

平成 28 年 11 月 25 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 31 医療用焼灼器
[一般的名称] アレキサンドライトレーザー
[販 売 名] ロングパルスアレキサンドライトレーザー GentleLase Pro
[申 請 者] シネロン・キャンデラ株式会社
[申 請 日] 平成 27 年 12 月 22 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 11 月 25 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象に指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の使用に関する技能や合併症等に関する知識を得た上で、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 4 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 31 医療用焼灼器
- [一般的名称] : アレキサンドライトレーザー
- [販 売 名] : ロングパルスアレキサンドライトレーザー G e n t l e L a s e P r o
- [申 請 者] : シネロン・キャンデラ株式会社
- [申請年月日] : 平成 27 年 12 月 22 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 28 年 11 月 4 日

[類 別] : 機械器具 31 医療用焼灼器
[一般的名称] : アレキサンドライトレーザー
[販 売 名] : ロングパルスアレキサンドライトレーザー GentleLase Pro
[申 請 者] : シネロン・キャンデラ株式会社
[申請年月日] : 平成 27 年 12 月 22 日

審査結果

「ロングパルスアレキサンドライトレーザー GentleLase Pro」（以下「本品」という。）は、波長 755nm のアレキサンドライトレーザーを皮膚に照射し、毛幹及び毛根のメラニンへの選択的熱作用及びその輻射熱による毛包の選択的破壊により、減毛を行う装置である。本品は、レーザー照射時の皮膚を冷却する装置として、ダイナミッククーリングデバイスを備えており、冷却剤として 1,1,1,2-テトラフルオロエタンをレーザー照射面に噴射する。1,1,1,2-テトラフルオロエタンによる皮膚の冷却は、皮膚良性血管病変治療用の既承認品において既に採用されている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、放射線に関する安全性並びに性能を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、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、本品の前世代品「GentleLase GL Dermatological Laser」（以下「前世代品」という。）を含めた類似医療機器に関する文献調査結果、本品の海外における製造販売後の有害事象報告及び米国で実施された前世代品の臨床試験成績から構成される臨床評価報告書が提出された。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。）は、類似医療機器に関する文献について、他社製品は、レーザーの光学特性及び冷却方法の同等性を踏まえた本品への外挿性が説明困難と判断し、外挿性が十分に説明可能な前世代品に限定し、有効性及び安全性を評価するよう申請者に指示した。

その結果、本品の有効性として前世代品の減毛率が評価され、治療を繰り返すことで、長期的な減毛効果が得られることが示された。また、本品の使用目的に関しても、臨床評価によって示されている有効性に基づき、適切に修正された。さらに、十分な減毛効果を得るためには、繰り返しの治療が必要であることを患者に説明した上で本品による治療を行うように、添付文書上に注意喚起された。

安全性に関しては、前世代品の有害事象発現率が評価され、本品に想定される有害事象は

基本的に一過性の事象であることが示された。そのため、美容目的の医療機器である本品においても十分に許容可能な事象であると判断した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に問題はないと判断した。なお、海外での十分な使用実績を踏まえ、製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。一方で、本品の適正使用のため、レーザーに関する十分な知識を有する医師が本品を使用するように、関連学会と連携した講習の受講等を承認条件として義務付けることが適切と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品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、レーザーの選択的熱作用により、長期的な減毛を目的とした装置である。

承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の使用に関する技能や合併症等に関する知識を得た上で、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成 28 年 11 月 4 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 31 医療用焼灼器
[一般的名称] : アレキサンドライトレーザー
[販 売 名] : ロングパルスアレキサンドライトレーザー GentleLase Pro
[申 請 者] : シネロン・キャンデラ株式会社
[申請年月日] : 平成 27 年 12 月 22 日
[申請時の使用目的] : 本品は、レーザーの選択的熱作用により、全てのスキントypeに対する長期的又は永久的な脱毛又は減毛を目的とした装置である。

2. 審議品目の概要

「ロングパルスアレキサンドライトレーザー GentleLase Pro」(以下「本品」という。)は、波長 755nm のアレキサンドライトレーザーを皮膚に照射し、毛幹及び毛根のメラニンへの選択的熱作用及びその輻射熱による毛包の選択的破壊により、減毛を行う装置である。本品の外観図は、図 1 に示す。本品は、レーザー照射時の皮膚を冷却する装置として、ダイナミッククーリングデバイス(以下「DCD」という。)を備えており、冷却剤として 1,1,1,2-テトラフルオロエタンをレーザー照射面に噴射する(図 2 参照)。1,1,1,2-テトラフルオロエタンによる皮膚の冷却は、既承認品「皮膚良性血管病変治療用レーザー装置 Vbeam」(承認番号: 22200BZY00002000)(以下「既承認品 Vbeam」という。)においても採用されている。



図 1 本品の外観図



図 2 DCD による冷却剤噴射のイメージ

本品の付属品として、標準ハンドピース及びラージスポット専用ハンドピースがあり、各々レーザー光の照射スポット径（直径）6～18mm 及び 20～24mm での照射が可能である。その他、レーザー光の放出持続時間を意味するパルス幅が可変であり、0.25～100msec の範囲で設定できる点が特徴である。

アレキサンドライトレーザーによる脱毛の作用機序は、図 3 のとおりである。波長 755nm のアレキサンドライトレーザーがメラニンに選択的に吸収される特性を利用し、脱毛の対象となる毛幹及び毛根にレーザー光を照射することにより、光エネルギーが毛幹等のメラニンに吸収される。その後、メラニンに吸収された光エネルギーが熱エネルギーに変換し、その輻射熱によって、毛幹及び毛根周囲の毛包を破壊する。

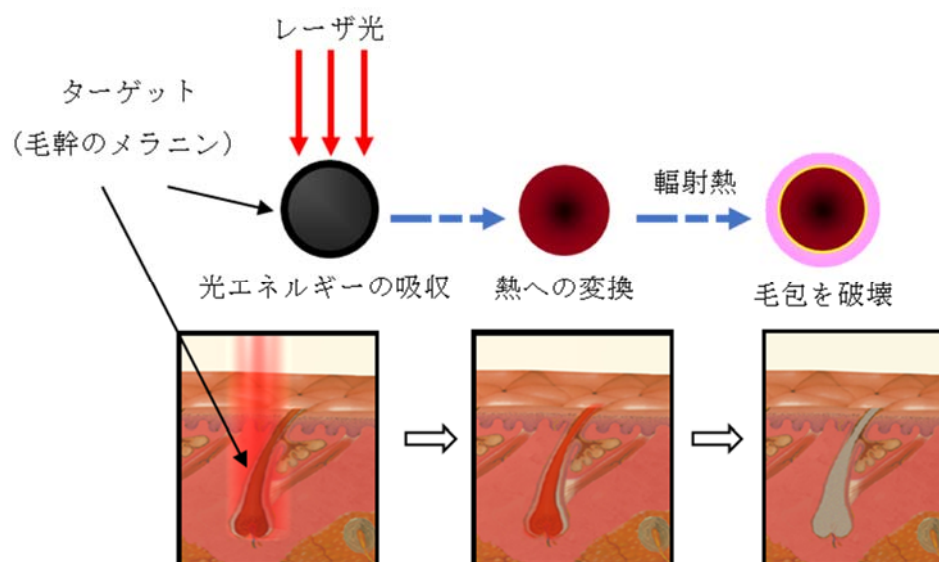


図 3 アレキサンドライトレーザーによる脱毛の原理

3. 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

【開発の経緯】

レーザを用いた医療機器は1960年代頃から使用されているが、1980年代に選択的光熱融解理論が提唱され¹、周囲の健康な組織に与える損傷を最小限に、特定の色素を持つ組織を選択的に破壊するレーザの開発が進められた。1996年にルビーレーザを用いた脱毛が発表されたが、ルビーレーザの波長は現在脱毛に用いられている赤色光及び近赤外光の波長を持つレーザの中でも694nmと短く、皮膚のメラニン色素に対する反応性から有色人種の脱毛には不向きであった。有色人種に対しても安全に使用できる、より長い波長を持つ脱毛用レーザとして、1997年にアレキサンドライトレーザを用いた脱毛用レーザが開発された。

脱毛を適応としたレーザは、1995年に初めてYAGレーザである「THERMOLASE LT-100 ND:YAG LASER HAIR REMOVAL SYSTEM; THERMOLASE LT-100;LT-100」(FDA 510 (k) No.K950019)が米国FDAで承認された。本品と同一波長のアレキサンドライトレーザに関しては、1997年に「CYNOSURE PhotoGenica LPIR Dermatological Laser」(FDA 510 (k) No.K971737)が初めて米国FDAで承認された。本品の前世代品にあたる「GentleLase GL Dermatological Laser」(以下「前世代品」という。)は、1997年に米国FDAの510 (k)により皮膚血管病変の凝固に対する適応で承認された後、1998年に減毛に対する適応、2000年には長期的又は永久的な減毛に対する適応が認められた。その後、改良を重ねたGentleMAX Familyの製品として、本品が2011年に開発された。

本邦においては、現在減毛という使用目的で承認されたレーザ医療機器はないが、脱毛を目的としたレーザ治療が医師の判断の基で広く実施されている。

表1 エステにおける危害情報件数

年度	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000 (推定件数)	計
エステの種類												
フェイシャルエステ	126	120	142	124	116	168	174	169	205	237	133 (170)	1,714
脱毛エステ	63	84	159	106	98	76	129	128	162	186	176 (230)	1,367
ボディエステ	47	81	76	81	51	76	108	95	59	67	31 (40)	772
その他のエステ	0	0	0	2	4	5	9	14	6	11	4 (4)	55
エステ@	0	2	2	2	24	20	61	49	47	44	26 (40)	277
エステ危害全体	236	287	379	315	293	345	481	455	479	545	370 (484)	4,185

注1:2000年度は年度途中であるため、前年度の同時期の入力件数をもとに計算した推定件数を(推定件数)に掲げた。

注2:ボディエステには、痩身エステが含まれる。

注3:エステ@とは、どの種類のエステか不明なもの。

2001 年に国民生活センター特別調査事務局が報告した「エステティックサービスによる危害の現状と安全確保のための方策（概要）」の調査結果によると、エステティックサービス（以下「エステ」という。）を受けたことによる身体被害が表 1 のとおり確認されている²。そのうち、脱毛用レーザーの使用が想定される脱毛エステに関連する被害を表 2 に示す。

表 2 脱毛エステを受けたことによる危害情報

被害情報件数 (1990～2000 年)	・脱毛エステ：1,367 件（エステ被害全体の 32.7%） ・脱毛エステの報告件数は増加傾向にある
脱毛エステの被害の内容	・皮膚障害：79.2%（脱毛エステの被害情報件数に対する割合） ・熱傷：12.4%（脱毛エステの被害情報件数に対する割合） ・その他、刺傷、切傷等

このように、本邦においては脱毛エステによる健康被害が報告されており、社会的な問題の一つであると考えるが、有効性及び安全性が確認された減毛を目的とするレーザーの既承認品は存在しない。そのため、本邦においても、医療機器としての有効性及び安全性が確認された上で承認を得た医療機器が使用されることが適切と考える。

脱毛用レーザーは現在世界中で広く使用され、より有効性及び安全性の高い製品の開発が求められている。そのようなニーズに対応するため、レーザーのパルス幅やスポット径を選択可能とする、最大エネルギー密度の拡大を行う等、前世代品からの改良を行い本品は開発された。

なお、皮膚良性色素性疾患治療用レーザー装置として承認を取得した「皮膚良性色素性疾患治療用レーザー装置 GentleLASE」（承認番号：21500BZY00268000）は、既に 16 年以上国内で使用されている。

【外国における使用状況】

主要な諸外国における本品等の承認又は許可及び販売状況は、表 3 のとおりである。なお、本品及び前世代品は、個人輸入にて医師の責任の下、本邦でも使用実績がある。そのため、本邦における使用実績についても併せて表 3 に記載する。

なお、外国での本品の使用において、これまでに政府等に報告され、医療機器本体の変更、回収が必要になるような重篤な不具合の発現はない（2016 年 6 月時点）。

表 3 海外及び本邦における使用状況（海外：2016 年 6 月時点、日本：2016 年 5 月時点）

国名	販売名	承認・許可番号 (承認・許可年月)	使用開始年	出荷概数 (日本については導入 台数)
米国	GentleMax Family of Laser Systems 注 1	K133283 (2013 年 12 月 26 日)	2013 年	■台 (■台) 注 1
欧州	GentleLase Pro-U 注 2	G1 14 01 34736 021 (2011 年 12 月)	2011 年	■台
日本	GentleLase Pro-U	未承認（個人輸入）	2012 年	■台
	GentleMax Pro 注 3		2012 年	■台
	GentleLase Pro 注 4		2011 年	■台
	GentleMax 注 5		2007 年	■台
	Mini GentleLASE 注 6		2003 年	■台
	GentleLase GL Dermatological Laser (前 世代品)		1998 年	■台 注 7

注 1 米国では、アレキサンドライトレーザのみ搭載した製品、Nd:YAG レーザのみ搭載した製品及びアレキサンドライトレーザと Nd:YAG レーザの複合機を含めた製品群として承認されている。（ ）内の数値は、アレキサンドライトレーザのみを搭載した製品（本品）の出荷概数を示している。

注 2 海外における本品の販売名。

注 3 アレキサンドライトレーザに加えて、Nd:YAG レーザを搭載した複合機。

注 4 前世代品と GentleLase Pro-U（本品）の間に開発されたアレキサンドライトレーザ。

注 5 前世代品をパルス幅可変に改良し、また、アレキサンドライトレーザに加えて Nd:YAG レーザを搭載した複合機。

注 6 前世代品を小型化したアレキサンドライトレーザ。

注 7 減毛の目的のみならず、皮膚良性色素性疾患の治療に使用されているものを含む。

ロ．設計及び開発に関する資料

【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＞

総合機構は、物理的、化学的特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。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、性能及び安全性に関する規格に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1：2005+CORR.1（2006）+CORR.2（2007））及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2：2007）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立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、電気的安全性及び電磁両立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。

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品は、血液、体液等には直接的又は間接的に接触せず、体表面の健常皮膚にのみ直接接触する。健常皮膚に接触する原材料は、医療機器として使用実績が十分にあり、安全性上の懸念はないため、生物学的安全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、生物学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。

【放射線に関する安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の放射線に関する安全性の資料として、性能及び安全性に関する規格に設定したレ

ーザ製品の安全性について定めた規格（IEC 60825-1：2007）及びレーザー機器の特定要求事項について定めた規格（IEC 60601-2-22：2007）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品のレーザー機器としての性能及び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、放射線に関する安全性の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。

【機械的安全性】

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性については、「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+CORR.1（2006）+CORR.2（2007））において併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

<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。

【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。また、本品は未滅菌で出荷される。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。

【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、性能及び安全性に関する規格に関連する表 4 に示す試験成績に関する資料が提出された。これらの試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

表 4 申請時に提出された性能に関する試験の概要

試験項目	評価内容
レーザ出力の精度	レーザ出力の設定値に対する精度
パルス幅の精度	パルス幅の設定値に対する精度
レーザ出力の安定性	レーザ出力の設定値に対する変動
繰り返し周波数の精度	繰り返し周波数の設定値に対する精度
スポット径の精度	標準ハンドピースを使用した場合のスポット径の設定値に対する精度
製造過程の最終出荷検査	出荷検査において実施している検査項目（レーザ出力、パルス幅、DCD システム動作確認、ガイド光の出力）の評価
ビームシャッター	ビームシャッターからレーザエネルギーが漏れないことの確認

＜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、以下の二項目に関する試験成績が提出されていなかったため、申請者に追加の提出を求めた。

