

令和 4 年 11 月 21 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 体外衝撃波皮膚潰瘍治療装置（新設）
[販 売 名] デュオリス S D 1 ウルトラ
[申 請 者] カールストルツ・エンドスコピー・ジャパン株式会社
[申 請 日] 令和 3 年 10 月 27 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 4 年 11 月 21 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。

なお、使用成績評価の調査期間は 5 年とすることが適当である。

審査報告書

令和4年8月15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、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリスSD1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和3年10月27日
[特 記 事 項] : なし
[審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年8月15日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリスSD1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和3年10月27日

審査結果

「デュオリスSD1 ウルトラ」(以下「本品」という。)は、従来の電磁誘導式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低出力に調整できるように設計した体外衝撃波疼痛治療装置であり、既に本邦において、難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛を目的として承認、臨床使用されている製品である。本申請は、全身性強皮症患者における四肢の難治性潰瘍の治療に係る適応を使用目的に追加し、また、それに伴い当該治療に使用する専用ハンドピースを構成品に追加するための医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性、電磁両立性、衝撃波に関する安全性及び性能を裏付ける試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本邦において手に難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者を対象に実施された医師主導治験である「通常治療群を対照とする非ランダム化比較試験」(以下「本治験」という。)の臨床成績が提出された。本治験では、主要評価項目である治療開始後8週時点における総潰瘍数の減少数について、通常治療群に対する本品群での有意な減少が示された。総潰瘍数の減少数については、両群のベースラインにおける総潰瘍数の偏りの影響が考えられたものの、副次評価項目である総潰瘍数が減少した被験者の割合においても、通常治療群に対し本品群で有意に高い結果が示されたことから、手の難治性潰瘍に対する本品の一定の有効性は示されていると考えられた。本治験が非ランダム化比較試験として実施されたことを踏まえ、患者背景の偏りについても検討したが、申請者の説明も踏まえ、本治験に基づく評価は許容可能と判断した。本治験においては、重篤な有害事象の発現は認められず、治験機器との因果関係を否定できない有害事象についても軽度又は中等度であり、中等度の有害事象のいずれも薬物療法により回復していることから、本品の安全性に関しては大きな問題はないと判断した。

また、足の潰瘍に対する本品の有効性を裏付ける臨床成績は極めて限定的ではあるものの、i) 全身性強皮症による足の難治性潰瘍に対する治療選択肢は極めて限られ臨床現場で

のニーズが存在すること、ii) 手の潰瘍に対する有効性を単純に外挿することはできないが、手における有効性及び本品の作用機序を踏まえると足の難治性潰瘍の一部の症例に対しては有効性を期待できると考えられること、iii) 本治験及びフィージビリティ試験において、一部の結果ではあるものの、本品の治療により足の潰瘍数が減少している症例も認められていること、iv) 本品の安全性に大きな問題がないことを勘案し、製造販売後に引き続き情報を収集することを前提として、本品の適応部位を手に限定する必要はないと判断した。

加えて、本品の対象患者である全身性強皮症は希少疾病であり、本治験で本品の有効性及び安全性が検討された症例数は30例と限定的であること、足の潰瘍に対する治療成績は極めて限定的であることから、使用成績調査により、本品の対象患者の背景、薬剤併用時の安全性や有効性等について情報収集し、必要に応じてリスク低減化措置を講じることが妥当と判断した。

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の製造販売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、保存療法を6ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。

本品は、全身性強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。

(下線部今回追加)

以上

審査報告

令和4年8月15日

審議品目

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリスSD1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和3年10月27日
[申請時の使用目的] : 本品は、保存療法を6ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。
本品は、強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。
(下線部今回追加)

[目次]

1. 審議品目の概要	5
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	6
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	6
ロ. 設計及び開発に関する資料	7
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	10
ニ. リスクマネジメントに関する資料	11
ホ. 製造方法に関する資料	11
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	11
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	24
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	26
4. 総合評価	26

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
EULAR	European League against Rheumatic Diseases	欧州リウマチ学会
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
QOL	Quality of Life	生活の質
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト

1. 審議品目の概要

「デュオリスSD1 ウルトラ」(以下「本品」という。)は、従来の電磁誘導式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低出力に調整できるように設計した体外衝撃波疼痛治療装置である。本申請は、本品の使用目的に、強皮症患者に対する四肢の難治性潰瘍の治療を追加するための医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である。本品の構成部品は、以下のとおりである。構成部品の主な変更点として、強皮症患者の難治性皮膚潰瘍治療用に開発したC-ACTOR ハンドピースを本一変申請で追加している。

- ・ 本体
- ・ ハンドピース (SEPIA ハンドピース及び C-ACTOR ハンドピースの合計 2 種類)
- ・ スタンドオフ (I 及び II の合計 2 種類、治療時にハンドピース先端に取り付ける)
- ・ タブレット (オプション品)

本品の本体及び追加した C-ACTOR ハンドピースの外観写真は、図 1 のとおりである。

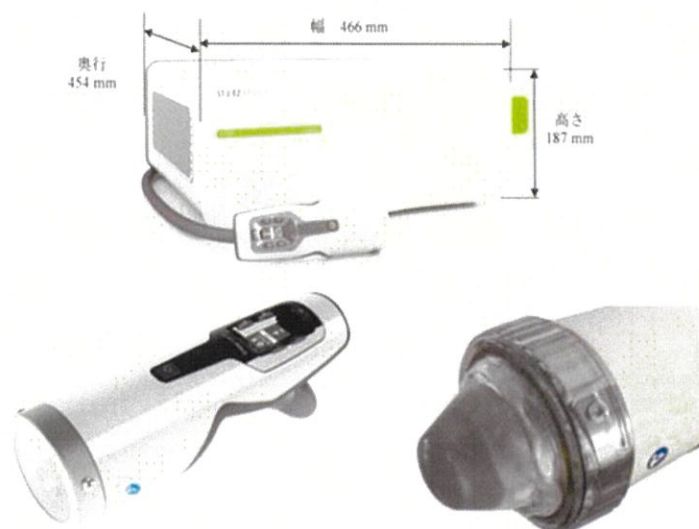


図 1 本品の外観図 (上：本体、下左：C-ACTOR ハンドピース、下右：スタンドオフを装着したハンドピース先端)

申請者が推奨している強皮症患者の難治性潰瘍に対する使用方法是以下のとおり。

- ・患部及びその周囲に週 1 回の頻度で照射する。
- ・出力は原則 $0.25\text{mJ}/\text{mm}^2$ とし、照射頻度は 4Hz、一カ所あたり 100 回照射する。患者の状態により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

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

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

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

本邦での全身性強皮症患者はおよそ 2 万人程度いると推定され、指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付厚生労働省告示第 393 号）。全身性強皮症の病態として、末梢循環不全による虚血性の皮膚潰瘍が出現することがある。通常、血管の拡張する夏期には潰瘍は軽快し、冬期に悪化するが、年間を通じて治らない場合もある。全身性強皮症（原疾患）に対する免疫抑制療法によって、創傷治療の遅延が生じたり、免疫力低下により感染が併発しやすい状態となる場合があるため、全身性強皮症に伴う潰瘍は難治化することが多い一方で、全身性強皮症の潰瘍に対する治療方法として効果的な薬剤等の選択肢は少なく、新規の治療法の開発が望まれている。

整形外科領域における低出力衝撃波治療の研究により、その作用機序は、痛みを感知する神経末端の働きの減弱化と、新生血管誘導による組織修復促進と考えられている。この後者の作用機序に基づき、欧州では糖尿病などによる潰瘍全般を目的とした治療機器として本品が認可されている。また、米国においても、糖尿病性足潰瘍に対する治療装置として本品が認可されている。

以上を踏まえ、本邦において既に難治性の足底腱膜炎患者を対象に承認（23000BZX00252000）されている体外衝撃波疼痛治療装置を、全身性強皮症患者に対する難治性潰瘍の治療にも使用できるように適応を追加するため一変申請がなされた。

(2) 外国における使用状況

主要な諸外国における本品の承認又は許可状況は、表 1 のとおりである。

表 1 海外における許認可状況（2021 年 10 月時点）

国名	当該国における販売名	許認可年月	備考
欧州	Duolith SD1 T-TOP F-SW ultra	2015 年 10 月	潰瘍全般の治療装置として CE マーク取得
米国	Duolith SD1 T-TOP & Tower System with C-ACTOR Sepia Handpiece	2021 年 2 月	糖尿病性足潰瘍の治療装置と して 510 (k) 取得 (K202112)

なお、本品の欧州での販売数は ■■■ 台（20■■ 年 ■ 月時点）、米国での販売数は ■■■ 台（20■■ 年 ■ 月時点）であり、その間に報告された重大な不具合及び有害事象は確認されていない。

(3) 本邦における既承認品の使用状況

本邦における既承認品（足底腱膜炎に対する適応）の販売数は ■■■ 台であり、重大な不具合は報告されていない（20■■ 年 ■ 月時点）。

ロ．設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、構成品に追加された C-ACTOR ハンドピースに関する焦点距離、照射頻度、衝撃波発生部の印加電圧測定、ハイドロホンによる衝撃波音場分布測定、ハイドロホンによる最大圧力点位置における衝撃波圧力測定及びエネルギー束密度が追加で設定され、各設定内容が妥当であることを説明する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、後述する (9) 性能に関する資料について審査した結果、本一変申請にて追加設定された規格に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略>

本品は、一般電気部品を使用しており、配合成分の特性が医療機器の本質に係るものではないため、物理的、化学的特性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性については、前述した（３）電気的安全性及び電磁両立性の項に記載した規格（IEC 60601-1：2005+A1：2012）において併せて評価されており、本項のその他の資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

（７）安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本品は材質劣化等に関する安定性が機能や性能に大きな影響を及ぼす医療機器ではない。そのため、安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

