閉塞を低減し、鼻臨床症状を改善する効果が期待できることが示唆されている。さらに、これらの臨床成績は、本品を使用した米国臨床試験及び文献報告の結果と矛盾はないことから、本品使用においても同様の効果が期待できると考える。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について
- (2) 本品の臨床的位置づけについて
- (3) 本品の有効性について
- (4) 本品の安全性について
- (5) 製造販売後の安全対策について
- (6) 使用目的又は効果について

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

総合機構は、米国臨床試験成績及び海外文献の本邦への外挿可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

● 医療環境について

日本と欧米の医療環境の比較を表 56 に示す。CRS の診断基準は国内外で共通しており、治療方針や ESS 手技及び術後の処置についても国内外で同等である。

表 56 国内外の医療環境

	日本	米国	欧州
ガイドライン	日本鼻科学会より「鼻副鼻腔炎診療の手引き」が 2024 年に刊行され、鼻副鼻腔炎の定義、疫学、成因、症状、診断(検査とフローチャート)、治療等が日本の現状に則して説明されている。	米国鼻科学会発出の International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021(ICAR-RS 2021) において、薬剤溶出ステント(例えば PROPEL 等のインプラント製品)の使用はグレード A に分類されている。	欧州鼻科学会発出の European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020)において、ステロイド溶出ステントの使用はエビデンスレベル 1a で推奨されている。
CRS の	・定義：鼻閉、鼻漏、後	・定義：持続的な副鼻腔	・定義：持続的な副鼻腔

	日本	米国	欧州
診断基準	鼻漏、嗅覚障害などの鼻症状が 3 か月以上持続する。 ・客観的所見：CT 検査は副鼻腔疾患の画像診断において重要な検査である。 (黒野祐一．副鼻腔炎診療の手引きによる慢性副鼻腔炎の治療．日本耳鼻咽喉科学会会報，2018;121:1118-20.)	炎の炎症が 12 週以上 ・症状：以下の症状を 2 つ以上有する ・鼻水(鼻漏/後鼻漏)、鼻閉塞/鼻うっ血、顔面痛/圧迫、嗅覚減退 ・客観的所見：次の客観的所見を 1 つ以上有する。鼻内視鏡検査又は CT 撮影で炎症の徴候、副鼻腔洞又は中鼻道自然口ルートに由来する膿性の徴候 ・鼻茸の有無に基づき、鼻茸有(以下、CRSwNP)又は鼻茸無(以下、CRSsNP)に分類 (ICAR-RS 2021)	炎の炎症が 12 週以上 ・症状：次の 2 つ以上の症状があり、そのうちの 하나가鼻閉塞(鼻づまり)又は鼻水(鼻漏/後鼻漏)のいずれかである。顔面痛/圧迫、嗅覚減退/消失 ・客観的所見：鼻内視鏡的徴候(鼻茸、粘液膿性分泌物、浮腫、粘膜閉塞)、CT 撮影で炎症の徴候(鼻腔内の粘膜変化) ・鼻茸の有無に基づき、CRSwNP 又は CRSsNP に分類 (EPOS2020)
治療方針	薬物療法や処置・局所療法の保存的治療では改善しない場合や合併症が認められる CRS に対しては、手術療法が適応となる。	CRSwNP 及び CRSsNP のどちらにおいても、薬剤治療での症状の改善がみられない場合、ESS が推奨される。 (ICAR-RS 2021)	鼻茸の有無に関わらず、薬剤治療での症状の改善がみられない場合、ESS の適応が支持されている。 (EPOS2020)
ESS の手技やコンセプト	狭窄又は閉塞した副鼻腔の排出路を開大し、病的粘膜の切除や排膿を行うという基本的な手技は、世界的に共通している。		
ESS の術後の処置	生理食塩水による洗浄、副鼻腔内のデブリドマン、ステロイドの局所使用、抗生物質の経口服用、パッキング材の使用(森山寛，春名眞一，鴻信義．内視鏡下鼻内副鼻腔手術 副鼻腔疾患から頭蓋底疾患まで．医学書院 2015.)	生理食塩水による洗浄、副鼻腔内のデブリドマン、ステロイドの局所使用、抗生物質の経口服用、パッキング材の使用 (ICAR-RS 2021)	生理食塩水による洗浄、副鼻腔内のデブリドマン、ステロイドの局所使用やパッキング材の使用 (EPOS2020)

