

資料 8

Duolith SD1

相談事項と見解

－ 開発前相談 －

2013年 6月6日

東北大学大学院医学系研究科

血液・免疫病学分野

1 序文

膠原病では小動脈から毛細血管レベルの血管に変化が生じ虚血性病変を起こすが病態は複雑で複数の機序でおこる。強皮症（SSC）、混合性結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス（SLE）においては、しばしば重症レイノーに伴い指尖を中心として血管炎によらない虚血性難治性潰瘍が出現する。こうした潰瘍は炎症性病態が中心ではなくステロイドホルモン等の免疫抑制療法の効果は極めて限定的で、血流増加のための薬物療法、外用剤を使用しての加療、交感神経ブロック等の外科的加療に加え、対症的な疼痛対策等、姑息的な加療とならざるを得ない。現在薬物内服療法として、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬が使われているが、ほとんどの症例で内服療法の効果は不十分で、プロスタグランジン製剤頻回点滴や、時にプロスタグランジン製剤の動脈内投与がなされる。しかし、これら加療でも潰瘍の改善は容易ではなく数か月単位で強い疼痛、潰瘍が消失しないままプロスタグランジン製剤の頻回投与を余儀なくされる症例が存在する。同加療のための連日通院は社会生活の犠牲を伴い、更にこれら薬剤は高価で患者個人のみならず社会的にみても大きな経済的コストがかかる。このように、同病態は、いくつかの点で大きな問題を持ち、膠原病において新しい加療方法が早急に必要とされる病態の一つである。

一方、尿路結石破碎治療に用いられている出力の約 10 分の 1 という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子が産生される。欧州では、この作用を利用した難治性潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性が示され薬事承認されている。当院でも虚血性疾患として重症狭心症患者を対象に加療が行われ有効性が示されており、更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質（QOL）、筋酸素需給の改善を認めた。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で、前臨床試験にあたる糖尿病動物モデルにおいて作成された潰瘍に対する衝撃波療法の研究では潰瘍の縮小効果を認めている。

今回の研究では平成 25、26 年度に SSC、MCTD、SLE における虚血性潰瘍病変に対する医師主導治験を行いその効果・安全性を検討する事を目標としている。衝撃波療法は当院オリジナルな治療法だが、多くの虚血性病変における実績を持ち、これまでの治療法に比較して最も安全性に優れた治療法で、膠原病皮膚病変に対する加療として画期的であり治療法として確立すれば臨床的意義は極めて大きい。

現在、当科において衝撃波療法の難治性潰瘍を伴う強皮症、混合結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する有効性・安全性を探索する目的の開発初期試験（Proof of Concept: POC）を立案し実施中である。今後 Pivotal 試験を設計するにあたり、以下の点について、助言を頂きたい。

本相談概要では、次の相談内容について詳細説明を行う。

<相談内容>

相談事項 1：本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について
(開発経緯、レジストリ研究及び臨床研究結果概要、これまでに得られているデータを根拠に Pivotal 試験の実施を妥当とする理由)

相談事項 2：相談事項 1 が妥当であった場合、Pivotal 試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について
(特に、治験デザイン、患者選択、評価項目について)

相談事項 3：非臨床試験の充足性について

以上について概念的な考え方を機構と共有したい。

本相談概要の参考として以下のとおり資料を添付するので、適宜参照して頂きたい。

<相談添付資料一覧>

- 資料① 相談事項と見解 (本資料)
- 資料② 研究の概要、開発計画
- 資料③ 治験機器概要
- 資料④ レジストリ研究及び開発初期試験の概要
- 資料⑤ 参考資料・文献

2. 相談事項及びその説明

相談事項 1：本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について助言いただきたい。

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する衝撃波療法の開発が医療上の必要性が極めて高いと判断される背景、当院で行われた開発初期試験（POC 試験）の結果をもとに Pivotal 試験を行うことについてご意見を伺いたい。

相談事項の根拠

1. 難治性潰瘍を伴う強皮症（SSC）、混合結合組織病(MCTD)、全身性エリテマトーデス(SLE)に対する新たな治療法開発の妥当性

SSC、MCTD、SLE においては、しばしば重症レイノーに伴い指尖を中心として血管炎によらない虚血性難治性潰瘍が出現する。こうした潰瘍に対する治療は、血流増加のための薬物療法、外用剤を使用しての加療、交感神経ブロック等の外科的加療に加え、対症的な疼痛対策等、姑息的な加療とならざるを得ない^{1,2)}。現在頻用される、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬などの内服療法の効果はほとんどの症例で不十分で、難治例においてはプロスタグランジン製剤頻回点滴が事実上の標準療法である。しかし、プロスタグランジン製剤の頻回投与を行いながらもなお、数か月単位で強い疼痛、潰瘍が余儀なくされる症例が存在する。この間、個人としても社会生活の犠牲を伴い、更に社会的にみても大きな経済的コストがかかる。このように、同病態は、膠原病において新しい加療方法が早急に必要とされる病態の一つである。近年難治性皮膚潰瘍を伴う強皮症に対する新規治療薬の開発がおこなわれている。

