

### 3.7.2.6 機械的安全性

試験項目	規 格	試験方法
外装の剛性試験	45N 試験強度に耐える	IEC60601-1. 21 機械的強度に準拠
外装の衝撃強度試験	衝撃ハンマー試験に耐える	IEC60601-1. 21 機械的強度に準拠
保持部の落下試験	携帯機器及び部品は落下試験後、損傷がない	IEC60601-1. 21 機械的強度に準拠
取扱試験	可搬型及び移動型機器は手洗い取扱いに耐える	IEC60601-1. 21 機械的強度に準拠

### 3.7.2.7 安定性及び耐久性

試験項目	規 格	試験方法
転倒試験	正常使用時、機器は 10 度の角度に傾けても転倒しない	IEC60601-1. 24 正常使用時の安定性に準拠
操作器具試験	適切な操作器具（握り等）、操作指示書を備える	IEC60601-1. 24 正常使用時の安定性に準拠
運搬試験	二人以上で運搬できるように運搬用ハンドルを備える	IEC60601-1. 24 正常使用時の安定性に準拠

### 3.7.2.8 機器の性能を裏付ける試験

#### <試験項目の設定根拠>

衝撃波出力値のみ異なる既承認の衝撃波結石破碎装置の試験項目（＝薬機第 418 号）に準じて設定した。すなわち試験項目、規格及び試験方法は薬機第 418 号（平成 8 年 10 月 28 日）「体外衝撃波結石破碎装置の承認申請に係る臨床試験の取扱について」の「別添 1 体外衝撃波結石破碎装置規格」（以下、「ESWL 規格」）に準じる。

試験項目	規 格	試 験 方 法
ハイドロホンによる衝撃波音場分布測定	ESWL 規格の 7.2.1(2)	機器の電源をオンにし、目視にて確認する。
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	ESWL 規格の 7.2.1(3) ピエゾ素子で 10 回測定するとき、その再現性が規格値内であること	C. V. 値 7%以内
印加電圧測定	ESWL 規格の 7.2.1(1)	波高値： パルス幅：
初期動作	初期画面が適切に表示され、機器の異常な動作及び液晶画面にエラー等の表示がないこと。	機器の電源をオンにし、目視にて確認する。
ハンドピース機能試験	以下の条件で照射したとき、試験用感圧センサーが赤く変化すること。 ・最大エネルギー（スタンドオフ 15mm：0.55mJ/mm <sup>2</sup> 、30mm：1.24 mJ/mm <sup>2</sup> ） ・照射頻度：3Hz ・照射衝撃波数：40	ハンドピース（スタンドオフ付き）を本機器に取り付け、試験用感圧センサーをスタンドオフに貼り付ける。電源をオンにし、最大エネルギーで出力を行なう。

## 4 リスク分析の結果及び治験責任医師に対するガイダンス

本品のリスクマネジメントは、製造元である外国製造業者ストルツメディカルにおいて、「ISO14971:2007 Medical devices - Application of risk management to medical devices」に準じて規定され、実施されている。尚、「JIST 14971—リスクマネジメントの医療機器への適用」は、この ISO14971 に基づいて作成されており、内容の同等性は担保されていると考えられる。

#### 4.1 リスク分析実施の体制

番号	氏名	部署	役職	責任	署名
04	ジョージ・ガーナー	技術設計	技術設計監督		
07	アレクサンダー・ルスト	技術	技術部長		
10	マーティン・ベイン・ハンスマン	訓練・文書	技術文書監督	操作説明書及び措置方法の記述	
02	アレクサンダー・スタン	製品ソフトウェア			
08	クラウド・フーゲン	品質管理	品質管理部長	措置の検証と指示、リスク管理プランの承認	
03	エルンスト・マーリングハウス	基礎開発	基礎開発部長		
11	ピーター・ミューエルハウザー	基礎開発	基礎開発部員	措置方法の記述	
09	ヨーガン・メイヤー	基礎開発	基礎開発部員	措置方法の記述	
06	ヨルグ・フライジンジャー	薬事	薬事監督		
05	トーマス・グレンジャー	小型機器電子開発	小型機器電子開発監督		
01	パヴェル・ノヴァック	小型機器製品開発	小型機器製品開発部長	プロジェクトリーダー	

