

審査概要（案）

令和 8 年 9 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）での審査の概要は、以下のとおりである。

- [類 別] : 医 04 整形用品
- [一般的名称] : ヒアルロン酸使用軟組織注入材
- [販 売 名] : ハーモニカ
- [申 請 者] : アッヴィ合同会社
- [申請年月日] : 令和 7 年 5 月 28 日
- [承認年月日] : 令和 8 年 7 月 14 日
- [申請区分] : ☐新医療機器 ☒改良医療機器（臨床あり）
☐改良医療機器（承認基準なし・臨床なし）
- [新規・一変] : ☒新規承認申請 ☐承認事項一部変更承認申請
- [担当領域] : ☐眼科・耳鼻科領域 ☐歯科口腔領域
☐消化器・生殖器領域 ☐心肺循環器領域
☒整形・形成領域 ☐精神・神経・呼吸器・脳・血管領域
☐ロボティクス・IoT・その他領域
☐プログラム領域（D1） ☐プログラム領域（D2）
- [特記事項] : ☐ニーズ医療機器指定
☐特定用途医療機器指定
☐医療機器等条件付き早期承認制度（類型 1）
☐医療機器等条件付き早期承認制度（類型 2：PHOENIX）
☐リバランス通知適用（☐1 段階目 ☐2 段階目）
☐医療機器の特性に応じた変更計画の事前確認制度（IDATEN）
☐希少疾病用医療機器
☐0929 通知適用
☐その他（ ）
- [専門協議] : ☐有 ☒無

1. 提出された資料

(1) 開発の経緯等

本品は、成人において、真皮深部、皮下又は骨膜上への注入により中から下顔面のボリュームの回復、整容、及びしわや溝の改善を目的に注入されるヒアルロン酸使用軟組織注入材である。本品は、ヒアルロン酸ナトリウム（以下「NaHA」という。）、カルシウムヒドロキシアパタイト（以下「CaHAp」という。）及びリドカイン塩酸塩（注入時の疼痛軽減のため）を含むヒアルロン酸ゲルがリン酸緩衝生理食塩液で希釈され、あらかじめシリンジに充填されている。自社既承認品「ジュビダームビスタ ボライト XC」(30200BZX00389000)等はゲルの主成分が架橋 NaHA のみであるのに対して、本品は架橋 NaHA に加えて CaHAp が含まれる点で新規性がある。

(2) 非臨床データ

以下の非臨床データが提出された（データの項目は申請者提出資料に基づく）。

- 物理的、化学的特性：NaHA 含有量、CaHAp 含有量、リドカイン含有量、リドカイン類縁物質（DMA¹）、リドカイン類縁物質（LQAS²）、リドカイン類縁物質（その他の不純物）、リドカイン類縁物質の不純物の総量、pH、押出し力、エンドトキシン、残留 BDDE³、残留タンパク、レオロジー特性、浸透圧、元素不純物、酵素による分解、ラジカル反応による分解、リドカイン拡散、リドカインの均一性、体内動態
- 生物学的安全性：化学的性質、毒性学的リスク評価、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、皮内反応試験、材料由来の発熱性試験、急性全身毒性試験、亜急性全身毒性試験、亜慢性全身毒性試験、慢性全身毒性試験、埋植試験、遺伝毒性試験、分解性プロファイル試験
- 安定性：室温下で 24 か月経過後の検体を用いた試験成績（外観、pH、押出し力、NaHA 含有量、CaHAp 含有量、リドカイン含有量、リドカイン類縁物質（関連不純物の総含有量、DMA 含有量、LQAS 含有量、その他の不純物）、レオロジー特性、浸透圧、無菌性）
- ユーザビリティ：EN 62366-2015/Amd 1:2020 への適合に係る資料

(3) 臨床データ

申請者は、外国で実施された中顔面軟部組織のボリューム回復に対する本品の安全性及び有効性を評価する国際多施設共同、評価者盲検、無作為化、並行群間比較試験を提出した。試験の概要は以下（添付文書の臨床成績の項を引用）のとおりである。