● 人種差の影響について

外国人（トルコ、スペイン）の健常時の副鼻腔（上顎洞、前頭洞及び蝶形骨洞）容積に関する報告結果は、池田らが報告した^{22,23}日本人の健常時の副鼻腔の容積測定（前頭洞：2.4～28.8 cm³、上顎洞：3.5～45.2 cm³、蝶形骨洞：3.2～28.8 cm³）の範囲内に収まっており、米国臨床試験における被験者の副鼻腔容積もこれらの文献と相違ない結果であった。また、前頭洞と蝶形骨洞のサイズにおいて差がないと言うことは、篩骨洞や上顎洞を含めた副鼻腔に

関しても、本品の有効性及び安全性に影響を与えるほどの差はないことが考えられる。副鼻腔の形状や大きさについては個人差はあるものの、本ステントは副鼻腔内の形状に沿うよう拡張するため、本品の有効性及び安全性に影響を与えるほどの差はないと考える。

また、本ステントに使用される MF についても、MF は局所の抗炎症作用が公表文献等で確認されており、ナゾネックスのアレルギー性鼻炎に対する 1 日あたりの用量は日米で同じであること、及び MF の代謝に関与している CYP3A4 は人種差がないことが知られていることから、日本人と欧米人で有効性及び薬物動態に顕著な差が生じる可能性は低いと考える。なお、米国臨床試験（コンセンサスⅡ試験）において、PK 群の被験者の血漿中の MF 濃度は全測定時点において定量下限未満であり、本品の最大使用個数（4 個）における MF の最大溶出量のワーストケースは $\blacksquare$ $\mu\text{g}/\text{日}$ と想定されるが、ナゾネックスにおいて日本人成人男性に 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ を 7 日間反復点鼻投与した場合においても全身移行は認められていないこと¹⁴を踏まえ、日本人に本品を留置した際にも MF に起因する全身性の安全性上の懸念は乏しいと考える。

総合機構は、本邦では篩骨洞の ESS 後の処置としてパッキング材等の使用が主流である一方で、米国臨床試験においては本品とパッキング材等との直接比較が行われていないことを踏まえ、米国臨床試験から本邦の医療環境における本品の有効性を評価する妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

Propel を対象とした米国臨床試験（コンセンサスⅡ試験及びアドバンスⅡ試験）の対照群は「薬剤非溶出ステント」であり、本邦では篩骨洞に対してパッキング材等を使用していることから差がある。しかしながら、ロ項(6)にて前述した非薬剤溶出ステントとパッキング材との性能比較評価により、薬剤非溶出ステントはパッキング材と同等以上の開存性能を有していることを確認しており、比較評価として妥当である。また、本品の臨床的性能をパッキング材等と比較するため、無作為化比較試験の文献報告^{24,25,26}と間接的に比較を行った結果、コンセンサスⅡ試験及びアドバンスⅡ試験の薬剤非溶出ステントにおける癒着発現率は 24.0%、12.5%であったのに対し、文献で報告されたパッキング材等の癒着発現率は 11.3～27%と同程度であった。

なお、Propel Mini 及び Propel Contour は米国臨床試験において前頭洞を留置部位としており、その対照群は手術のみであったが、本邦においても同様にパッキング材等の留置を行わないことから、臨床試験結果は本邦における既存処置との比較評価として妥当である。