今回行われる新規治療法である衝撃波療法による血管新生を企図とした治療法^{3,4)}には、これまでの治療法では認められない下記の3つの大きなアドバンテージが期待できる。①血管新生を目的とした治療法であり、既存の治療法のように既にダメージを受けた血管に対する治療ではないため、これまでの治療法では効果が限定されていた病状を劇的に改善させる可能性がある。②薬剤投与でみられる各種副作用がほとんどなく、安全な治療を提供できる。また、その性質上、効果が不十分であれば何度も追加しての加療が可能と考えられる。③プロスタグランジン製剤などの高価な薬剤を頻回に使用する必要がなくなることによって、患者の利便性のみならず、患者に対する経済的負担、さらには保険診療における高額な薬剤費の軽減を図ることができる。

これら3点により罹患患者における QOL など長期的予後の改善に寄与し、社会経済的コストを下げる事ができ厚生労働行政にも貢献できる。

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)Ali A. Qureshi, Kimberly M. Ross, Rei Ogawa, Dennis P. Orgill.

Shock Wave Therapy in Wound Healing.

Plastic and Reconstructive Surgery Vol 128, Number 6 721-727, 2011

4) Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N.

Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities.

Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 34, No. 8, pp. 1261–1271, 2008

2. 本治療法による潰瘍性病変への成績の概略

尿路結石破碎治療に用いられている出力の約 10 分の 1 という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位の血管内皮細胞などより血管増殖因子が産生される 3,4)。欧州では、この作用を利用した難治性潰瘍に対する低出力衝撃波療法の有効性が示され薬事承認されている。当院でも虚血性疾患として重症狭心症患者を対象に加療が行われ有効性が示されており、更に心臓以外の虚血性疾患として間歇性跛行を訴える末梢動脈閉塞性疾患患者における臨床研究がなされ歩行能力、生活の質（QOL）、筋酸素需給の改善を認めた 5)。また難治性の潰瘍に対して同治療を行う臨床研究も進行中で動物実験において潰瘍の縮小効果を認めている 6)。

5) 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 improves the walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication

Circ J. Vol76(6):1486-93,2012.

6) D Hayashi¹, K Kawakami, K Ito, K Ishii, H Tanno¹, Y Imai¹, E Kanno, R Maruyama, H Shimokawa, M 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

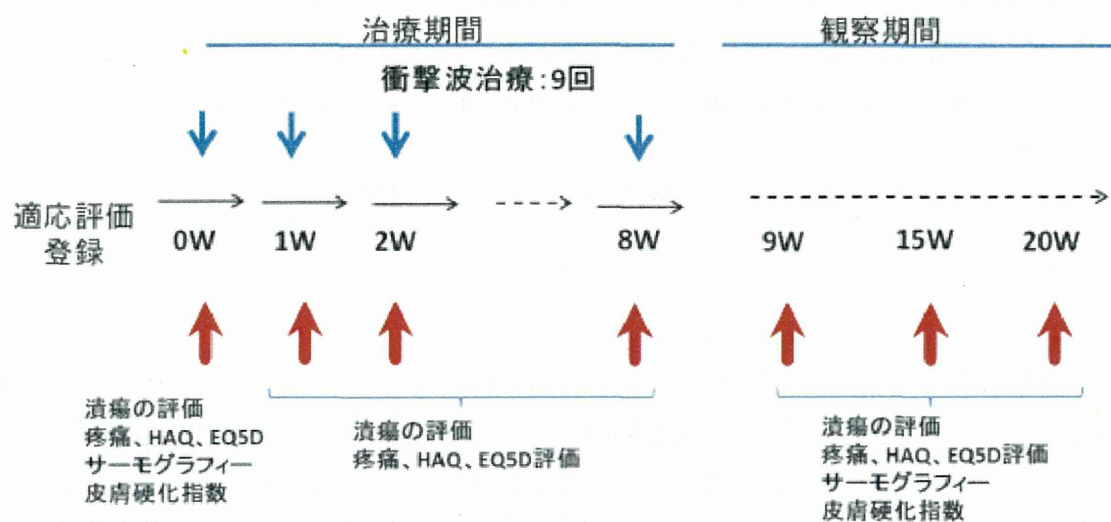
3. これまでに得られているデータを根拠に Pivotal 試験の実施を妥当とする理由