- ① ラージスポット専用ハンドピースを使用した際のスポット径の精度
- ② DCD の冷却性能を裏付ける試験成績

その結果、表 5 に示す追加の試験成績が提出され、いずれも設定された判定基準に適合していることが示された。また、申請当初に性能及び安全性に関する規格に設定していなかった冷却剤の噴射時間及び噴射流量については、追加で項目が設定された。

以上を踏まえ、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。

表 5 追加で提出された性能に関する試験の概要

試験項目	評価内容
スポット径の精度	ラージスポット専用ハンドピースを使用した場合のスポット径の設定値に対する精度
冷却剤の噴射時間の精度	冷却剤のスプレー時間（噴射時間）の設定値に対する精度
冷却剤の遅延時間の精度	冷却剤のディレイ時間（冷却剤噴射終了からレーザ照射までの遅延時間）の設定値に対する精度
冷却剤の噴射流量の精度	各ハンドピースを使用した場合の冷却剤の噴射流量の精度

【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。しかしながら、本品使用時に設定するパラメータが複数あるため、申請者が推奨する本邦における本品の設定値を医師に情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。その結果、本品の推奨設定値が使用方法として提示されたため、総合機構は、使用方法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 項の規定により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＞

総合機構が、提出された資料に基づき、本品に関する基本要件基準への適合性を確認した結果、放射線に対する防御を定めた第 11 条の一部の項目が不適用となっていた。本品が照射するレーザ光は放射線の一種であるため、申請当初に申請者が設定した基本要件は不適切と判断し、申請者に適合性への確認を改めて指示した。その結果、放射線を照射する機器に必要な基本要件に対する適合性が確認された。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する基本要件基準への適合性について審査した結果、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＞

ISO14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施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、リスク分析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。

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として、製造工程及び製造所に関する資料が提出された。また、品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関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、製造方法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。

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>

臨床試験成績に関する資料として、以下の臨床成績をまとめた臨床評価報告書が提出された。

- ・前世代品が米国 FDA にて 510 (k) による承認申請をした際に提出された臨床試験成績
- ・海外における前世代品及び他社類似医療機器を含めたアレキサンドライトレーザーの臨床使用に関する文献調査結果から構成される臨床成績

(1) アレキサンドライトレーザーの臨床使用に関する文献調査に基づく臨床成績

文献調査は、医学・生物学データベース PubMed を用いて行われた。以下のキーワードとフィルターによって検索を行った結果、合計 141 報（異なるキーワードによる重複文献 59 報を除く）の文献が該当した。その後、本品の臨床評価に耐えうる文献を抽出するため、以下の基準に従い文献を選択又は除外した。

検索キーワード（以下の 2 種類のいずれか）

1. hair reduction AND alexandrite laser
2. hair removal AND alexandrite laser

検索フィルター

検索を実施する条件として、以下のフィルターを使用する。

・Text availability: Abstract（理由：アブストラクトが示されている文献でないと、文献の取捨選択に関する一次確認が困難であるため、アブストラクトが入手できる文献のみを検索。）

文献の選択基準及び除外基準

選択基準	・アレキサンドライトレーザーを用いた減毛又は脱毛の文献
------	-----------------------------

除外基準	・ 英語又は日本語以外の文献 ・ 動物試験のデータのみからなる文献 ・ アレキサンドライトレーザー以外のレーザーのみによる脱毛、又は評価可能なアレキサンドライトレーザーによる脱毛のデータを含まない文献 ・ 脱毛又は減毛とは異なる適応についてのデータを示す文献 ・ その他の疾患の治療のために副次的に実施された脱毛の治療結果を示す文献 ・ レビュー文献等であり、臨床評価に使用すべき特定のデータが含まれていないもの ・ 臨床評価に必要な有効性又は安全性の結果が示されていない文献 ・ 症例報告 ・ 他の採用文献の症例データと同一と推測されるデータを示す文献
------	---

文献検索フローチャート

図 4 に示すフローチャートに従い、検索キーワードとフィルターを使用して、検索文献を抽出する。更に、検索文献から、選択基準に合致し、除外基準に該当しない文献を抽出し、評価文献として評価する。

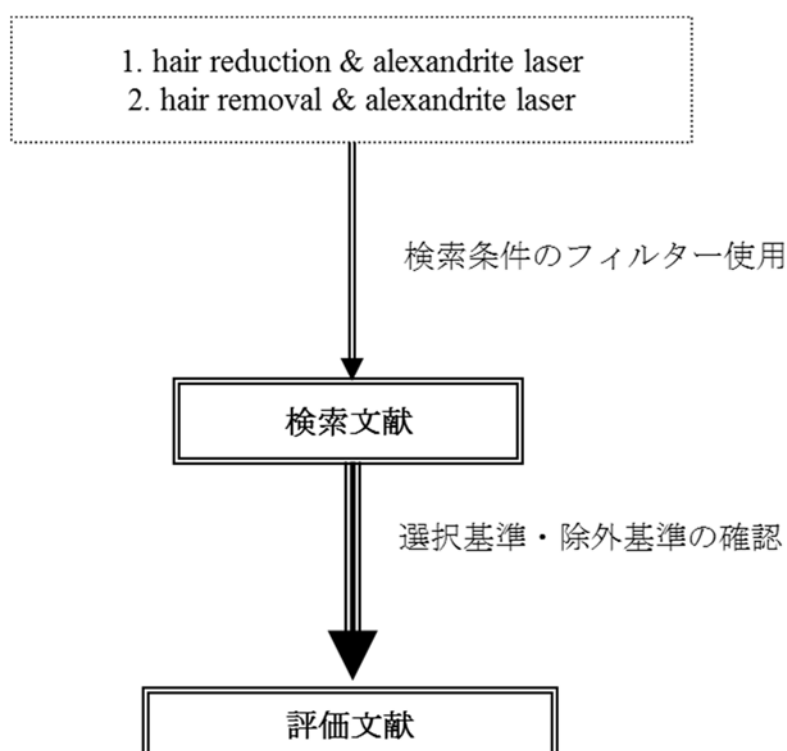


図 4 文献検索のフローチャート

この結果、96 報の文献が除外されたため、残る 45 報が評価に採用された。申請者は、Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence（2009 年 3 月）に準じて、採用し

た文献のエビデンスレベルを表 6 の基準で分類した。

表 6 エビデンスレベルの分類

レベル	文献の内容
1a	無作為化比較対照試験のシステマティックレビュー
1b	信頼区間が狭い個々の無作為化比較対照試験
1c	治験群以外全てが亡くなっている場合、又は治療群は全て生存している場合
2a	コホート研究のシステマティックレビュー
2b	個々のコホート研究
2c	アウトカム研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティックレビュー
3b	個々のケースコントロール
4	症例集積研究
5	系統的な批判的吟味を受けていない、又は生理学・基礎実験・原理に基づく専門家の意見

採用した 45 報の文献は以下の表 7 のとおりである。

表 7 臨床評価に用いた 45 報の文献リスト
(文献で評価可能な項目に○を記載する)

文 献 番 号	著 者	表題（出典）	症 例 数	使 用 機 器	評価項目				
					有効性			安全性	
					減毛 率	患者 満足 度	組織 学的 評価	有害 事象	疼痛 評価
1	Al-Dhalimi MA, et al.	A split-face comparison of facial hair removal with the long-pulsed alexandrite laser and intense pulsed light system. (J Cosmet Laser Ther. 2015 Apr 6: 1-6.)	30	LIGHA 等 (他社 品)	○	○		○	

2	Mohammed GF, et al.	Topical Cyperus rotundus oil: a new therapeutic modality with comparable efficacy to Alexandrite laser photo-epilation. (Aesthet Surg J. 2014; 34 (2) : 298-305.)	60	GentleLase GL (前世代品)	○			○	
3	Grunewald S, et al.	Long-term efficacy of linear-scanning 808 nm diode laser for hair removal compared to a scanned alexandrite laser. (Lasers Surg Med. 2014; 46 (1) : 13-9.)	32	Arion (他社品)	○				○
4	Karaca S, et al.	Comparison of SHR Mode IPL System with Alexandrite and Nd:YAG Lasers For Leg Hair Reduction. (Balkan Med J. 2012; 29 (4) : 401-5.)	21	Harmony-XL (他社品)	○	○			○
5	Uyar B, et al.	Effects of the 755-nm Alexandrite laser on fine dark facial hair: review of 90 cases. (J Dermatol. 2012; 39 (5) : 430-2.)	90	GentleLase GL (前世代品)	○			○	
6	Bernstein EF, et al.	Bilateral axilla hair removal comparing a single wavelength alexandrite laser with combined multiplexed alexandrite and Nd:YAG laser treatment from a single laser platform. (J Drugs Dermatol. 2012; 11 (2) : 185-90.)	22	Elite MPX (他社品)	○			○	○
7	Nilforoushzadeh MA, et al.	Comparison between sequential treatment with diode and alexandrite lasers versus alexandrite laser alone in the treatment of hirsutism. (J Drugs Dermatol. 2011; 10 (11) : 1255-9.)	111	GentleLase GL (前世代品)	○	○		○	

8	Rajpar SF, et al.	Hair removal with the long-pulse alexandrite and long-pulse Nd:YAG lasers is safe and well tolerated in children. (Clin Exp Dermatol. 2009; 34 (6) : 684-7.)	24	GentleLase GL (前世代品) 又は Apogee (他社品)				○	
9	Kutlubay Z, et al.	Alexandrite laser hair removal results in 2359 patients: a Turkish experience. (J Cosmet Laser Ther. 2009; 11 (2) : 85-93.)	2,359	Apogee 5500 (他社品)	○			○	
10	Davoudi SM, et al.	Comparison of long-pulsed alexandrite and Nd:YAG lasers, individually and in combination, for leg hair reduction: an assessor-blinded, randomized trial with 18 months of follow-up. (Arch Dermatol. 2008; 144 (10) : 1323-7.)	20	GentleLase GL (前世代品)	○			○	○
11	Khoury JG, et al.	Comparative evaluation of long-pulse alexandrite and long-pulse Nd:YAG laser systems used individually and in combination for axillary hair removal. (Dermatol Surg. 2008; 34 (5) : 665-70; discussion 670-1.)	20	Apogee Elite (他社品)	○	○			○
12	McGill DJ, et al.	A randomised, split-face comparison of facial hair removal with the alexandrite laser and intense pulsed light system. (Lasers Surg Med. 2007; 39 (10) : 767-72.)	38	GentleLase GL (前世代品)	○	○		○	

13	Hamzavi I, et al.	A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. (J Am Acad Dermatol. 2007; 57 (1) : 54-9.)	33	EpiTouch-Alex (他社品)	○			○	
14	Aldraibi MS, et al.	Hair removal with the 3-msec alexandrite laser in patients with skin types IV-VI: efficacy, safety, and the role of topical corticosteroids in preventing side effects. (J Drugs Dermatol. 2007; 6 (1) : 60-6.)	37	GentleLase GL (前世代品)	○		○	○	
15	McGill DJ, et al.	Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. (J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007; 60 (4) : 426-31.)	60	GentleLase GL (前世代品)	○				
16	Amin SP, et al.	Clinical comparison of four hair removal lasers and light sources. (J Cosmet Laser Ther. 2006; 8 (2) : 65-8.)	10	GentleLase GL (前世代品)	○			○	○
17	Toosi P, et al.	A comparison study of the efficacy and side effects of different light sources in hair removal. (Lasers Med Sci. 2006; 21 (1) : 1-4.)	232	Cynosure 社製品 (他社品)	○			○	
18	Rao J, et al.	Prospective, comparative evaluation of three laser systems used individually and in combination for axillary hair removal. (Dermatol Surg. 2005; 31 (12) : 1671-6; discussion 1677.)	20	Apogee 6200 (他社品)	○				○
19	Bouzari N, et al.	The role of number of treatments in laser-assisted hair removal using a 755-nm alexandrite laser. (J Drugs Dermatol. 2005; 4 (5) : 573-8.)	23	Aphrodite (他社品)	○			○	

20	Tatlidede S, et al.	Hair removal with the long-pulse alexandrite laser. (Aesthet Surg J. 2005; 25 (2) : 138-43.)	322	GentleLase Plus ^{注1} (前世代品と同等)	○			○	
21	Bouzari N, et al.	Laser hair removal: comparison of long-pulsed Nd:YAG, long-pulsed alexandrite, and long-pulsed diode lasers. (Dermatol Surg. 2004; 30 (4 Pt 1) : 498-502.)	75	Aphrodite (他社品)	○			○	
22	Nouri K, et al.	Comparing 18- versus 12-mm spot size in hair removal using a Gentlelase 755-nm alexandrite laser. (Dermatol Surg. 2004; 30 (4 Pt 1) : 494-7.)	17	GentleLase GL (前世代品)	○			○	
23	Marayianis KB, et al.	Efficacy of long- and short pulse alexandrite lasers compared with an intense pulsed light source for epilation: a study on 532 sites in 389 patients. (J Cosmet Laser Ther. 2003; 5 (3-4) : 140-5.)	389	EpiTouch (他社品)	○			○	
24	Hussain M, et al.	Laser-assisted hair removal in Asian skin: efficacy, complications, and the effect of single versus multiple treatments. (Dermatol Surg. 2003; 29 (3) : 249-54.)	144	Apogee 6200 (他社品)	○				
25	Galadari I, et al.	Comparative evaluation of different hair removal lasers in skin types IV, V, and VI. (Int J Dermatol. 2003; 42 (1) : 68-70.)	100	Sharplan (他社品)	○			○	
26	Kato T, et al.	Histological changes elicited by hair removal lasers. (J Nippon Med Sch. 2002; 69 (6) : 564-70.)	14	LPIR (他社品)			○		

27	Nahm WK, et al.	Preliminary study of fine changes in the duration of dynamic cooling during 755-nm laser hair removal on pain and epidermal damage in patients with skin types III-V. (Lasers Surg Med. 2002; 31 (4) : 247-51.)	10	GentleLase GL (前世代品)	DCD 使用の有無及び冷却剤の噴射時間の影響を評価。冷却剤の噴射なしで治療を行った症例も含まれており、実治療とは異なる使用方法が含まれていたため評価から除外した。				
28	Eremia S, et al.,	Laser hair removal with alexandrite versus diode laser using four treatment sessions: 1-year results. (Dermatol Surg. 2001; 27 (11) : 925-9; discussion 929-30.)	15	不明	○			○	
29	Eremia S, et al.	Laser hair removal: long-term results with a 755 nm alexandrite laser. (Dermatol Surg. 2001; 27 (11) : 920-4.)	89	不明	○			○	
30	Lu SY, et al.,	Hair removal by long-pulse alexandrite laser in oriental patients. (Ann Plast Surg. 2001; 47 (4) : 404-11.)	146	GentleLase GL (前世代品) 又は LPIR (他社品)	○			○	
31	Handrick C, et al.	Comparison of long-pulsed diode and long-pulsed alexandrite lasers for hair removal: a long-term clinical and histologic study. (Dermatol Surg. 2001; 27 (7) : 622-6.)	20	不明	○				
32	Freedman BM, et al.	Comparing treatment outcomes between physician and nurse treated patients in laser hair removal. (J Cutan Laser Ther. 2000; 2 (3) : 137-40.)	100	Cynosure 社製品 (他社品)	○			○	