¹ DMA：2,6-ジメチルアニリン

² LQAS：リドカイン第4級アンモニウム塩

³ BDDE：1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル

M21-784 試験は、中顔面軟部組織のボリューム回復及び整容を望む成人における本品の安全性及び有効性を評価し、本品の承認を支持する長期前向きデータを得られるようデザインされている。本試験は、治験実施計画書、ICH（医薬品規制調査国際会議）ガイドライン、ISO 14155（国際標準化機構）ガイドライン、試験の実施に関する法規及びガイドライン、並びにヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。

本試験は、中顔面軟部組織のボリューム回復に対する本品の安全性及び有効性を検討する国際多施設共同、評価者盲検、無作為化、並行群間比較試験であった。本試験の目的は、顔面中央部の軟部組織のボリューム回復を求める成人を対象に、本品の臨床的安全性及び有効性を評価することであった。

主要評価項目は、対照期間（Control Period、CP）の3ヵ月目の評価担当医師（Evaluating Investigator、EI）のライブ評価に基づき、中顔面のボリューム減少スケール（Mid Face Volume Deficit Scale、MFVDS）のベースラインから1グレード以上の改善を達成したレスポnderの割合とした。副次評価項目は以下のとおりであった。

- ・ CPの3ヵ月目におけるEIライブ評価に基づく全体的な美容改善スケール（Global Aesthetic Improvement Scale、GAIS）で改善又は大幅な改善を達成しているレスポnderの状態
- ・ CPの3ヵ月目における被験者の評価に基づく、GAISで改善又は大幅改善を達成したレスポnderの状態
- ・ FACE-Q頬、下顔面、及び顎のライン、並びに顔立ちに関する満足度の、総合Rasch変換スコアのベースラインからCPの3ヵ月目までの変化量

安全性評価項目は、本品注入下の有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、TEAE）、本品注入下の重篤な有害事象（Treatment Emergent Serious Adverse Event、TESAE）、被験者による注入部位反応（Injection Site Response、ISR）の評価及び被験者による処置による疼痛の評価とした。

全体で171例が登録され無作為化された。CP時に治療を受けない群を対照群とした。その後対照群の被験者はCP終了時（3ヵ月目）に治験を終了するか、試験機器の注入を受けるか選択できることとした。

CP中に本品の注入を受ける被験群に割り付けられた被験者は初回注入を受けた。最適な補正が達成されず、被験者と治療担当医師（Treating Investigator、TI）の両者の同意が得られた場合、初回注入から30日後に必要なに応じて追加注入を受けた。

対照群に割り付けられた被験者は無作為化後3ヵ月間（無治療対照期間 [CP]）追跡し、その後、試験を終了するか、又はCP後に初回注入を受け、初回注入から30日後に必要な

応じて追加注入（タッチアップ）を受けた。

各注入の 3 日後及び 14 日後、並びに以下の時点で追跡調査来院を実施することとした。

被験群：最終注入後 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月（初回/追加）

対照群/対照期間 CP 後注入群：最終注入後 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月（初回/追加）

集団の定義

Modified Intent-to-treat (mITT)	ベースライン時に中等症から重症の MFVDS (MFVDS のグレード 5、4 又は 3) が認められたすべての無作為割付された被験者
安全性	無作為割付され、治験に参加した全ての被験者（被験群と無治療対照群）
本品注入 (HArmonyCa Treated、HT)	無作為割付され、CP 開始時に本品の注入を受けた被験者、又は対照群に無作為割り付けられ、CP 後に本品の任意の注入を受けた被験者

解析対象集団の要約

対象	対照群	被験群	合計
mITT	55	115	170
安全性	56	115	171
HT	52	115	167

主要評価項目、副次評価項目及び安全性評価項目の統計解析を実施した。

CP における有効性解析は、mITT 集団を用いて、割り付けられた注入群に基づいて実施した。

安全性解析は、受けた処置に基づき、安全性解析対象集団及び HT 集団を用いて実施した。

結果:主要有効性評価項目

- ・ 有効性の主要目的は達成され、CP の 3 ヶ月目における被験群の MFVDS レスポンダー率は対照群より統計学的に優れていた (86.8%対 18.5%、差 68.4%[95% CI:55.8%、80.9%]、 $p < 0.0001$)。
- ・ 注入期における本品注入群の MFVDS レスポンダー率は、初回又は追加注入後の 12 ヶ月目までおおむね一定であり、3 ヶ月目に最大効果が認められた (1, 3, 6, 9, 12 ヶ月目にそれぞれ 77.8%、87.4%、84.1%、81.9%及び 78.1%)。