当院において POC 試験として現在潰瘍性病変に対する衝撃波療法による治療を行っている (添付資料④)。試験の概要及び、現在進行中であり全てのデータではないが、現時点で得られたデータでの結果を以下にまとめて提示する。

試験概要

1) 研究デザイン

単施設、非盲検試験



2) 研究目的

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに伴う難治性皮膚潰瘍に対する低出力の衝撃波療法の効果・安全性を検討する。

3) 対象者適格基準

(1) 対象患者

登録時に選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者

(2) 選択基準

- ① 同意が可能な患者
- ② 同意取得時に 20 歳以上の患者
- ③ 強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス患者で、2012 年 9 月以降に新規に皮膚に潰瘍が出現した患者

(3) 除外基準

- ① 同意を得られない患者
- ② 重篤な心機能障害、呼吸機能障害を合併している患者
- ③ 衝撃波照射部位に化膿性疾患を合併している患者

- ④ 妊娠中、授乳中、本試験の衝撃波照射治療期間中に妊娠を希望する患者
- ⑤ 他の臨床試験に参加中の患者
- ⑥ 担当医師が本試験の対象として、好ましくないと判断した患者

4) 研究計画

(1) 治療期間

体外衝撃波治療装置を用い、週1回ずつ9回(0W-8W)、両手足計70か所に衝撃波（照射回数は1か所につき100回、最大毎秒4回。出力は0.08~0.25 mJ/mm²）を照射する。

(2) 観察期間

衝撃波治療後、経過観察を行う(9W、15W、20W)

5) エンドポイント

主要評価項目及び副次評価項目について2012年12月より開始予定の自然歴研究「膠原病性皮膚潰瘍自然歴に関するプロスペクティブ疫学調査」と比較し効果を判定する。

(1) 主要評価項目

観察開始後20週時での潰瘍の数、大きさ（5mm以上、または5mm未満）

(2) 副次評価項目

- ・ 観察開始後20週時での主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL自己評価（EQ-5D）、サーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Visionによる痛み指数、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度
- ・ 観察開始後0~8、9、15週時での潰瘍の数、大きさ、主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL自己評価（EQ-5D）
- ・ 観察開始後9、15週時でのサーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Visionによる痛み指数、m Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度
- ・ 有害事象発現率

結果

i) 患者背景

表1に本試験に参加した皮膚潰瘍患者の背景をまとめた。本試験に参加した患者は男性1人、女性8人で、年齢は26歳から79歳（平均50.6歳）、皮膚潰瘍の基礎疾患としては9人全員が強皮症であった。喫煙歴は2例にのみあったが、いずれも衝撃波治療開始時には禁煙されていた。

潰瘍出現から衝撃波療法導入までの期間は56~150日（平均9.25日）で治療開始まで種々の加療がなされていたが、改善を認めず潰瘍が持続的に存在していた。衝撃波療法治療までに行われていた治療として、全例が潰瘍部位の洗浄など局所療法を行われていた。内服薬として最も使用されていたものは、経口プロスタグランジン製剤及び抗血小板剤であり9例中5例に使用されていた。その他内服薬としてカルシウム拮抗薬、抗凝固薬を使用された患者が存在した。経口プロスタグランジン製剤使用患者の中では、

既存治療では効果不十分なために標準治療として認められてはいない薬剤ではあるが、3例にエンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン：2例、アンブリセンタン：1例）が、また1例にPDE5阻害剤（シルデナフィル）が併用療法として投与されていた。また、5例はプロスタグランジンの点滴製剤（全例アルプロスタジル注射液：週1-7回投与）が投与され、うち2例は潰瘍の重篤化により入院加療を必要とした。

ii) 衝撃波療法の治療効果

a) 潰瘍の数の変化（図1）

治療における経過が6週目まで終了した症例は3月31日時点において3例のみで現在研究経過の途中であるため十分な結果を解析することはできていないが、現時点でも潰瘍に対する良好な成績を確認できている。具体的には、治療開始後6週間という比較的短い期間にて9例中3例にておいて、潰瘍の消失をみた。また、開始後より期間終了時に潰瘍数の減少を認めていない症例は1症例のみである。9週間経過後も潰瘍の消失しなかった症例は9例中2例であったが、これら症例においても1例では潰瘍数の大きな減少を認めた。また潰瘍が残存した残り1例に関しては、最終的な潰瘍数の減少は認めなかったが、点滴プロスタグランジン製剤（アルプロスタジル注射液）投与を週3回投与していたものを治療開始直後より中止する事ができており実質的には潰瘍数の増加を抑制したと考えられる。