33	Eremia S, et al.	Topical anesthesia for laser hair removal: comparison of spot sizes and 755 nm versus 800 nm wavelengths. (Dermatol Surg. 2000; 26 (7) : 667-9.)	12	Candela 社製品 (前世代 品)					○
34	Lloyd JR, et al.	Long-term evaluation of the long-pulsed alexandrite laser for the removal of bikini hair at shortened treatment intervals. (Dermatol Surg. 2000; 26 (7) : 633-7.)	11	PhotoGen ica LPIR (他社 品)	○			○	
35	Laughlin SA, et al.	Long-term hair removal using a 3-millisecond alexandrite laser. (J Cutan Med Surg. 2000; 4 (2) : 83-8.)	24	GentleLa se GL (前世代 品)	○			○	
36	Raulin C, et al.	Temporary hair loss using the long-pulsed alexandrite laser at 20 milliseconds. (Eur J Dermatol. 2000; 10 (2) : 103-6.)	30	PhotoGen ica LPIR 又は Apogee (他社 品)	○			○	
37	Garcia C, et al.	Alexandrite laser hair removal is safe for Fitzpatrick skin types IV-VI. (Dermatol Surg. 2000; 26 (2) : 130-4.)	150	不明	○			○	
38	Görgü M, et al.,	Comparison of alexandrite laser and electrolysis for hair removal. (Dermatol Surg. 2000; 26 (1) : 37-41.)	12	不明	○				
39	Rogers CJ, et al.	Hair removal using topical suspension-assisted Q-switched	15	LPIR (他社 品)	○			○	○

		Nd:YAG and long-pulsed alexandrite lasers: A comparative study. (Dermatol Surg. 1999; 25 (11) : 844-4; discussion 848-50.)		品)					
40	Nanni CA, et al.	Laser-assisted hair removal: side effects of Q-switched Nd:YAG, long-pulsed ruby, and alexandrite lasers. (J Am Acad Dermatol. 1999; 41 (2 Pt 1) : 165-71.)	156	LPIR (他社品)				○	
41	McDaniel, et al.	Laser hair removal: a review and report on the use of the long-pulsed alexandrite laser for hair reduction of the upper lip, leg, back, and bikini region. (Dermatol Surg. 1999; 25 (6) : 425-30.)	22	不明	○			○	
42	Boss WK Jr, et al.	A comparison of the long-pulse and short-pulse Alexandrite laser hair removal systems. (Ann Plast Surg. 1999; 42 (4) : 381-4.)	18	EpiTouch 5100 又は Cynosure 社製品 (他社品)	○				
43	Goldberg DJ, et al.	Evaluation comparing multiple treatments with a 2-msec and 10-msec alexandrite laser for hair removal. (Lasers Surg Med. 1999; 25 (3) : 223-8.)	14	ESC-Sharplan (他社品)	○				
44	Nanni CA, et al.	Long-pulsed alexandrite laser-assisted hair removal at 5, 10, and 20 millisecond pulse durations. (Lasers Surg Med. 1999; 24 (5) : 332-7.)	36	LPIR (他社品)	○			○	
45	Finkel B, et al.	Pulsed alexandrite laser technology for noninvasive hair removal. (J	126	EpiTouch 5100	○			○	

		Clin Laser Med Surg. 1997; 15 (5) : 225-9.)		(他社 品)					
--	--	--	--	-----------	--	--	--	--	--

注1 「GentleLase Plus」を使用。前世代品との差分は、スポット径のバリエーションが多い点のみ。

採用されたエビデンスレベル別の文献数及び症例数は、表8のとおりである。採用された文献のエビデンスレベルは、1b、2b及び3bのみであった。このように、採用した45報の文献には、エビデンスレベル1b（無作為化比較対照試験）や2bに該当するプロスペクティブな研究が33報含まれていた。全45報の文献の73%が前向きな研究に該当するため、申請者は、ある程度エビデンスの高い文献が採用されていると説明した。

表8 エビデンスレベル別の文献数及び合計評価症例数

	エビデンスレベル			合計
	1b	2b	3b	
文献数	12	21	12	45
評価症例数	808	672	3,829	5,309
該当する 文献番号	2、4、7、10、12、 13、17、22、24、 25、31、33	1、3、6、11、14、 15、16、18、26、 27、28、32、34、 35、37、38、39、 41、42、43、44	5、8、9、19、20、 21、23、29、30、 36、40、45	

臨床評価報告書においては、海外における臨床成績の日本人への外挿性について考察した上で、有効性として減毛率、患者満足度及び組織学的所見が検証された。また、安全性としては、有害事象発現率、手技中の疼痛及び海外で報告された製造販売後の有害事象が評価された。

1) Fitzpatrick スキンタイプの評価及び日本人への外挿性

光線療法等を用いる皮膚科領域において、紫外線暴露に対する皮膚反応の評価は、治療の安全性の予測のために重要な因子である。一般的な皮膚反応の評価基準としては、Fitzpatrick スキンタイプによる分類が用いられている。本分類は、皮膚のメラニン色素の量に基づく色の濃さに応じてタイプⅠ～Ⅵの6段階で評価され、タイプⅠの皮膚が最も白く、タイプⅥが最も黒い分類となる。

白人と東アジア人（日本人、韓国人及び中国人）の患者のFitzpatrick スキンタイプを比較したSuzukiらの報告（2011年）によると、東アジア人の多くはタイプⅢ～Ⅴに該当し、わずかにタイプⅠ及びⅡの患者が含まれていた³。

臨床評価に用いた 45 報の文献のうち、スキンタイプ毎の症例数の内訳が掲載されている文献は 23 報であった。23 報の合計症例数は 3,708 例であり、その内訳は、タイプ I は 53 例、タイプ II は 671 例、タイプ III は 2,039 例、タイプ IV は 777 例、タイプ V は 158 例、タイプ VI は 10 例である。一般的な日本人が該当するタイプ III 及び IV の合計症例数は 2,816 例であり、スキンタイプが特定可能な全症例の約 76% に該当する。また、日本人よりもさらに濃い色の皮膚における評価も相当数含まれていた。そのため、申請者は、海外文献の臨床成績を日本人に外挿することは妥当と説明した。

2) 有効性について

2) -1 減毛率

申請者は、アレキサンドライトレーザーの主要な有効性として、減毛率の評価を行った。減毛率 (%) は、「(レーザー照射前の毛数-レーザー照射後の毛数) / レーザー照射前の毛数 × 100」として定義している。なお、日常的にはレーザー脱毛という表現が用いられているが、これらは毛 1 本に着目した場合の表現であり、文献報告等の臨床評価においては、一定の面積当たりの毛数の減少率を評価しているため、脱毛ではなく減毛として表現している。

減毛率の評価が可能な文献は 40 報で、評価症例数は合計 4,677 例であった。減毛率の結果は、文献によって 30%前後から 90%以上と数値にばらつきが認められ、一律に評価することが困難であった。そのため、平均減毛率等の数値が示されている 36 報について、治療回数による減毛率の傾向を評価した。具体的には、、文献中の代表的な減毛率を各文献当たり 1 つずつ抽出し、治療回数を独立因子として、症例数により重み付けした線形回帰分析を行った。線形回帰分析の結果は、図 5 に示すとおりである。

図 5 の横軸は治療回数、縦軸は減毛率を示す。を表す。色の濃い線は、前世代品の結果を示し、色の薄い線は他社品（不明を含む）の結果を示す。実線は推定値、点線は、その 95%信頼限界を示す。

減毛率の評価の結果、治療回数の増加による減毛率の増加は、正の傾きの実線により示されており、治療回数の増加による減毛率の増加の傾向が示された。また、前世代品の減毛率の推定値（色の濃い実線）は、他社品の推定値（色の薄い実線）より上に有り、前世代品の減毛率が他社品より高い傾向に有ることが示されていた。図 5 を見ると、

ことが分かる。これらは、文献番号 1、12 及び 15 のデータを表している。申請者は、これらの減毛率が他に比べて低かったことの原因として、施術の対象部位が顔であり、腋や下肢に比べて効果が得られ難かったためと説明している。これらの減毛率が低かったことに関する総合機構の考察は、＜総合機構における審査の概要＞(4) 本品の有効性の項に記載する。

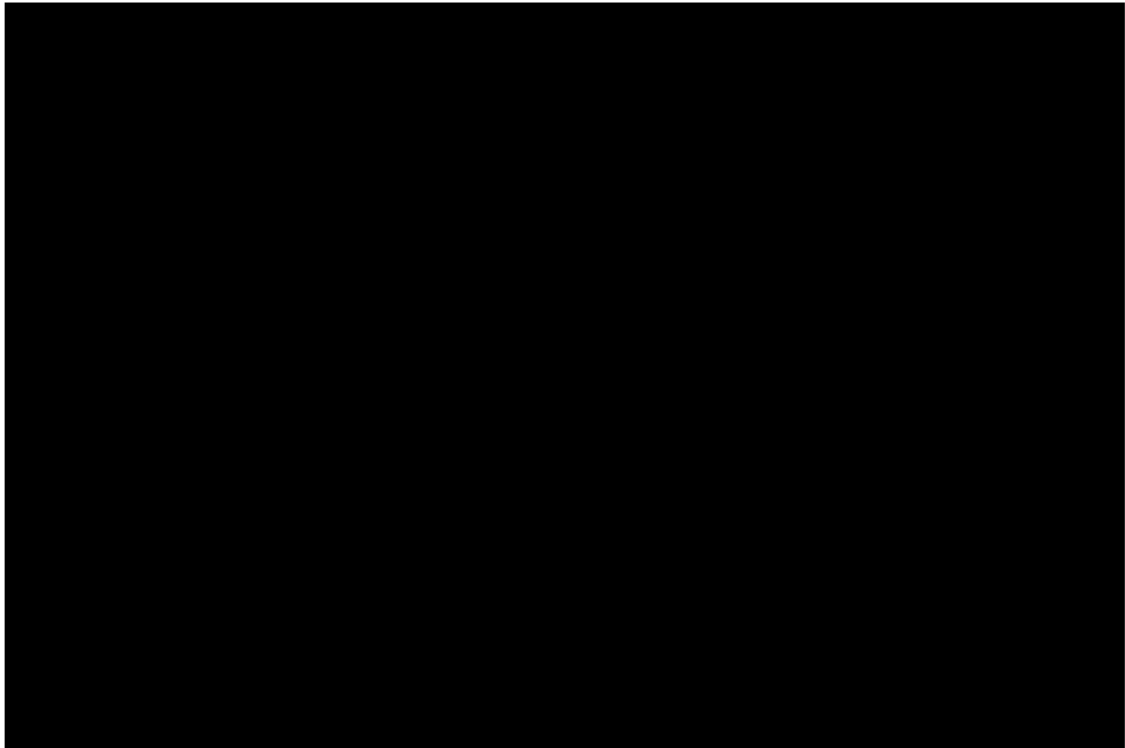


図 5 アレキサンドライトレーザによる減毛率の

2) ー2 患者満足度

本品は整容面の改善を使用目的とした医療機器であるため、申請者は、アレキサンドライトレーザの減毛効果に対する患者満足度の評価を行った。患者満足度は絶対的な評価が困難であるため、相対的な評価が可能な文献として、アレキサンドライトレーザと他の機器との患者満足度の比較を行っている文献 5 報（合計 220 例）を選択した。患者満足度の評価の結果は、表 9 のとおりである。なお、患者満足度の評価結果は、数値が高い程、満足度が高いことを示している。

患者満足度を評価したところ、アレキサンドライトレーザによる減毛の患者満足度は他の機器に比べて少なくとも劣らないことが示された。

表 9 患者満足度の評価の結果

文献 番号	症例 数	被照射 部位	使用機器		結果
1	30	顔	アレキサンドラ イトレーザ群	LIGHA 等 (他社品)	2.5 (10 段階評価)
			対照群	IPL 注 1	8.3 (10 段階評価)
4	21	下肢	アレキサンドラ イトレーザ群	Harmony-XL (他社品)	46 (100 段階評価)
			対照群①	IPL	39 (100 段階評価)
			対照群②	Nd:YAG レーザ	38 (100 段階評価)
7	111	顔	アレキサンドラ イトレーザ群	GentleLase GL (前世代品)	69.6 (100 段階評価)
			対照群	アレキサンドライトレー ザとダイオードレーザの 併用	71.7 (100 段階評価)
11	20	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Apogee Elite (他社品)	3.9 (5 段階評価)
			対照群①	ダイオードレーザ	3.8 (5 段階評価)
			対照群②	Nd:YAG レーザ	3.3 (5 段階評価)
			対照群③	アレキサンドライトレー ザと Nd:YAG レーザの併 用	4.0 (5 段階評価)
12	38	顔	アレキサンドラ イトレーザ群	GentleLase GL (前世代品)	7.7 (10 段階評価)
			対照群	IPL	5.1 (10 段階評価)

注 1 インテンスパルスライト (Intense Pulsed Light、広帯域の波長の光を照射する光治療器) の略。

2) ー3 組織学的評価

臨床評価に用いた文献のうち 2 報において、レーザ脱毛後の組織学的評価が報告された。

・本邦における Fitzpatrick スキンタイプ III 及び IV の患者を対象とした加藤らの報告 (文献番号 26、2002 年) によると、レーザ照射直後に毛包組織の損傷が観察され、治療の 1 ヶ月後には囊腫状の毛包及び異物巨細胞が観察された。これらの変化は、レーザ照射により損傷された毛包がアポトーシスを呈し、異物として器質化されるのであろうと考察されてい

る。また、アレキサンドライトレーザー及びルビーレーザーを比較し、2種類のレーザーがともに、同様の出力において、同様の毛包構造の破壊を示したことを報告した。

・Aldraibi らの報告（文献番号 14、2007 年）によれば、治療後 1 日及び 7 日の組織学的評価において、毛幹の壊死及び毛包周囲内層への熱損傷が見られ、毛包周囲血管の損傷は見られなかった。真皮上層及び角質層のメラニン凝集が観察され、基底層の損傷又は色素失調は見られなかった。

申請者は、これらの組織学的所見は、アレキサンドライトレーザーによる毛包組織への選択的熱損傷により脱毛が達成されるという脱毛の原理を裏付けるものであると説明している。

3) 安全性について

3) -1 有害事象発現率

申請者は、アレキサンドライトレーザーの安全性として、文献で報告されている有害事象（合併症）の発現率に関する評価を行った。有害事象の評価が可能な文献は 31 報であり、合計症例数は 4,301 例であった。有害事象の発現率は、表 10 のとおりである。なお、表中の累積発現例数は「各文献で報告されている有害事象発現数の合計」、合計症例数は「各文献の症例数の合計」、累積発現率（%）は「累積発現例数／合計症例数×100」として定義している。

最も発現率の高い有害事象は、紅斑・発赤で 22.4%であり、次いで、浮腫が 14.6%、手技中の疼痛・不快感が 11.3%であった。これらの事象については、手技中にある程度の発現が予測される一過性の事象であると説明された。発現率が 1%以上のその他の有害事象としては、色素沈着過度が 3.8%、痂皮形成が 2.8%、色素脱失が 2.4%であり、毛包炎及び周辺の多毛化が各々 1%であった。その他の有害事象は、全て 1%未満であった。申請者は、これらの結果から、アレキサンドライトレーザー使用時に高頻度で発現した有害事象のほとんどは、レーザー治療により発現することが既知の事象であると結論付けた。

表 10 アレキサンドライトレーザー使用時の有害事象発現率

有害事象の種類	累積発現例数/合計症例数	累積発現率[%]
色素沈着過度	165/4,301	3.84
色素脱失	104/4,301	2.42
色素変化	3/4,301	0.0698
紅斑・発赤	964/4,301	22.4
浮腫	629/4,301	14.6
紫斑	13/4,301	0.302
水疱形成	32/4,301	0.744
痂皮形成	121/4,301	2.81
癬痕化	5/4,301	0.116
毛包炎	44/4,301	1.02
熱傷	42/4,301	0.977
掻痒感	1/4,301	0.0233
擦過傷	2/4,301	0.0465
びらん	6/4,301	0.140
皮膚の過敏性	7/4,301	0.163
周辺の多毛化	43/4,301	1.00
硬毛化	4/4,301	0.0930
白毛症	2/4,301	0.0465
手技中の疼痛・不快感	484/4,301	11.3