（８）衝撃波に関する安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の衝撃波に関する安全性を裏付ける資料として、体外誘導結石破碎術のための機器の基礎安全及び基本性能に関する国際規格（IEC 60601-2-36：2014）に適合することを示す資料が提出された。申請者は、本品の適応に対応する衝撃波の基礎安全や基本性能を定めた国際規格がないことから、既承認品においても当該規格を参考に評価を行っており、既存の性能及び安全性に関する規格にも設定されている。なお、試験検体としては、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX が使用された。試験の結果、規格に適合しており、本品の衝撃波に関する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＞

総合機構は、衝撃波に関する安全性を裏付け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。

（９）性能

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、ハイドロホンによる衝撃波音場分布測定に関する試験成績書が提出された。試験の結果、C-ACTOR ハンドピースの性能が規格に適合しており、

本品の衝撃波に関する性能が確保されていることが示された。なお、
に関する評価については、
であるため、当該試験は省略された。

本治療の作用機序に関しては、全身性強皮症の皮膚潰瘍を再現可能な動物モデルが確立していないことから、
が提出された。その結果、衝撃波照射により創傷の治癒及び血管新生を促進することが示唆された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、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。

(10) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する検証は不要として、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(11) IEC 62304 への適合性

<提出された資料の概略>

医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC 62304：2006）に適合すること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、IEC 62304 への適合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。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件基準」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の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 条への適合性については、以下のとおり

判断した。

- ・後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の対象となる患者を全身性強皮症に限定して、使用目的を記載させることとした。

(2) 添付文書等による使用者への情報提供を定めた第 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（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）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、実施施設や患者選択、使用方法等に関する注意喚起することとした。

以上を踏まえ、総合機構は、必要な修正を加えた上で、本品に関する基本要件へ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略＞

ISO 14971：2012（Medical Devices – Application of risk management to medical devices）に準じて実施したリスクマネジメントとその組織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、前述したハ項（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）を踏まえて総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する情報については、既承認品から製造所や検査工程に変更がないため、資料の添付は省略された。

＜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省略することに対し、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＞

臨床試験の試験成績に関する資料として、本邦で実施した医師主導治験（以下「本治験」

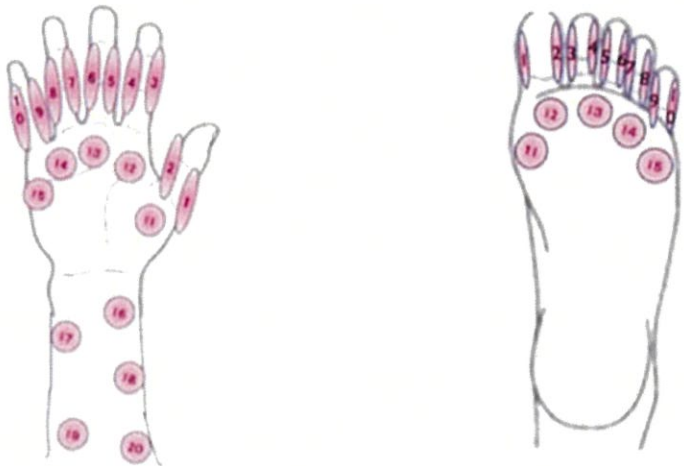
という。)の成績が提出された。試験の概要は表2のとおり。本試験では、手の潰瘍について有効性を検証することとされ、併せて探索的な検討を目的として、足にも潰瘍を有する患者に対しては足も治療対象とし、有効性の評価も行われた。なお、本試験においては、[REDACTED]が使用されたものの、[REDACTED]が同一であり差分がないことから、本品に[REDACTED]している。

表2 医師主導試験の概要

試験デザイン	通常治療群を対照とした非ランダム化比較試験
対象患者	難治性皮膚潰瘍を伴う全身性強皮症
試験期間	2013年11月29日～2015年5月26日
症例数	[目標被験者数][組み入れ被験者数][解析対象集団] ・試験機器による本品群（以下「本品群」という。）：30名 [REDACTED]等による薬剤による通常治療に加えて、試験機器による衝撃波治療を実施した群 ・通常治療群：30名 [REDACTED]等による薬剤による通常治療を実施した群
試験施設	[本品群] ・合計2施設：東北大学病院、[REDACTED] [通常治療群] ・合計[REDACTED]施設：[REDACTED]、他
主な選択基準	➢ 同意取得時に満18歳以上の患者 ➢ 同意取得時に全身性強皮症の診断基準¹を満たしている患者 ➢ 登録時に手に潰瘍があり、以下の2項目のいずれかを満たしている患者 1) 潰瘍改善を目的とした薬剤²を使用しながら新しい潰瘍が出現した患者 2) 潰瘍出現後、新たに1種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を、4週間を超えて使用しても消失していない潰瘍が存在する患者
主な除外基準	➢ 登録前4週間以内に新規の潰瘍改善薬を投与開始した患者 ➢ 登録時に重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者

¹ 強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007年改訂版、1980年ACR分類基準、あるいはACR/EULAR2013分類基準

² カルシウム拮抗薬、抗血小板薬、抗凝固薬、経口プロスタグランジン製剤、PDE-5阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、アルプロスタジル注射液を指す。選択基準の1)、2)のいずれの項目においても、アルプロスタジル注射剤が未投与の症例においては、アルプロスタジル注射液投与が適当でないと判断された患者を選択した。

	➤ 登録時、治療（衝撃波照射）部位に感染性疾患を合併している患者
併用療法及び併用禁止薬	(1) 併用禁止療法 治験期間を通じて、強皮症の治療を目的とした本品以外の機器治療は禁止する。 (2) 併用禁止薬： なし (3) 併用制限薬 治療開始後4週間は選択基準で示された潰瘍改善薬に関して新たな投与を開始しない。また、外用薬の追加開始をしない。医学的にやむを得ない使用の場合はこの限りではない。
試験方法	(1) 本品群 1) 治験機器を用い、両手の筋に低出力衝撃波を照射する。 ①出力：■～0.25mJ/mm² ②照射数と部位： 潰瘍の有無にかかわらず、一カ所につき100回（最大毎秒4回）、右手・左手各20カ所、計40カ所を実施する。 右手母指外側から始め、手掌、上腕、左手、の順とする。 所要時間は休憩を入れ、最大60分程度。  2) 初回は最小出力から開始する。疼痛の有無を観察しながら、最大出力まで上げて照射する。2回目以降は、被験者が忍容できる最大出力から開始する。 3) 治療期間：7週間（週1回、7週連続で計8回） 4) 観察期間：初回照射後8週目、12週目 5) 足に潰瘍がある場合、潰瘍の有無にかかわらず、両手に続けて両足にも、両手を同じ出力・照射数で、右足・左足各15カ所で計30カ所を実施する。 (2) 通常治療群

	当該群は、同意取得、スクリーニング検査、登録、観察期 0 週を同一日に実施することを妨げない。 1) 観察・治療は 1 週ごと 1 回実施し、治験期間は観察期 12 週までとする。																											
主要評価項目	観察並びに治療開始後 8 週時点における総潰瘍数の減少数 [群間で減少数が等しいという帰無仮説の t 検定を有意水準両側 5%で行う]																											
主な副次評価項目	・観察並びに治療開始後 4、12 週時における総潰瘍数の減少数 ・観察並びに治療開始後 4、8 週時に 20%、50%、70%潰瘍数が減少した被験者の割合 ・観察並びに治療開始後 4、8 週時における主観的疼痛評価（VAS）の改善率、機能障害程度評価（HAQ）、自己評価 QOL（EQ-5D）																											
安全性評価項目	・有害事象の発現（臨床検査値の異常を含む） ・治験機器の有害事象又は不具合の発現																											
主な結果	[主な患者背景（治療前）] <table><thead><tr><th></th><th>本品群</th><th>通常治療群</th></tr></thead><tbody><tr><td>性別</td><td>男性 10 例、女性 10 例</td><td>男性 10 例、女性 10 例</td></tr><tr><td>年齢</td><td>40 歳 - 60 歳</td><td>40 歳 - 60 歳</td></tr><tr><td>mRSS³</td><td>10 - 20</td><td>10 - 20</td></tr><tr><td>手の総潰瘍数⁴</td><td>10 - 20</td><td>10 - 20</td></tr><tr><td>直径 5mm 未満の手の潰瘍数</td><td>10 - 20</td><td>10 - 20</td></tr><tr><td>直径 5mm 以上の手の潰瘍数</td><td>10 - 20</td><td>10 - 20</td></tr><tr><td>強皮症診断日数</td><td>10 例、20 例、30 例、40 例、50 例</td><td>10 例、20 例、30 例、40 例、50 例</td></tr><tr><td>潰瘍出現日数</td><td>10 例、20 例、30 例、40 例、50 例</td><td>10 例、20 例、30 例、40 例、50 例</td></tr></tbody></table> ※平均値±標準偏差、[最小値, 最大値] ・本治験は、全身性強皮症のうち、 に登録している。なお、スクリーニング時の皮膚硬化の程度を評価した結果に基づくと、各群ともに 10/30 例において四肢近		本品群	通常治療群	性別	男性 10 例、女性 10 例	男性 10 例、女性 10 例	年齢	40 歳 - 60 歳	40 歳 - 60 歳	mRSS ³	10 - 20	10 - 20	手の総潰瘍数 ⁴	10 - 20	10 - 20	直径 5mm 未満の手の潰瘍数	10 - 20	10 - 20	直径 5mm 以上の手の潰瘍数	10 - 20	10 - 20	強皮症診断日数	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例	潰瘍出現日数	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例
	本品群	通常治療群																										
性別	男性 10 例、女性 10 例	男性 10 例、女性 10 例																										
年齢	40 歳 - 60 歳	40 歳 - 60 歳																										
mRSS ³	10 - 20	10 - 20																										
手の総潰瘍数 ⁴	10 - 20	10 - 20																										
直径 5mm 未満の手の潰瘍数	10 - 20	10 - 20																										
直径 5mm 以上の手の潰瘍数	10 - 20	10 - 20																										
強皮症診断日数	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例																										
潰瘍出現日数	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例	10 例、20 例、30 例、40 例、50 例																										