b) 大きな潰瘍の縮小効果（図2）

大きな潰瘍の存在は疼痛、日常生活において数が少なくても多大な影響を与える。本研究においては全体としての潰瘍数の変化のみでなく、5mm以上の直径の潰瘍の改善状況を検討している。結果として、全体的な潰瘍数の減少のみでなく、大きな潰瘍における潰瘍縮小効果を認めている。特に直径1cmを超えるような重篤な潰瘍においても、1カ月という短時間で潰瘍の著明な改善を認めている。図7に代表的症例の治療効果を示した。本症例においては3週間投与後に大きな潰瘍の一つがほぼ消失している。

iii) 疼痛の改善効果

潰瘍の大きさ、数と、患者が感じる疼痛が、必ずしも相関をもって改善するとは限らない。本研究においては疼痛の評価を患者による Visual analog scale(VAS)による評価と PainVision を使用した評価で確認している。

現時点で評価可能なデータはVASでの測定結果のみであるが、このデータについて図3に症例ごとの時間による変化をまとめた。多くの症例において治療と共にVASの改善を認め、治療期間とVASの間に負の相関を認めた。

3) 現時点での結果に対する考察

ほとんどの症例において、強皮症にともなう潰瘍の数の減少、潰瘍の大きさの縮小、更に潰瘍によってもたらされる患者VASで示される疼痛等の状態、更に、これら効果に加えて、一部症例ではプロスタグランジン使用量の減量効果を認め、全ての症例で衝撃波の潰瘍に対する良好な効果を確認できた。

確かに強皮症における潰瘍は季節性の変化をみせる場合があり、その効果判定に関しては自然経過による改善との関連を慎重に検討しなければいけない。この点に関して、本研究は二重盲検試験ではないので確実に確認はできないが、①本研究における症例は、全例、今回の治療に入る前に各種治療強化がなされているにも関わらず改善せず、更に各種治療回 30 日以上を期を経てより登録された難治性症例であったこと、②潰瘍の改善効果は、治療開始より 6 週以内という自然経過での改善に要する期間に比べ短期間で認めていること、③ほとんどの症例で治療による改善効果は、外部的要因としての重要である気候としては、むしろ寒さがひどくなっていく過程で潰瘍の改善を認めていることの 3 点より、自然経過ではなく衝撃波治療法による効果が潰瘍改善に関して最も重要な要素であったことは明らかであると考えられる。

このように、これまでの臨床研究においては予想以上に良好な結果が得られ、pivotal 治験としての条件設定が可能となったこと、また、レジストリ研究の一部結果からも自然歴が間接比較データとなり得ること、更に時間・資金ともに制約があり症例数・治験期間を稼ぐには 1 本の治験で完結させたほうが望ましいことなどより本治験は pivotal 治験として実施する事が妥当であると考えている。

表 1	
年齢	26~79 (平均 50.625)
性別	男：女 1：8
原病	強皮症 9
潰瘍出現期間	56~150 日 (平均 93.25 日)
Ca 拮抗薬	2 例
経口 PG 剤	5 例
抗血小板薬	5 例
抗凝固薬	1 例
点滴 PG 剤	5 例
エンドセリン受容体拮抗薬	3 例
PDE5 阻害薬	1 例
喫煙歴	2 例 (BI 95、560)