3) ー2 手技中の疼痛評価

表 10 のとおり、アレキサンドライトレーザーによる減毛の有害事象として、手技中の疼痛・不快感が報告されている。治療中の疼痛は、治療の継続性に影響する重要な評価項目である。そのため、手技中の疼痛を評価している 9 報の文献について、評価を行った。手技中の疼痛評価の結果は、表 11 のとおりである。なお、手技中の疼痛評価の結果は、数値が高い程、疼痛が強いことを示している。

手技中の疼痛を評価したところ、文献によっては、使用機器（アレキサンドライトレーザー）の方が対照機器よりも疼痛が低いものもあれば、逆の結果が得られているものもあった。総じて、アレキサンドライトレーザー使用時の疼痛は、他の機器に比べて同等であった。さらに、文献によって治療パラメータ等が異なるため、疼痛評価の結果はそれらの影響を受ける可能性があると説明された。

表 11 手技中の疼痛評価の結果

文献 番号	症例 数	被照射 部位	使用機器		結果
3	32	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Arion（他社品）	4.39±2.44（平均値±標準偏差）（10 段階評価）
			対照群	ダイオードレーザ	5.24±2.58（平均値±標準偏差）（10 段階評価）
4	21	下肢	アレキサンドラ イトレーザ群	Harmony-XL （他社品）	3.9（10 段階評価）
			対照群①	IPL 注1	5.71（10 段階評価）
			対照群②	Nd:YAG レーザ	6.95（10 段階評価）
6	22	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Elite MPX （他社品）	2.12（5 段階評価）
			対照群	アレキサンドラ イトレーザと Nd:YAG レーザ の併用	2.97 及び 2.73（5 段階評価）
10	20	下肢	アレキサンドラ イトレーザ群	GentleLase GL （前世代品）	・ 18mm スポット径：23.6±8.1（平均値±標準偏差）（100 段階評価） ・ 12mm スポット径：22.7±7.3（平均値±標準偏差）（100 段階評価）
			対照群	Nd:YAG レーザ	14.8±7.0（平均値±標準偏差）（100 段階評価）
11	20	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Apogee Elite （他社品）	3.9（10 段階評価）
			対照群①	ダイオードレーザ	4.3（10 段階評価）
			対照群②	Nd:YAG レーザ	7.0（10 段階評価）
16	10	下肢等	アレキサンドラ イトレーザ群	GentleLase GL （前世代品）	4.1±1.8（平均値±標準偏差）（10 段階評価）
			対照群①	IPL	3.4±1.3（平均値±標準偏差）及び 2.1±1.0（平均値±標準偏差）（10 段階評価）
			対照群②	ダイオードレーザ	2.3±0.8（平均値±標準偏差）（10 段階評価）

18	20	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Apogee 6200 (他社品)	2.2 (4段階評価)
			対照群①	ダイオードレー ザ	2.1 (4段階評価)
			対照群②	Nd:YAG レーザ	3.6 (4段階評価)
33	12	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	Candela 社製品 (前世代品)	・ 8mm スポット径 : 4.5 注2 ・ 12mm スポット径 : 5.17 注2
			対照群①	使用機器 (局所 麻酔クリーム併 用)	・ 8mm スポット径 : 2.47 注2 ・ 12mm スポット径 : 3.42 注2
			対照群②	ダイオードレー ザ	5.64 注2
			対照群③	ダイオードレー ザ (局所麻酔ク リーム併用)	3.95 注2
39	15	腋毛	アレキサンドラ イトレーザ群	LPIR (他社品)	8 (10段階評価)
			対照群	Nd:YAG レーザ	4 (10段階評価)

注1 インテンスパルスライト (Intense Pulsed Light、広帯域の波長の光を照射する光治療器) の略。

注2 文献中に疼痛を何段階で評価しているのか、記載なし。

3) ー3 海外における機器の不具合及び有害事象の製造販売後の報告

申請者は、文献による評価に加えて、海外における製造販売後の有害事象報告に基づき、安全性の評価を行った。表12に、本品が属する製品群の過去5年間に報告された有害事象の内訳を示す。本品は、GentleMAX Family という製品群に属しており、同一製品群には、他に Nd:YAG レーザのみ搭載した製品やアレキサンドライトレーザと Nd:YAG レーザの複合機も含まれる。波長 1064nm のレーザ光を照射する Nd:YAG レーザは、本品と同様に、海外において減毛の使用目的で承認されている。波長 1064nm のレーザ光は、アレキサンドライトレーザの波長 755nm に比べてメラニンに対し吸収され難いことが一般的に知られている。そのため、有効性の面においては、Nd:YAG レーザはアレキサンドライトレーザに劣ると予想されるが、安全性の面においては、アレキサンドライトレーザよりも優ると説明している。また、申請者は下記の有害事象の成績は、本品よりも安全性が高いと予想される Nd:YAG レーザの報告も含まれているが、発現率ではなく報告件数として評価を行う場合には、本品の安全性評価に用いることは可能と考えるため、製品群である GentleMax Family を対象に評価を行うことに問題はないと説明している。

表 12 GentleMax Family の製造販売後に報告されている有害事象（2014 年 11 月時点）

	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
熱傷	16	37	49	54	46
色素沈着過度/色素脱失	5	5	8	31	11
水疱形成	4	5	3	2	2
発赤	3	4	0	5	8
紫斑	1	1	0	5	2
治療効果不満足	1	2	1	2	1
その他	1	2	1	10	4
有害反応	0	4	1	14	16
総報告件数[件]	31	60	63	123	90
販売台数[台]	■	■	■	■	■

製造販売後の有害事象を評価した結果、報告されている内容は、いずれも 3) -1 の項に示す文献の有害事象発現率で評価されている事象であった。最も報告件数の多い有害事象である熱傷については、十分な知識のない医師による過剰なエネルギー照射や重ね打ち等の不適切な治療の実施が原因と分析された。これらの有害事象発現率の低減については、適切なレーザ及び DCD のパラメータ設定、機器の保守点検、施術前後を含む安全な治療手順並びに適切な患者選択によりリスクを低減できると説明された。

(2) 米国 FDA に提出された臨床試験の成績

本品の前世代品が米国 FDA にて長期的又は永久的な減毛の適応を 510 (k) で取得（2000 年）するに際し、臨床試験成績（IDE 試験：■、IDE は Investigational Device Exemption の略。使用する医療機器の出荷について、通常であれば適用される製品ごとの規制を一定条件下で免除する制度。以下「米国 IDE 試験」という。）が提出された。その内容は、①短期的な減毛効果の適応を取得（1998 年）した際に米国 FDA に提出した臨床試験成績の長期フォローアップの成績及び②長期的な減毛効果を示すために追加登録した症例の臨床成績である。米国 IDE 試験のプロトコルの概要を、以下の表 13 に示す。

表 13 米国 IDE 試験のプロトコルの概要

試験の目的	脱毛に対するレーザーの有効性及び安全性を確認すること。
施設数	1 施設（米国）
試験機器	GentleLase GL Dermatological Laser（前世代品）
デザイン	プロスペクティブ、単腕試験
観察期間	最長 18 ヶ月
レーザー治療回数	1、2 又は 3 回 (初回～2 回目の間隔：3 ヶ月、2 回目～3 回目の間隔：1～3 ヶ月)
選択基準	1. 身体のいずれかの部位に望まない毛があること 2. Fitzpatrick スキンタイプが I～IV で日焼けしていないこと 3. 毛の色が茶色又は黒色であること
除外基準	1. 経口避妊薬を使用している 2. メラノーマのような皮膚悪性腫瘍の病歴を有する 3. 標的部位に感染がある 4. 755 nm のレーザー光に対し過敏である 5. 完了までの治療スケジュールに従うことが出来ない又は望まない 6. 署名された同意説明文書の提出が出来ない又は望まない 7. Fitzpatrick スキンタイプが V 以上である 8. 日焼けした皮膚 9. 過去 6 ヶ月以内の Acutane の使用 10. 創傷治癒不全の病歴を有する 11. ケロイド瘢痕の病歴を有する 12. 抗凝血性の既知の病歴を有する

また、米国 IDE 試験に登録された症例の患者背景は、表 14 のとおりである。一般的な日本人が該当するスキンタイプ III 及び IV の登録症例数は 47 例（全登録症例数 85 例の約 55%）であった。

表 14 米国 IDE 試験に登録された症例の患者背景

項目	内訳
登録症例数	85 例
性別	女性：54 例、男性：31 例
年齢（平均値±標準偏差）	34.6±10.3 歳（年齢が不明な 1 例を除いた値）
スキンタイプ（Fitzpatrick 分類）	タイプ I：5 例 タイプ II：30 例 タイプ III：37 例 タイプ IV：9 例 タイプ II もしくは III：1 例 タイプ III もしくは IV：1 例 不明：2 例
毛の色	黒色系：40 例 茶色系：43 例 ブロンド系：2 例
照射部位	腕、手、肩：17 例 大腿、脛、下肢、足首：17 例 うなじ：13 例 背中：10 例 ビキニライン：8 例 腹部、胸部：8 例 腋窩：6 例 顎：2 例 もみあげ：2 例 足の親指：1 例 耳：1 例
最終治療後の観察期間毎の評価症例数	3 ヶ月：52 例 6 ヶ月：17 例 9 ヶ月：5 例 12 ヶ月：17 例 15 ヶ月：13 例 18 ヶ月：8 例

1) 有効性について

有効性として、単位面積当たりの毛数から算出した減毛率が評価された。減毛率 (%) は、
「(レーザ照射前の単位面積当たりの毛数－レーザ照射後の単位面積当たりの毛数) / レーザ照射前の単位面積当たりの毛数 × 100」として定義された。レーザの治療回数毎の減毛率の評価結果は、表 15 のとおりである。

表 15 減毛率の評価結果

(表中の数値は、平均値±標準偏差を示す。() 内の数値は評価症例数を示す。)

観察期間	平均減毛率[%]		
	単回治療	合計 2 回治療	合計 3 回治療
3 ヶ月	42.9±30.5 (N=51)		100 (N=1)
6 ヶ月	26.3±50.2 (N=5)		69.5±27.4 (N=12)
9 ヶ月	31.0±8.80 (N=4)	48.7 (N=1)	
12 ヶ月	31.9±32.5 (N=10)		73.7±32.0 (N=7)
15 ヶ月	38.0±22.3 (N=13)		
18 ヶ月	51.4±12.7 (N=8)		

減毛率の評価の結果、レーザ照射後の減毛効果が確認された。また、症例数は限られているが、単回照射でも治療後の減毛効果が継続的に維持され、最長で 18 ヶ月維持されることが確認された。

2) 安全性について

安全性として、有害事象が評価された。有害事象の評価の結果は、表 16 のとおりである。なお、有害事象のうち、レーザ照射中もしくは照射直後の紅斑、浮腫及び疼痛に関しては、重症度を 4 段階評価 (スコア : 0～3) しているが、一過性の事象であることが既知であるため、重度 (スコア 3) の場合のみを表 16 に記載している。

有害事象の評価の結果、最も一般的な合併症はレーザ照射中の重度の疼痛であった。この疼痛は、照射中のみに発現し、照射完了後すぐに寛解した。

症例 ID : 0175 の症例については、色素脱失を除くその他の合併症は次のフォローアップにおいて寛解していた。この症例の色素脱失は初回治療後 1 ヶ月のフォローアップ時点及び再治療 (1 回目) のフォローアップ時点において存在していたが、再治療後 6 ヶ月のフォローアップまでに寛解した。

表 16 米国 IDE 試験で発現した有害事象

事象の種類	発現率	転帰
重度の疼痛	テスト照射時：7.1% (6/85) 初回治療時：7.1% (6/85) 再治療時（1回目）：9.1% (2/22) 再治療時（2回目）：11% (2/18)	レーザー照射中のみに発現
疼痛の不耐容	初回治療時：1.2% (1/85)	レーザー照射中のみに発現
紫斑	初回治療時：1.2% (1/85) フォローアップ 7 日後：1.2% (1/85)	発現後 1 週間以内に寛解
重度の紅斑	テスト照射時：1.2% (1/85)	初回治療時までに寛解
重度の浮腫	テスト照射時：2.4% (2/85)	初回治療時までに寛解
皮膚脱落	フォローアップ 7 日後：7.1% (6/85)	1 例のみ色素沈着過度をクリーム塗布にて治療 その他の 5 例は次回来院（1 ヶ月又は 3 ヶ月）までに寛解
痂皮	フォローアップ 7 日後：7.1% (6/85)	1 ヶ月フォローアップまでに寛解
水疱	フォローアップ 7 日後：1.2% (1/85)	1 ヶ月フォローアップまでに寛解
毛包隆起	フォローアップ 7 日後：1.2% (1/85)	その後のフォローアップ不能となったため、転帰不明
色素沈着過度	フォローアップ 7 日後：4.7% (4/85)	2 例は転帰不明 その他の 2 例は 1 ヶ月フォローアップまでに寛解
色素脱失	再治療時（1回目）：4.5% (1/22)	6 ヶ月フォローアップまでに寛解

※（ ）内の数値は、「発現件数/各観察時点での安全性の評価症例数」を示す。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことの妥当性
- (2) 前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性
- (3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性
- (4) 本品の有効性
- (5) 本品の安全性
- (6) 本邦向けの設定パラメータの妥当性
- (7) 製造販売後の安全対策

(1) 臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことの妥当性

本申請において、臨床試験成績は添付されておらず、主として海外の文献から構成される臨床評価報告書が提出された。

総合機構は、臨床試験の代替として臨床評価報告書にて評価を行うことの妥当性について、申請者に説明を求めた。その結果、申請者から、海外及び本邦におけるレーザー脱毛の使用実態について以下のように説明された。

海外での減毛用レーザーの許認可状況

- ・減毛に適応としたレーザーは 1995 年 4 月 3 日に既に米国 FDA で YAG レーザーが承認され、以降、様々な波長のレーザー機器が承認されている。

- ・本品と同一波長である他社製品の減毛用アレキサンドライトレーザーは、1997 年 8 月 8 日に米国 FDA で承認された。

- ・前世代品は、1998 年に減毛に対する適応、2000 年には長期的又は永久的な減毛に対する適応が米国 FDA に認められ、2016 年 6 月の時点において全世界で ████████ 台が販売されている。

海外におけるレーザー脱毛の実態

- ・米国においては、レーザー脱毛は現在でも低侵襲な美容外科的手技における症例数のトップ 5 に入っており、American Society of Plastic Surgeons（米国形成外科学会）のデータによると、2015 年に米国で施術されたレーザー脱毛は 1,116,708 症例に上る。

- ・American Society for Dermatologic Surgery（米国皮膚外科学会）の調べでは、2014 年に 633,000 症例のレーザー脱毛治療が米国で行われた（医師 3,980 名中、826 名（21%）が回答）。

- ・米国キャンデラ社製のロングパルスアレキサンドライトレーザーに限っていえば、世界 90 カ国で使用されており、その累計販売台数は、2016 年 6 月末までに ████████ 台となっている。

- ・本品及び本品と同一のレーザーシステムを搭載する GentleMAX Family は 2011 年に開発され、2014 年時点では全世界で合計 ████████ 台が販売されており、それらの年間の最少治療数は Nd:YAG レーザーによるものも含めると ████████ 手技と推定される。

本邦におけるレーザー脱毛の実態

- ・日本医用レーザー協会の集計（2014 年）によると、本邦における減毛用レーザーの稼働台数は 3,960 台である。その内訳は、アレキサンドライトレーザー：2,200 台、ダイオードレーザー：1,280 台、Nd:YAG レーザー：480 台となっており、アレキサンドライトレーザーが 56% を占めている。