結果:有効性の副次評価項目

有効性の副次目的は達成された。

- ・ mITT 集団において、被験群と対照群の EI GAIS レスポンダー率の差は、CP3 カ月時点で 80.8% (95% CI:68.2%, 89.5%) であった。
- ・ mITT 集団において、被験群と対照群の被験者の GAIS レスポンダー率の差は、CP3 カ月時点で 85.3% (95% CI:75.2%, 91.6%) であった。
- ・ mITT 集団において、被験群では、Rasch 変換した FACE-Q 頬、下顔面及び顎の輪郭の満足度並びに顔貌の全般的スコアのベースラインから CP3 カ月時点までの群内平均改善が統計的に有意であった (それぞれ 36.9 [95% CI:31.5, 42.3]、31.8 [95% CI:25.9, 37.6] 及び 29.9 [95% CI:25.1, 34.7] ;すべて $p < 0.0001$)。
- ・ 被験群の EI GAIS レスポンダー率は、mITT 集団では CP3 カ月時に対照群よりも高く (94.5% vs.13.7% [95% CI:68.2%, 89.5%])、HT 集団では注入期 (Treatment Period、TP) の期間中、投与後 12 カ月時までおおむね一定していた (1, 3, 6, 9, 12 カ月時点でそれぞれ 88.0%、94.6%、92.5%、91.4%及び 82.9%)。
- ・ 被験群の被験者の GAIS レスポンダー率は、mITT 集団では CP3 カ月目で対照群より高く (87.3% vs.2.0% [95% CI:75.2%, 91.6%])、HT 集団では TP 期間中、投与後 12 カ月目まで高い値が持続した (1, 3, 6, 9, 12 カ月時点でそれぞれ 91.4%、87.4%、86.9%、81.1%及び 73.3%)。
- ・ 被験群の平均 FACE-Q 頬に関する満足度の総合 Rasch 変換スコアはベースラインから 36.9 ポイント上昇し、CP3 カ月時の平均スコアは mITT 集団では 75.5 (95% CI:31.5, 42.3 ; $p < 0.0001$) であり、HT 集団では注入後に注入後 12 カ月まで高い値が持続した (1, 3, 6, 9, 12 カ月時点でそれぞれ 78.9、75.5、75.4、69.7 及び 65.2)。
- ・ 被験群の平均 FACE-Q 下顔面及び顎のラインに関する満足度の総合 Rasch 変換スコアは、mITT 集団ではベースラインから 31.8 ポイント増加し、CP3 カ月目の平均スコアは 60.7 (95% CI:25.9, 37.6 ; $p < 0.0001$) であり、HT 集団では注入後に注入後 12 カ月まで高い値が持続した (1, 3, 6, 9, 12 カ月時点でそれぞれ 63.1、60.8、57.9、54.5 及び 51.5)。
- ・ 被験群の FACE-Q 顔立ちに関する満足度の総合 Rasch 変換スコアはベースラインから 29.9 ポイント上昇し、CP3 カ月の平均スコアは 63.9 であり (95% CI:25.1, 34.7; $p < 0.0001$)、HT 集団では注入後 12 カ月まで高い値を維持した (1, 3, 6, 9, 12 カ月時点でそれぞれ 65.4、63.9、62.1、60.2 及び 55.0)。

結果:主要有効性評価項目に対するサブグループ解析

被験群における MFVDS レスポンダー率は、ベースライン MFVDS 重症度、年齢、性別 Fitzpatrick スキンタイプ分類、及び注入経路によるサブグループ間でおおむね同様であった。

結果:その他の有効性評価項目

- ・ アラガン頬の皮膚のなめらかさのスケール (Allergan Cheek Smoothness Scale、ACSS)