総合機構は、CRS の診断基準、ESS による治療介入等の外的要因、副鼻腔の解剖学的構造、本ステントに使用される MF の薬物動態の内的要因について、国内外で大きな違いはないと考える。また、米国臨床試験に基づき、本邦の医療環境における本品の有効性及び安全性について議論することは可能と考える。以上を踏まえ、日本人患者に対する本品の有効性

及び安全性を米国臨床試験成績及び海外文献により評価することは可能と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、イ項(1)で述べたように、ESS 後の篩骨洞に対するパッキング材等の留置は組織癒着の防止の他、止血の目的もあることを踏まえ、本邦での ESS 後の処置において想定される本品の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本邦では、基本的に ESS 中に切削により出血が認められる場合には、電気メスにより焼灼することで止血を行い、術後においても継続して出血が認められ、副鼻腔内の組織癒着の可能性がある場合には、篩骨洞では止血や創部の癒着防止を目的としてパッキング材等を留置し、患者の病態により薬物療法（抗菌薬、点鼻ステロイドの局所投与、経口ステロイド投与等）が行われている（以下「既存処置」という。）。本品は、ステントによる物理的な組織癒着の防止に加え、ステントにコーティングされた MF が局所に持続的に徐放され炎症低減を期待することができる。よって、本品は ESS 後の既存処置に置き換わる処置が可能であると考ええる。また、加水分解性のパッキング材等は、3～5 日程度で加水分解し体外へ排出されるため、30～45 日かけて分解する本品と比較し中鼻甲介の持続的な支持は難しく、分解が不十分な場合の残存物を抜去する際の疼痛について懸念が残ることからも本品の有用性がある。

総合機構は、本品には止血の効果がないことを踏まえ、術後出血時の本品の使用方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本品の留置を妨げるような出血がなければ、術直後に留置することが可能であるが、留置を妨げるような出血がある場合は、一時的にパッキング材等で止血処置を行った後、留置する旨を説明した。

これに対し専門協議においては、本邦の臨床現場への本品の導入に関して、以下のような意見が出された。

- 本邦では、ESS 後のパッキング材等の使用が主流であるため、パッキング材等に追加して本品を使用することが有用と考えられる CRS 患者が主な使用対象と想定される。
- 本邦では、止血を主な目的としてパッキング材等が ESS 後 1～2 週間留置されているが、米国臨床試験では術当日に本品が留置されている。本邦で本品を使用する際には、留置のタイミングが米国臨床試験と異なることが想定される。
- 米国臨床試験では本品留置後 30 日目での術後介入が評価されているが、本邦の医療現場では術後 30 日目までの来院頻度が米国とは異なると考えられるため、本邦での来院頻度を踏まえた適切な使い方の検討が有用と考えられる。
- 本邦においては、ESS 後、鼻茸が再発しやすい難治例の好酸球性鼻副鼻腔炎に対し、短

期間経口ステロイド薬の内服、鼻噴霧用ステロイド薬を使用している。米国臨床試験では CRS の分類等の区別はされずに評価が実施されているが、好酸球性/非好酸球性、重症度別のデータが得られると、本邦における適正使用の一助となる。

- 米国臨床試験成績等に基づき本品を承認することには異論はないが、上記の点を踏まえた本邦における本品の有用性について情報が得られることが望ましい。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、以下のとおり考える。

米国臨床試験成績等からは、ESS 後の処置としてパッキング材等の使用の代替と MF による炎症の低減が期待される性能は示されており、パッキング材等の抜去時の疼痛や出血の可能性を踏まえると、本品の有用性は期待できると考える。一方、専門協議での議論を踏まえると、本邦の臨床現場では ESS 後の処置として、止血及び開存性維持を目的としたパッキング材等の留置を主流とする処置が確立されており、本邦の臨床現場において本品が直ちに既存処置に置き換わるものではないと考える。専門協議での議論を踏まえ申請者に対応を求めたところ、本品の臨床的有用性について、パッキング材等に対する本品の追加併用、好酸球性/非好酸球性の情報等を踏まえたデータ収集を日本鼻科学会と連携しつつ進める旨が回答された（後述する(5) 参照）。申請者及び学会がこれらの情報も含め、パッキング材等の併用の要否や使い分けについて適切に臨床現場に情報提供し、本品と既存処置との臨床的位置づけを明確にしていくことが重要と考える。