- ・本邦においては、個人輸入にて、本品及び同一製品群の減毛用レーザーが導入されており、

その導入台数は合計[]台である（2016年5月時点）。

・皮膚冷却のために使用される DCD は、消耗品であり、2003 年以来、本邦向けに[]本出荷されている（2016 年 5 月時点）。1 回の施術に概ね[]発の DCD を使用すると仮定した場合、本邦における本品及び同一製品群による累計施術回数の推定値は[]回であり、2011 年から 2015 年においては年間[]回以上施術が行われたと推定される。

以上のレーザー脱毛の実態を踏まえ、申請者は以下のように結論付けた。

減毛を使用目的としたアレキサンドライトレーザーによる治療は国内外において既に長年に渡り広く実施されている。減毛の使用目的については、海外では、本品及び前世代品を含めて、15 年以上の使用経験が有り、製造元が保有している市販後の情報や専門誌に正式に掲載されている文献も多く蓄積されている。このため、臨床評価報告書を臨床試験の代替することは妥当と考える。

総合機構の見解は、以下のとおりである。

申請者が説明したとおり、海外においては減毛を適応としたアレキサンドライトレーザーが既に 19 年前に米国 FDA で承認されており、前世代品は 18 年前に承認されている。減毛用レーザーは、海外及び本邦を含めて既に広く使用されている実態があり、これから前向きに臨床試験を実施したとしても、新たな知見が得られる可能性は低いと考える。そのため、本品の有効性及び安全性を評価可能な一定の基準を満たしている文献を収集することが可能であれば、米国 IDE 試験を含めた臨床評価報告書を臨床試験成績の代替に評価を行うことは可能と判断した。

文献検索の方法に関しては、文献調査において一般的に使用されるデータベース PubMed を利用しており、検索キーワードや検索フィルター、評価文献を抽出するための選択基準及び除外基準に関しても、減毛用アレキサンドライトレーザー全般の臨床評価を目的としており、特段の問題はないと考える。ただし、レーザーの機種を限定していないことから、本品の臨床評価を目的とした場合には、臨床成績の外挿性という観点で、選択基準又は除外基準の設定が不十分であったと考えた。臨床成績の外挿性に関しては、以降の（2）前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性の項において、詳細を述べる。なお、総合機構においても、申請者と同一の手順にて PubMed により文献検索を行い、申請者が設定した基準にて除外された文献の内容も含めて、システマティックレビューが妥当であったことを確認している。

以上を踏まえ、総合機構は、臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことの妥当性について問題はないと判断した。

(2) 前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性

申請者は、レーザ光の波長が同一という観点から、前世代品及び類似医療機器を含めたアレキサンドライトレーザの有効性及び安全性を評価していた。しかしながら、機種によって装置から照射されるレーザ光の光学特性及び皮膚冷却の方法が異なる可能性がある。本品と前世代品の光学特性及び冷却方法の差分については、表 17 及び図 6～図 10 に示すとおりである。本品のパルス幅を 0.25～3msec に設定した場合、パルス数は [REDACTED] となる。また、本品のパルス幅を [REDACTED] msec に設定した場合のパルス数は、[REDACTED] となる。前世代品のパルス幅は 3msec 固定であり、パルス数は [REDACTED] である。

表 17 本品と前世代品の光学特性及び冷却方法の差分

	本品	前世代品	差分
波長[nm]	755	755	差分なし
パルス幅[msec]	0.25～100	3	本品の設定範囲が広い
パルス波形	図 6～図 9 参照	図 10 参照	パルス幅 3msec 以下において [REDACTED] という点で同一
DCD 冷却剤の噴射流量 [μL/msec]	[REDACTED] 注 1 [REDACTED] 注 2	[REDACTED]	本品の標準ハンドピース使用時においては同一 本品のラージスポット専用ハンドピース使用時は本品の流量が大きい
DCD 冷却剤のレーザ光に対する噴射角度	[REDACTED] 注 1 [REDACTED] 注 2	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

注 1 標準ハンドピース（スポット径 6～18mm）の場合

注 2 ラージスポット専用ハンドピース（スポット径 20～24mm）の場合

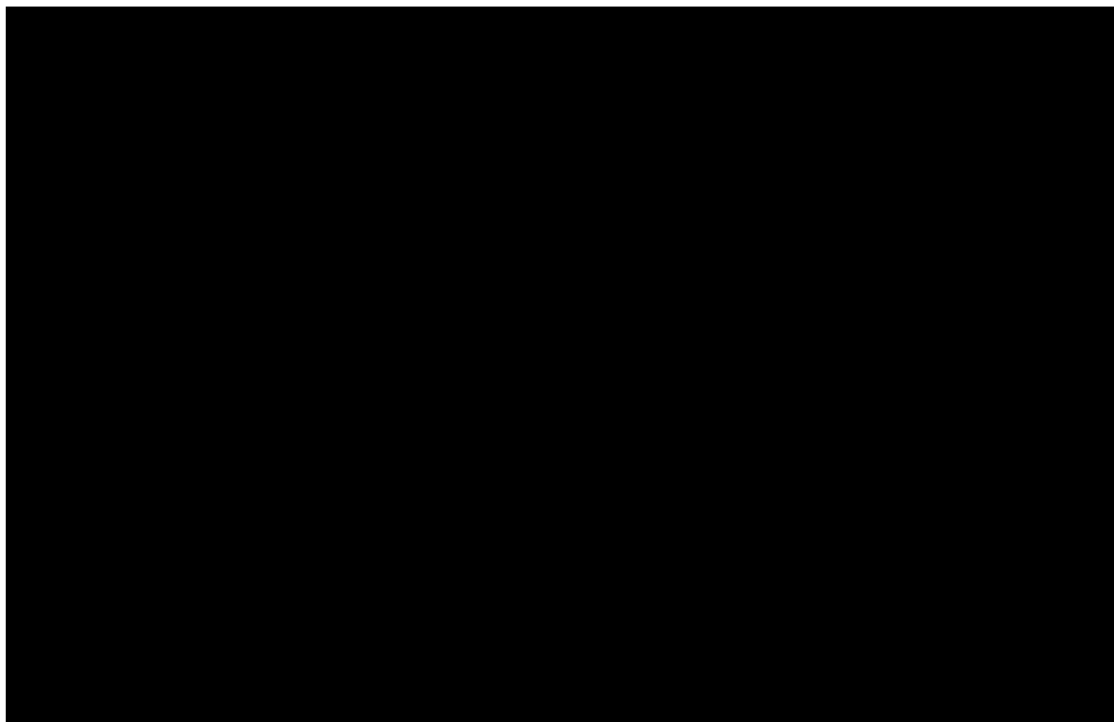


図 6 本品のパルス波形の代表例（パルス幅 1000 msec 設定時）

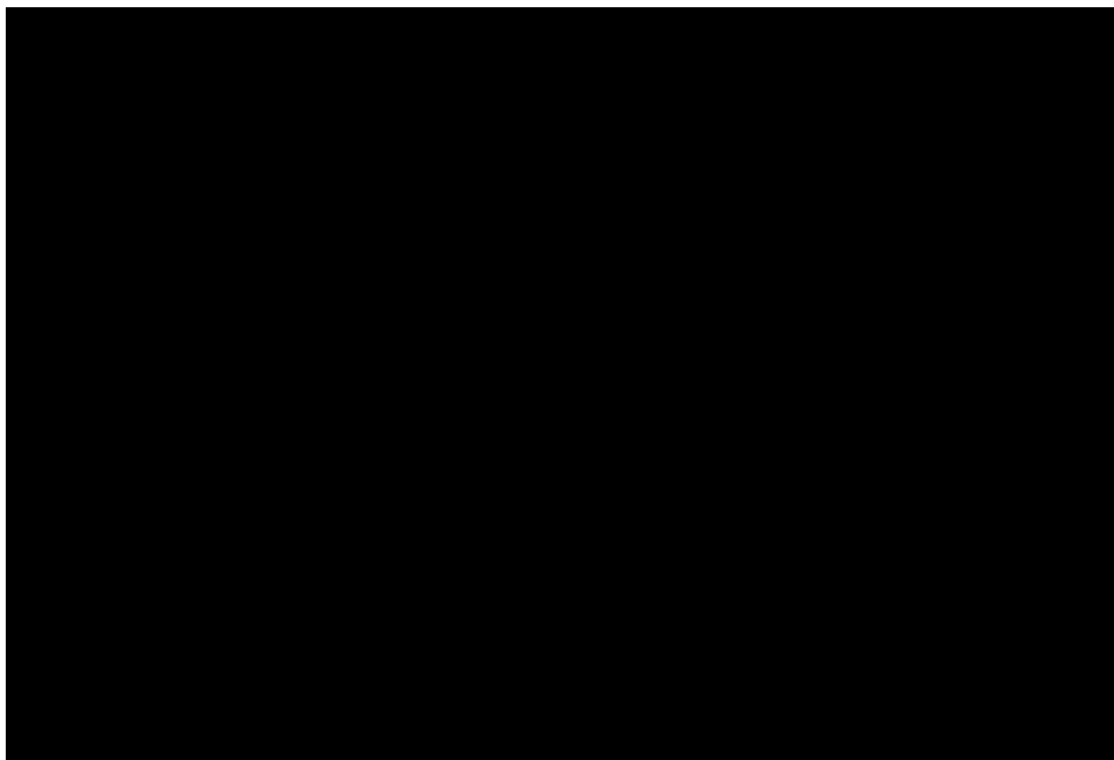


図 7 本品のパルス波形の代表例（パルス幅 1000 msec 設定時）

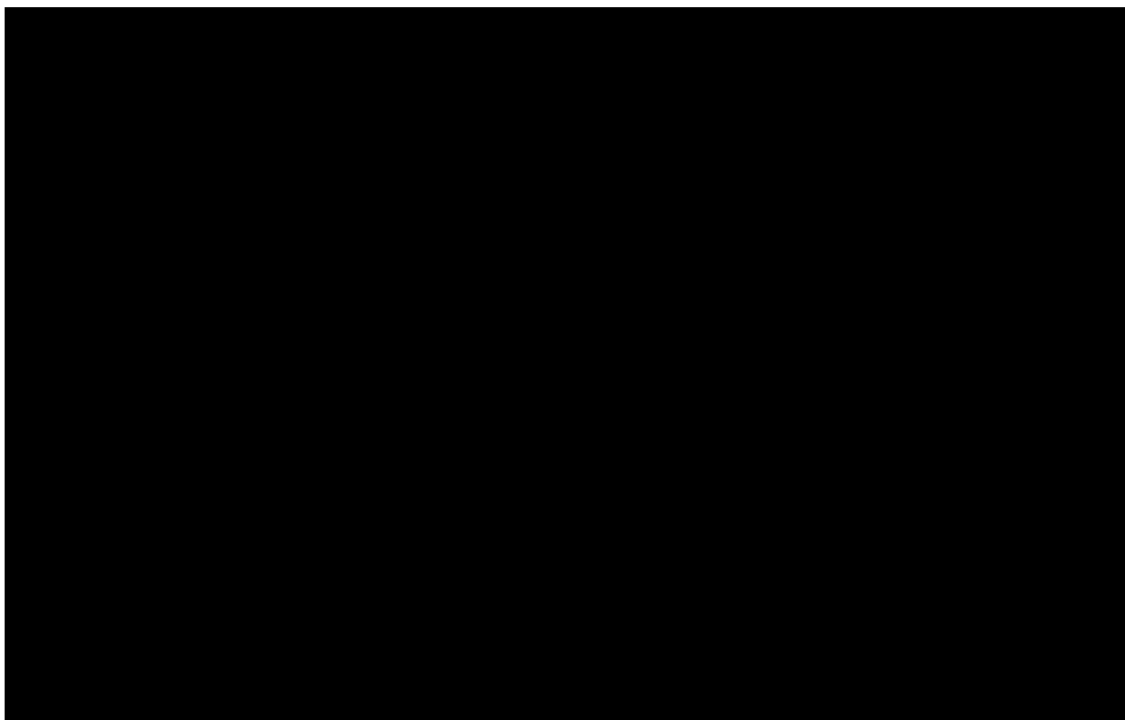


図 8 本品のパルス波形の代表例（パルス幅 $\blacksquare$ msec 設定時）

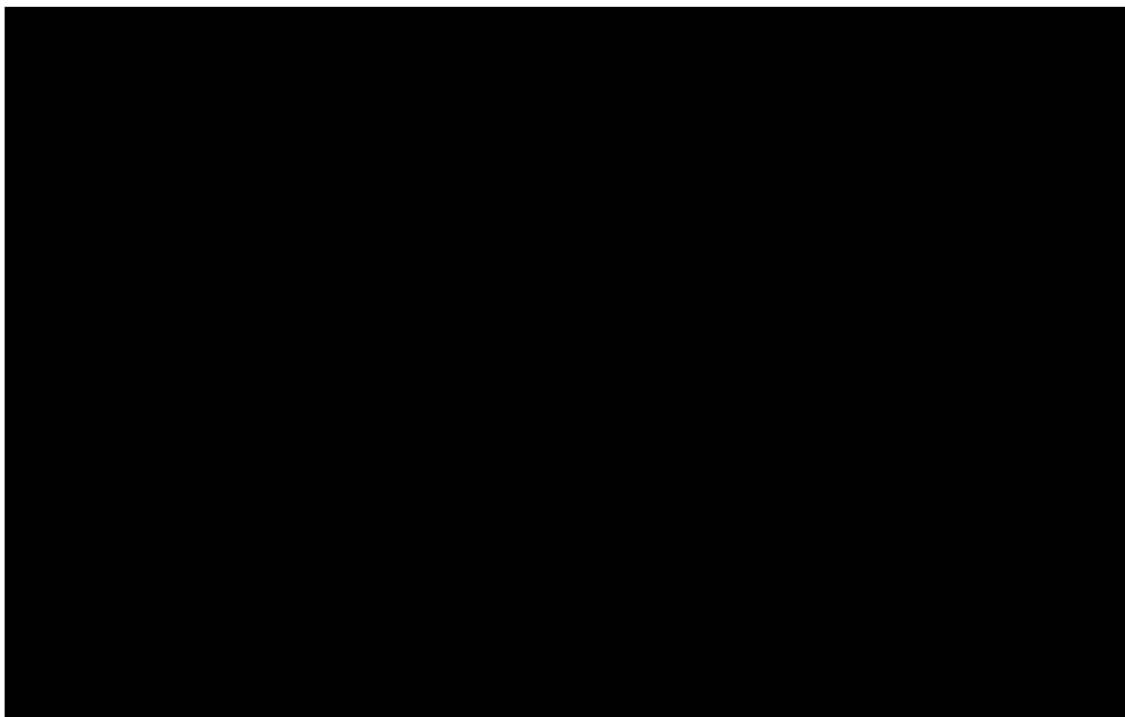


図 9 本品のパルス波形の代表例（パルス幅 $\blacksquare$ msec 設定時）

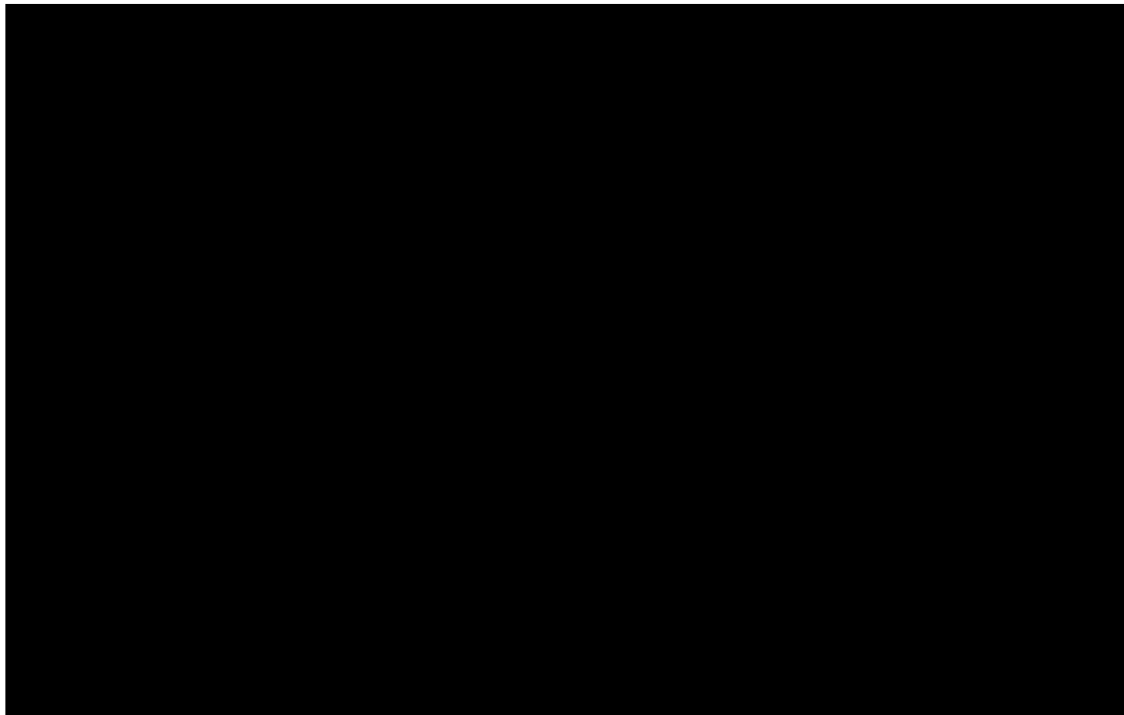


図 10 前世代品のパルス波形の代表例（パルス幅 3msec 固定）

本品と前世代品には差分が存在するため、総合機構は、これらの差分が本品の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。以下に、申請者からの説明と機構の判断を記載する。

