

資料 1 1

受付日・番号：平成 25 年 7 月 5 日・機 P813 号  
識別記号：Duolith SD1  
相談区分：医療機器治験相談

薬機審長発第 0910002 号  
平成 25 年 9 月 10 日

石井 智徳 殿

貴殿から平成 25 年 7 月 5 日付けで相談申込のあった「Duolith SD1」の医療機器治験相談については、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 8 月 8 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、宮城正行、郭怡、岡本はる奈、  
中山貴子、金田悠拓

<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、草場美津江

## <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、昨年度、本治療方法にて POC 試験及び既存の薬剤投与療法の自然歴調査を実施し、その結果を元に、本年 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プロトコルの妥当性を確認するために、医療機器治験相談が申し込まれた。

##### 2) 申請予定の使用目的・効能効果

強皮症による難治性潰瘍の治療。

#### (2) 相談事項

ピボタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について具体的には下記項目の妥当性の確認である。

相談事項 1：試験デザイン

相談事項 2：患者選択

相談事項 3：衝撃波療法の対象部位、施行回数、施行部位

相談事項 4：主要評価項目、副次評価項目及びその評価時期

相談事項 5：症例数及び統計処理方法

### 4. 助言の概要

#### (1) 相談事項に関する助言

相談事項 1：試験デザインについて

① 衝撃波療法のシャム効果に関して(シャム群を対照としない妥当性)

② 自然歴群を対照とする妥当性

機構の助言は以下のとおりである。

本治療方法における、シャム効果を否定することはできないが、相談者の示した論文によると精神的要素の潰瘍出現に対する影響調査結果では優位な関連が示されていないこと、症例数が少ないことに鑑み、

シヤム群を対照群とせず、自然歴を対照群とする試験デザインは致し方ないとする。

相談事項 2：患者選択について

- ① 適応疾患
- ② 選択基準
- ③ 除外基準
- ④ 併用薬剤

機構の助言は以下のとおりである。

POC 試験及び自然歴調査結果より、適応疾患から混合性結合組織病および全身性エリテマトーデスを外し、強皮症の疾患に限定することはその作用機序の同等性が判明していないことを考慮すると妥当と考える。下肢への適用については、相談事項 3 の助言を参照のこと。

難治性潰瘍患者としての選択基準として、28 日間の薬剤療法にて、新生潰瘍の出現または潰瘍が完全に消失しなかった患者を治験に組み入れることは、薬剤治療における効果が出る日数を考慮すると妥当と考える。

除外基準、併用薬剤についてのプロトコールは妥当と考える。

相談事項 3：衝撃波療法の対象部位、施行回数、施行部位

機構の助言は以下のとおりである。

対象部位について、本治験の目的が強皮症患者の上肢潰瘍に対する衝撃波療法の有効性・安全性を評価することであるため、上肢潰瘍患者を中心に評価することは妥当である。一方、患者数が少ないことから本臨床試験の対象患者で下肢にも潰瘍がある患者に対して、下肢潰瘍に本品を使用することを否定するものではない。その際には、プロトコールにその旨規定するとともに、被験群、コントロール群とも使用方法、評価方法等を上肢同様詳細に記載し、信頼性の高いデータを取得できるように配慮することを推奨する。なお、当該データをもって下肢潰瘍に対する本品の適応承認を保証するものではない。上肢潰瘍に対する施行回数、施行部位に対して異論はない。

相談事項 4：主要評価項目および副次評価項目

機構の助言は以下のとおりである。

主要評価項目に潰瘍の平均減少数を設定することについては、潰瘍数の多い患者にて改善効果が大きい場合、その結果が主要評価項目に与える影響が大きいことが懸念されるが、強皮症に対する潰瘍改善効果を期待する薬剤での治験においても平均減少数及び平均新生潰瘍数

をベースに評価を実施していることに鑑み、また副次評価項目において潰瘍の消失した割合（改善率）も比較することで、上記主要評価項目の懸念点を補うことから妥当であると考ええる。

#### 相談事項 5：症例数及び統計処理方法

機構の助言は以下のとおりである。

症例数及び統計処理方法とも妥当と判断する。ただし、初期潰瘍数等の患者背景のばらつきの影響、算出根拠となる POC 試験成績、自然歴調査結果の症例数が少ないこと等により、本治験の前提がくつがえるリスクは十分に理解しておくべきである。

#### (2)その他の助言

- 第三者による写真判定等、評価における客観性を確保するように努めること。
- 治験計画書において、使用するハンドピース等の構成品、出力等の使用条件、患部への塗布薬剤等の使用方法を規定すること。
- 1年目の自然歴調査対象群患者を、恣意的でなく、翌年の衝撃波治療群に組み入れることについては差し支えない。
- 混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスへの適用追加についても、初期段階から薬事戦略相談等を活用し、早期実用化を念頭に開発を推進されることを期待する。

以上