³ modified Rodnan Total Skin Thickness Score、皮膚 17 カ所の硬化度を 0～3 段階 (0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度) で評価 (合計の最大値 51)

⁴ 潰瘍の数、大きさの評価は、目視による確認、写真撮影、中央判定により検査された。

	位（上腕、大腿）又は体幹（前胸部、腹部）に硬化が及んでおり、全症例に対するびまん皮膚硬化型全身性強皮症患者の割合は ■■■%となり、各群で同一であることが推察された。 [潰瘍改善を目的とした併用薬の投与状況] <table><tr><td></td><td>本品群</td><td>通常治療群</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr><tr><td>■■■■■</td><td>■ ■</td><td>■ ■</td></tr></table> ※同一被験者において複数の薬剤の併用あり		本品群	通常治療群	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■	■■■■■	■ ■	■ ■
	本品群	通常治療群																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
■■■■■	■ ■	■ ■																										
主な結果	[有効性] ○主要評価項目 ➤ 手の潰瘍数の減少数（8 週時点）、平均値±標準偏差[最小値，最大値] <table><tr><td>本品群</td><td>4.47±■■■ 個■■■■■</td></tr><tr><td>通常治療群</td><td>0.83±■■■ 個■■■■■</td></tr><tr><td>p 値※</td><td>p <0.0001</td></tr></table> ※群間で減少数が等しいという帰無仮説の t 検定、有意水準両側 5% ○副次評価項目 ➤ 観察並びに治療開始後 4、8 週時に 20%、50%、70%潰瘍数が減少した被験者の割合 ・有意差が認められた。詳細は表 3 参照。 ➤ 観察並びに治療開始後 4、8 週時における主観的疼痛評価（VAS）の改善率⁵、機能障害程度評価（HAQ）⁶、自己評価 QOL（EQ-5D）⁷	本品群	4.47±■■■ 個■■■■■	通常治療群	0.83±■■■ 個■■■■■	p 値※	p <0.0001																					
本品群	4.47±■■■ 個■■■■■																											
通常治療群	0.83±■■■ 個■■■■■																											
p 値※	p <0.0001																											

⁵ Visual Analogue Scale。痛みの重症度を被験者にて評価するスコア。0 で痛みがなく、100 が最高の痛み。

⁶ Health Assessment Questionnaire。日常生活動作に対する機能障害の程度を被験者アンケートにて評価するスコア。0 が最も良好で、3 が最も状態が悪い。

⁷ EuroQol 5 Dimension。被験者へのアンケートの結果に基づき、健康関連の QOL を評価するスコア。1 が最も良好で、-0.594 が最も状態が悪い。

	・いずれの時期でも有意差なし（主要評価項目と同様の解析手法）
主な結果	[安全性] ➤ 有害事象の発現率 ・本品群：18/30 例（60.0%） ・通常治療群：16/30 例（53.3%） ➤ 重篤な有害事象 ・本品群：3/30 例で 3 件発現[心不全、皮膚潰瘍の悪化⁸、貧血] →いずれも本品との因果関係は否定された ・通常治療群：1/30 例で 1 件発現[発熱] ➤ 治験機器との因果関係を否定できない有害事象 ・6 件（5/30 例）発現[皮膚潰瘍感染、手指の発赤腫、手指の脹れ、爪周囲炎、WPW 症候群、下肢浮腫] ・中等度の 5 件の事象は、薬物療法により回復 ・軽度の WPW 症候群に対する処置はなし

表 3 潰瘍数がベースラインから 20、50、70%以上減少した被験者の割合、被験者数[例]
（全体の症例数に対する割合[%]）

週	潰瘍数が減少した割合	本品群	通常治療群	p 値（カイ二乗検定）
4	20%	26 (86.7%)	10 (33.3%)	<0.0001
	50%	21 (70.0%)	10 (33.3%)	0.0045
	70%	15 (50.0%)	4 (13.3%)	0.0023
8	20%	28 (93.3%)	15 (50.0%)	0.0002
	50%	26 (86.7%)	13 (43.3%)	0.0004
	70%	21 (70.0%)	8 (26.7%)	0.0008

各観察期間における手の潰瘍数（絶対量）を示したグラフは図 2 及び 3 のとおり。本品群

⁸ 当該症例（Case ID：■）では毎年、原疾患の悪化により寒冷刺激防止のため冬季は入院を行っていたが、治験治療開始（2013/12/9）により潰瘍の縮小等、改善が認められ、治験中（年末）に退院した。治験終了は 2014/2/3 であったが、その後、潰瘍が悪化、局所処置並びに寒冷刺激防止のため 2014/2/19 に入院に至った。毎年寒冷刺激防止のための入院を数カ月行っており、今回の入院も原疾患の悪化によるものと考え、治験機器との因果関係は否定できると判断された。

での衝撃波による治療は0から7週までの合計8回で、8週及び12週は観察のみである。

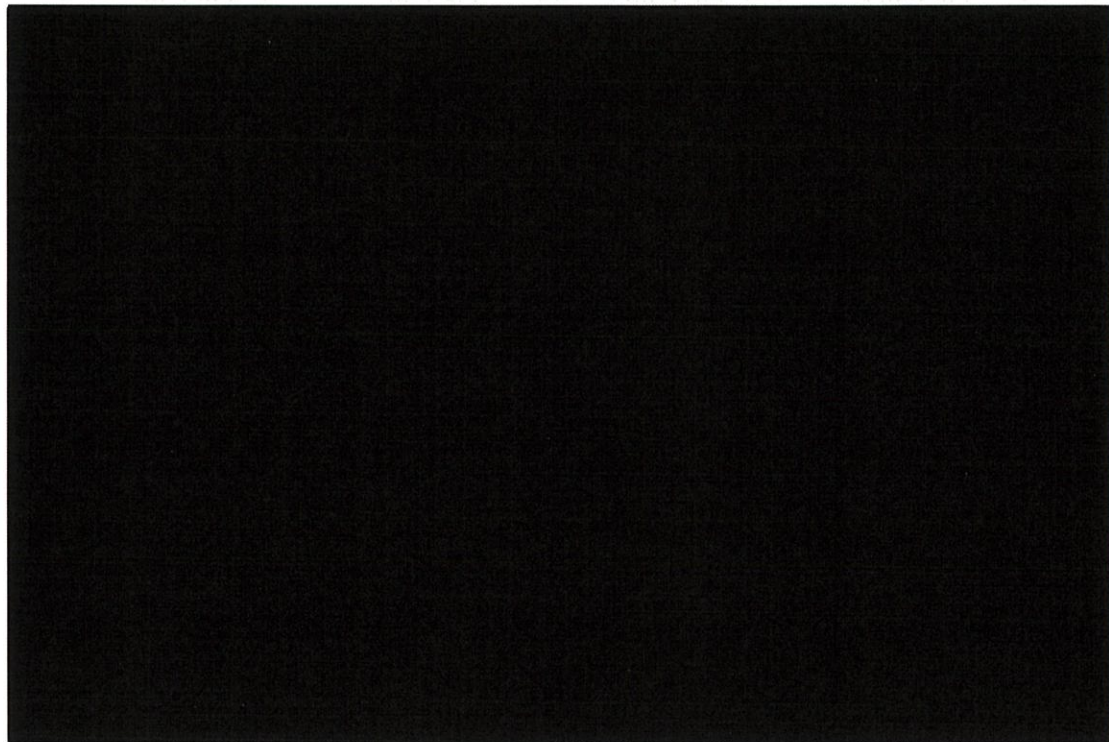


図2 本品群の手の潰瘍数（絶対量）（横軸：観察期間[週]、縦軸：潰瘍数[個]）

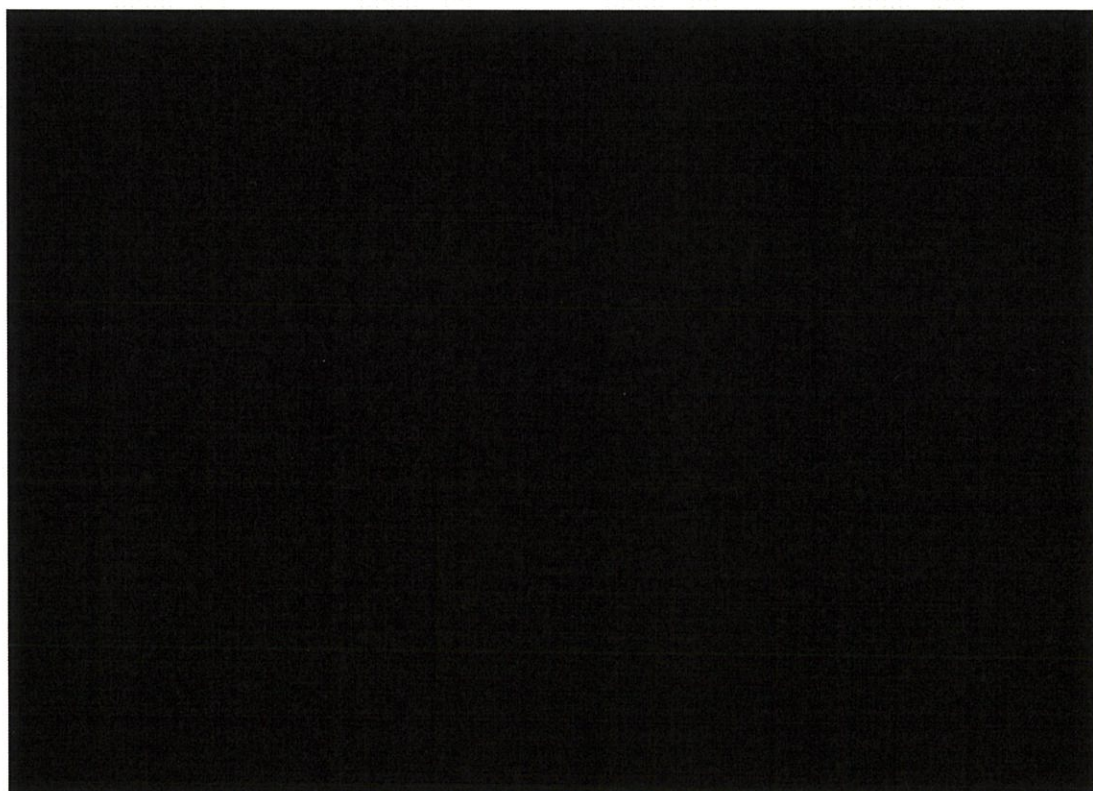


図3 通常治療群の手の潰瘍数（絶対量）（横軸：観察期間[週]、縦軸：潰瘍数[個]）

また、仮説検証ではなく、探索的に取得したデータとして、足の潰瘍数を示したグラフを図4及び5に示す。手と同様、本品群での衝撃波による治療は0から7週までの合計8回で、8週及び12週は観察のみである。