1) パルス幅及びパルス波形

申請者は、次のように回答した。前世代品のパルス幅は 3msec 固定の [] であり、本品も 3msec までのパルス幅では同一の [] を照射する。本品は 100msec までのパルス幅が設定可能であり、ロングパルスの照射時には安定したエネルギー照射を可能とするため、最大 [] を照射する。減毛用レーザーのパルス幅としては、毛包の熱緩和時間である 40～100msec よりも短い時間であれば、理論的に効果があると報告されている⁴。その観点から、本品の 100msec までのパルス幅の設定は減毛に対し妥当な設定範囲であるが、本品の推奨設定値としては、前世代品で長年の使用実績がある 3msec に設定するよう申請書の使用方法欄に規定している。そのため、前世代品の結果を本品の評価に対し外挿可能であると考える。

総合機構は、本品の推奨設定パルス幅である 3msec が、前世代品において使用実績がある値であることを踏まえ、申請者の外挿性に関する説明は妥当であると判断した。

2) DCD 冷却剤の噴射流量

申請者は、次のように回答した。本品の標準ハンドピースと前世代品の冷却剤の噴射流量は同一である。本品は前世代品よりも大きなスポット径を備えているため、ラージスポット専用ハンドピースは広範囲への冷却剤の噴射を可能にするために前世代品よりも噴射流量が大きく設計されており、前世代品と同等の安全性を有すると考える。

総合機構は、本品の標準ハンドピースの冷却性能に関しては、申請者の説明は妥当であると判断した。一方で、ラージスポット専用ハンドピースに関しては、噴射流量は大きくなっているものの、ラージスポット径（20、22 及び 24mm）に対して十分な冷却性能を有している設計となっているのか確認する必要がある、申請者に追加の説明を求めた。

申請者の説明は以下のとおりである。

ラージスポット専用ハンドピースと標準ハンドピースには、構造上の差分があるが、これらの差分は、ラージスポット専用ハンドピースの冷却効果が標準ハンドピースと同等になることを確認した上で設計されている。具体的には、皮膚に冷却剤を噴射した場合の冷却範囲とスポット径の面積の割合を考慮して設計されている。冷却範囲とスポット径の面積の割合は、表 18 のとおりである。

同一のスプレー時間を設定した場合、スポット径 18mm と 20mm の面積に対する冷却面積の割合は各々■%と■%であり、スポット径 20mm の割合が高くなっていた。そのため、スポット径 20mm の冷却効果は、標準ハンドピースと同等以上と判断できる。一方で、スポット径 22mm 及び 24mm の割合は、スポット径 18mm の■%に対して各々■%及び■%と低くなっており、冷却効果の面で劣る可能性が示唆された。しかしながら、申請書の使用方法欄に規定されたフルエンスの推奨設定値は、スポット径が大きくなる毎に低く設定されている。スキンタイプ III を例にとると、スポット径 18mm では最大 16J/cm² に対して、スポット径 20mm、22mm 及び 24mm では、最大 13、11 及び 9J/cm² である。そのため、冷却面積の割合が小さくなったとしても、それに伴い皮膚が受ける熱エネルギーも低くなり、合併症発現のリスクは低いと考える。

総合機構は、ラージスポット専用ハンドピース使用時の冷却性能に関する申請者の説明は受入可能であると判断した。

表 18 スポット径の面積に対する冷却面積の割合

スポット径	18mm	20mm	22mm	24mm
スプレー時間[msec]	40	40	40	40
スポット面積[cm ²]	2.54	3.14	3.80	4.52
冷却面積[cm ²]	■	■	■	■
スポット面積に対する冷却面積の割合[%]	■	■	■	■

安全性に関しては、ハンドピース先端に設置するディスタンスゲージ先端が冷却剤によって冷却されることが想定される。その場合、間接的に皮膚が過冷却されるため、長時間に渡って施術を行うと、凍傷を引き起こすリスクが懸念される。そこで、ディスタンスゲージの原材料や形状について、本品と前世代品の差分評価が必要と考え、申請者に説明を求めた。本品と前世代品のディスタンスゲージの差分は、表 19 のとおりである。ディスタンスゲージ先端のリング内径は、標準ハンドピース及びラージスポット専用ハンドピース含めて、スポット径の拡大に応じて大きくなる。そのため、10mm スポット径使用時のディスタンスゲージに統一し、リング内径を比較した。なお、本品と使用目的は異なるものの、同一原理の冷却方法を採用している既承認品 Vbeam とも差分評価を行った。

表 19 本品と前世代品のディスタンスゲージの差分

機種	皮膚接触面の形状	リング内径[mm] (10mm スポット径)	原材料
本品	リング状	■	■
前世代品	リング状	■	■
既承認品 Vbeam	リング状	■	■

差分評価の結果、本品のリング内径は、前世代品及び既承認品に比べて大きくなっていた。また、ディスタンスゲージの原材料は、物質は異なるものの、本品と前世代品はプラスチック材料という点で同等であり、既承認品 Vbeam では金属であった。■と■の熱伝導率はいずれも $■ \text{ W/(m} \cdot \text{K)}$ であった。

以上の結果から、総合機構は、本品のディスタンスゲージ先端が冷却され、凍傷を引き起こすリスクは前世代品及び既承認品 Vbeam に比べて低いと考える。そのため、本品の冷却剤の噴射流量については、前世代品と同等の安全性を有すると判断した。

3) DCD 冷却剤の噴射角度

申請者は、次のように回答した。本品及び前世代品の噴射角度は、レーザ照射範囲に適切に冷却が行えるように設計されている。冷却剤の噴射角度の差分は、ハンドピースの構造の変化に伴うものであり、本質的に同等であると考え。

総合機構は、噴射角度の差分は標準ハンドピースで $■^{\circ}$ 、ラージスポット専用ハンドピースで $■^{\circ}$ と僅かではあるものの、噴射角度を含めたハンドピースの構造の差分が本品の有効性及び安全性に与える影響について、十分な考察が必要と判断した。

専門協議において、冷却剤の噴射角度が皮膚表面に対して垂直に近づくと、冷却剤が当たった後に皮膚から反射する霧によってレーザ出射口のウィンドウが曇り、レーザ光が減衰した結果、減毛効果が減少するリスクが懸念点として議論された。特に減毛においては、広範囲の部位を対象とし、長時間に渡って施術する場合があり、血管病変等に対するレーザ治

療よりもウィンドウが曇るリスクが高いと考える。そこで総合機構は、DCD 冷却剤噴射口から皮膚までの距離及びレーザ出射口のウィンドウから皮膚までの距離について、本品と前世代品のハンドピースの構造を比較するように、申請者に指示した。ハンドピースの構造の差分は、表 20 のとおりである。

表 20 本品と前世代品のハンドピースの構造の差分

	本品	前世代品	差分
DCD 冷却剤噴射口から皮膚までの距離[mm]	■	■	本品の距離が ■mm 長い
レーザ出射口のウィンドウから皮膚までの距離[mm]	■	■	本品の距離が ■mm 短い

冷却剤噴射口から皮膚までの距離については、前世代品に比べて本品の方が長いため、同一条件で冷却剤を噴射した場合には、レーザ出射口のウィンドウが曇るリスクは低いと考える。一方で、レーザ出射口のウィンドウから皮膚までの距離の差分を踏まえると、前世代品に比べて本品の方が短くなっているため、ウィンドウが曇るリスクは高いと考える。そのため、総合的には、本品と前世代品のウィンドウが曇るリスクについて、同等か否か判断することはできない。また、ラージスポット専用ハンドピースを使用した場合には、本品の冷却剤の噴射流量が前世代品より大きいため、冷却自体が同一条件とはならず、ウィンドウが曇るリスクが高くなると考える。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、ウィンドウが曇る現象は、あくまでも長時間に渡る施術を行う際のリスクであり、短時間での数回のレーザ照射においては大きな問題ではないと判断した。そのため、長時間に渡る施術を行う場合には、施術を一度中止し、ウィンドウの清掃を行うように医師に情報提供することで、十分なリスク低減が可能と考え、申請者に指示したところ、添付文書上にその旨の注意喚起が追加された。

以上を踏まえ、総合機構は、前世代品の臨床成績であれば、本品への外挿性が科学的に説明可能であると判断した。一方で、他社の類似医療機器に関してはレーザ光の詳細に関する情報がなく、本品への臨床成績の外挿性を判断することは困難と判断した。この結果から、総合機構は、前世代品の臨床成績に限定し、改めて有効性及び安全性を評価することを申請者に指示した。申請者が改めて評価した海外文献の臨床成績は、以下（４）本品の有効性及び（５）本品の安全性の項に記載する。

（３）海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性

総合機構は、減毛用レーザに関しては、有効性及び安全性の二つの観点から、本邦への外挿性を判断する必要があると考える。

減毛用レーザの有効性に影響を及ぼす主要な要因としては、毛周期及び毛の色が挙げら

れる。毛周期とは、毛の成長と退行の1サイクルであり、減毛用レーザーは毛の成長期に照射すると効果的と報告されている⁵。人種によって毛周期が異なるという報告は現時点で確認できないが、個々の症例のみならず、個人の毛1本毎に毛周期は異なるため、レーザーを定期的に複数回照射しなければ、減毛の効果は得られない。そのため、人種によって毛周期に差があったとしても、レーザー脱毛においては複数回治療することが施術の前提であるため、本邦への外挿性に大きな問題はないと考えた。毛の色に関しては、メラニンが豊富な黒色の毛が波長755nmのレーザー光を最も吸収する。日本人の毛の色は一般的に黒であり、臨床成績に毛の色が黒でない症例が含まれていたとしても、本邦においては、同等又はそれ以上の有効性が得られることが明らかである。そのため、海外文献及び米国IDE試験の有効性の成績を本邦に外挿することは妥当と判断した。

減毛用レーザーの安全性に関しては、申請者が説明したように、患者のスキントypeに影響を受けると考えた。本品の波長755nmのメラニンに対する選択的熱作用の原理を踏まえると、毛幹や毛根以外の表皮に存在するメラニンにもレーザー光が吸収されるため、合併症発現のリスクが低い白人の安全性情報を、日本人へ外挿することは困難である。一方で、合併症発現のリスクが高い黒人の安全性情報は、日本人にとって過酷な評価となるため、利用することは可能と判断した。そこで、前世代品の文献にて評価されている患者のスキントypeの内訳を表21にまとめた。文献番号20については、機器として「GentleLase Plus」を使用していたが、当該製品と前世代品との差分は、スポット径のバリエーションが多い点のみであり、実質的に前世代品と同等と判断し、評価文献に含めた。なお、文献番号2、7、12、15、22及び33については、厳密なスキントype毎の症例数に関する記載がなかったため、スキントype毎の合計症例数の計算には含めなかった。また、文献番号30の研究においては前世代品が使用されていたものの、他社のアレキサンドライトレーザーと併せた成績のみ掲載されており、前世代品のみの成績は報告されていなかった。そのため、文献番号30は、以降の有効性及び安全性の評価から除外した。

表21を踏まえると、前世代品の文献に限定した場合においても、一般的な日本人が該当するスキントype III及びIVの症例が一定の割合含まれていた。スキントypeが特定可能な症例のうち、タイプIIIは258例、タイプIVは68例であり、その合計は326例である。タイプIII及びIVの326例は、スキントypeが特定可能な全534例の61%であった。また、日本人よりもさらに皮膚の色の濃い（タイプV及びVI）症例も含まれていた。タイプV及びVIの症例を含めることは、本邦での安全性を評価する上で、より過酷であると考えられる。なお、前述したとおり、米国IDE試験においても、タイプIII及びIVの登録症例数は47例（全登録症例数85例の55%）であった。また、レーザー照射後6ヶ月以上の長期的な観察が可能であったタイプIII及びIVの症例に関しても、6ヶ月が17例中6例（35%）、9ヶ月が5例中3例（60%）、12ヶ月が17例中7例（41%）、15ヶ月が13例中8例（62%）、18ヶ月が8例中5例（63%）であった。そのため、総合機構は、専門協議での議論も踏まえて、海外文献の安全性の成績を本邦に外挿することは可能と判断した。

表 21 前世代品の文献 14 報に含まれるスキンタイプの内訳
(比較試験に関しては、前世代品を使用した症例数のみ記載)

文献番号	Fitzpatrick 分類によるスキンタイプの症例数					
	I	II	III	IV	V	VI
2	記載なし：20 例（エジプト）					
5	6	45	34	5	—	—
7	I～IV：57 例（イラン）					
8 ^{注 1}	—	6	4	2	12	—
10	—	—	15	5	—	—
12	I 又は II：34 例、III 又は IV：4 例（英国）					
14	—	—	—	12	15	10
15 ^{注 2}	I 又は II：55 例、IV：5 例（英国）					
16	3	4	3	—	—	—
20 ^{注 3}	4	81	188	40	5	—
22	II～IV：17 例（米国）					
27 ^{注 1}	—	—	2	3	5	—
33 ^{注 1}	I～IV：12 例（米国）					
35 ^{注 4}	3	9	12	1	—	—
合計	16	145	258	68	37	10

注 1 安全性のみ評価している文献。

注 2 有効性のみ評価している文献。

注 3 スキンタイプの情報がある症例数のみ記載。合計症例数は 322 例。

注 4 被験者数ではなく、部位数を症例数として記載。被験者数は合計 24 例。

以上を踏まえ、総合機構は、有効性及び安全性のいずれの観点においても、海外臨床成績を本邦に外挿することは妥当と判断した。

(4) 本品の有効性

前述した (2) 前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性及び (3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性を踏まえて、本品の有効性については、前世代品の文献全 14 報中 11 報において減毛率の評価が可能であった。米国 IDE 試験及び 11 報の各文献で報告されている減毛率は、表 22 のとおりである。

