

## 審査報告書

平成 20 年 2 月 5 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用具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 ] : 器具器械 12. 理学診療用器具
- [ 一般的名称 ] : その他の治療用又は手術用機器（電磁誘導方式体外衝撃波治療装置）
- [ 販 売 名 ] : ドルニエエイポス ウルトラ
- [ 申 請 者 ] : ドルニエメドテック ジャパン 株式会社（名称変更）
- [ 申請年月日 ] : 平成 13 年 12 月 26 日（輸入承認申請）
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査部

## 審査結果

平成 20 年 2 月 5 日

- [ 類 別 ] : 器具器械 12. 理学診療用器具
- [ 一般的名称 ] : その他の治療用又は手術用機器（電磁誘導方式体外衝撃波治療装置）
- [ 販売名 ] : ドルニエエイポス ウルトラ
- [ 申請者 ] : ドルニエメドテック ジャパン株式会社（名称変更）
- [ 申請年月日 ] : 平成 13 年 12 月 26 日（輸入承認申請）

### 審査結果

本品は、従来の電磁誘導方式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低減し除痛治療に応用した整形外科用の低出力体外衝撃波治療装置である。

足底腱膜炎の症状が 6 ヶ月を超え、非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAID)及び保存療法が無効な患者に対して、無作為化比較臨床試験が米国で実施された。当該試験では、朝最初に歩行した時の疼痛を視覚的アナログスケール（Visual analogue scale, VAS）スコア（0～10cm）で表し、ベースラインから治療 3 ヶ月後までの改善を主要評価項目とし、偽治療群を対照として有効性の評価を行った。実治療群及び対照群のベースラインからの変化量において、実治療群における 3 ヶ月間の改善が対照群と比較して有意に良好であることが示された。さらに、副次評価項目である Roles & Maudsley スコア（疼痛についての自己管理型質問票によるスコア）において、治療後 3 ヶ月目では実治療群患者の 61.6%が良好～大変良好を示したが、偽治療群で同成績が得られたのは 39.8%であり、実治療群において有意に良好な状態を示した患者の割合が高かった。安全性については、施術時の疼痛が実治療群に多く認められたものの臨床上の問題になるような安全性の懸念は確認されていない。当該臨床試験で確認された有意差は必ずしも大きなものではないが、本治療が 6 か月間以上の保存療法に奏功しない難治性患者を対象としており、欧米に比べて積極的に手術を行わない我が国の状況を踏まえると、そのような患者に対する選択肢がほとんどないのが現状であることから、治療選択肢を増やす意味において臨床的意義があるものと考えられる。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を以下の使用目的で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

保存療法を 6 ヶ月以上受けても効を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛

## 審査報告

平成20年2月5日

### 1. 審査品目

[ 類 別 ]	器具器械 12. 理学診療用器具
[ 一 般 的 名 称 ]	その他の治療用又は手術用機器（電磁誘導方式体外衝撃波装置）
[ 販 売 名 ]	ドルニエエイボス ウルトラ
[ 申 請 者 ]	ドルニエメドテック ジャパン株式会社（名称変更）
[ 申 請 年 月 日 ]	平成13年12月26日（輸入承認申請）
[ 申請時の使用目的 ]	整形外科領域の足底腱膜炎を始めとした骨関節軟部組織の除痛治療
[ 特 記 事 項 ]	

### 2. 審査品目の概要

本品は、従来の電磁誘導方式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低減し除痛治療に応用した整形外科用の低出力体外衝撃波治療装置である。治療ヘッドは本体と関節式アームにて接続されており手動で可動・回転でき速やかに治療部位へ密着させることができる。また、位置決めのための超音波装置が備わっている。

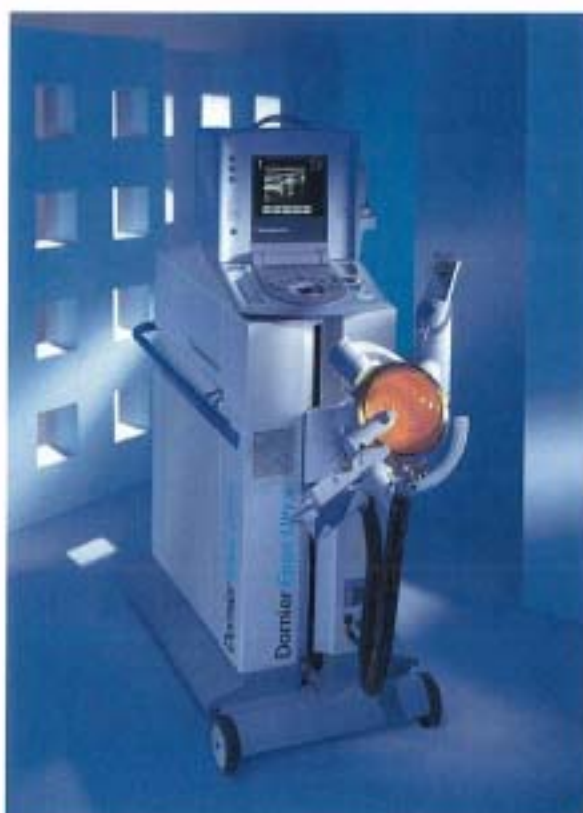


図1 外観

### 3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成16年3月末日まで）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」）（平成16年4月1日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起原又は発見の経緯】