#### 4.2 リスク分析の結果

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前許容度	措置	措置後許容度
12101	衝撃波発生	エネルギー・電気	コイル上のフラッシュオーバー又は絶縁エラー	患者	許容可能	IEC60601-2-36 に準じてハンドピースをU0+2000V で高電圧試験	許容
			PCCU/HV モジュールでのフラッシュオーバー又は絶縁エラー	機器	許容可能	IEC60601-2-36 に準じてPCCUをU0+2000V で高電圧試験	許容
12201	水・エアーステム	生体適合性	カップリング膜・フォイルの材質が皮膚にアレルギーを起こす	患者及び操作者	許容可能	IEC601-1.48 項に準じて試験済材質を使用	許容
		モーター負荷	モーター故障又はドライバ・基本ユニットの故障	患者、操作者及び機器	許容可能	モータードライバ及び基本ユニットはIEC601-1 52.56ff 項に準じて設計・試験しなければならない	許容
12300	正常使用时安定性 機器の運搬と移動	対人及び対物損傷	通常使用时、機器をすべての方向に10度の角度に傾ける	患者、操作者及び機器	許容	IEC60601-01 24.1 項に準じて試験 機器は通常使用时、すべての方向へ10度傾けても倒れない。 倒れる場合には24.3 項を満たさなければならない	許容
			運搬時を除く通常使用时、機器をすべての方向に5度の角度に傾ける	患者、操作者及び機器	許容	IEC60601-01 24.3 項に準じて試験しなければならない 運搬時を除く通常使用时、機器はすべての方向へ5度傾けても倒れない。	許容
		機器の故障又は損傷	操作者が機器を押したり引いたりする	患者、操作者及び機器	許容	60601-1-2-36 24.101 項に準じて試験。機器重量の25%又は225N (値の小さい方でよい) の負荷をかける	許容

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前 リスク	措置	措置後 リスク
			雑な取扱いによる機械的ストレス	機器	許容	60601-01 21.6項に準じて試験。3 cmの高さから落下試験	
		ハンドピースの故障	ハンドピースの引っ張りによるHVケーブルの損傷	患者・操作者及び機器	許容可能	ベンド・リリースによりHVケーブルを破損より保護	許容可能
12330	カップリング膜の清掃と消毒	カップリング膜の損傷	カップリング膜は清掃・消毒剤に抵抗性がない	機器	許容可能	60601-1 44.7項に準じて試験。製造業者の指定する方法でカップリング膜を20回、清掃及び消毒しても劣化がみられない。	許容
12350	液体の侵入	機器の濡れた部品が安全上の問題を引き起こす	液体がかかり部品が濡れる	患者・操作者及び機器	許容可能	60601-1 44.3項に準じて試験。機器表面の無作為の部分に200mlの水を静かに注いでも安全上の問題を引き起こす部品に液体がかかり濡れない	許容
			液体の漏れ	患者・操作者及び機器	許容可能	60601-1 44.4項に準じて試験。水タンクや水ホースからの漏れが安全上の問題を引き起こす部品を濡らさない	許容
			機器内への液体の侵入	患者・操作者及び機器	許容可能	60601-01 44.6項に準じて試験。IEC529 二次特性 1 の試験に準じて防滴機器に準拠しているかをチェック。垂直に落ちる水滴が安全上の問題を引き起こす部品を濡らしてはならない	許容