図 1

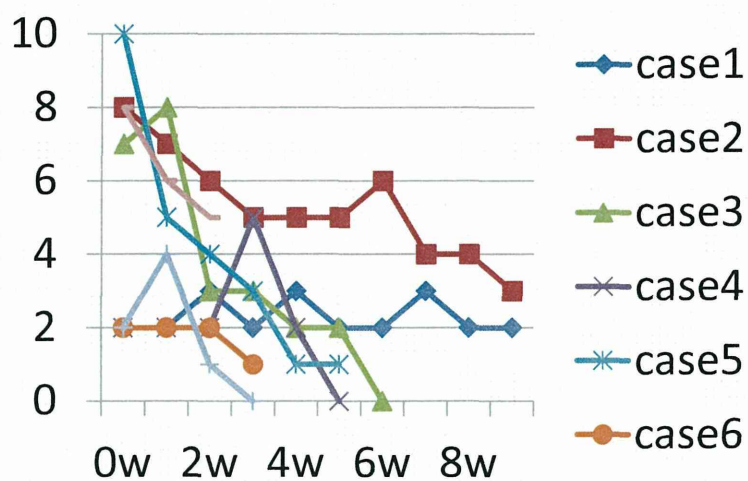
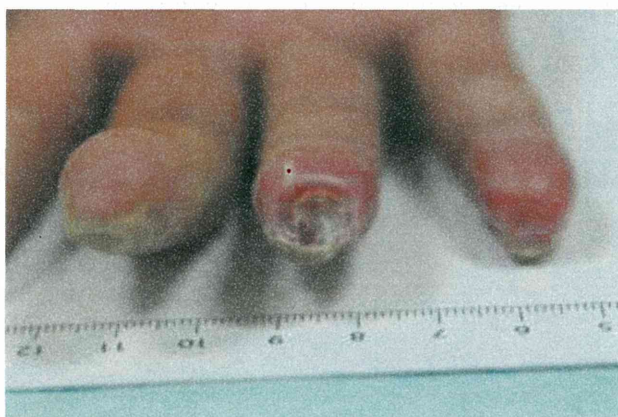


図 2

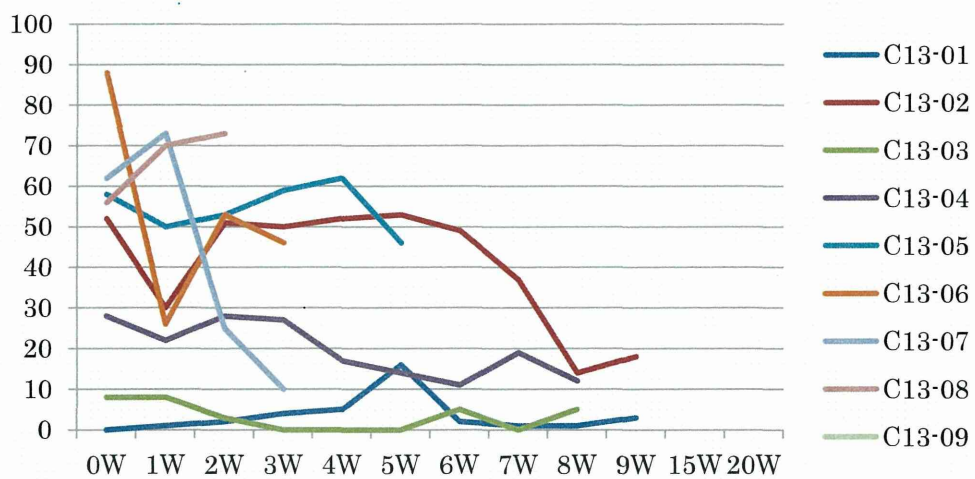


治療前



照射 3 回目

図 3



相談事項2：相談事項1が妥当であった場合、レジストリ、開発初期試験の成績を元に Pivotal 試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について助言いただきたい。

Pivotal 試験プロトコルの妥当性について我々が考えている下記の点について具体的に意見を伺いたい。

1. 治験デザインはシングルアーム試験デザインが妥当であると考えます。
2. 本治験へ組み入れる患者は SSC, MCTD, SLE にともなう潰瘍出現後1種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を1カ月使用しても潰瘍が消失していない患者が妥当であると考えます。
3. 主要評価項目は、治療開始後9週後における潰瘍の数の変化（1カ月あたりの改善数）で、副次評価項目は大きい潰瘍の数の変化（5mm以上の潰瘍）、最大潰瘍の大きさの縮小率、VASによる疼痛の改善が妥当と考えます。
4. その他に、プロトコル作成時に考慮すべき事項として、衝撃波療法の施行回数、対象部位、治療サイクル数、観察期間、症例数の設定を考えているが、その妥当性について意見を伺いたい。

相談事項の根拠

以下に根拠を述べる。

1. 治験デザインはシングルアーム試験デザインが妥当であると考えます点について
 - ①下記に示すように選択基準を一定の治療を行った患者における試験デザインとする事により、他治療の効果がない症例に対する優位性をみる試験となり、効果があれば、それ自体が有効性を証明できる事となると考えられる。
 - ②本治験とは別に、現在、対象疾患を本臨床研究と同一にし、かつ通常治療を行った患者における自然歴の観察研究を、100例程度を目標として昨年度から本治験終了までの時期と一致する3年間にわたって行っている（添付資料④）。従って自然歴レジストリーにおいて通常に加療を行った際に得られる潰瘍の状態の変化を本臨床治験の結果と比較する事ができるため本治験の有効性評価をRCTによらず行うことができると考えている。
 - ③評価基準として疼痛や日常生活動作に関する評価項目に関しては一定のプラセボ効果が起こることは否定できないが、潰瘍性病変の数、大きさの変化に対しては顕著な効果が起こることは考えにくく、またシャムオペレーション効果による潰瘍の改善効果が本来の効果に一部重なって更なる有効性に寄与していたとしても、結果として効果が顕著なものになるのであれば有効性を示すものとして評価されるべきものと考えます。
 - ④本来、本疾患は希少疾患であり、実際にこの基準で集められる症例は限定さ