足底腱膜炎は長時間立ち仕事をしている成人やスポーツ選手に多くみられ、国内における罹患率はスポーツ整形外科外来を訪問する患者の0.5%あるいはランナーの足の障害の10%程度といわれている。足底腱膜炎の標準的治療は、従来から消炎鎮痛剤の内服や局所の安静・温熱療法・足底板の使用などの保存的治療であり、多くの症例はこれらの療法で軽快するが、数ヶ月以上にわたり疼痛が残る難治性足底腱膜炎に対しては手術療法が選択肢として残っている。しかし、その有効性は一定したものではなく侵襲性も高いことから、このような症例に対する新しい治療法が望まれている。

近年、衝撃波による治療は、尿路結石破壊のみならず関節付近の軟組織疼痛性疾患に有効であることが明らかになってきた。しかしながら、尿路結石破碎用装置は、出力エネルギーや位置決めなどの面で使用しにくいことから、ドイツのドルニエ社は整形外科用に小型で低出力の「ドルニエエイポス」を考案し、1996年に欧州で、2002年には米国において販売を開始した。本品は、「ドルニエエイポス」に位置決め（治療部位の同定）を補助する超音波画像装置を組み込んだものである。

##### 【外国及び国内における不具合の発現状況】

2007年12月までの集計によると、本品は欧州において1996年にCEマークを取得し、●台が販売された。その後、1997年にオーストラリアで承認を取得し、●台が販売された。なお、アメリカにおいては2002年に6カ月又はそれ以上足底腱膜炎の症状が持続し、保存療法で効果を得られなかった慢性足底腱膜炎の治療を使用目的として承認を取得し、●台が販売されている。

装置の不具合については、臨床試験中に5件の不具合（ハンドスイッチに関するもの4件、制御用ユニットに関するもの1件）が報告されており、いずれも部品の交換を行い修復しており、健康被害は発生していない。また、市販後、2006年末までに認められた不具合としては、水回路及びバルブに関する不具合が3~4件/年、衝撃波発生源（EMSE）の不具合が平均0.5件/年報告されている。水回路に関しては、長期間水交換を行わなかったことによるものであることから、6ヶ月に1度の水交換を行うべきである旨、EMSEに関しては、内部の金属板やコイルの劣化によるものと考えられることから、衝撃波総照射数が60万発を超えるとEMSEの交換をすべきである旨を添付文書にて注意喚起している。

### 【類似医療機器との比較検討等】

現在、足底腱膜炎の除痛治療を目的とした医療機器は存在しない。

#### ロ. 規格及び試験方法に関する資料

規格及び試験方法については、外観、電気的安全性試験（保護接地回路抵抗値・接地漏れ電流）、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験が設定され、各々規格に適合することが示されている。

審査センター及び総合機構は、以上の内容について専門協議の議論を踏まえ、本品の規格及び試験方法について了承した。

#### ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

##### 【電気的安全性】

電気的安全性について、JIS T 0601-1による電源入力試験、耐電圧試験、漏れ電流試験、保護接地回路の抵抗試験、温度試験が実施され、全て適合すると報告されている。

また、電磁両立性規格の EN60601-1-2（1993）に準拠した試験が実施され、規格に適合することを示す資料が追加で提出された。

総合機構は、審査の過程において、安全性を考慮し、衝撃波の最大エネルギー束密度を XXXXXX mJ/mm<sup>2</sup> から 0.36mJ/mm<sup>2</sup> に変更しているが、変更後においても規格に適合していることから電気的安全性について了承した。一方、提出された電磁両立性試験はエネルギー束密度の上限値が低減される以前の機器で実施されていることから、電磁両立性試験結果の外挿性について回答を求めた。これに対して、エネルギー束密度の低減はソフトウェア上で対処されており電磁両立性に影響は生じないと申請者は回答した。総合機構は専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を含めて電磁両立性について了承した。

##### 【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、健全皮膚と接触する原材料については、既承認品と同一のものを使用していることから生物学的安全性が確認されているとして、生物学的安全性の試験が省略されている。