なお、米国臨床試験においては、本品留置後 30 日目の術後介入が評価されているが、専門協議においても指摘のとおり、個々の患者に応じて適切な来院により術後管理を行うことが適切である。申請者に製造販売後の適切な注意喚起を指示し、対応が行われた（後述する(5) 参照）。

(3) 本品の有効性について

総合機構は、検証的試験として実施された米国臨床試験の主要評価項目である術後介入の必要性について、本品が ESS 後の副鼻腔の開存性を維持し、癒着や炎症等を抑えることで術後の介入治療を減らすことを目的に開発されたことから、主要評価項目の設定は妥当と考える。

その上で、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 試験の全てにおいて、主要評価項目である「留置後 30 日目の術後介入の必要性」について、対照群に対し統計学的有意な減少が確認されたことから、本品の有効性は示されたと判断した。なお、検証的試験の 3 試験では、主要評価項目を構成する要素である「外科的介入」及び「経口ステロイド介入」の、いずれか一方で対照群に対し統計学的有意な減少は示されていないが、いずれも被験群で対照群からの減少が認められており特段の問題はないと考える。また、前述の公表文献からの評価においても、米国臨床試験成績と同様の傾向が示されていることから、本品の有効性は担保されていると考える。

(4) 本品の安全性について

総合機構は、以下のとおり考える。

機器と関連性が否定できない重篤な有害事象は、米国臨床試験では報告されておらず、公表文献において感染症（真菌）1件が報告されたが、当該事象は一般的な ESS 後に認められる事象であり本品特有の事象ではないこと、感染が認められた場合においても本品の除去は可能であることから、臨床的に許容可能であると考え。また、米国臨床試験において報告された機器との関連性が否定できない有害事象についても、関連が不明として報告された再発慢性副鼻腔炎 1 件が未回復であったものの重篤ではなく、その他の事象では軽快/回復が確認されていること、死亡例及び未知の有害事象の発現もなかったことから特段問題は無いと考える。

なお、本品は吸収分解性のステントであり、ロ項(6)にて前述した非臨床試験のうちウサギ上顎洞を用いた薬剤放出率評価により、留置後 30 日でステント基材の 90%の吸収が確認されている。米国臨床試験においては留置後 90 日または 6 か月時点までの評価が行われ重篤な有害事象の発現が認められていないこと、Narwani らの報告（n=28）（文献 10）から、米国での市販後不具合報告（MAUDE データベース、検索期間：2011 年 8 月 1 日～2020 年 12 月 1 日）において、予期せぬ有害事象や重大で新たな事象は認められていないこと、Hoffman らの 18 か月の追跡研究（n=1,983）（文献 8）において、全身性ステロイド使用で認められた ESS 後感染リスクの増加が本品留置では認められなかったことから、本品の長期的な安全性も担保されていると考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

総合機構は、本品の安全性について、本品の海外における 10 年以上の使用実績において重篤な有害事象の報告はなく、米国臨床試験成績や公表文献からの評価においても懸念される有害事象が確認されていないことから、安全性上のリスクは低いと考えられ、使用成績評価の対象として指定する必要はないと考える。また、米国臨床試験全てにおいて、特定の患者背景によらず術後介入の低減が確認されたことから、現時点において有効性及び安全性の観点から患者要件等を定める必要はないと考える。また、本品の基本的な操作方法は、鼻腔内へのステント留置であり手技の新規性はなく、ESS を実施する医師や施設で一般に使用可能と考えられることから、実施医や実施施設要件、適正使用指針を策定する必要はないと考える。