機能	ハザード	原因	被害者	措置前 リスク	措置	措置後リスク	機能
12400	機器の機能性	電磁場と回線障害がデュオリス内に制御できない故障を引き起こす	不十分な電磁両立性	患者・操作者及び機器	許容不可能	機器はIEC601-1-2及びIEC601-2-36に準じて設計されなければならない	許容可能
		エネルギー・熱	冷却ファンの故障又は設計不良	患者・操作者機器	許容可能	60601-1 42.3 項に準じ、最大操作条件下で温度試験	許容
		燃焼・爆発	機器の近傍で麻酔、洗浄又は消毒剤を使用	患者・操作者及び機器	許容不可能	操作説明書に警告「デュオリスは爆発性環境下で使用しないでください」 (IEC601-1、AP 及び APG 分類による)	許容
						操作説明書に警告「機器運転時に洗浄剤や消毒剤をかけると燃えたり爆発する恐れがあります。洗浄・消毒時には必ず機器の電源をオフにしてください」	
12410	電源及び接地	電気ショック	電圧・エネルギーの制限不足	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 15 項の設計規則を順守する	許容可能
			外装及び保護カバーの設計不良	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 16, 55 項の設計規則を順守する	許容可能
			絶縁不足	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 17, 56, 57 59 項の設計規則を順守する	許容可能
			保護接地、機能接地、等電位化設計不良	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 18, 58 項の設計規則を順守する	許容可能
			連続漏れ電流、患者補助電流に関する設計不良	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 19, 56, 57 59 項の設計規則を順守する	許容可能

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前リスク	措置	措置後リスク
			耐電力不足	患者・操作者	許容可能	IEC601-1 20, 56, 57 59 項の設計規則を順守する	許容可能
		電源電圧負荷	設計不良	患者・操作者及び機器	許容不可能	医用電気機器の電源は IEC601-1 52.5.1 項に準じて設計・試験する	許容可能
12420	衝撃波装置	意図しない衝撃波照射	衝撃波照射ボタンの故障	患者	許容可能	1 段階の衝撃波照射スイッチが故障した場合でも意図しない照射を避けるため IEC601-2-36 51.103 項に準じて 2 段階のスイッチを備える	許容
			SWC ソフトウェアの故障	患者	許容可能	IEC601-2-36 51.103 項に準拠し 1 段階の衝撃波照射ボタンはハードウェア安全回路を直接制御し、ソフトウェアとは別に HV 及び/又は衝撃波照射を不可能にする	許容
		エネルギー設定エラー	PCCU インターフェース内のハードウェア不良	患者	許容可能	IEC601-2-36 51.103 項に準じ、ソフトウェアが出力エネルギー設定を読み取り、常時チェックする	許容可能
		冷却不良による水温上昇による損傷	高エネルギーの照射過多及び/又は冷却システム故障	患者	許容可能	IEC601-1 52.5.5 項に準じ、ハードウェア安全ロジックに高水温安全シグナルが入力され、ソフトウェアとは別に衝撃波照射を止める	許容

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前リスク	措置	措置後リスク
12340	カップリングシステム	装着部の温度上昇	WACソフトウェアの故障	患者	許容可能	IEC601-1 42.3 及び 52.52ff 項に準じ、別の温度センサーにより制御される別のハードウェア安全回路が衝撃波の照射を止める	許容
12450	ハンドピース制御	衝撃波ハンドスイッチの損傷	衝撃波ハンドピースを地面に落下	患者	許容可能	60601-1 21.5 項の試験条件により試験	許容可能
12460	コントロールパネル	コントロールパネルの損傷	コントロールパネルの破損	機器	許容	60601-1 21.5 項の試験条件により試験	許容
		記号の読み間違い	一般的でない記号を使用	患者	許容可能	DIN V 40102-1:2000 -12 及び IEC60417 -2 1.0 版(1998)に準じた記号を使用	許容可能
21101	衝撃波発生/ハンドピース	意図しない過多の衝撃波照射数	衝撃波照射ボタンのブロック	患者	許容可能	操作説明書に注釈「衝撃波照射は予め設定した照射数で自動的に終了します。衝撃波ボタンを一度放し、押しなおすと治療を再開できます」	許容
						初期設定により衝撃波の照射は1000発で中断、照射ボタンを再度押さないと続行できない	
		音圧	衝撃波照射による騒音	患者・操作者	許容不可能	ハンドピース設計により衝撃波発生音を可能な限り低減。耳の防護は不要	許容可能
		確認及び取消忘れエラー	不可欠な使用前チェックが操作者により行われない	患者・操作者	許容不可能	操作説明書に注釈「装置の電源を入れると、機能テストが自動的に始まります。テスト中に衝撃波を一発照射してください」	許容可能