#### ホ. 性能に関する資料

##### 【効能を裏付ける資料】

本品の効能を裏付ける資料として、除痛の作用機序を検討するために衝撃波のラット足底の自由神経終末への影響を確認する試験及びラット足底への照射による脊髄後根

神経節のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の減少を確認する試験結果が提出された。これらの試験は、本品の前世代品のドルニエエイポスで行われている。その結果、ラット足底皮膚への照射試験においては、 $0.08\text{mJ}/\text{mm}^2$  の衝撃波の照射により痛みを受容体である自由神経終末数は照射直後減少するものの、数週間で回復すること、同一の照射条件で CGRP 数は減少することが示された。

安全面から使用方法を裏付ける資料として、衝撃波の関節近傍組織、神経、腱、血管への影響を確認する試験成績が提出された。これらの試験はドルニエエイポス及び本品より高出力の結石破碎装置にて行われたものである。関節近傍組織への影響については、ラット膝関節近傍にエネルギー束密度  $0.08\text{mJ}/\text{mm}^2$ ,  $0.50\text{mJ}/\text{mm}^2$  の異なる強度で照射を行い、皮下出血は認められたものの関節包、関節軟骨等への影響はないことが確認された。皮下出血については、衝撃波のカップリングクッションと皮膚との間の空気混入によるものであり、臨床上回避できる不具合であるとされている。また、 $0.50\text{mJ}/\text{mm}^2$  照射群において、照射直後から4週後まで骨端部や髄内に出血がみられ、照射4週後に軟骨表層の細胞数に増加が認められた。しかし、参考資料として提出されたウサギを用いた試験においては、関節軟骨組織に  $1.2\text{mJ}/\text{mm}^2$  においても病理学的変化が見られていないことから、動物の大きさによる不具合と判断し、ヒトにおいて同様の不具合の可能性は低いとしている。神経及び腱への影響はウサギの座骨神経及び踵骨腱で確認しており、 $0.28\text{mJ}/\text{mm}^2$  まで神経障害の兆候及び腱への影響はないとしている。しかしながら、 $0.60\text{mJ}/\text{mm}^2$  においては、腱近傍組織の損傷がみられたことから、使用を  $0.36\text{mJ}/\text{mm}^2$  以下に設定することとしたとされている。

審査センター及び総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

1. ラット足底皮膚の自由神経終末等及び腱への影響に関する動物試験の試験条件は、臨床使用時の衝撃波の照射条件と異なることから結果の外挿性が十分に示されていないので、臨床使用における衝撃波の有効性及び安全性について根拠資料を提出の上で再考察すること。
2. 衝撃波の骨及び血管への影響について説明すること。

これに対し、申請者より以下の回答が得られた。

1. 効能を裏付ける資料として提出した自由神経終末等に対する影響に関する試験は、除痛の作用機序も検討するためのものである。ラットの足底に  $0.08\text{mJ}/\text{mm}^2$  のエネルギー束密度を照射した試験であり、臨床使用条件より低い照射エネルギーを用いて行った。実際にヒト足底腱膜炎に  $0.08\text{mJ}/\text{mm}^2 \sim 0.09\text{mJ}/\text{mm}^2$  の衝撃波を照射した臨床報告でも有効性が確認されており<sup>(1)(2)</sup>、多くの臨床試験の結果ではより高いエネルギーを照射することにより、高い有効性が得られるとしている<sup>(3)(4)</sup>。従って、自由神経終末及び CGRP への影響が  $0.08\text{mJ}/\text{mm}^2$  という低い照射条件でも見られ、衝撃波の除痛に対する作用機序の1つであることが示唆される。また、

腱への影響については、ブタアキレス腱の *in vitro* モデルを用いた試験において、衝撃波を直接照射した結果、 $0.33\text{mJ}/\text{mm}^2$  で 17%、 $0.42\text{mJ}/\text{mm}^2$  で 30% の腱組織変性が見られた<sup>(5)</sup>が、この試験はアキレス腱に直接衝撃波を照射する過酷な条件であること、足底腱膜炎に対する臨床試験及び海外臨床使用において、 $0.40\text{mJ}/\text{mm}^2$  まで使用経験があり<sup>(6)(7)</sup>、腱への影響を疑わせる報告はないことから、临床上安全性の問題はないと考えている。

2. 骨及び血管への影響については追加提出した参考文献<sup>(8)</sup>より、骨端線付近における骨膜下の出血と骨膜の剥離及び骨端線の早期閉鎖などの報告があったことから、衝撃波照射内に成長骨端線がある場合は適用とすべきではないと考える。