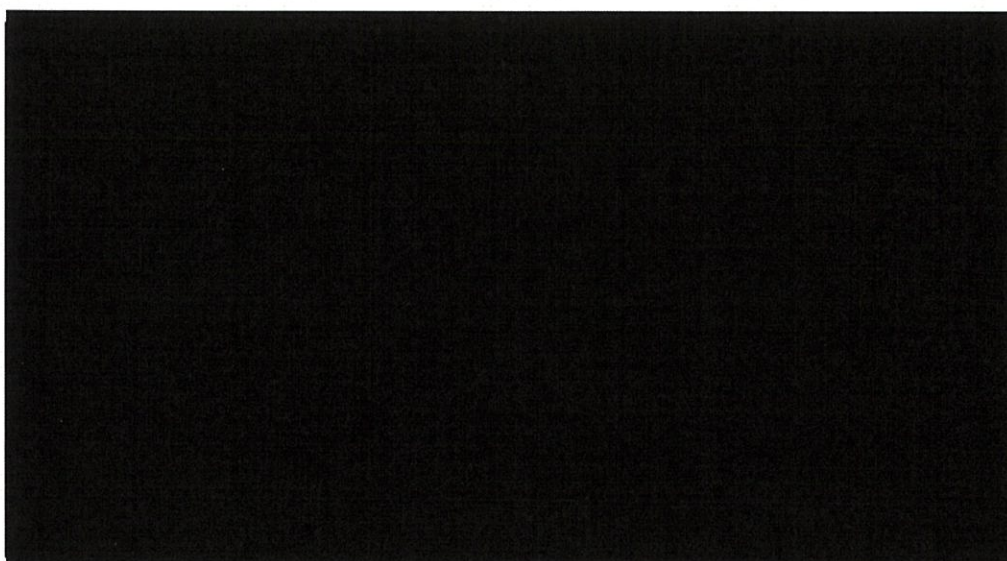


図4 本品群の足の潰瘍数（絶対量）（横軸：観察期間[週]、縦軸：潰瘍数[個]）

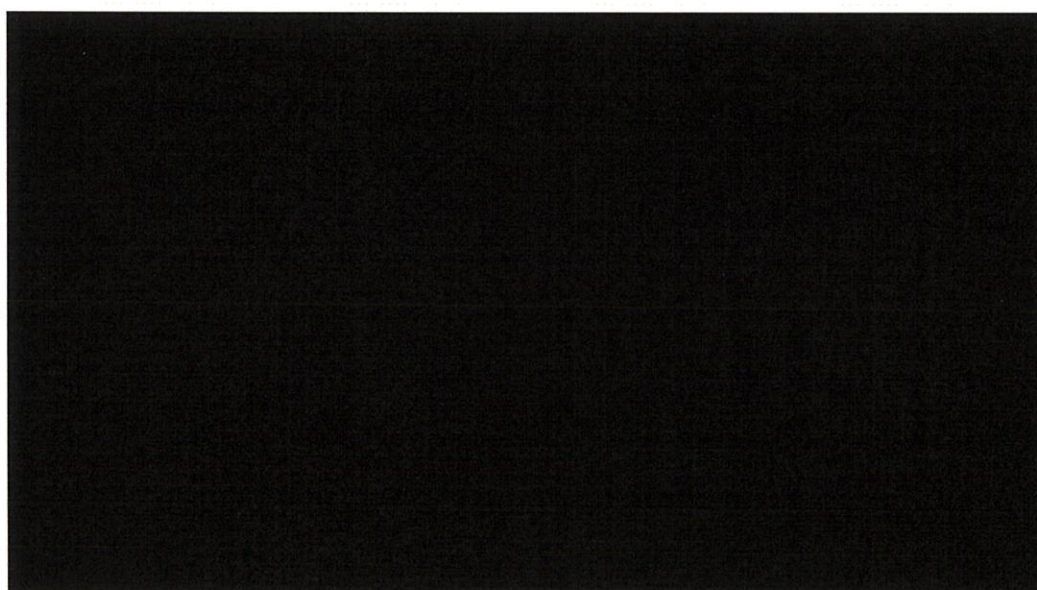


図5 通常治療群の足の潰瘍数（絶対量）（横軸：観察期間[週]、縦軸：潰瘍数[個]）

＜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) 本品の有効性及び安全性

本品の有効性について、本試験の主要評価項目としては、「観察並びに治療開始後 8 週時点における総潰瘍数の減少数」が設定され、試験の結果、以下のとおり、通常治療群に対し本品群で有意に減少していることが示されたが、試験に登録された患者のベースラインにおける総潰瘍数には下記のとおり偏りが認められた。

手の潰瘍数の減少数 (8 週時点)、平均値±標準偏差[最小値、最大値]

本品群	4.47 ± 0.10 個
通常治療群	0.83 ± 0.10 個
p 値※	p < 0.0001

※群間で減少数が等しいという帰無仮説のt検定、有意水準両側5%

ベースライン及び8週時点での潰瘍数、平均値±標準偏差、[最小値、最大値]

	本品群	通常治療群
ベースラインの総潰瘍数	5.57 ± 1.00 個	3 ± 1.00 個
8 週時点での手の潰瘍数	1.10 ± 0.50 個	2.17 ± 0.50 個

総合機構は、本治験が非ランダム化比較試験として実施されていること、本品群と通常治療群で治験実施施設が異なることから、患者選択バイアスや施設間での潰瘍に対する処置内容の偏りの有無、及びこれらを踏まえた本品の有効性評価の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

であったため、本品群の施設選択及び非ランダム化比較試験のデザインに至った。

た、難治性潰瘍の選択基準については厳密に定義していることから、一定の基準に基づく難

治性潰瘍を有する症例が登録されていたと考える。本治験の計画時には、ベースラインにおける各群の総潰瘍数の差が主要評価項目に影響を与える可能性を考慮しつつ、その懸念点を補う目的で副次評価項目として「潰瘍数が 20%、50%、70%以上減少した被験者の割合」を設定しており、これらの副次評価項目のいずれにおいても有意差が認められていることから、本品群の有効性は示されていると考える。

次に、総合機構は、全身性強皮症患者の潰瘍は季節の寒暖の影響により増悪又は改善することから、各群の症例の評価時期及び治験実施施設の地域差を踏まえた有効性の結果に対する季節の寒暖の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者から提示された各群の症例が登録された時期の分布は以下の図 6 のとおり。

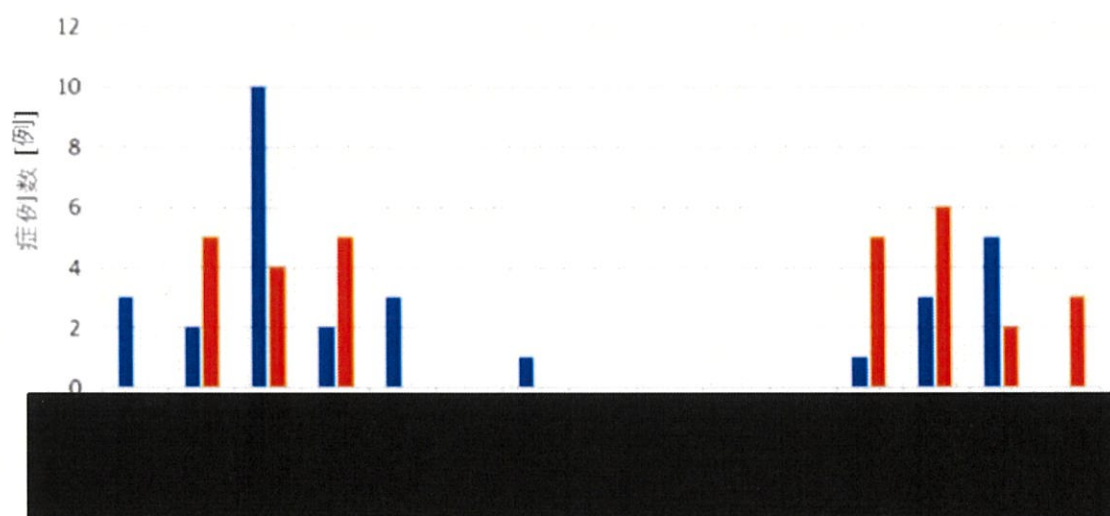


図 6 各群の症例が登録された時期の分布（青：本品群、赤：通常治療群）

また、本治験において、本品群は宮城県にて 23 例、東京都にて 7 例の症例が登録された一方で、通常治療群では東北地方（宮城県、岩手県、青森県）の施設にて 24 例、群馬県にて 3 例、東京都にて 3 例が登録されたことが示された。これらの情報に基づき、申請者は、登録及び評価時期（季節）や評価地域（治験施設）の観点において、本品群と通常治療群に大きな偏りがないことを説明した。さらに、個別の症例の成績に基づき、本品群の東北大学病院（宮城県仙台市）にて治療された 23 例のうち、治療開始後 4 週及び 8 週時点までに潰瘍が消失した症例は各々 7 例及び 11 例であり、それらの中には、12 月又は 1 月に治療を開始した症例が合計 6 例含まれることから、東北地方の冬季に治療を行ったにもかかわらず潰瘍が消失しており、潰瘍の改善は気温の変化ではなく、本品による治療効果によるものであることが示唆されると説明された。