	機能	ハザード	原因	被害者	措置前リスク	措置	措置後リスク
21201	PCCUによる高電圧及びパルス電流発生	電気	高電圧とエネルギーが蓄電器に保存	操作者	許容不可能	PCCUの外装に警告ラベルを表示：危険を示す矢印、装置の電源を切ってからPCCUを開ける前に2分間お待ちください。電気ショックの危険性があります。	許容
						操作説明書に警告 「機器運転時には高電圧が発生します。安全のため、高電圧領域で作業を行う場合には、電源を切ってから必ず2分間お待ちください。製造業者に認定された技術者のみが、上記の作業を行うことができます」	
22301	温度コントロール	皮膚火傷	水冷却不足	患者	許容可能	操作説明書に警告 「水温が38℃に達した場合には治療を終了してください。水温が40℃に達すると衝撃波の照射は自動的に止まります」	許容
						操作説明書に警告 「外装の空気出入口をふさいで水放熱器への空気の流れを塞がないでください」	
23001	ハンドピースの正しい設置	意図しない部位への衝撃波照射	意図しない部位への衝撃波治療	患者	許容可能	治療部位への設置は操作者の責任より行う	許容可能
24010	治療前の機器評価、機器設定	機器の故障	機器が運搬中に故障し、操作者が必要な試験を行わない	患者	許容不可能	操作説明書に警告 「機器運搬後には治療を行う前に、必ずすべての機能チェックを行ってください」	許容可能

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前リスク	措置	措置後リスク
24020	使用前の機器準備	電気ショック	地域の規則により特別な等位化設定が要求される	患者及び操作者	許容不可能	操作説明書に記述「等電位化線は必ず地域の規則に従ってデュオリスに接続してください」	許容可能
			患者又は操作者が接続された、一つの保護接地を遮断する非医用機器である外部機器に接触する	患者・操作者	許容不可能	操作説明書に記述「EN60601-1 に準拠する医用機器でない機器をデュオリスに接続する場合は、患者環境でない場所に設置してください」	許容可能
24030	機器機能、コントロールパネル表示	設定値、測定値や他情報が不明瞭に表示される	操作者が機器メッセージを真面目に受け取らない	患者	許容可能	操作説明書に記述「状態・エラーメッセージを常に確認してください」	許容
31002	衝撃波発生	電気	PCCU、CTU50でのフラッシュオーバー又は絶縁エラー	患者	許容可能	IEC60601-2-36 に準じ、PCCU、高電圧トランス、CTU50 を試験	許容
						PCCU の外装は別々の2点で接地されている	
			コイルでのフラッシュオーバー又は絶縁エラー	患者	許容可能	コイルの頂点に接地コネクション	許容
						反射体は2本の重複する回線で接地	
		音圧	高電圧制御回路の故障による過度の高電圧の放電	患者	許容可能	CTU50：高電圧発生は2つのチャンネルシステム（ハードウェア）でチェック	許容可能
						CTU50 が故障を検知した場合、自動的に再起動しない。治療を再開するには、CTU50 をリセット（故障を削除）しなければならない	