審査センター及び総合機構は、衝撃波による除痛の作用機序は明確に解明されていないものの、自由神経終末に対する変性及び脊髄後根神経節の CGRP の減少がその一つであると考えられる。本品においても、ラットへの照射試験でそれらが観察されていることから、臨床においても本品により除痛効果が期待されると考える。また、安全性については、本品は既承認の結石破碎装置のエネルギー束密度を 50% に制限したものであること、結石破碎治療は体幹部に使用するのに対して、本品は足底でありリスクが低いと考えられることから、臨床使用における基本的安全性は確認できていると考える。しかしながら、提出された資料からも高いエネルギー束密度においては、出血や損傷等も観察されていることから、エネルギー束密度を  $0.36\text{mJ}/\text{mm}^2$  までに制限することが妥当であると判断した。また、骨及び血管への衝撃波の影響を鑑み、成長骨端線が照射部位にある患者を原則禁忌に、18 歳以下の患者、患足に循環障害がある患者及び出血傾向のある患者は慎重に使用する旨を使用上の注意に記載することとした。

審査センター及び総合機構は、本品の性能について専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を妥当なものと判断した。

#### へ. 臨床試験成績に関する資料

米国、カナダ及びドイツで実施された多施設無作為化比較臨床試験（米国・カナダ・ドイツ計 6 施設 150 例）の結果が提出された。本試験は、本品の有効性及び安全性を評価するために、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）及び 2 種類以上の保存的療法を受けたが無効であった 6 ヶ月以上の罹患期間を有する難治性の足底腱膜炎患者を対象に行われたものである。超音波を使用して照射位置決めを行い、照射条件を過去の臨床報告に基づいて設定した。偽治療群は、本品の治療ヘッドのカップリングクッション部に薄い発泡体フォームパッドを取り付け、衝撃波のエネルギー束密度を 1/1000 以下に抑え、実治療群と同様に照射を行った。また、実治療時に発生が予想される疼痛の緩和及び患者に対する盲検性の確保のために、全例に局所麻酔を施行したうえで、疼痛を感じ

る可能性があることを予め患者に説明した。

主要評価項目は、視覚的アナログスケール (Visual analogue scale。以下「VAS」という。) スコア(0~10cm)で表された朝最初の数分間の歩行中の疼痛における治療後3か月の改善と設定した。なお、治療後3ヶ月時点で評価を終了した症例に関しては盲検を解除し実治療群は12ヶ月まで観察を行い、偽治療群については、対象選定基準に合致し本人が希望した場合は実治療へ移行して12ヶ月間の観察を行ない補完データとした。

副次的評価項目として、AOFAS(American Orthopaedic Foot and Ankle Society 米国足の外科学会)足関節-後足スケールによる疼痛及び可動域評価、Roles&Maudsley 疼痛スコア(疼痛についての自己管理型質問票によるスコア)、SF12 健康調査(身体機能と精神的健康についての質問票)、圧閾値メーターについて、ベースラインから治療後3か月の改善度を実治療群と偽治療群で比較した。

主要評価項目であるVASスコアは、実治療群ではベースライン $7.7 \pm 1.4$  (平均値±標準偏差。以下同じ。)から治療後3ヶ月に $3.4 \pm 2.8$ となり、変化量は $-4.4 \pm 2.8$ であった。偽治療群ではベースライン $7.7 \pm 1.5$ から治療後3ヶ月に $4.1 \pm 3.1$ となり、変化量は $-3.6 \pm 3.1$ であった(表1参照)。平均改善率は実治療群で56.5%、偽治療群で46.6%であった。すべてのフォローアップを受けていない患者を除外(治療群5名、偽治療群3名)して行った共変量による反復測定分散分析で、ベースラインから治療後3ヶ月のVASスコアの変化に、治療群間で有意差を認めた ( $p=0.01$ )。

表1 VAS疼痛スコアの変化

時期	実治療群			偽治療群		
	N	平均(SD)	変化 (SD)	N	平均(SD)	変化(SD)
ベースライン	76	7.7 (1.4)		74	7.7(1.5)	
3-5日	74	5.0 (2.8)	-2.7 (2.8)	74	5.7(2.8)	-2.0(2.6)
6週	72	4.6 (3.1)	-3.2(3.0)	71	5.0(3.0)	-2.6(2.9)
3か月	73	3.4 (2.8)	-4.4(2.8)	73	4.1(3.1)	-3.6(3.1)

副次評価項目の結果をまとめると以下のとおりであった。

Roles&Maudsley スコア (大変良好/良好/普通/悪い4段階評価)においては、治療後3ヶ月目では、実治療群患者の61.6%が良好~大変良好を示したが、偽治療群で同成績が得られたのは39.8%であり(表2参照)、実治療群において有意に良好な状態を示した患者の割合が高かった ( $p=0.03$ )。