なお、「(2) 臨床的位置づけについて」における議論を踏まえ、申請者からは、本品の本邦への導入に際し、日本鼻科学会と協議中であり、その提言も踏まえて、現状におけるパッキング材等やステロイドの使用状況なども念頭に、本邦の医療環境への円滑な導入に有用なデータの収集を計画している旨が説明された。総合機構は、本邦への導入にあたり、関連学会と連携しデータ収集を行うという申請者の見解は妥当であり、得られた情報を速やかに

医療現場に提供することが重要と考える。

また、専門協議等において、①本品にはパッキング材等のような止血効果はないこと、②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、③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喚起が必要と考えられるとの議論があったことから、注意喚起の実施を申請者に指示し、申請者は了承した。

(6) 使用目的又は効果について

総合機構は、以上の議論を踏まえて、使用目的又は効果の記載を表 57 のように整備することが適切と判断し、申請者は了承した。

表 57 使用目的又は効果の変更

変更前	変更後
本品は、 <u>①18 歳以上</u> 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。 <u>②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。</u>	本品は、 <u>①成人</u> の慢性鼻副鼻腔炎患者に対し、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。

① 表現の整備。

② 副鼻腔の開存性維持に集約される内容のため削除。

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

総合機構は、へ項において述べたとおり、本品の製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけ、(2) 本品の有効性及び安全性であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的位置づけ

本邦では、ESS 後の処置として止血及び開存性維持を目的としたパッキング材等の使用が主流であり、直ちに既存処置が本品に置き換わるものではないと考える。一方で、米国臨床試験成績等からは、パッキング材等の使用を代替し、MF による炎症の低減が期待される本品の有効性が示されており、関連学会との連携により実施されるデータ収集から、パッキング材等の併用の可否や使い分けについて適切に臨床現場に情報提供し、本品と既存処置との臨床的位置づけを明確にしていくことが重要と考える。

(2) 本品の有効性及び安全性

本品の有効性について、検証的試験として実施された米国臨床試験（アドバンスⅡ試験、PROGRESS Mini 試験、PROGRESS Nova 試験）において、本ステント及び MF による炎症の低減により、ESS 後の術後介入が低減することが示された。また、公表文献からも、本品を含む薬剤溶出ステントの留置は ESS 後の術後介入の低減に有用であることが示唆されており、米国臨床試験成績を否定する結果は認められなかった。安全性については、米国臨床試験及び公表文献による成績から、本品と関連が否定できない重篤な有害事象として感染（真菌）1 件が公表文献において報告されたものの、ESS 後に起こり得る一般的な事象であり本品特有の事象ではないことが説明された。また、本品と関連が否定できない有害事象については、非重篤の再発慢性副鼻腔炎 1 件を除き軽快/回復が確認されていること、死亡例及び未知の有害事象の発現もなかったことから、本品の安全性は臨床的に許容される範囲内であると総合機構は判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、成人の慢性鼻副鼻腔炎患者に対し、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。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