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前 リスク	措置	措置後 リスク
			エラー状況回路故障	患者	許容可能	CTU50：高電圧発生は2つのチャンネルシステム（ハードウェア）でチェック	許容可能
						高電圧テスト機能により、運転時は回路を常時、自動的に試験する	
		継続使用による機能劣化（液体の流れ閉塞、流動抵抗・導電率変化）	仕様外の高電圧、高電流コネクタの燃焼	患者	許容可能	高電圧プラグとソケットは供給者により5000回の着脱に耐える仕様となっており、百万発の衝撃波コイル寿命に十分対応できる	許容
		エネルギー／熱	高電圧発生回路の短絡	患者	許容可能	高電圧トランスの温度リミッターがCTU50をスイッチオフする	許容
						充電時間は独立したコントローラーにより制御され、充電時間が一定値よりも長い場合には衝撃波照射がブロックされる	
						0.7秒の「タイムアウト」の後、監視システムがCTU50をスイッチオフする	
			冷却ファン不良	機器	許容可能	CTU50 電源スイッチ放熱板の温度リミッターがCTU50をスイッチオフする	許容
						高電圧トランスの温度リミッターがCTU50をスイッチオフする	
						サイリスタ・スイッチの温度リミッターがCTU50をスイッチ	

						オフする	
	機能	ハザード	原因	被害者	措置前リスク	措置	措置後リスク
32001	水温制御システム	エネルギー／熱	冷却ファン不良	患者	許容可能	水温が 38℃を超えると、衝撃波照射が止まる（水・エアームジュール内の温度センサー）	許容
			温度制御システムの不良	患者	許容可能	水温が 40℃を超えると衝撃波照射が止まる（ハンドピース内温度スイッチ）	許容
33001	ハンドピースの位置	衝撃波焦点と治療領域のミスマッチ	操作者の疲れによりハンドピースが正しい位置に置かれていない	患者	許容可能	操作説明書に警告「ハンドピースの位置決め操作は操作者が責任をもって行ってください」	許容
34001	コントロールパネル	表示テキストの誤読	翻訳ミス	患者	許容可能	翻訳表示テキストを正式に試験後、リリース	許容可能
		操作者が間違った機能ボタンを押し、意図しない動作を行う	メニュー操作時の認知エラー	患者	許容可能	人間工学的に正しいメニュー構成及び操作者フィードバック	許容
						コントロールパネルからはパラメータとモード設定入力のみが可能。衝撃波照射はハードウェアボタン（ハンドピース）のみにより行う	
		機器の仕様外使用	操作者が重要なエラーメッセージに気づかない	患者	許容可能	機器は視覚情報にて機能表示後に機能、また視覚情報表示後に機能作動を拒否	許容

	機能	ハザード	原因	被害者	措置前 リスク	措置	措置後 リスク
		表示情報及び／又はタッチスクリーン入力情報が正しくない	制御ソフトウェア故障	患者・操作者・機器	許容可能	制御ソフトウェアの重要性は低く、すべての安全性関連機能及びパラメータはハードウェアにより制御される	許容
		制御ソフトウェアの異常による機器の故障	USB 経由で間違ったソフトウェアをダウンロード	患者・操作者・機器	許容不可能	設置前に CRC により、コントローラがソフトウェアの専用レベルと構成、正当性をチェック	許容可能
34501	制御ソフトウェア	ソフトウェアの異常により患者に障害	ソフトウェアが安全性に関する機能を制御	患者	許容可能	制御ソフトウェアの重要性は低い	許容
			制御ソフトウェアが既成品の OS を使用	患者	許容可能	既製品 OS (WinCE embedded) を含むソフトウェアの機能性は分析・検証済	許容

#### 4.3 予測される不具合等

リスクマネジメントチームは本治療機器による残留リスクは許容できると判断した。リスク低減措置後にもリスクは残留するが、利益がリスクを上回るため、これらのリスクは許容できる。

#### 4.4 治療責任医師に対するガイダンス

##### 4.4.1 注意事項

- 本品は資格を有し訓練を受けた医師のみが使用すること。
- 操作者の責任で、正確にハンドピースの位置を決めること。
- 操作者の責任で、正確に治療領域の位置を決めること。
- 可燃性麻酔ガスと酸素が混在する場所での使用は爆発の恐れがあるので、そのよう