れており、更に本治験を行うための資金である厚生労働省科学研究費は及びそれを使用できる期間は限られており RCT による有効性評価を行うには対象症例数、時間、資金全てで困難であることが予想される。

以上4点よりシングルアーム試験のデザインが妥当であると考えます。

2. 本治験へ組み入れる患者は SSC, MCTD, SLE にともなう潰瘍出現後 1 種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を 1 カ月使用しても潰瘍が消失していない患者が妥当であると考えられる点について

選択基準として自然軽快する軽症例を排除する事を目的に潰瘍性病変が一定の通常治療で効果が不十分である症例に限定するのが妥当と考えた。一定の治療の基準は何らかの潰瘍に対する治療として①抗凝固薬②血管拡張薬③抗血小板薬の中からいずれかを 1 カ月以上使用した患者と定義した。薬剤を限定しなかった理由は、患者の状況などにより薬剤の使用に制限がかかる可能性があり、特にプロスタグランジン製剤の頻回投与等は患者環境により実際には投与できない症例が多数存在する事、また期間に関しては一か月以上の経過観察期間を設けてしまうと倫理的問題が生じること、また 3 カ月以上等と定義すると潰瘍出現からの期間は更に 1 ~ 2 カ月が加わり、潰瘍出現よりは 4 ~ 5 カ月以上になることが予測され評価時期が自然改善の時期に重なってくる可能性があることなどより上記基準を妥当と考えた。

3. 主要評価項目は潰瘍の数の変化（一か月あたりの潰瘍改善数）で、副次評価項目は①大きい潰瘍（5mm以上の潰瘍）の数の変化、②最大潰瘍の大きさの縮小率、③VAS による疼痛改善が妥当である点について

主要評価項目としては潰瘍の数の変化が有効性の評価として妥当であると考えた。治療による効果は潰瘍数の改善速度が評価としては重要になるので一か月あたりの潰瘍数の変化を主要評価項目とした。これにより対象としての自然暦における潰瘍数の変化とも客観的に比較できるようになる。

副次評価項目として一つ目は大きい潰瘍の数の変化をあげた。小さい潰瘍よりも大きい潰瘍は患者にとって日常生活に及ぼす影響は大きい。そのため単純に全体の数で評価するよりも、比較的大きな潰瘍の存在を評価する事は重要になる。最大径 5mm 以上の潰瘍が存在する場合、この大きさの潰瘍の数が減少する事を評価する事で、大きな潰瘍の存在に対する評価項目とした。この評価項目に関しても現在行われている自然暦の調査における評価でも行われており、自然暦を対象とした評価が可能である。2 つ目の副次評価項目として最大潰瘍の

潰瘍の大きさの縮小率をあげた。実際の症例における潰瘍の起こり方として、小さい潰瘍がたくさん出来る潰瘍出現様式とは別に、大きな潰瘍が1-2個だけ出来る出現様式も比較的多くの症例にて認められる。こうした症例においては潰瘍の数としての変化が少なくとも、一つの潰瘍の大きさが大きく縮小するだけで患者にとっての有効性に対する評価は大きい。従って大きな潰瘍が小さくなる事を評価項目の一つとして設定する事は重要であると考えた。3つ目の副次評価項目としては疼痛のVASによる変化をあげた。患者にとっての最も重要な対応を必要とする症状は潰瘍の大きさよりも疼痛であるので、この評価項目は重要である。VASによる評価は自然暦研究でも評価しているものであり、これも自然暦を評価対象として使用できる。

4. その他に、プロトコール作成時に考慮すべき事項として、衝撃波療法の施行回数、施行部位、観察期間、症例数の設定を考えているが、その妥当性について意見を伺いたい。

衝撃波療法の試行回数であるが、現在行われているPOC試験の結果を踏まえ8回で十分な評価ができると考えている。またほとんどの症例で潰瘍出現部位は手のみであること、また、足に対する施行は患者にとっても時間等で負担になっていることなどを考え評価部位は手のみとすることが妥当と考えられた。また観察期間は、POC試験の結果より本症例の有効性はほとんどの症例で、6週目で既に十分な効果が得られており、治療サイクル数は8回、最終評価は開始後11週目までの観察期間での評価で十分であると考えられた。症例数の設定としては、自然暦を対象とすることを前提としたシングルアームで行うのであれば統計的にも20例程度の設定で行えると考えている。