表2 Roles&Maudsley スコア

時期	実治療群 (%)				偽治療群 (%)				p-value <sup>1</sup>
	大変良好	良好	普通	悪い	大変良好	良好	普通	悪い	
ベースライン	0/76 (0.0)	1/76 (1.3)	17/76 (22.4)	58/76 (76.3)	0/73 (0.0)	1/73 (1.4)	11/73 (15.1)	61/73 (83.6)	0.3217
6週目	1/71 (1.4)	24/71 (33.8)	31/71 (43.7)	15/71 (21.1)	4/71 (5.6)	19/71 (26.8)	32/71 (45.1)	16/71 (22.5)	0.9343
3ヶ月	6/73 (8.2)	39/73 (53.4)	22/73 (30.1)	6/73 (8.2)	8/73 (11.0)	21/73 (28.8)	31/73 (42.5)	13/73 (17.8)	0.0327

1. Cochran-Mantel-Haenszel 平均値スコアテスト

「大変良好」+「良好」について実治療群と偽治療群を比較したもの

AOFAS-足関節・足後部スコア、SF-12 健康調査結果、圧閾値メーターによる圧痛は、治療後3か月のベースラインからの変化に治療群間での有意差は認められなかった。

安全性については、治療時から3ヶ月目までの観察期間に生じた不具合と合併症を評価した(表3参照)。最も頻度が高かった不具合は治療中及び治療後3-5日の疼痛であり、患者の60%に生じた。治療中の疼痛は、実治療群(72.4%)において、偽治療群(6.8%)よりも有意に多く生じた(p<0.0001)。治療中の疼痛以外は、実治療群と偽治療群間で報告された不具合の性質、種類、頻度に差はなかった。

表3 不具合の発生率

観察期間	事象	実治療群	偽治療群	P value
治療直後から治療後3-5日	斑状出血	6.6%	5.4%	1.0000
	腫脹	5.3%	5.4%	1.0000
	知覚減退	1.3%	6.8%	0.1139
	注射部位出血	0.0%	1.4%	0.4933
	脈拍触知不可	0.0%	1.4%	0.4933
	治療後の疼痛	27.6%	27.0%	1.0000
	治療中の疼痛	72.4%	6.8%	<0.0001
	感覚異常	2.6%	2.7%	1.0000
	点状出血	0.0%	1.4%	0.4933
	発疹	1.3%	0.0%	1.0000
治療後3-5日～治療後3か月	腫脹	1.3%	4.1%	0.3655
	知覚減退	2.7%	1.4%	1.0000
	神経痛	1.3%	0.0%	1.0000
	治療後の疼痛	13.3%	8.1%	0.4284
	感覚異常	1.3%	1.4%	1.0000

審査センター及び総合機構は、以下の内容について申請者に回答を求めた。

1. 欧米と本邦では生活習慣に大きな違いがある。足底腱膜炎患者の重篤性や治療方法などに国内外の差はないかどうか調査し、欧米で行われた本臨床試験が本邦での評価に外挿できることを説明すること。
2. 本品の使用目的は「整形外科領域の足底腱膜炎を始めとした骨関節軟部組織の除痛治療」としているが、評価対象とした外国臨床試験の適用患者基準と異なることから、当該使用目的の妥当性を説明すること。
3. 本臨床試験においては、実治療群は偽治療群と比較して、治療中の疼痛が多く認められたことから、盲検性に影響していないかについて根拠資料を提出の上で再考察すること。また、偽治療群においても斑状出血、腫脹等の不具合が発生している理由を考察すること。
4. 治療時に行った局所麻酔が本品の治療効果へ与える影響について考察すること。
5. 偽治療群においても、ある程度の除痛効果が得られていることから、本品と偽治療群との治療効果の差について十分な考察が必要であり、その上で臨床的意義を示すこと。
6. 本試験は治療後3ヶ月を主要評価の判定時期としているが、本治療法を受けた患者の長期的な有効性及び安全性について根拠資料を提出の上で再考察すること。
7. 本治療で有効性を示したものの再発した症例の取扱いについて文献検索等を行い、複数回治療の可能性を含めた本治療の有効性及び安全性を考察すること。