な場所では絶対に本品を使用しないこと。

- EN60601 に準拠していない医療機器を本品に接続する場合には、本品は患者治療ワールド外に設置すること。
- 本品には電位等化コネクタが装備されているため、各地域の規制に従って接続すること。
- 感電や誤作動の危険性があるので、清掃及び保守点検を行う前に、必ず本体の電源ケーブルをコンセントから抜くこと。
- 感電の危険性があるので、絶対に本体のカバーをはずさないこと。
- 微生物感染の危険性があるため、毎回、使用後にはハンドピースを必ず消毒すること。
- 本品作動中は高電圧が発生して危険なため、本体内部の高電圧回路の修理を行う場合には電源を切ってから2分間以上待つこと。
- 製造業者の認定した修理技術者以外の者は、本体内部の高電圧回路に触れてはいけないこと。

#### 4.4.2 留意事項

- 装置が損傷する恐れがあるので、設置面が十分に本体の重量に耐えるかどうかを確認すること。
- 電子医療機器は EMC 特別規格に適合している。必ず EMC ガイドラインにしたがって設置及び操作を行うこと。
- 携帯電話等極超短波を発生する機器は、電子医療機器に障害を起こす恐れがある。
- 製造業者が承認していないアクセサリやケーブルを使用すると、電磁放射が増加したり、機器の耐干渉性が低下したりする恐れがあること。
- 本品は他の機器と一緒に設置したり、保管したりしないこと。他の機器と一緒に、あるいは他の機器のそばで使用する場合には、試験運転を行い、その動作環境で、技術仕様通りの操作が間違いなく行えるかを確認すること。
- 本体は必ず適切に接地された感電防止コンセントに接続すること。
- 使用前に、毎回必ず装置が正常に作動するか機能チェックすること。
- 使用中は、絶対に本体に覆いをかけないこと。
- 本体及びハンドピース内部に液体が入らないように注意すること。
- 本体や付属品を廃棄する場合には、各地域の条例等に従うこと。
- 本品を使用する場合には、製造業者が承認したアクセサリのみを使うこと。安全性

を損なう恐れがあるので、装置を勝手に改造しないこと。

## 5 非臨床試験成績の要約

### 5.1 使用条件を裏付ける資料<sup>3)</sup>

[試験方法]38℃の水中内に HUVEC を衝撃波焦点位置に固定し、4段階の衝撃波出力にて1,500発の衝撃波を照射した。Ribonuclease protection assayにてmRNAを抽出し、血管の新生因子の分析を行った。

[試験結果]0.09mJ/mm<sup>2</sup> (正圧エネルギー) のエネルギーレベルで衝撃波を照射した場合に、VEGF 及び Flt-1 が最も多く発現することが分かった。0.09mJ/mm<sup>2</sup> (正圧エネルギー) を総エネルギーに換算すると、0.25mJ/mm<sup>2</sup> に該当することから、本試験では治療エネルギーとして、最も高い血管新生作用が見込まれる0.25mJ/mm<sup>2</sup> (総エネルギー) を採用することとした。

### 5.2 効能を裏付ける資料<sup>9)</sup>

[試験方法]SD ラットオス (200-250g) の尾部にリンパ浮腫モデルを作成し、本品を使用して体外衝撃波照射実験を行った。ラットモデルを衝撃波照射群と対照群に分け、衝撃波照射群には総エネルギー0.25mJ/mm<sup>2</sup>、500発で4回 (3, 5, 7, 9日目) に衝撃波を照射した。尾の体積とインドシアニングリーン蛍光強度を測定し、VEGF-C 及び bFGF の発現を RT-PCR にて評価、リンパ管密度を組織学的に評価した。測定値は対応のない t 検定で評価した。

[試験結果]尾の体積は対照群で優位に増加したが、照射群では有意に改善された。また、照射群では蛍光強度で評価したリンパ管機能及びリンパ管密度が優位に増加し、VEGF-C 及び bFGF が亢進された。SD ラット尾部浮腫モデルにおいて低出力衝撃波治療は VEGF-C 及び bFGF を亢進させることでリンパ管再生を促し、リンパ浮腫を改善した。