参考文献

1. 鼻副鼻腔炎診療の手引き 日本鼻科学会 鼻副鼻腔炎診療の手引き作成委員会編
2. ステロイド薬の基礎 平澤 典保
3. Samir A. Shah. Regional deposition of mometasone furoate nasal spray suspension in humans. Allergy and Asthma Proceedings: January–February 2015, Vol. 36, No. 1
4. Piergiorgio Gentile etc., An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering polymers are amorphous. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 3640-3659
5. Blasi, Poly(lactic acid)/poly(lactic co glycolic acid) based microparticles: an overview, Journal of Pharmaceutical Investigation (2019) 49:337–346
6. Riddhima Agarwal etc, Degradation and in vivo evaluation of polycaprolactone, poly(ϵ -caprolactone-co-L-lactide), and poly-L-lactic acid as scaffold sealant polymers For murine tissue-engineered vascular grafts, Regenerative Medicine, Published online: 25 July 2019
7. Hideto Tsuji etc, Hydrolytic degradation of poly(ϵ -caprolactone) in the melt, Polymer Degradation and Stability, Vol 89, Issue 2, August 2005
8. Kunz etc. Bacterial Formation and Metabolism of 6-Hydroxyhexanoate: Evidence of a Potential Role for ω -Oxidation, JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Nov. 1983, p. 567-575
9. Kawai etc., Biodegradation of Polyethers (Polyethylene Glycol, Polypropylene Glycol, Polytetramethylene glycol, and Others), Wiley online Library, 15 January 2005
10. EU Scientific committee, Report of the Scientific Committee for animal nutrition on the use of Polyethylene glycol 6000 and of a Polyoxypropylene-Polyoxyethylene polymer in feedingsuffs, Jan 15, 1980
11. Rampurna P. Gullapalli*, Carolyn L. Mazzitelli, Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations—A critical review, International Journal of Pharmaceutics 496 (2015) 219-239
12. Clinical Anatomy of the Nose, Nasal Cavity and Paranasal Sinuses, Johannes Lang, New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1989.
13. Building a real endoscopic sinus and skull-base surgery simulator, João Flávio Nogueira, Otolaryngol Head Neck Surg . 2008 Nov;139(5): 727-8.
14. Nasonex (mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray Instructions for Use
15. Huang Z, Zhou B, Wang D, et al. Comparison of Bioabsorbable Steroid-Eluting Sinus Stents Versus Nasopore After Endoscopic Sinus Surgery: A Multicenter, Randomized, Controlled, Single-Blinded Clinical Trial. Ear Nose Throat J 2022;101:260-7
16. ナゾネックス点鼻液 インタビューフォーム. オルガノン株式会社 2023年1月改

訂（第12版）.

17. Huang Z, Zhou B, Wang D, et al. Comparison of Bioabsorbable Steroid-Eluting Sinus Stents Versus Nasopore After Endoscopic Sinus Surgery: A Multicenter, Randomized, Controlled, Single-Blinded Clinical Trial. *Ear Nose Throat J* 2022;101:260-7
18. Wang C, Yu L, Chu X, et al. Short-term postoperative efficacy of steroid-eluting stents for eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized clinical trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13:899-909.
19. Taulu R, Bizaki AJ, Numminen J, Rautiainen M. A prospective, randomized clinical study comparing drug eluting stent therapy and intranasal corticoid steroid therapy in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2017;55:218-26.
20. Taulu R, Sillanpää N, Numminen J, Rautiainen M. Ethmoidal drug-eluting stent therapy is not superior to nasal corticosteroid spray in the prevention of endoscopic sinus surgery: Results from a randomised, clinical trial. *Clin Otolaryngol* 2020;45:402-8.
21. Ow RA, Shotts S, Kakarlapudi V, et al. Pharmacokinetic Evidence of Steady and Sustained Drug Release from Long-Acting Implantable Corticosteroid Matrices for Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2022;36:733-40.
22. 池田敦子, 池田元久, 小松崎篤. CT 画像による副鼻腔体積の検討 上顎洞, 前頭洞, 蝶形骨洞の比較. *耳鼻咽喉科臨床* 1997;90:1235-9.
23. 池田敦子. CT 画像による上顎洞体積測定-正常例, 慢性副鼻腔炎例の検討. *日耳鼻* 1996;99:1136-43.
24. Peter John Wormald et al. A prospective single-blind randomized controlled study of use of hyaluronic acid nasal packs in patients after endoscopic sinus surgery. January–February 2006, Vol. 20, No. 1 7-10
25. Robert Sean Miller et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery [Otolaryngol Head Neck Surg]* 2003 Jun; Volume 128 Number 6,862-869.
26. Vegard Bugten et al. Effects of Nonabsorbable Packing in Middle Meatus after Sinus Surgery. *Laryngoscope*, 116:83–88, 2006