さらに、総合機構は、本治験が手の潰瘍に対する有効性を検証することを主目的として計画されており、足の潰瘍に対するデータは探索的な位置づけで収集された点を踏まえ、足を適応に含めることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、足の潰瘍に対する本品の有効性を裏付ける臨床成績は十分ではないものの、手における有効性及び本品の作用機序を踏まえると、足の難治性潰瘍の一部の症例に対しては有効性を期待できると考えられることを説明した。また、本治験において本品群に登録された ■ 例において足の潰瘍数が減少している症例も認められていること、本治験の前に実施されたフィージビリティ試験に登録された 9 例の患者が本品と仕様が同等の前世代品を用いて潰瘍に対する治療が実施され、そのうち ■ 例の患者において足に合計 ■ 個の潰瘍を有していたものの、治療後にすべての潰瘍が消失した結果が得られていることに基づき、足の潰瘍に対する有効性も示唆されることが説明された。全身性強皮症患者においては下肢の近位の大血管に障害を有する患者も存在し、当該症例に本品で治療を行ったとしても大血管より遠位の潰瘍に対しては効果が期待できないことが懸念される。これに対する安全対策として申請者は、下肢の近位の大血管に障害を有する患者に対して、足の末梢に本品による治療を行っても治療効果は期待できないことから、添付文書において以下の趣旨の注意喚起を行うことを説明した。

- ・臨床試験において、足の潰瘍に対する有効性及び安全性は評価されていないこと。
- ・足の潰瘍への使用の際には、動脈性潰瘍や静脈うっ滞性潰瘍の原因となる疾患を合併している患者には、本品による末梢に対する治療よりも下肢の近位における当該疾患の治療を優先すること

さらに、全身性強皮症患者の足に潰瘍が発現する症例が極めて限定的であり、市販前評価として足の潰瘍に対する有効性を十分な症例数にて評価することの実現可能性が乏しいことを踏まえ、製造販売後使用成績調査において足の成績も収集することも説明された。

本治験の結果に基づく本品の有効性及び安全性に係る総合機構の判断は、以下のとおりである。

本治験を非ランダム化比較試験としてデザインしたことは、患者背景の偏りを排除できず必ずしも適切ではなかったと考えるものの、希少疾病に対する医師主導治験の実施可能性を考慮すると、やむを得なかったと考える。また、季節の寒暖や試験実施施設の地域差が有効性の結果に及ぼした影響は小さいと考える。

本治験では、前述のとおり試験に登録された患者のベースラインにおける総潰瘍数に群間の偏りが認められ、主要評価項目である総潰瘍数の減少においてはその影響を排除できないことから、この結果のみからは本治療が有効であるとは判断できない。しかしながら、副次評価項目である「潰瘍数が 20、50、70%以上減少した被験者の割合」については、表 3 のとおり、通常治療群に対し本品群で有意に高い結果が示されていることを踏まえると、本品の手の潰瘍に対する有効性は示されていると判断した。なお、同じく副次評価項目に設定さ

れた「観察並びに治療開始後 4、8 週時における主観的疼痛評価（VAS）の改善率、機能障害程度評価（HAQ）、自己評価 QOL（EQ-5D）」については、通常治療群に対する本品群での有意差は認められていないが、VAS については個人差が大きいこと、HAQ 及び EQ-5D については本品による治療部位以外の全身性強皮症の症状も結果に影響することが申請者より説明された。本品が全身疾患である全身性強皮症を治療するものではなく、あくまで潰瘍に対する対処療法の位置づけで使用されることも考慮すると、受け入れ可能と判断した。

足の潰瘍に対する有効性については、本品の臨床成績を裏付けるデータは十分ではなく、手の成績を単純に足に外挿することはできないと考えるものの、申請者の説明に加えて、全身性強皮症による足の難治性潰瘍に対する治療選択肢は極めて限られ臨床現場でのニーズが存在すること、本品の安全性に大きな問題がないことを勘案し、製造販売後に引き続き情報を収集することを前提として、本品の適応部位を手に限定する必要はないと判断した。

本品の安全性について、本治験の結果、治験機器との因果関係を否定できない有害事象は 6 件（5/30 例）発現し、その内容は、皮膚潰瘍感染、手指の発赤腫、手指の腫れ、爪周囲炎、WPW 症候群及び下肢浮腫であった。追加処置がされなかった軽度の WPW 症候群を除き、いずれも薬物療法により回復しており、重篤な有害事象の発現は認められなかったことから、本品の安全性に関しては大きな懸念はないと判断した。

なお、本治験の対象としては、全身性強皮症患者が登録されているため、使用目的として強皮症と表現することは不十分であり、全身性強皮症と表現することが適切と考え、追記を指示した結果、申請者はこれを了承した。

（2）製造販売後の安全対策

1) 適正使用のための注意喚起について

総合機構は、本品による治療が、全身性強皮症患者であり、かつ難治性潰瘍がある患者を対象とするため、それらの適切な診断、治療ができる医師との連携が可能な施設において行う必要があると判断した。また、本品の使用目的として「難治性」と表現するにあたり、その判断基準を本治験の選択基準等に基づき、使用者に情報提供する必要があると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、添付文書において、全身性強皮症及び難治性潰瘍に対する適切な診断、治療ができる医師との連携が可能な施設で治療を行う旨の注意喚起を記載した。また、本治験における選択/除外基準を添付文書に明記するとともに、本治験においては、薬剤による治療によっても十分な効果が得られない難治性潰瘍に対して評価が行われているため、第一選択として薬剤による治療を行った上で、本品の使用の可否を判断する趣旨の注意喚起が追加された。一方で、本治験ではあくまで薬剤による治療経験のある患者のみが登録されているものの、妊娠や過敏症、基礎疾患等の理由から薬剤による潰瘍治療ができない患者に対して、本品で治療を行うことの意義もあると申請者から説明され、以下の趣旨の注意喚起も追加された。

- ・薬剤による潰瘍治療ができず、自然治癒も期待できない難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者に対して、本品で治療を行うことは可能であること。ただし、当該背景の患者への有効性、安全性については、臨床試験にて評価されていないこと。

総合機構は、本品の適応に関する安全対策として、適切な注意喚起が追加されたことを踏まえ、申請者の対応は受け入れ可能と判断した。

使用方法に関する安全対策に関連して、前述した図 2 及び図 4 に示すように、治療開始後 8 週時点から 12 週時点になると潰瘍数が増加している症例も存在する。本治験の治療は毎週 1 回 7 週まで合計 8 回という方法で実施されているため、治療終了後少なくとも 1 週間は効果が確認されているものの、治療終了後 5 週間経過すると効果が減弱する可能性が示されている。そのため、治療を中止してしまうと潰瘍が増加する可能性があり患者の不利となることから、本品での繰り返しの治療回数の制限の可否等、適切な使用方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、本治療が原疾患を治療するものではないこと、治療を中止した後で潰瘍数が増加している症例も存在すること、新規の治療方法であり、治療の頻度や回数については本治験での使用方法しか現時点で推奨できないことを踏まえ、以下の趣旨の注意喚起を追加した。

- ・本品は全身性強皮症を治療するものではなく、難治性潰瘍の治療に使用するものであり、治療後の効果の継続期間は一時的なものであるため、原疾患の治療も平行して行うこと。
- ・本品の治療としては、週 1 回、合計 8 回を 1 クールとして実施し、その後の経過観察を踏まえて、再治療の可否を判断すること。

総合機構は、本治験の安全性の結果に大きな問題がなかったことも考慮し、本品での繰り返しの治療回数に上限を設けないことは適切であり、申請者の対応は受け入れ可能と判断した。

以上の適応及び使用方法に関する安全対策の検討を踏まえ、適正使用のための注意喚起については、問題はないと判断した。

2) 承認条件、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定の可否について

本品の基本的な操作方法は、体表面から衝撃波を照射するのみで、既承認品の足底腱膜炎に対する使用方法と大きく異なるものではなく、市販後の医師に対する訓練を要求するほどの手技の新規性はないと総合機構は判断した。また、一般的に全身性強皮症及び難治性潰瘍に関する適切な診断、治療が可能な医師や施設で使用されるのであれば、本品の治療のために、実施医や実施施設要件、適正使用指針を新たに策定する必要はないと考える。

以上を踏まえると、前項「1) 適正使用のための注意喚起について」に記載のとおり、全身性強皮症及び難治性潰瘍に対する適切な診断、治療が可能な医師との連携が可能な施設でを使用することを注意喚起することで十分と判断し、実施医や実施施設要件、適正使用指針の策定に関する承認条件の付与は不要と判断した。

3) 製造販売後使用成績調査の要否について

本項目に対する総合機構の判断は、以降のト項に記載した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、治験症例数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例数が集積されるまでの間は全症例を対象に調査を行う必要があるとして、使用成績調査を実施予定と説明した。

<総合機構における審査の概要>

(1) 製造販売後使用成績調査の要否について

前述したとおり、本治験の結果に基づく安全性上の大きな懸念事項はなく、本邦において既に既承認品が足底腱膜炎に対して問題なく使用されている実態もある。一方で、全身性強皮症と足底腱膜炎では原疾患の治療を目的として投与される治療薬等の患者背景は異なる。本品の対象患者である全身性強皮症は希少疾病であり、本治験で本品により有効性及び安全性が検討された症例数は30例と限定的であること、本治験の実施後に全身性強皮症に対して複数の新医薬品が承認されておりそれらとの併用に関する安全性は評価されていないこと、足の潰瘍に対する治療成績は極めて限定的であることから、使用成績調査により、本品の対象患者の背景、薬剤併用時の安全性や有効性等について情報収集し、必要に応じてリスク低減化措置を講じることが必要であると判断した。