### 5.3 作用機序を裏付ける資料<sup>8)</sup>

[試験方法]C57BL/6 マウス (7~8 週齢) の eNOS-KO マウスと WT マウスにそれぞれ潰瘍を形成した。潰瘍形成後、eNOS-KO マウスと WT マウスをそれぞれ衝撃波照射群と対照群との二群に分け、本品を用いて照射群に対し0.25mJ/mm<sup>2</sup> (総エネルギー) のエネルギーレベルで100発の衝撃波を照射した。潰瘍の治癒効果について、潰瘍の大きさを指標に評価した。

[試験結果]WT マウスを用いた実験では、照射群において潰瘍の縮小が有意に促進された。一方、eNOS-KO マウスを用いた実験では、照射群と対照群で潰瘍の治癒効果に有意差は認められな

った。このように、低出力衝撃波により eNOS の発現が亢進され、潰瘍の治癒が促進されることが分かった。

## 6 臨床試験成績の要約

### 6.1 国内外の先行する臨床試験成績

#### 6.1.1 重症虚血性心疾患（日本）

東北大学において、バイパス手術やカテーテルインターベンションの対象とならない重症の狭心症患者 8 名に対し、本品と同様、既承認品の結石破碎装置と構造・原理が同一の衝撃波心臓用治療装置を使用して、二重盲検クロスオーバー比較試験を行ったところ、カナダ心臓学会スコア、ニトログリセリンの服用量、6 分間歩行等の評価項目において、治療群間に有意差が認められた<sup>5)</sup>。治療エネルギーレベルは  $0.09\text{mJ}/\text{mm}^2$ （正圧エネルギー）、心臓の虚血部位 20~40 か所に対し、一か所 200 発の衝撃波を照射し、これを一日おきに三回繰り返した。本治療は 2010 年 6 月に厚生労働省より先進医療の承認（先進医療 B 重症虚血性心疾患に対する低出力衝撃波治療）を受け、現在、2 施設（東北大学病院・石川県立中央病院）にて治療が行われている。現在までのところ、重篤な副作用は確認されていない。

#### 6.1.2 閉塞性動脈硬化症（日本）

東北大学において、6.1.1 で記した重症虚血性心疾患用衝撃波治療装置を使用して、12 名の閉塞性動脈硬化症患者に対し  $0.09\text{mJ}/\text{mm}^2$ （正圧エネルギー）のエネルギーレベルで、脛脛全域に 8,000 発の衝撃波を照射、これを一週間に三回ずつ三週間、計 9 回繰り返した。その結果、24 週後の自覚症状、最終治療後 4 週目の最大歩行距離に有意な改善が認められた。重篤な副作用は認められなかった<sup>10)</sup>。衝撃波治療の安全性・有効性が確認されたため、現在ではより操作性の高い本治療機器にて引き続き臨床試験が行われている。

#### 6.1.3 強皮症（イタリア）

イタリアにおいて、強皮症の患者 30 名に対し、本品を使用して  $0.2\text{--}0.25\text{mJ}/\text{mm}^2$ （総エネルギー）のエネルギーレベルで上腕部全体に 6,000 発の衝撃波を照射する治療を行ったところ、VAS スコアで表される疼痛の改善が確認された。（治療前  $47.2 \pm 14.9$  90 日後  $42.8 \pm 16.2$   $p < 0.05$ ）。また、カラードップラー法による超音波検査で皮膚血流の改善が確認された他、内皮前駆細胞数、中内皮細胞数も治療後、有意に増加していた<sup>11)</sup>。