申請者より以下の回答が得られた。

1. 本品の適応疾患である足底腱膜炎は日米ともにランニング等のスポーツ愛好家やスポーツ選手、立ち仕事が多い職業で多く見られており、人種差や生活習慣の違いによる患者数や重傷度に大きな差はないと考える。既存療法については、薬物療法、安静、足底板や装具の使用、ストレッチなどの保存療法が主であり、その内容について日米間での相違はない。保存療法で十分な効果が得られない難治性の患者については手術療法への移行が検討されるが、手術の施行率は米国で多い傾向があるものの、本品の評価に影響するような医療環境に日米の差がないと考える。
2. 外国臨床試験の対象は、最低2つの療法を含む保存療法（安静、足底板、温熱、氷、超音波、マッサージ、装具による矯正、踵カップ、ステロイド注射、ギプス包帯、テーピング、靴補正、夜間副子固定）を6ヶ月受けたが無効であった患者である。本邦における使用目的を見直し、難治性の足底腱膜炎であることを明確にするため、「保存療法を6ヶ月以上受けても効を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛」と変更した。
3. 本試験においては、治療時に疼痛が生じることが予測されたため、患者の盲検性を確保するため全例に局所麻酔注射を施行し、患者には麻酔効果の個人差により治療中に疼痛を感じることも全く感じないこともあると説明した。患者の盲検化は患者

に自分がどちらの治療を受けたと思っているかの質問を治療直後に行い盲検性の検証を行った。その結果、実治療を受けたと感じた患者は、実治療群で 59.2% (45/76)、偽治療群で 20.3% (15/74)、偽治療を受けたと感じた患者は、実治療群で 1.3% (1/76)、偽治療群で 14.9% (11/74)、わからないと答えた患者は、実治療群で 39.5% (30/76)、偽治療群で 64.9% (48/74) であり、実治療群で実際に治療を受けたと感じた患者が多かった。しかし、主要評価項目において、実治療群では実治療を受けたと回答した患者と偽治療または不明と回答した患者間で、偽治療群では偽治療を受けたと回答した患者と実治療又は不明と回答した患者間で、いずれも有効性に差は見られなかった。従って、本試験の評価は、患者の心理的な影響は受けておらず、評価可能なものであると考えている。

また偽治療群においても不具合が生じた理由については、局所麻酔の影響、足底腱膜炎の症状、ノセボ効果<sup>9)</sup> (副作用があると信じ込むことによって、その副作用がより発現すること)、患者由来など様々な要因が推察できるが、個別症例毎に検討すると局所麻酔の影響が多いと考えられ、従来 1%キシロカインの副作用として報告されている内容に矛盾しない結果であった。

4. 治療部位にリドカイン (1%キシロカイン) を局所麻酔することは、治療時の疼痛緩和以外に本疾患の主訴である疼痛に対するブロック療法の役割がなされた可能性はあるが、局所麻酔は実治療群、偽治療群の両者に対して行っているため、比較評価の結果を歪めることはないと考えられる。
5. 本試験では、偽治療群においても治療後の VAS 疼痛スコアに有意 ( $p=0.001$ ) な改善がみられた。プラセボを投与すると鎮痛に関与する内因性オピオイドが活性化されるとの報告<sup>10)(11)</sup>があり、偽治療群においてはプラセボ効果にて除痛効果が得られたと考えられる。さらに高額な治療や外科的治療など、患者の期待が高くなるほどプラセボ効果が高いとの報告<sup>12)(13)</sup>もあることから、大がかりで高額な装置という印象を受ける本品についてはプラセボ効果が大きかったと推測される。また、局所麻酔により疼痛のブロック療法の役割がなされたことも否定はできないが、局所麻酔とブロック療法では術式が異なることから可能性は低いと考えられる。一方、本試験で有意差が確認された VAS 疼痛スコアの変化量については、VAS 疼痛スコアが疼痛の量的変化を客観的に評価するための方法として開発されていることなどから、上述の要素を勘案しても、実治療群は偽治療に比して治療効果が高いと判断して問題ないと考えられる。また、副次的評価項目ではあるが、Roles & Maudsley スコアにおいて、治療後 3 ヶ月目では実治療群患者の 61.6% が良好～大変良好を示したが、偽治療群で同成績が得られたのは 39.8% であり、実治療群において有意に良好な状態を示した患者の割合が高かったのは、注目に値する (  $p=0.03$  )。以上より、本治療が 6 か月間以上の保存療法に奏功しない難治性患者を適応としており、米国と比べ積極的に手術を行わない我が国の現状を踏まえると、そのような患者に対する治療の選択肢はほとんどないのが現状であることから、治療選択肢という意味においても臨床的意義があると考えられる。