(2) 調査症例数の妥当性について

総合機構は、使用成績調査の目標症例数の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本治験においては2シーズンで合計60例が登録された点を踏まえ、症例登録期間を4シーズン（48カ月）とすると120例の症例は登録可能と判断し、使用成績調査の目標症例数として合計120例を目標とした。安全性評価の観点からは、本治験においては、治験機器との因果関係が否定できない有害事象が30例中5例（6件）発現したため、その4倍の症例数である120例においては同等以上の件数の有害事象を検出可能であり、安全性を評価するために必要な件数に達していると考えた。また使用成績調査においては、本治験の本品群

30 例に合わせ、足の潰瘍も有する患者を少なくとも 30 例以上登録することとしており、本治験の手の潰瘍との直接の比較は困難であるものの、使用成績調査の同一症例における手と足の比較、及び本治験との一定の比較、考察は可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本使用成績調査の目標症例数の設定を受け入れ可能と判断した。

(3) 調査項目の妥当性について

総合機構は、新規発生潰瘍数は本治験の主要評価項目には設定していないことから、重点調査項目はあくまで総潰瘍数の減少数とすることが適切と判断した。また、評価項目のうち、本治験においても有効性の判断の参考となった「治療開始後 8 週時点での潰瘍数が 20%、50%、70%減少した被験者の割合」について評価すべきと判断し、申請者に指示した。その結果、調査項目を修正、追加する旨が回答されたため、問題は無いと判断した。

以上を踏まえて、総合機構は、申請者の使用成績調査実施計画（表 4）は受け入れ可能と判断した。

表 4 使用成績調査実施計画の概要

目的	難治性潰瘍を伴う全身性強皮症患者を対象に、本品による治療の有効性及び安全性を市販後の使用実態下において確認する。
対象症例	難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者
調査症例数 (予定)	120 例（全例調査） なお、足の潰瘍における本品の治療効果を確認するために、ピボタル治験の本品群 30 例に合わせ、足の潰瘍を有する患者を少なくとも 30 例以上登録する。
調査実施期間 (予定)	5 年間（準備期間：6 カ月、症例登録期間：48 カ月、観察（追跡）期間：3 カ月、解析期間：3 カ月） [根拠：強皮症に伴う潰瘍は冬に増悪する特徴があるため、症例登録は 12～2 月頃に集中すると予想。症例登録期間を 4 シーズンとして 48 カ月の登録期間を設定。]
重点調査項目	治療開始前から治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数について、ピボタル治験と同等の成績が得られることを確認するとともに、治療開始後 12 週時における総潰瘍数の減少数を調査する。
主な調査項目	・足の潰瘍における治療開始後 8 週時及び 12 週時における総潰瘍数の減少数及び新規発生潰瘍数 ・治療開始後 8 週時点での潰瘍数が 20%、50%、70%減少した被験者の割合

	・治療中並びに追跡期間における薬剤の併用状況 ・治療期間及び追跡期間における本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象 ・治療期間及び追跡期間に発現した本品の不具合並びに本品との因果関係が否定できない有害事象
--	---

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

総合機構は、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及び実地による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

本品は、従来の電磁誘導式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低出力に調整できるように設計した整形外科用の体外衝撃波疼痛治療装置である。本申請は、本品の使用目的に、全身性強皮症患者に対する難治性潰瘍の治療を追加するための一変申請である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品を承認する臨床的意義、(2) 本品の有効性及び安全性、(3) 使用目的、(4) 製造販売後の安全対策、(5) 使用成績調査であり、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) 本品を承認する臨床的意義

本邦においては、全身性強皮症に係る効能・効果を有する医薬品として、「トラクリア錠 62.5mg」（一般名：ボセンタン水和物）や「リツキサ点滴静注 100mg/500mg」（一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え））等が承認されているが、皮膚潰瘍の改善に対する効能・効果を有している医薬品は、「アルプロスタジル注 5 μ g/10 μ g」（一般名：アルプロスタジル）のみである。また、本治験においては選択/除外基準に基づき、治験実施時において全身性強皮症の潰瘍改善に対して唯一適応を有する医薬品であるアルプロスタジル注射液を 4 週間以上使用しても効果が得られなかった症例又は同注射剤の使用が適当ではない症例が登録されていることから、薬剤によっても十分な治療効果を得ることができない難治性潰瘍を有する症例に対して評価が実施されている。

本品は、原疾患である全身性強皮症を治療するものではないものの、既存の治療選択肢が限定的であることから、全身性強皮症患者の難治性潰瘍に対する対処療法の選択肢の一つとして、本品を医療現場に導入する意義はあると考える。

(2) 本品の有効性及び安全性

本品の臨床試験成績に関する資料として、手に難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者を

対象とした医師主導治験が本邦で実施され、通常治療群を対照とする非ランダム化比較試験の臨床成績が提出された。本治験では、主要評価項目である治療開始後8週時点における総潰瘍数の減少数について、通常治療群に対する本品群での有意な減少が示された。総潰瘍数の減少数については、両群のベースラインにおける総潰瘍数の偏りの影響が考えられたものの、副次評価項目である総潰瘍数が減少した被験者の割合においても、通常治療群に対し本品群で有意に高い結果が示されたことから、手の難治性潰瘍に対する本品の一定の有効性は示されていると考えられた。また、本治験が非ランダム化比較試験として実施されたことを踏まえ、患者背景の偏りについても検討したが、申請者の説明も踏まえ、本治験に基づく評価は許容可能と判断した。本治験においては、重篤な有害事象の発現は認められず、治験機器との因果関係を否定できない有害事象についても軽度又は中等度であり、中等度の有害事象のいずれも薬物療法により回復していることから、本品の安全性に関しては大きな問題はないと判断した。

また、足の潰瘍に対する本品の有効性を裏付ける臨床成績は極めて限定的ではあるものの、i) 全身性強皮症による足の難治性潰瘍に対する治療選択肢は極めて限られ臨床現場でのニーズが存在すること、ii) 手の潰瘍に対する有効性を単純に外挿することはできないが、手における有効性及び本品の作用機序を踏まえると足の難治性潰瘍の一部の症例に対しては有効性を期待できると考えられること、iii) 本治験及びフィージビリティ試験において、一部の結果ではあるものの、本品の治療により足の潰瘍数が減少している症例も認められていること、iv) 本品の安全性に大きな問題がないことを勘案し、製造販売後に引き続き情報を収集することを前提として、本品の適応部位を手に限定する必要はないと判断した。

以上より、本品は、全身性強皮症における四肢の難治性潰瘍に対し、リスク・ベネフィットバランスを保つことができる治療方法であると判断した。

(3) 使用目的

本品は、限局性強皮症患者を含まない全身性強皮症患者の難治性潰瘍の治療を行う目的で開発され、本治験も全身性強皮症患者のみを対象に実施された。そのため、申請時の使用目的又は効果の原疾患名に「全身性」を追記し、総合評価の項に示す使用目的に修正することが適切と判断した。

(4) 製造販売後の安全対策

本品の基本的な操作方法は、体表面から衝撃波を照射するのみで、既承認品の足底腱膜炎に対する使用方法と大きく異なるものではなく、市販後の医師に対する訓練を要求するほどの手技の新規性はないと判断した。また、全身性強皮症及び難治性潰瘍に関する適切な診断、治療が可能な医師や施設で使用されるのであれば、本品の治療のために、実施医や実施施設要件、適正使用指針を新たに策定する必要はないと考え、添付文書において全身性強皮症及び難治性潰瘍に対する適切な診断、治療ができる医師との連携が可能な施設で使用する

ることが注意喚起されたことも考慮し、承認条件の付与は不要と判断した。なお、本治験ではあくまで薬剤による治療経験のある患者のみが登録されているものの、薬剤による潰瘍治療ができない患者に対して、本品で治療を行うことの意義もあると判断し、本品の薬剤治療歴の有無に基づく安全性には問題がないと考えることから、添付文書においてそのような患者への使用に関する注意喚起を行うことで、適応を制限しないことに問題は無いと判断した。

(5) 使用成績調査

本品の対象患者である全身性強皮症は希少疾病であり、本治験で本品の有効性及び安全性が検討された症例数は30例と限定的であること、足の潰瘍に対する治療成績は極めて限定的であることから、本品の対象患者の背景、薬剤併用時の安全性や有効性等について情報収集し、必要に応じてリスク低減化措置を講じることが妥当であり、使用成績調査が必要であると判断した。そのため、治験成績との比較を行う上でも、観察（追跡）期間は3カ月とし、準備期間、登録期間、解析期間を含めて、5年間とすることが妥当であると判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下に示すように整備し、承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、保存療法を6ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。

本品は、全身性強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。

（下線部今回追加）

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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は5年とすることが妥当と判断した。

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

以上

審査報告書（2）

令和 4 年 11 月 2 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、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリス S D 1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和 3 年 10 月 27 日
[特 記 事 項] : なし
[審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年11月2日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリスSD1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコープ・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和3年10月27日

審査結果

「デュオリスSD1 ウルトラ」(以下「本品」という。)の承認の可否について、審査報告書(令和4年8月15日付審査報告書 デュオリスSD1 ウルトラ)に示す医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)の判断を踏まえ、令和4年9月5日開催の医療機器・体外診断薬部会の審議に諮った結果、手に難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者を対象に本邦で実施された医師主導治験である「通常治療群を対照とする非ランダム化比較試験」(以下「本治験」という。)における衝撃波治療の再現性及び有効性評価の適切性について指摘を受けた。このため、本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的、本治験における治験機器の使用法、並びに潰瘍に対する有効性評価の適切性に関する情報等を追加した上で、改めて本品の有効性を追加考察する必要があるとされ、継続審議との結論に至った。