#### 6.1.4 難治性足底腱膜炎（米国）

米国において、本品を使用し難治性足底腱膜炎に対し多施設無作為化比較臨床試験（6施設、計250例）を行ったところ、主要評価項目とした、VASスコア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か月後の改善において、実治療群と偽治療群間で有意差を認めた（平均変化率：実治療群 -54.53%、偽治療群 -40.31%  $p < 0.025$ ）。実治療群には無麻酔下で、 $0.25\text{mJ}/\text{mm}^2$ （総エネルギー）のエネルギーレベルで2,500発の衝撃波を疼痛点に1週間おきに計3回照射し、偽治療群には全く同じプロトコールで、比較試験用の衝撃波を伝搬しないハンドピースを使用して偽治療を行った。治療3ヶ月目までの観察期間に生じた不具合と合併症は、治療中の疼痛（実治療群50.7%、偽治療群12.5%）、腫張（実治療群6.5%、偽治療群0%）、治療後の疼痛（実治療群27.3%、偽治療群33.3%）等で、照射部位出血・血腫・点状出血・瘢痕は一例も確認されなかった。

## 6.2 国内外の使用状況等

### 6.2.1 海外での認可（申請）・使用状況

本品は、衝撃波結石破碎装置と衝撃波出力値のみ異なるものである。衝撃波疼痛治療装置としては、ヨーロッパを始め世界各主要国で承認され、市販されている。また、米国ではFDA 承認申請中である。また、難治性潰瘍の治療装置としてもCEマークを取得している。

#### 主要国における認可・使用状況（2013年7月調査）

国名	販売名 (原語)	認可（申請） 年月（又は使 用開始年月）	年間使用概数	効能・効果	使用方法等
EU	DUOLITH SD1	2006年10月	60,000	整形外科疼痛 治療装置	本体の電源 を入れ、衝撃 波ハンドピ ースを患部 に密着させ て衝撃波を 照射する
	DUOLITH SD1	2010年4月	100	難治性潰瘍治 療装置	
カナダ	DUOLITH SD1	2006年7月	6,000	整形外科疼痛 治療装置	
	DUOLITH SD1	2012年11月	20	難治性潰瘍治 療装置	
ロシア	DUOLITH SD1	2006年6月	6,000	整形外科疼痛 治療装置	
	DUOLITH SD1	2010年4月	20	難治性潰瘍治 療装置	
大韓民国	DUOLITH SD1	2007年1月	10,000	整形外科疼痛 治療装置	
	DUOLITH SD1	2010年4月	50	難治性潰瘍治 療装置	

### 6.2.2 海外での不具合の発現状況

2013年7月現在、使用国において、重篤な副作用の報告はない。

### 6.3 その他（類似の医療機器の臨床試験成績等）

類似の医療機器による、本治験と同一の臨床試験は、国内外ともに、行われていない。

## 7. 参考文献

- 1) Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* Vol34:2423-30, 2007
- 2) Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M, Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford) Vol48 Suppl 3: iii19-24, 2009
- 3) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pig in vivo. *Circulation* 2004; 110: 3055-61
- 4) Anna R. Ciampa, Alessandra Cardereri de Prati, Ernesto Amelio, Elisabetta Cavalieri, Tiziana Persichini, Marco Colasanti, Giovanni Musci, Ernst Marlinghaus, Hisanori Suzuki, Sofia Mariotto. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Letters* 579(2005) 6839-6845
- 5) Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J* 2010; 74: 589-91
- 6) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J* 2012; 76: 1486-93
- 7) Meirer R, Kamelger FS, Huemer GM, Wanner S, Piza-Katzer H. Extracorporeal shock wave may enhance skin flap survival in an animal model. *Br J Plast Surg.* 2005;58:53-57
- 8) D Hayashi, K Kawakami, K Ito, K Ishii, H Tanno, Y Imai, E Kanno, R Maruyama, H Shimokawa, T Tachi. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair and Regeneration* Vol 20(6): 887-95, 2012
- 9) Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal Shock Wave Therapy Induces Therapeutic Lymphangiogenesis in a Rat Model of Secondary *Lymphoedema*. *Eur J Vasc Endofasc Surg.* 2011;42:254-260

- 10) Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J.* 2012;76:1486-93.
- 11) Tinazzi E, Lunardi C. Effects of shock wave therapy in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):651-6. Epub 2010 Jan 12.