6. 本試験は、治療後3ヶ月の有効性及び安全性の評価終了後盲検を解除し、補完として実治療群は治療後12ヶ月まで経過観察を実施したところ、不具合の発現はなかった。偽治療群においても、治験開始時の選択基準に適合が確認できた上で、本人に実治療を受ける意志があれば実治療（クロスオーバー）を実施し、治療後12ヶ月まで経過観察を行ったところ、重篤な不具合や予期しない不具合の発現はなく、本治療において治療後12ヶ月までの安全性が確認できた。盲検解除後の有効性の評価は信頼性が高いとはいえないが、治療12ヶ月後における実治療群のVAS疼痛スコアの平均は $0.6 \pm 1.1$ 、クロスオーバーした偽治療群のVAS疼痛スコアの平均は $1.0 \pm 0.7$ であった。このように本臨床試験の治療後12ヶ月の有効性と安全性及び文献などによる最長で5年間の成績<sup>(14)(16)</sup>により、衝撃波治療により疼痛が改善された患者は、その後も治療効果が持続するものと考えられる。
7. 動物実験の結果からは、複数回衝撃波を照射することにより長期間自由神経終末の再生が抑制され、除痛効果が持続すると報告<sup>(17)</sup>されており、欧州では複数回治療は一般的に行われている。衝撃波治療により改善を得られた後に再発した足底腱膜炎に対する衝撃波再治療の有効性と安全性に関する報告は現時点ではないものの、衝撃波により変性した自由神経終末は再生すること、複数回治療による重篤な副作用報告はないことから、安全性には問題はないと考えられる。

総合機構は、足底腱膜炎に関しては日米の患者背景及び医療環境の差は大きいものではなく、本臨床試験における盲検性についても結果に影響を及ぼす程の影響はないと考える。また、本臨床試験はベースラインから治療3ヶ月後までの改善を主要評価項目とし、偽治療群を対照として有効性の評価を行った。実治療群及び対照群のベースラインからの変化量は、 $-4.4 \pm 2.8$  及び  $-3.6 \pm 3.1$  であり、実治療群における3ヶ月後の改善が対照群と比較して有意に良好であることが示された。副次評価項目である Roles & Maudsley スコア（疼痛についての自己管理型質問票によるスコア）において、治療後3ヶ月目では実治療群患者の61.6%が良好～大変良好を示したが、偽治療群で同成績が得られたのは39.8%であり、実治療群において有意に良好な状態を示した患者の割合が高かった。本臨床試験の対象は非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）及び2種類以上の保存的療法を受けたが無効であった6ヶ月以上の罹患期間を有する難治性の足底腱膜炎患者であり、申請時の使用目的である整形外科領域の足底腱膜炎を始めとした骨関節軟部組織の除痛治療全般に対する有効性及び安全性については十分に確認されていないことを踏まえると、適応を「保存療法を6ヶ月以上受けても効を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛治療」とするのであれば、本機器による治療法は、治療の選択肢としての臨床的意義はあるものと判断した。しかしながら、本治療による効果の持続期間及び反復治療に対する安全性については、文献的にはある程度の有効性及び安全性が想定されるものの、評価資料としては十分に確認されていないことから、使用成績調査において効果の持続期間を2年まで確認すること、及び反復治療に対する安全性を確認することを重点調査項目とすることが妥当であると考えた。

総合機構は、以上の臨床試験成績について専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を妥当なものと判断した。

#### 4. GCPに係る書面及び実地調査結果

旧審査センターで実施されたGCPに係る書面調査及び実地調査の結果、GCP上問題となる事項は無かったことからGCP適合と判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、従来の電磁誘導方式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低減し整形外科用に設計されたものであり、患部に衝撃波を照射することにより除痛治療を行うものである。本品の審査における論点は、(1) 臨床試験により確認された有効性が臨床上意味のあるものかどうか、及び(2) 本品を用いた治療の長期的有効性及び安全性について、(3) 本品の適応について、であった。以上の論点を含め、専門協議結果をふまえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- (1) 本臨床試験においては、主要評価項目である朝最初に歩行した時のVASスコアの変化及び副次的評価項目のRoles&Maudsleyスコアにおいて実治療群の改善が有意に良好であるとする結果が得られている。その一方で、偽治療群においても、一定の効果が得られている。これは、大がかりで高額な装置という印象を受ける本品では、偽治療群のプラセボ効果が大きかったためと推測されるものの、ここで得られた偽治療群のVASスコア変化量については、これまで報告されている衝撃波を用いた除痛治療におけるプラセボ効果と大きく乖離するものではないと考えられる。本臨床試験では実治療群の有効性に関して、偽治療群との有意差が確認されているが、その有意差は大きいものではなかったことから、この差の臨床的意義について検討した。その結果、難治性の足底腱膜炎患者については、手術療法以外の選択肢がないのが現状であり、米国と比べ積極的に手術を行わない我が国の現状を踏まえると、本治療が6か月間以上の保存療法に奏功しない難治性患者を適応とするならば、治療選択肢を増やすという意味において臨床的意義があると考ええる。
- (2) 本臨床試験は治療後3か月での有効性及び安全性を評価するものであるが、その後のフォローアップデータ及び盲検解除後の偽治療群患者に行った本品の12か月までの治療成績が参考資料として追加提出され、これらの成績により、1年までの有効性及び安全性が示唆されている。また、文献的にも衝撃波による治療持続効果及び反復使用の有効性及び安全性が期待されると考えるものの、評価資料として十分に確認されていないことから、使用成績調査において効果の持続及び反復使用に対する有効性及び安全性を2年まで確認することが妥当であると考ええる。
- (3) 臨床試験の対象は難治性の足底腱膜炎患者であり、申請時の使用目的である整形外科領域の骨関節軟部組織の除痛治療全般に対する有効性及び安全性は確認され