相談事項3：非臨床試験の充足性について助言いただきたい。

本品は、既承認品である体外衝撃波結石破碎装置の低出力化させたものであり、一部試験データについては利用可能と考えることから、非臨床試験の充足性について助言をいただきたい。特に、動物を用いた前臨床試験によって、効果を確認せずに臨床試験を開始する妥当性について助言いただきたい。

医用電気機器に要求される電気安全性及び電磁両立性については、定法の試験を実施し、安全性を確認している（添付資料③）。当該治療において患者に接触する部位はプローブのみであるが、特別新しい原材料（使用前例までは確認できていない）を使用しているものではなく、使用部位からみても特段の生体適合性のリスクも見受けられないことから、生物学的安全性も確保されていると考えている。

またプローブのみが異なる医療機器を用いて実施した低出力体外衝撃波治療に関する動物を用いた実験として、豚とウサギを使用した虚血性心疾患モデルを対象とした研究により有効性、安全性が確認され7,8)、また本試験と同一のプローブを用いた動物を用いた実験として糖尿病マウスを用いた潰瘍作製モデルにおいて安全性、有効性が確認されている6)。更に臨床研究において、膠原病に対する潰瘍ではないものの皮膚の潰瘍性病変に対する有効性が認められている臨床研究もあり3,4) また当院での臨床研究においては、重症狭心症に対する血管新生療法としての衝撃波療法の有効性が確認され9)、その際に特段の有害事象が認められていないこと、本品より強いエネルギーで持している結石破碎治療の実績をかんがみると、動物を用いた使用模擬試験を省略して、ヒトへの臨床応用を実施することは妥当と考える。

7) 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 pigs in vivo.

Circulation. Vol9;110(19):3055-61,2004

8) Oi K, Fukumoto Y, Ito K, Uwatoku T, Abe K, Hizume T, Shimokawa H

Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits.

Tohoku J Exp Med. Vol 214(2):151-8,2008.

9) Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto 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. Vol74(3):589-91, 2010

資料 9



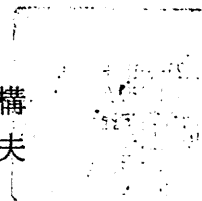
受付日・番号：平成 25 年 5 月 13 日・機 P 791 号
識別記号：Duolith SD1
相談区分：医療機器開発前相談

薬機審長発第 0701002 号
平成 25 年 7 月 1 日

石井 智徳 殿

貴殿から平成 25 年 5 月 13 日付けで相談申込のあった「Duolith SD1」の医療機器開発前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、相談申込者である石井様側の参加者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 25 年 6 月 6 日（木）

2. 出席者（敬称略）

機構：

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、堀内直哉、岡本吉弘、柴田進和、郭怡、宮城正行、
小林陽子、岡本はる奈、岡田潔

<新薬審査第四部>

上田隆宏、田中みち

相談者：

<東北大学病院>

石井智徳、山崎直也、齋藤真一郎

<ストルツメディカル>

東馨子

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

1) 本機器の概要

「Duolith SD1」(以下、本品という。)は、強皮症(SSC)、混合性結合組織病(MCTD)、全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う、既存療法が奏功しない難治性潰瘍の患者に対して、低出力体外衝撃波療法(尿管結石用に用いる 1/10 の出力)として潰瘍治療を行うことを目的としている。

本品は2010年に難治性潰瘍治療器としてCEマークを取得している。

相談者は、現在、本治療方法にてPOC試験および既存の薬剤投与療法の自然歴調査を実施中であり、その結果を元に8月に治験相談を実施し、12月から治験を開始する予定である。

今般、今後実施予定の治験のプロトコールを設計する際に考慮すべき事項の考え方等について確認するために、医療機器開発前相談が申し込まれた。

2) 申請予定の使用目的・効能効果

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスによる難治性潰瘍の治療。

(2) 相談事項

相談事項 1: 本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について

(開発経緯、レジストリ研究及び臨床研究結果概要、これまでに得られているデータを根拠にPivotal試験の実施を妥当とする理由)

相談事項 2: 相談事項 1 が妥当であった場合、Pivotal試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について

(特に、治験デザイン、患者選択、評価項目について)