によるレスポonder率（EI ライブ評価に基づき、顔面の両側でベースラインから 1 グレード以上の改善を達成した被験者の割合）は、被験群と対照群に良好な差が認められた。mITT 集団では、CP の 1 ヶ月（それぞれ 41.1%対 14.3%）及び 3 ヶ月（それぞれ 37.3%対 11.8%）の ACSS レスポonder率は、被験群の方が対照群よりも高い数値を示した。

- ・ 3 次元標準化画像による皮膚の位置及び方向のベースラインからの変化量は、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目の mITT 集団で、被験群では対照群と比較して中央値が高かった。ベースラインからの改善は、頬骨臼及び頬骨下領域では横方向に、頬骨臼、頬骨下及び前内側領域では前方方向に認められた。

結果:安全性評価項目

- ・ 注入部位反応は、HT 集団で初回注入後の被験者の 80.0%、追加注入後の被験者の 67.2%で報告された。初回注入後に最も高頻度に報告された ISR は、圧痛、発赤及び注入後の疼痛であった。
- ・ HT 集団に対する初回注入又は追加注入後のほとんど ISR の重症度は軽度又は中等度であった。すべての ISR の持続期間の中央値は、初回注入後で 5.0 日、追加注入後で 4.0 日であった。
- ・ データカットオフ日までに、本品との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（TESAE）、本品との因果関係ありと判断された重度の有害事象（TEAE）、本品の注入中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった。

本品注入下の有害事象（TEAE）

- ・ データカットオフ前の時点で HT 集団に報告された TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった。
- ・ 注入期に HT 集団で最も多く報告された TEAE は新型コロナウイルス感染症（6.0%）、注入部位内出血（5.4%）及びインフルエンザ（5.4%）であり、その他の TEAE の発現率はいずれも HT 集団の 5%未満であった。
- ・ データカットオフ時点で、注入期中に HT 集団の被験者の 18.0%で本品と関連のある TEAE が報告された。本品と関連のある主な有害事象は、注入部位内出血（5.4%）及び注入部位疼痛（2.4%）であった。本品と関連のある TEAE のほとんどは軽度であり、注入開始後 7 日以内に発現し、発現から 14 日以内に回復した。
- ・ データカットオフ日までに、本品との因果関係ありと判断された TESAE、本品の注入中止に至った TEAE 又は死亡は認められなかった。

対照期間（CP）の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	対照群		被験群	
	被験者 (N=56) 例数 (%)	事象 n	被験者 (N=115) 例数 (%)	事象 n
注入後に発現した全有害事象 (TEAE)	9 (16.1)	12	42 (36.5)	67
本品と因果関係あり	0 (0.0)	0	18 (15.7)	23
注入部位	0 (0.0)	0	12 (10.4)	16
注入部位以外	0 (0.0)	0	7 (6.1)	7
重篤な全有害事象 (TESAE)	1 (1.8)	1	4 (3.5)	5
本品と因果関係あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
注入部位	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
注入部位以外	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
本品の注入中止に至った (TEAE)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
死亡	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

割合は特定の集団の被験者数に基づく。

注入期（TP）の TEAE の要約（HT 集団）

	本品注入 被験群		対照期間（CP） 過後に本品注入 を受けた群		合計	
	被験者 (N=115) 例数 (%)	事象 n	被験者 (N=52) 例数 (%)	事象 n	被験者 (N=167) 例数 (%)	事象 n
注入後に発現した全有害事象 (TEAE)	59 (51.3)	118	24 (46.2)	64	83 (49.7)	182
本品と因果関係あり	19 (16.5)	25	11 (21.2)	22	30 (18.0)	47
注入部位	13 (11.3)	18	10 (19.2)	17	23 (13.8)	35
注入部位以外	7 (6.1)	7	3 (5.8)	5	10 (6.0)	12
本品注入後に発現した重篤な 全有害事象 (TESA)	11 (9.6)	17	2 (3.8)	2	13 (7.8)	19
本品と因果関係あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

注入部位	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
注入部位以外	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
本品の注入中止に至った (TEAE)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
死亡	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

割合は特定の集団の被験者数に基づく。

2. 審査結果

総合機構は、提出された資料について審査した結果、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的又は効果>

本品は、成人において、真皮深部、皮下、骨膜上注入により中から下顔面のボリュームの回復、整容、及びしわや溝の改善を目的に使用される。

以上