まずはじめに、医師主導治験成績の実際の臨床使用下における再現性に関連して、本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的等について説明する。潰瘍治療に使用するC-ACTORハンドピースは、衝撃波の焦点が皮膚表面と一致する使用法を意図して開発されているが、ハンドピースだけでは、使用者が焦点距離を視覚的に把握することができないため、構成品に含まれるスタンドオフⅡをハンドピースに取り付けることで、スタンドオフⅡの先端付近に衝撃波の焦点が存在することが客観的に分かるよう工夫されている。スタンドオフⅡは弾力性のあるポリエーテルウレタン製であり、先端部分を皮膚に接触させる(押し付けない)ことを意図して使用されるが、その使用法は既承認の足底腱膜炎患者に対する適用においても同様である。なお、本品については、焦点位置と焦点から■mm離れた位置での衝撃波による圧力差が約■%であり大きく減衰しないことが非臨床試験により評価されており、本治療方法は、衝撃波の焦点を皮膚表面と完全に一致させる程の厳密性が求められるものではない。

本治験では、スタンドオフⅡのタイプのみがハンドピースと併用され、医師が設定可能な

衝撃波の仕様は、「エネルギーレベル（エネルギー束密度に対応）」、「衝撃波照射数」及び「衝撃波頻度」のみであり、医師が任意にハンドピースの焦点距離（ハンドピース先端から衝撃波の焦点までの距離）を変更することはできず、スタンドオフⅡの皮膚への当て方を含めた治験機器による治療の手技は統一されており、手技の相違が有効性に与える影響は最小化されていた。以上を踏まえ、本治験における衝撃波治療の再現性は担保されていると判断した。

次に、医師主導治験の有効性評価の適切性について説明する。本治験の主要評価項目は治験責任医師又は分担医師の目視による潰瘍数の減少とされている。その設定理由としては、①全身性強皮症の症状として一般的な指先の虚血性潰瘍の治療に対する確立した画像評価方法がないこと、②指を開くような動作が難しい症例も存在し、比較的小さい潰瘍が手指に複数発現するといった全身性強皮症患者特有の特徴を踏まえると、統一した条件下で写真を撮影することが難しいこと、③全身性強皮症患者の新規潰瘍発生の抑制を効能・効果として国内外で承認されている医薬品「トラクリア錠 62.5mg」（承認番号：21700AMY00170000）の臨床試験において、担当医師の目視による潰瘍数の評価が主要評価項目として設定されていることが挙げられる。これらの背景を踏まえて本試験を計画した経緯については、一定の理解は可能と考える。さらに、本治験において、少なくとも両群間での評価バイアスを最小限に抑える対策が行われていたことも考慮すると、本治験成績に基づき、本品の有効性を評価することは可能であると判断する。

以上、総合機構における審査の結果、既存の治療選択肢が限定的であることから、本品を全身性強皮症患者の難治性潰瘍に対する対症療法の選択肢の一つとして医療現場に導入する意義はあると考え、以下の使用目的で本品の製造販売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、保存療法を 6 ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。

本品は、全身性強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。

（下線部今回追加）

以上

審査報告

令和4年11月2日

審議品目

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体外衝撃波疼痛治療装置
[販 売 名] : デュオリスSD1 ウルトラ
[申 請 者] : カールストルツ・エンドスコープ・ジャパン株式会社
[申請年月日] : 令和3年10月27日
[申請時の使用目的] : 本品は、保存療法を6ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。
本品は、強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。

(下線部今回追加)

[目次]

1. 審議内容	5
(1) 医師主導治験成績の実際の臨床使用下における再現性	5
1) 本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的	5
2) 本治験における治験機器の使用方法	7
(2) 医師主導治験の潰瘍に対する有効性評価の適切性	8
2. 総合評価	9
(1) 医師主導治験の衝撃波治療の再現性及び有効性評価の適切性	10

1. 審査内容

「デュオリスSD1 ウルトラ」（以下「本品」という。）の承認の可否について、審査報告書（令和4年8月15日付審査報告書 デュオリスSD1 ウルトラ。以下「審査報告書（1）」という。）に示す医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の判断を踏まえ、令和4年9月5日開催の医療機器・体外診断薬部会の審議に諮った結果、手に難治性潰瘍を有する全身性強皮症患者を対象に本邦で実施された医師主導治験である「通常治療群を対照とする非ランダム化比較試験」（以下「本治験」という。）における衝撃波治療の再現性及び有効性評価の適切性について指摘を受けた。このため、本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的、本治験における治験機器の使用法、並びに潰瘍に対する有効性評価の適切性に関する情報等を追加した上で、改めて本品の有効性を追加考察する必要があるとされ、継続審議との結論に至った。

継続審議にあたり、総合機構の審査の概略は以下のとおりである。

(1) 医師主導治験成績の実際の臨床使用下における再現性

1) 本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的

本品の使用に当たり医師が設定（変更）可能な衝撃波の仕様は、「エネルギーレベル（エネルギー束密度に対応）」、「衝撃波照射数」及び「衝撃波頻度」のみである。本品に含まれる2種類のハンドピースは以下のとおり対象となる適応が異なるため、各々焦点距離や焦点サイズは異なるが、医師が任意に焦点距離を変更することはできない。

- ・SEPIA ハンドピース（既存構成）：足底腱膜炎患者に対する除痛に使用
- ・C-ACTOR ハンドピース（追加構成）：全身性強皮症における難治性潰瘍治療に使用

本品のハンドピース内部のパラボラ型反射体にて収束された衝撃波の性能として、潰瘍治療に使用する C-ACTOR ハンドピース及び治験機器の場合、焦点距離（ハンドピース先端から衝撃波の焦点までの距離）が 28.5mm であることが非臨床試験結果より示されている。一方で、C-ACTOR ハンドピースは、衝撃波の焦点が皮膚表面と一致する使用法を意図して開発されているが、ハンドピースだけでは、使用者が焦点距離を視覚的に把握することができないため、構成に含まれるスタンドオフⅡをハンドピースに取り付けることで、スタンドオフⅡの先端付近に衝撃波の焦点が存在することが客観的に分かるよう工夫されている（次のページの図1参照）。

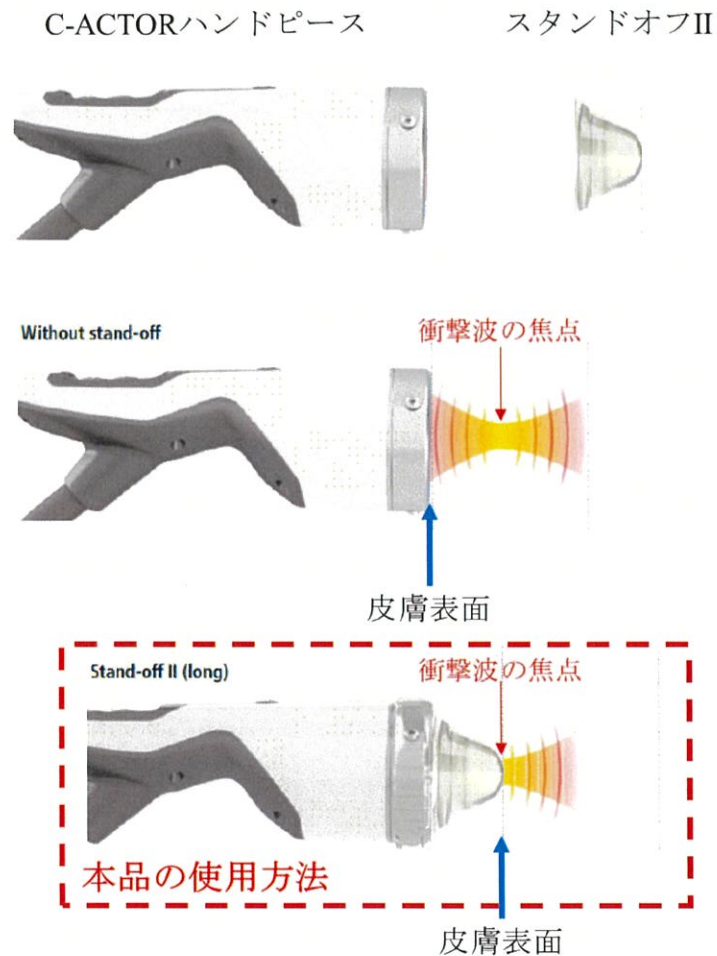


図1 C-ACTOR ハンドピースの焦点とスタンドオフⅡとの関係を示したイメージ図
(上図：各構成品の名称、中図：スタンドオフを併用せずにハンドピース先端を皮膚表面に合わせた場合、下図：スタンドオフⅡ先端を皮膚表面に合わせた場合)

上記図1の最も黄色い部分が衝撃波の焦点を示している。スタンドオフⅡの有無によりC-ACTOR ハンドピースの焦点距離は変わらないが、スタンドオフを併用せずにハンドピース先端を直接皮膚表面に接触させた場合（図1の中図）には、スタンドオフⅡを併用しその先端を皮膚に接触させた場合（図1の破線で囲った下図）と比較して、皮膚表面に衝撃波の焦点を合わせることができない。申請者は、潰瘍治療の場合、焦点を皮膚表面付近に一致させることを意図しているため、C-ACTOR ハンドピースに対してはスタンドオフⅡの併用を必須としている。

スタンドオフⅡの原材料には、弾力性のあるポリエーテルウレタンが使用されているため、押し当てる力を必要とせずとも、容易に皮膚に密着させることが可能となる。一方で、ハンドピースを過度な力で皮膚に押し当ててしまった場合には、スタンドオフⅡが変形し、皮膚表面と衝撃波の焦点が大きく離れてしまうおそれがある。しかしながら、スタンドオ