相談事項 3: 非臨床試験の充足性について

4. 助言の概要

(1) 相談事項に関する助言

相談事項 1: 本品を用いた治療法の開発意義及び開発戦略の妥当性について

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する衝撃波療法の開発が医療上の必要性が極めて高いと判

断される背景、当院で行われた開発初期試験（POC試験）の結果をもとに Pivotal 試験を行うことについてご意見を伺いたい。

既存療法が奏功しない難治性潰瘍に対して、新たな治療方法を提供できるのならば開発意義は高いと考える。開発戦略として、POC試験の結果から Pivotal 試験を実施することを否定するものではない。Pivotal 試験により本治療の有効性と安全性を確認する必要があることから、相談事項 2 を参考に臨床試験計画を策定し治験相談を活用されたい。

相談事項 2：相談事項 1 が妥当であった場合、Pivotal 試験を設計する際に考慮すべき事項の考え方について。

Pivotal 試験プロトコルの妥当性について、下記の点について具体的に意見を伺いたい。

1. 治験デザインはシングルアーム試験デザインが妥当であると考え
2. 本治験へ組み入れる患者は SSC,MCTD,SLE にともなう潰瘍出現後 1 種類以上の潰瘍改善を目的とした薬剤を 1 カ月使用しても潰瘍が消失していない患者が妥当であると考え
3. 主要評価項目は、治療開始後 9 週後における潰瘍の数の変化（1 カ月あたりの改善数）で、副次評価項目は大きい潰瘍の数の変化（5 mm 以上の潰瘍）、最大潰瘍の大きさの縮小率、VAS による疼痛の改善が妥当と考える。
4. その他に、プロトコル作成時に考慮すべき事項として、衝撃波療法の施行回数、対象部位、治療サイクル数、観察期間及び症例数の設定を考えているが、その妥当性について意見を伺いたい。

比較する自然暦のデータの妥当性含め、具体的なプロトコルの妥当性については、今後実施予定の治験相談で確認させていただきたい。

以上の前提の上で、申請にあたっては、基本的には治験結果により既存療法に対する優位性を示す必要があり、以下一般論として機構見解を示す。

- ランダム化比較試験（RCT）が最適であると考えますが、実施が困難な場合には、その妥当性を説明した上で、コントロール群を他施設に設定することは可能と考える。その際においてもコントロール群における対象患者、主要、副次評価項目等は被験群と整合させること。
- SSC,MCTD,SLE を一度の治験で検証することについては、その妥当性を説明する必要がある。基本的には病態毎に有効性・安全性を確

認する必要がある。

- 申請予定の適応、治療部位、治療方法は治験プロトコールと合わせる
ことが望ましい。

相談事項 3：非臨床試験の充足性について助言いただきたい。

本品は、既承認品である体外衝撃波結石破碎装置の低出力化させたものであり、一部試験データについては利用可能と考えることから、非臨床試験の充足性について助言をいただきたい。特に、動物を用いた前臨床試験によって、効果を確認せずに臨床試験を開始する妥当性について助言いただきたい。

治験を開始するにあたり必要な評価項目は、申請時に必要な項目とは異なり、主に安全性に関する部分の確認になる。具体的な非臨床評価項目としては、治療部位への接触可能性のある素材の生物学的安全性、衝撃波としての安全性（電気的安全性及び患部への侵襲）が挙げられる。また、海外での使用実績、POC 試験結果等をふまえ安全性評価を行うことが必要である。有効性については、衝撃波の潰瘍治療に対する作用機序について文献等を用いて説明でき、使用方法（出力、使用時間等）の妥当性もある程度可能であれば、Pivotal 試験前に動物試験を実施することは必須ではない。

申請時に必要な評価項目については、必要な評価パッケージとして、評価項目の充足性、試験条件や検体の妥当性を確認することになる。

既承認品（尿管結石破碎用や足底腱膜炎衝撃波治療器）あるいは本邦未承認品の海外使用実績及び文献より評価する場合は、その差分を明確にし、差分に対する影響を評価する必要がある。

(2)その他の助言

- 平成 8 年 10 月 28 日付け 薬機第 418 号「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いについて」を参照のこと。
- 一般的名称は新設の可能性が高く、現在申込書に記載している「体外式衝撃波結石破碎装置」は不適當と考える。

以下は後日受ける治験相談において、提示予定の治験プロトコールに反映可能か検討頂きたい項目である。

- 同一施設内での既存療法によるコントロール群設定が被験者数確保の観点から不可能である場合、他施設の既存療法の患者について、治験に組み入れ、同様の観察・評価を行う比較対象群として設定可能か検討することを推奨する。
- 主要エンドポイントの 1 ヶ月当りの潰瘍減少数については、効果が