表 22 前世代品の米国 IDE 試験及び文献 11 報で報告されている減毛率

文献 番号	試験デザイン	被照射 部位	治療 回数	治療後の最 長観察期間	平均減毛率[%] (最終観察時)
米国 IDE 試験	プロスペクティブ	下肢等	1～3 回	18 ヶ月	単回照射 (18 ヶ月後) : 51.4 3 回照射 (12 ヶ月後) : 73.7
2	プロスペクティブ 無作為化比較対照試験	腋毛	6	2 ヶ月	94.1
5	レトロスペクティブ	顔	平均 12.86	最低 2 ヶ月	減毛率 91~100% : 25.6% (全症例に占める割合) 60~90% : 64.4% 26~50% : 8.9% 1~25% : 1.1%
7	プロスペクティブ 無作為化比較対照試験	顔	4	6 ヶ月	45.7
10	プロスペクティブ 無作為化比較対照試験	下肢	4	18 ヶ月	<カメラによる観察> スポット径 12mm : 75.9 スポット径 18mm : 84.3 <顕微鏡による観察> スポット径 12mm : 56.7 スポット径 18mm : 57.0
12	プロスペクティブ 無作為化比較対照試験	顔	6	6 ヶ月	46.0
14	プロスペクティブ	下肢等	1	6 ヶ月	36.0
15	プロスペクティブ	顔	5~13 (平均 8 回)	6 週間	31.0 (6 回照射し 6 週間 経過後の値)
16	プロスペクティブ	下肢等	2	6 ヶ月	約 50.0
20	レトロスペクティブ	顔等	3 回以上	治療終了ま で	80.8
22	プロスペクティブ 無作為化比較対照試験	腋毛	3	6 ヶ月	スポット径 12mm : 41.9 スポット径 18mm : 52.2
35	プロスペクティブ	腋毛等	1	12~20 ヶ月 注 1	43.0 (毛周期後) 50.0 (平均 13 ヶ月)

注 1 被照射部位の 1 サイクルの毛周期に 6 ヶ月を加えた期間

有効性評価の結果、米国 IDE 試験及び各文献の最終観察時における減毛率は 31～94%となり、ばらつきはあるものの、いずれの報告においても減毛効果が認められた。また、既に減毛率の [REDACTED] (図 5 参照) としても示したように、減毛率は治療回数に応じて増加する傾向が認められた。しかしながら、文献番号 12 及び 15 の研究においては、顔の毛に対して各々 6 回及び 5～13 回と比較的多い回数を繰り返して治療を行っているものの、その平均減毛率は、他の文献番号 2 や 5 と比べて最も低い値となっていた。

文献番号 12 及び 15 の減毛率が低かった原因としては、対象症例が多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovary Syndrome、以下「PCOS」という。) の女性であったことが考えられる。アレキサンドライトレーザーではないものの、同じく減毛に使用されているルビーレーザーの文献において、男性の顔の減毛効果は一般の女性に比べて劣ることが示されており、文献番号 15 で引用されている⁶。PCOS の患者は、男性ホルモンと称されるアンドロゲンが過剰に分泌されており、その影響により、毛の成長やレーザー光に対する毛の反応が男性に近くなる可能性がある。そのため、PCOS の女性のみを対象とした文献番号 12 及び 15 においては、平均減毛率が低くなっていると考ええる。なお、他社製品を使用した文献番号 1 についても、6 回繰り返して治療を行っているものの、その平均減毛率は他の文献に比べて低い値となっていた。他社製品については、機器の光学特性や冷却性能に関する詳細な情報が不明であるため、機器の性能が減毛効果に影響していた可能性も否定はできないが、文献に掲載されている情報から厳密な原因分析はできなかった。しかしながら、本文献においても、治療回数を 1、3 及び 6 回と増やす毎に、減毛率も 18.5、38.8、42.8%と増加しており、治療回数に応じて減毛率が増加する傾向は確認されている。

有効性の持続性については、最後の治療後 2、6 ヶ月から最長で 20 ヶ月後に減毛率を評価しており、半年から 1 年を超える長期的な減毛効果も報告されていた。

さらに、総合機構は、信頼性が高い文献を抽出するため、以下の 1) 及び 2) の基準を全て満たす文献を選択した。

1) 選択基準

- ・プロスペクティブな試験デザインである。[根拠：レトロスペクティブよりエビデンスが高いため]
- ・有効性及び安全性を評価している。[根拠：有効性もしくは安全性の一方だけを評価している試験では、リスク・ベネフィットバランスの評価ができないため]
- ・有効性として、一定の客観的な方法（毛数を計算する面積が規定されている等）に基づき減毛効果を評価している。[根拠：データの客観性を裏付けるため]
- ・レーザー照射後の観察期間が 6 ヶ月以上である。[根拠：FDA の長期的又は永久的な減毛効果の定義では少なくとも 6 ヶ月]
- ・一般的な日本人が該当するスキンタイプ III 及び IV の症例が含まれる。[根拠：安全性の

結果を本邦に外挿するため]

・文献中に GCP 準拠や IRB（治験審査委員会）の承認、利益相反等に関する記載がある。

[根拠：データの信頼性や倫理性を考慮]

2) 除外基準

・特定の疾患（多嚢胞性卵巣症候群）を有する患者のみを対象としている。[根拠：健常成人に比べて減毛効果が劣るため]

前述した基準に基づき抽出した文献は全 6 報であり、臨床評価報告書の文献番号 7、10、14、16、22 及び 35 がそれに該当する。なお、レトロスペクティブな試験や観察期間が短い等、上記の基準によって除外された文献についても、総合機構において有効性及び安全性の観点からその結果を確認し、抽出した文献 6 報による審査の結果に影響を与えないことを確認している。

米国 IDE 試験及び総合機構が抽出した代表文献 6 報の減毛率を図 11 に示す。図 11 には、米国 IDE 試験及び文献で報告されている減毛率のうち、それぞれ最も観察期間が長い場合の値を採用した。なお、文献番号 10 及び 22 に関しては、2 種類のスポット径での減毛率の比較を行っているが、低い方の減毛率を採用している。また、文献番号 10 では、レーザー照射部をデジタルカメラ及び顕微鏡で撮影し、各々の画像に基づく減毛率を算出しているが、低い方の減毛率を採用している。

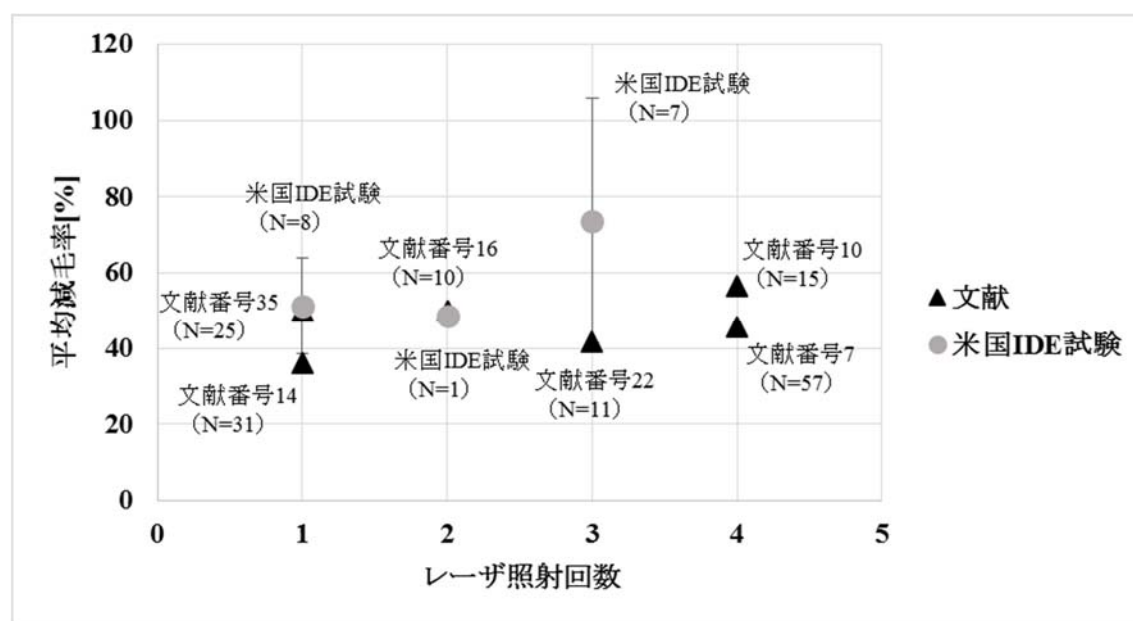


図 11 平均減毛率とレーザー照射回数の関係

（横軸：レーザー照射回数、縦軸：平均減毛率、図中の（ ）内の数値は評価症例数）

いずれの臨床成績においても、36.0～73.7%の平均減毛率が示された。また、レーザー照射

回数に応じて、減毛率が高くなる傾向が示された。これらの結果を踏まえると、各臨床試験及び臨床研究の目的や実施国（米国 4 報、イラン 2 報、カナダ 1 報）は異なるものの、各文献の減毛率は、米国 IDE 試験の結果と同等であり、本品及び前世代品は減毛に対して一定の有効性を有すると判断した。

有効性評価の結果から、治療を繰り返すことで、確実に減毛効果が得られることが示された。一方で、1 回の治療では十分な減毛効果が必ずしも得られず、繰り返しの治療が必要であること、及び永久的で完全な脱毛効果を得ることはできないことが示された。そのため、総合機構は、専門協議での議論も踏まえて、本品の使用において、医師がその点を十分に患者に説明した上で治療を行うことが、製造販売後のトラブルを避けるためには重要と判断した。そこで、申請者に対して医師への情報提供を指示した結果、患者への同意説明の必要性に関する注意喚起が添付文書上に追加された。また、本品の有効性として、申請時に申請者が設定した使用目的では、永久的な脱毛又は減毛を効果として謳っていた。しかしながら、臨床試験を実施したとしても、永久的な脱毛効果を証明することは現実的に困難である。総合機構は、臨床評価報告書によって客観的に示されている有効性に基づき、使用目的を修正するように申請者に指示した。その結果、本品の使用目的が以下のように変更された。以上を踏まえ、総合機構は本品の有効性に関しては、特段の問題はないと判断した。

変更後の使用目的

本品は、レーザーの選択的熱作用により、長期的な減毛を目的とした装置である。

(5) 本品の安全性

前述した (2) 前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性及び (3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性を踏まえて、本品の安全性として、前世代品の有害事象発現率の評価を行った。安全性を評価している文献は、前世代品の文献全 14 報中 13 報含まれていたが、表 23 の理由により、申請者は 3 報を安全性の評価から除外した。

表 23 有害事象の発現率の評価から除外した文献

文献番号	評価から除外した理由
10	色素沈着過度について、各評価時期における割合の評価はされているものの、合計の症例数の記載がなかったため。なお、治療後 18 ヶ月時点において、色素沈着過度は観察されていない。
27	DCD 使用の有無及び冷却剤の噴射時間の影響を評価するため、冷却剤の噴射なしで治療を行った症例も含まれており、実治療とは異なる使用方法が含まれていたため。なお、10 症例中の 1 例（スキンタイプ V）を除き、DCD を使用することで、色素沈着過度の発現は抑制された。
33	安全性として疼痛スコアのみを評価していたため。

最終的に有害事象の発現率を評価可能な文献は 10 報であった。全 10 報の文献で報告された有害事象の発現率をまとめた結果は、表 24 のとおりである。なお、表中の累積発現例数は「各文献で報告されている有害事象発現数の合計」、合計症例数は「各文献の症例数の合計」、累積発現率（%）は「累積発現例数／合計症例数×100」として定義している。

なお、前述した（4）本品の有効性の項において、総合機構が抽出したエビデンスの高い代表文献 6 報について、有害事象の発現率をまとめた結果は、表 25 のとおりである。前世代品の文献において、最も高頻度で発現した有害事象は紅斑・発赤であり、手技中の発現が既知の一過性の事象であった。一方で、発現した有害事象の中には、各文献のフォローアップ期間完了時に寛解していなかった事象が含まれていた。そこで、以下に寛解していなかった有害事象について、その原因と考察を述べる。色素沈着過度については、文献番号 14 の研究の施術後 6 ヶ月時点において、1 例のみ軽度な症状が残っていた。この症例は Fitzpatrick スキンタイプ VI に分類され、一般的な日本人が該当するタイプ III 及び IV よりも皮膚の色の濃い症例であった。そのため、合併症発現のリスクが日本人よりも潜在的に高く、本邦においては発現のリスクは低いと考える。また、文献番号 35 の研究の 2 例においても、色素沈着過度が完全に寛解しなかった。しかし、他の治療なしに改善傾向を示したことが報告されており、大きな問題はないと考える。色素脱失については、文献番号 20 の研究の 1 例において長期的な症状が残ったが、患者の要望により同一部位に 2 回重ねて照射したことが原因と報告されている。そのため、総合機構は、照射条件が不適切であったことが原因であり、適切に使用される限りにおいては、色素脱失が残存するリスクは十分に低いと考えた。

表 24 前世代品の有害事象の発現率（前世代品の文献 10 報）

有害事象の種類	累積発現例数/合計症例数	累積発現率[%]
色素沈着過度	35/629	5.56
色素脱失	10/629	1.59
紅斑・発赤	101/629	16.1
浮腫	16/629	2.54
紫斑	4/629	0.636
水疱形成	1/629	0.159
痂皮形成	9/629	1.43
毛包炎	15/629	2.38
熱傷	13/629	2.07
周辺の多毛化	43/629	6.84
手技中の疼痛・不快感	21/629	3.34

表 25 前世代品の有害事象の発現率（総合機構が抽出した代表文献 6 報）

文献番号	7	10	14	16	22	35
事象の種類						
色素沈着 過度	0%	40% (6/15)	48.4% (18/37)	0%	— 注 2	8.3% (2/24)
色素脱失	— 注 1	0%	18.9% (7/37)	0%	— 注 2	4.2% (1/24)
紅斑・発 赤	77.2% (44/57)	0%	78.4% (29/37)	100% (10/10)	— 注 2	— 注 1
浮腫	0%	— 注 1	16.2% (6/37)	100% (10/10)	— 注 2	— 注 1
水疱形成	1.8% (1/57)	0%	0%	0%	— 注 2	— 注 1
痂皮形成	— 注 1	— 注 1	21.6% (8/37)	10% (1/10)	— 注 2	— 注 1
毛包炎	14% (8/57)	— 注 1	— 注 1	— 注 1	— 注 2	— 注 1
周辺の多 毛化	22.8% (13/57)	— 注 1	— 注 1	— 注 1	— 注 2	— 注 1

※（ ）内の数値は、「発現件数/安全性の評価症例数」を示す。

注 1 文献中に発現率の記載なし。

注 2 文献中に有害事象の発現なしと記載はあるが、事象の種類や発現率の記載なし。

次に、重症度によっては一過性の有害事象と判断できない熱傷について考察する。熱傷に関しては、文献番号 5 の研究においてのみ報告されていたが、熱傷の重症度は全て I 度であった。I 度熱傷は、表皮までの熱傷であり、受傷部皮膚の発赤のみで瘢痕を残さず治癒するため、総合機構は、一過性の有害事象と判断することは妥当と考えた。

また、疾病以外の有害事象として、レーザ被照射部位周辺の多毛化が文献番号 5 及び 7 の研究で報告された。総合機構は、これらの事象は重篤な有害事象ではないため、一般的には許容できる範囲と考えているが、本品の使用目的を踏まえると、患者の満足度を著しく低下させる事象であると判断した。専門協議での議論においても、多毛化発現の原因は不明であり、リスク低減措置は現時点でないと判断された。総合機構は、施術後のトラブルを避けるため、専門協議での議論に基づき、施術前に患者にインフォームドコンセントを取ることを医師に情報提供することが重要と考え、申請者に添付文書での注意喚起を指示し、申請者はこれを了承した。