フⅡは適切な焦点距離を使用者に示すための構成品であり、申請者としては、治療時にスタンドオフⅡの先端部分を皮膚に接触させることを意図し、スタンドオフⅡが変形する程の力で押し当てる使用法は意図していない。当該使用法は、既承認の足底腱膜炎患者に対する適用においても同様である。なお、本品については、焦点位置と焦点から ■mm 離れた位置での衝撃波による圧力差が約 ■%であり大きく減衰しないことが非臨床試験により評価されており、本治療方法は衝撃波の焦点を皮膚表面と完全に一致させる程の厳密性が求められるものではない。

2) 本試験における試験機器の使用法

本試験においては、以下の条件にて、週 1 回の頻度にて合計 8 回の衝撃波照射による治療を実施している。審査報告書 (1) の 13 ページに記載したとおり、手指に対する衝撃波の照射部位の目安としては、片手につき 20 カ所の位置をあらかじめ規定しており、もし照射予定位置に潰瘍が存在していた場合には、潰瘍に直接スタンドオフⅡを当てて衝撃波を照射するのではなく、照射位置をずらして潰瘍周囲に衝撃波を照射している。なお、本試験ではスタンドオフⅡのタイプのみをハンドピースと併用しており、患者や医師によって異なることはなかった。

- ・エネルギーレベル：■ ~0.25mJ/mm²、※初回は最小出力から開始する。疼痛の有無を観察しながら、最大出力まで上げて照射する。2 回目以降は、被験者が忍容できる最大出力から開始する。
- ・衝撃波照射数：照射部位 1 カ所につき 100 回
- ・衝撃波頻度：最大 4Hz

なお、市販後の使用法としては、本試験での使用法を踏まえ、以下を規定している。

- ・患部周囲に週 1 回の頻度で照射するものとする。出力は原則 0.25mJ/mm² とし、照射頻度は 4Hz で、1 カ所につき 100 回照射するものとする。患者の状態により照射条件を適宜増減する。

申請者はスタンドオフⅡの使用法として、先端部分を皮膚に接触させることを意図しているため、本試験における本品群の試験実施施設において、試験開始前に試験機器の操作方法と手技についての確認を複数回実施し、その際に試験機器による衝撃波照射の原理を踏まえて、皮膚表面に沿って接触させる程度でスタンドオフⅡを当てることの確認を行っていた。そのため、スタンドオフⅡの皮膚への当て方を含めた治療の手技は統一されており、本試験における手技の相違が有効性に与える影響は最小化されていると考える。

総合機構は、上記 1) 及び 2) を踏まえ、本治験においては一定の使用方法に基づく臨床成績が収集されており、衝撃波治療の再現性が担保されていたと判断する。なお、潰瘍治療には、C-ACTOR ハンドピース及びスタンドオフⅡを使用することが必要であるため、当該治療に対する使用方法として申請書及び添付文書に明記することとした。また、衝撃波の焦点はスタンドオフⅡの先端に発生するため、スタンドオフⅡが変形しないように皮膚に接触させるよう、適切な使用方法を添付文書において情報提供することとした。

(2) 医師主導治験の潰瘍に対する有効性評価の適切性

本治験の主要評価項目である「観察並びに治療開始後 8 週時点における総潰瘍数の減少数」等の有効性評価においては、治験責任医師又は分担医師の目視による潰瘍数が設定されていた。

その設定理由として申請者は、以下の 3 点を説明している。

- 全身性強皮症の症状として一般的な指先の虚血性潰瘍の治癒に対して確立した画像評価方法はなく、過去の文献において、様々な潰瘍の状態（潰瘍の深さ、潰瘍の形状等）については正確な評価が難しいことが各種研究において示され、信頼できる評価項目は観察時点で存在している潰瘍の数しかないことが報告されており¹⁾、診察時に目視により潰瘍が生じていた部位の上皮化を評価することが、本品の有効性に係る評価として適切と考えたこと。
- 強皮症患者においては、手指のむくみやこわばりが生じている症例も多く、指を開くような動作が難しい症例も存在し、他の原疾患に伴う潰瘍に比べて全身性強皮症患者の潰瘍が比較的小さく、複数箇所に見現する特徴を有していることから、これらの制限下で写真撮影せざるを得ないものであり、統一した条件下で写真を撮影することが難しいこと。
- 全身性強皮症患者の新規潰瘍発生の抑制を効能・効果として国内外で承認されている医薬品「トラクリア錠 62.5mg」（承認番号：21700AMY00170000）の臨床試験においても、担当医師の目視による潰瘍数の評価が主要評価項目として設定されており、その評価方法を参考に本治験を計画したこと。

また、非ランダム化試験のデザインを採用するにあたって、少なくとも両群間での評価バイアスを最小限に抑える対策として、本治験において両群の診療に関与した担当医師はならず、両群の実施医療機関で登録された各症例における潰瘍数の推移等について、治験期間中に他の実施医療機関には共有されていないことを申請者は説明している。

なお、参考情報として、本治験を開始する前に、全身性強皮症患者を含む難治性潰瘍に対する衝撃波治療の有効性の探索を目的として、先行してフィージビリティ試験（臨床研究）

が実施されており、その概要を以下に示す²⁾。フィージビリティ試験では、観察研究にて収集した薬剤による通常治療の成績を対照として、衝撃波治療群の有効性が比較検討されており、衝撃波治療群には全身性強皮症患者が9例、通常治療群には、全身性強皮症患者14例及び全身性エリテマトーデス¹患者3例の合計17例が登録された。有効性評価の結果として、治療開始後8週時点で潰瘍が消失した被験者の割合を以下に示す。試験プロトコル等が同一ではないことから厳密な比較はできないが、本治験と公表されているフィージビリティ試験の成績にある程度の一貫性が認められている。

・フィージビリティ試験 衝撃波治療群：44% (4/9 例)、通常治療群：18% (3/17 例) ※

・医師主導治験 衝撃波治療群：■% (■/30 例)、通常治療群：■% (■/30 例)

※全身性エリテマトーデス患者3例を除いた結果は■% (3/■ 例)

総合機構は、本品の有効性評価について以下のように考える。

皮膚潰瘍に対する治験においては、可能な限り客観的な指標に基づき有効性評価を行うべきであり、例えば、潰瘍部位の画像に基づく創半径縮小率等による評価が望ましいと考える。しかしながら、全身性強皮症患者の皮膚潰瘍は主として指先に発現する虚血性潰瘍であり、潰瘍面積が比較的小さい一方で潰瘍数が多いことを特徴とし、本治験の計画時のみならず現時点においても潰瘍面積又は潰瘍数の画像評価の手法が確立されているとは言えない。このような疾患特性を踏まえると、本治験の主要評価項目を担当医師の目視による潰瘍数の評価とすることは受け入れ可能であり、本品の有効性について本治験成績に基づく一定の評価は可能であると判断する。その上で、本治験は非盲検下で実施されその評価には限界はあるが、全身性強皮症の皮膚潰瘍に対する治療選択肢は限られていること、全身性強皮症の患者数は限られ、医師主導治験の実施可能性も考慮せざるを得ないこと、既承認の「トラクリア錠 62.5mg」の臨床試験を十分に考慮した上で本治験は実施されていること、上述のフィージビリティ試験においても一定の有効性が示唆されていることを勘案し、本品の一定の有効性は示されていると判断した。

2. 総合評価

本品は、従来の電磁誘導式体外衝撃波結石破碎装置の出力を低出力に調整できるように設計した体外衝撃波疼痛治療装置であり、本申請は、本品の使用目的に、全身性強皮症患者に対する難治性潰瘍の治療を追加するための一変申請である。総合機構は、令和4年9月5日に開催された医療機器・体外診断薬部会において、本治験における衝撃波治療の再現性及び有効性評価の適切性について指摘を受けたことから、新たに本品の衝撃波の特性及びハンドピースに取り付けるスタンドオフを併用する目的、本治験における治験機器の使用手法、並びに潰瘍に対する有効性評価の適切性について精査し、審査報告書(1)に加え以下

¹ 全身性強皮症と同等に指定難病とされている自己免疫疾患。

のとおり判断した。

(1) 医師主導治験の衝撃波治療の再現性及び有効性評価の適切性

総合機構は、1.で述べたとおり、本治験における治療方法の再現性については、スタンドオフⅡの役割やハンドピースの衝撃波特性への影響、治験時の使用方法の観点から問題がなく、本治験の使用方法に基づき設定した本品の使用方法にて全身性強皮症の潰瘍治療が行われる限りにおいては、本治験と同様の有効性が担保され则认为。また、本治験の有効性として担当医師の目視により潰瘍数を評価していたことについては、①現状では全身性強皮症の症状として一般的な指先の虚血性潰瘍の治癒に対する確立した画像評価方法がないこと、②指を開くような動作が難しい症例も存在し、比較的小さい潰瘍が手指に複数発現するといった全身性強皮症患者特有の特徴を踏まえると、統一した条件下で写真を撮影することが難しいこと、③既承認の医薬品においても担当医師の目視により潰瘍数の評価を行っており、その評価方法を参考に試験を計画したことを踏まえると、一定の理解ができ、少なくとも両群間での評価バイアスは最小限に抑える対策が行われていたことも考慮すると、本治験成績に基づき、本品の有効性を評価することは可能であると判断する。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下に示すように整備し、承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、保存療法を6ヶ月以上受けても功を奏さない難治性の足底腱膜炎患者に対する除痛のために使用される。圧痛を認める部位に、体外より衝撃波を非侵襲的に照射し、疼痛の除去・緩和治療を行う。

本品は、全身性強皮症における四肢の難治性潰瘍の治療に使用する。

(下線部今回追加)

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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は5年とすることが妥当と判断した。

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

以上

引用文献

- 1) M. Matucci-Cerinic, J. R. Seibold, Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma, Rheumatology, Vol.47, pp.46-47, 2008
- 2) 石井ら, 全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する新規治療法の開発～低出力体外衝撃波療法を使つての臨床試験を題材に～, 臨床リウマチ, Vol.30, pp.231-240, 2018