ていないこと及び上記（１）の議論を踏まえ、使用目的については６ヶ月以上の保存療法で功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に限定するのが妥当であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は使用目的を次のように変更した上で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

保存療法を６ヶ月以上受けても効を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛

なお、本品は、新効能医療機器であるため、再審査期間は３年とすることが適当であると考え。また、生物由来材料及び特定生物由来材料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。

#### 引用文献

- (1) Rompe JD, et al.: Repetitive low-energy shock wave application without local anesthesia is more efficient than repetitive low-energy shock wave application with local anesthesia in the treatment of chronic plantar fasciitis. J Orthop Res, 2005 July; 23(4): 931-941
- (2) Rompe JD, et al.: Evaluation of low-energy extracorporeal shock-wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. The Journal of bone and joint surgery American volume, 2002 Mar; 84-A (3):335-341
- (3) M.Buch: Result of Shock Wave Therapy of Calcaneal Spur from the Orthopaedic Hospital in Kassel. Extracorporeal Shock Waves in Orthopaedics, Springer, p30-35, 1997
- (4) Jakobit C, et al.: Ultrasound-guided Extracorporeal Shock Wave Therapy of Tendinosis Calcarea of the Shoulder, of Symptomatic Plantar Calcaneal Spur (Heel Spur) and of Epicondylopathy Radialis et Ulnaris. Extracorporeal Shock Waves on Orthopaedics. Eds. Siebert W, Buch M, Springer. Berlin, Heidelberg, New York, 165-173, 1998
- (5) L. Perlick., et al.: Extracorporeal shock wave treatment of the Achilles tendonitis: Experimental and preliminary clinical results. Z Orthop 2002, 140:275-280
- (6) W.Boxberg, L.Perlick, G.Giebel: Shockwave treatment of therapy refractory soft tissue pain. Chirurg, 1996 Nov ; 67 (11), 1174-1178
- (7) R.Schleberger, K.Dahm, T.Werner: Two-Center Comparison of Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) in Calcaneal Spurs. Eds. Ch. Chaussy, et al. Georg Thieme. Stuttgart, New York, 117-120, 1997
- (8) 西須 孝、他：体外衝撃波の骨関節発育に及ぼす影響。日本小児整形外科学会雑誌 6 : 123-127, 2000
- (9) Oddmund Johansen, et al.: Placebo and Nocebo Responses, Cortisol, and Circulating Beta-Endorphin, Psychosomatic Medicine 65:786-790 (2003)

- (10) Jon-Kar Zubieta, et al.: Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on  $\mu$ -Opioid Receptors. *The Journal of Neuroscience*, August 24, 2005, 25(24):7754-7762
- (11) Tor D. Wager, David J. Scott, et al.: Placebo effects on human  $\mu$ -opioid activity during pain. *PANS*, June 26, 2007, vol.104, no.26, 11056-11061
- (12) Blackwell B, et al.: Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972; 1: 1279-1282
- (13) Ted J Kaptchuk, et al.: Sham device v inert pill: randomized controlled trial of two placebo treatments. *BMJ* 2006; 332; 391-397; Feb.
- (14) Moretti B, et al.: Extracorporeal shock wave therapy in runners with a symptomatic heel spur. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006 Oct 14(10) 1029-32 *Equb* 2005 Dec 14
- (15) R. Sistermann, et al.: 5-years lithotripsy of plantar of plantar heel spur: experiences and results--a follow-up study after 36.9 months. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 1998 Sep-Oct; 136(5): 402-6.
- (16) Romep JD, et al.: Evaluation of low-energy extracorporeal shock-wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. *J Bone Joint Strg Am.* 2002 Mar; 84-A (3): 335-41 (5年間のデータ文献)
- (17) N.Takanashi, et al.: Second application of low-energy shock waves has a cumulative effect on free nerve endings. *Clin orthop Relat Res*, 2006 Feb; 443: 315-9.