米国 IDE 試験においては、フォローアップ期間完了までに寛解していない事象はなく、全てが一過性の事象と判断可能であった。

繰り返し治療の安全性に関しては、米国 IDE 試験で繰り返し治療の間隔を最短で 1 ヶ月としており、申請者の推奨する照射間隔も最短で 1 ヶ月としている。そのため、申請者の推奨する繰り返し治療の間隔については、その安全性は担保されていると考えた。

以上より、総合機構は、本品の安全性について評価を行った結果、本品に想定される有害事象に重篤かつ永続的なものはなく、基本的に一過性の事象であり、美容目的の医療機器として許容可能であると判断した。

(6) 本邦向けの設定パラメータの妥当性

本品は、パルス幅や冷却剤の噴射条件を変更可能という点で治療時に設定するパラメータが多岐に渡るため、申請者の推奨設定値なしに医療現場に導入しても、医師は使いこなすことが困難となると考えた。そこで、申請者から提示された推奨設定値の妥当性について、審査を行った。

<パルス幅の推奨値>

本品のようなパルス幅可変型のレーザー医療機器を使用する上での問題点としては、使用者にとって適切なパルス幅の選択が難しいということが挙げられる。申請者は、本品で設定するパルス幅として 3msec を推奨している。臨床評価報告書の文献で使用されている前世代品のパルス幅は 3msec で固定であり、本品の推奨値と同一である。また、本品と前世代品のパルス構造もシングルパルスという点で同一である。以上を踏まえ、総合機構は、前世代品において長い使用実績を有するパルス幅を推奨することは妥当と判断した。

一方で、本品の装置としては、0.25～100msec の範囲で 3msec 以外のパルス幅も設定可能である。パルス幅を 3msec より短く設定した場合、他の照射条件を同一に設定したとしても、エネルギーのピークパワーが高くなる一方、レーザー光の放出持続時間は短くなるため、時間的な観点では安全性は高くなる。また、パルス幅を 3msec より長く設定した場合、他の照射条件を同一に設定したとしても、放出持続時間が長くなることが懸念される。しかしながら、図 6～図 9 に示したとおり、本品は XXXXXXXXXX を採用することでピークパワーを抑えており、エネルギーの観点では安全性は高くなる。このように、3msec 以外のパルス幅に設定した場合には、3msec のパルス幅に比べてリスクだけが高くなる訳ではない。さらに、パルス幅の設定に関して考慮すべき事項を以下に記載する。

- ・本品の DCD による冷却剤のスプレー時間とディレイ時間は 10～100msec の範囲で変更可能である。パルス幅の変更を行ったとしても、それに伴い冷却効果も調整することが可能である。

- ・減毛用レーザーのパルス幅としては、毛包の熱緩和時間である 40～100msec よりも短い

時間であれば、理論的に効果があると報告されている⁴。

- ・本品への外挿性は十分に説明できないものの、臨床評価報告書において採用している他社類似製品の文献において、3msec 以外のパルス幅（2～40msec）のアレキサンドライトレーザーによる減毛効果が報告されている。

- ・本品と使用目的は異なるが、ヘモグロビンへの選択的熱作用を原理とした既承認品 Vbeam でもパルス幅を 0.45～40msec の範囲で変更可能であり、パルス幅可変型のレーザー装置の有用性が示されている。

以上を踏まえると、本品の設定可能なパラメータを 3msec のみに制限する必要はないと判断した。

＜スポット径の推奨値＞

申請者は、本品で設定するスポット径として 8～24mm を推奨している。一方で、前世代品の臨床成績においては、8、10、12、15 及び 18mm が使用されており、20、22 及び 24mm のスポット径を使用した臨床成績は提出されていない。

スポット径 20、22 及び 24mm を設定する場合には、ラージスポット専用ハンドピースを使用することになるが、その場合の本品の DCD 冷却剤の噴射流量は前世代品と異なる。(2) 前世代品及び類似医療機器の臨床成績を外挿することの妥当性の項において記載したとおり、ラージスポット専用ハンドピースの DCD は、冷却効果が標準ハンドピースと同等になるように設計されているため、冷却不足による熱傷等の合併症発現のリスクは低いと考える。そのため、ラージスポットを使用した場合の臨床的な安全性に問題はないと考える。

一方で、ラージスポット専用ハンドピース使用時のフルーエンスの推奨設定値が標準ハンドピースよりも低くなっているため、標準ハンドピースを使用した場合に比べて、有効性の面で劣る可能性がある。総合機構は、ラージスポット専用ハンドピース使用時の有効性が標準ハンドピース使用時に劣らないことの根拠について、申請者に説明を求めた。申請者の説明は次のとおりである。

臨床評価報告書の文献番号 22 の無作為化比較対照試験では、前世代品を用いて、同一フルーエンスに設定した場合のスポット径 12mm と 18mm の減毛効果を比較している。その結果、スポット径 12mm に比べて、18mm の平均減毛率の方が高くなっていた（スポット径 18mm：平均 52.2%、スポット径 12mm：平均 41.9%）。

また、アレキサンドライトレーザーではないものの、Jo らの報告（2015 年）では、ダイオードレーザーを用いて無作為化比較対照試験を実施し、減毛効果に対するスポット径の影響を評価している⁷。スポット径 10×10mm と 10×30mm の減毛率を比較した結果、大きいスポット径を使用した群の減毛率が高いことを示した。具体的には、レーザー照射後 3 ヶ月時点（症例数 N=10）の減毛率は、スポット径 10×10mm で平均 38.7%、スポット径 10×30mm で平均 50.1%であった。レーザー照射後 6 ヶ月時点（症例数 N=3）の減毛率は、スポット径 10

×10mm で平均 40.4%、スポット径 10×30mm で平均 53.7%であった。

上記の文献報告を踏まえると、スポット径が大きい方が、減毛率が高くなる傾向が示されているため、ラージスポット専用ハンドピースの使用は有効と考える。

総合機構は、前述した文献報告を踏まえると、本品のラージスポット専用ハンドピースを使用した場合の有効性が標準ハンドピース使用時に少なくとも劣らないと判断することに問題はないと考えた。

以上を踏まえ、総合機構は、ラージスポット専用ハンドピースを本品に含めること及びスポット径の推奨値は妥当と判断した。

<DCD の設定値（スプレー時間及びディレイ時間）>

申請者は、本品で設定する DCD の冷却剤のスプレー時間（冷却剤の噴射時間）及びディレイ時間（冷却剤噴射終了からレーザー照射までの遅延時間）について、スキントypeに応じて、スプレー時間として 40 又は 50msec、ディレイ時間として 30 又は 40msec の組合せ推奨している。また、フルエンスの増加に伴いスプレー時間を長く設定又はディレイ時間を短く設定するように推奨している。

一方、臨床評価報告書で使用されている DCD の設定値は文献によって異なっていた。臨床評価報告書の文献番号 27 の研究においては、DCD 使用の有無及びスプレー時間の影響が合併症発現に及ぼす影響を調査している。レーザー照射から 7 日後の合併症発現の有無を評価した結果は、表 26 のとおりである。

表 26 DCD のスプレー時間が色素沈着過度の発現に及ぼす影響

（表中の数値は、色素沈着過度の程度を示す。0 は発現なし。1 は軽度。2 は中程度。）

症例 番号	スキン タイプ	DCD のスプレー時間の設定					
		DCD 無し	20msec	40msec	60msec	80msec	100msec
1	III	0	0	0	0	0	0
2	III	0	0	0	0	0	0
3	IV	0	0	0	0	0	0
4	IV	1	0	0	0	0	0
5	IV	1	0	0	0	0	0
6	V	0	0	0	0	0	0
7	V	1	0	0	0	0	0
8	V	1	0	0	0	0	0
9	V	1	0	0	0	0	0
10	V	1	2	2	1	1	1

調査の結果、一般的な日本人が該当するスキントype III 及び IV の症例に関しては、

20msec 以上のスプレー時間で十分な表皮の保護が可能であることが示されている。その他、申請者は、DCD の有用性について、以下の文献を引用して説明している。

1) 冷却剤のスプレー時間の影響

冷却剤のスプレー時間については、Aguilar らの報告（2003 年）において、皮膚と同様の熱変化モデルを用いて 1,1,1,2-テトラフルオロエタンを用いた冷却時間による温度変化を評価している⁸。この報告によれば、最大熱流束は噴射直後（5～15msec）に観察され、その後急速な冷却が起きる。冷却剤噴射部との距離が 50mm において、40msec を超える噴射時間の合計除熱量は 200msec までの測定で変化せず、20mm の距離においては合計除熱量の変動がなくなるのは 100msec を超えていた。これらの結果より、著者らは臨床的に適当な冷却時間（10～100msec）の範囲において、40msec を超えるスプレー時間の影響は大きなものではないと考える。

2) 冷却剤噴射後のディレイ時間の影響

冷却剤噴射後のディレイ時間については、Tunnell らの報告（2000 年）において、皮膚モデルの温度変化及び組織学的評価を行っている⁹。異なるスプレー時間とディレイ時間を組み合わせで行った本報告において、40msec のスプレー後 10msec のディレイ時間の群、40msec のスプレー後 70msec のディレイ時間の群、100msec のスプレー後 10msec のディレイ時間の群、100msec のスプレー後 150msec のディレイ時間の群という、4 群間には有意差（statistical *t*-test、 $P > 0.05$ ）は見られなかったことから、このディレイ時間中に温度の高い深部の皮層による皮膚表面の温度上昇が起こらないことを示唆した。皮膚表面温度は、スプレー中は約 -54°C まで低下するが、スプレー後は冷却剤の沸点である -26°C まで上昇し、これは皮膚表面に残った冷却剤がなくなるまで維持される。これによりディレイ時間中も冷却が維持され、ディレイ時間は皮膚表面の熱の平衡化に有効であると考ええる。

以上の文献報告 1) 及び 2) も踏まえ、総合機構は、本品の DCD に関する推奨値について妥当と判断した。

<フルーエンスの設定値>

申請者は、本品で設定するフルーエンスとして、スキンタイプ及びスポット径に応じた設定値を提示している。基本的には、皮膚の色が濃くなるほどフルーエンスは低く、スポット径が大きくなるほどフルーエンスが低く設定されている。臨床評価報告書の文献で使用されている値と比較すると、申請者の推奨値はそれと同等か若干低く設定されていた。申請者は、小範囲にテスト照射を行った上で、皮膚の反応を見てから最適なフルーエンスを決定するように添付文書にて注意喚起している。そのため、総合機構は、最初に設定するフルーエンスとして、文献値と同等かそれより低い安全側のフルーエンス値を推奨することについて

ては受入可能と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、フルーエンスの設定値について妥当と判断した。

(7) 製造販売後の安全対策

総合機構は、本品の特徴である DCD が適切に使用されない場合、冷却不足又は過度な冷却による合併症発現のリスクも高まると考えた。DCD の使用方法に関しては、専門協議において、以下の 2 点に留意する必要があると指摘された。

- ・冷却剤が適切にレーザ被照射部に当たることを事前に確認すること。[レーザ被照射部と冷却部が重なっていないと、十分な冷却効果が得られないため。]

- ・本品で連続照射する場合には、冷却剤の噴射方向の延長線と垂直な方向に施術し、冷却剤の噴射方向の延長線上に連続照射しないこと。[冷却剤噴射方向の延長線上に連続照射すると、冷却剤が重なり、レーザ光の効果減少や凍傷のリスクが高まるため。]

総合機構は、上記の 2 点について、DCD の不適切な使用による合併症発現のリスクを低減するための措置として必要と判断し、医師に情報提供するように申請者に指示した。その結果、添付文書上において関連する注意喚起が追加されたため、問題はないと判断した。さらに、専門協議での議論に基づき、レーザ脱毛における一般的な注意事項として、以下に関連する注意喚起が追記された。

- ・治療後の日焼けだけでなく、治療前の日焼けを避けること。[合併症発現リスクを下げるため。]

- ・治療後にはアイスパック等でレーザ被照射部の冷却を適宜行うこと。[治療後の不快感や合併症のリスクを低減するため。]

以上を踏まえ、総合機構は、製造販売後の安全対策としての医師への注意喚起の内容について、特段の問題はないと判断した。

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>

海外において本品及び前世代品が十数年使用されている実績、並びに、本邦において医師の責任の下、本品及び前世代品が減毛に臨床応用されている実績を踏まえて、申請者は本品の使用成績調査は不要と主張した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、「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」に記載したとおり、海外及び本邦での使用実態を踏まえると、減毛用レーザは既に多くの使用経験があり、使用実態としては公知と認められる範囲である。また、本品の臨床評価の結果、長期的な減毛効果及び合併症のリスクが臨床上許容できる範囲であることが示された。そのため、これから製造販売後の臨床成績を収集したとしても、新たな知見が得られる可能性は低いと判断し、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

一方で、本品は疾病の治療ではなく、美容を目的とする医療機器である。製造販売後には、本品は保険診療には使用されないため、病院のみならず多くのクリニックでの使用が予想される。また、本品が製造販売承認された場合、本邦で初めて薬事承認を得た減毛用レーザとなる。その際に懸念されることは、レーザの基礎知識や本品で設定するパラメータの意味、レーザによる生体反応の原理を十分に理解していない医師が安易に本品を使用してしまうことである。そのため、総合機構は、専門協議での議論を踏まえて、レーザによる減毛に対して一定の知識を得た上で、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携した講習の受講等を義務付けることが必要と判断した。

4．承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

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総合機構は判断した。

5．総合評価

本品は、波長 755nm のアレキサンドライトレーザを皮膚に照射し、毛幹及び毛根のメラニンへの選択的熱作用及びその輻射熱による毛包の選択的破壊により、減毛を行う装置である。本品の臨床評価として提出された資料は、前世代品や類似医療機器の臨床使用に関する文献調査の結果に基づいた臨床評価報告書であった。本品の審査における主な論点は、(1) 本品を承認する意義、(2) 海外文献及び米国 IDE 試験による評価の妥当性、(3) 前世代品による評価の妥当性、(4) 有効性及び使用目的、(5) 安全性、(6) 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) 本品を承認する意義

本邦ではレーザ脱毛が行われているものの、承認されているレーザが現時点において存在しない。本品はレーザ光を照射するため、適切に使用されない場合、永続的な合併症等の健康被害が発現するリスクを有しており、脱毛エステの危害情報の報告もある。本品を含めた減毛用レーザは美容目的の医療機器ではあるが、乳房増大術が使用目的に含まれる既承認品「ナトレル プレスト・インプラント」（承認番号：22400BZX00354000）等と同様に、

消費者及び国民の健康の観点から、承認審査によって有効性及び安全性が確認された製品が本邦で使用されることが適切である。以上を踏まえると、本品を医療機器として承認する意義はあると判断した。

(2) 海外文献及び米国 IDE 試験による評価の妥当性

米国 FDA においては、減毛を使用目的とした他社のアレキサンドライトレーザが既に 19 年前に承認されており、本品の前世代品は 18 年前に短期的な減毛、16 年前には長期的な減毛の使用目的で承認されている。減毛用レーザは、海外及び本邦を含めて既に広く使用されている実態があり、これから前向きに臨床試験を実施したとしても、新たな知見が得られる可能性は低いと考える。そのため、本品の有効性及び安全性を評価可能な一定の基準を満たしている文献を収集することにより、米国 IDE 試験の結果等を含めた臨床評価報告書を臨床試験成績の代替に評価を行うことは可能と判断した。

また、海外の臨床成績を利用する点に関しては、本品のメラニンに対する選択的熱作用の原理を踏まえると、日本人の毛の色は一般的に黒であり、臨床成績の症例の毛の色が黒でなかったとしても、本邦においては同等かそれ以上の有効性が得られることが明らかである。安全性に関しては、日本人に相当する Fitzpatrick 分類のスキンタイプ III 及び IV の症例が臨床成績に含まれているため、合併症発現のリスク評価の結果は、日本人に外挿可能と判断した。

そのため、海外文献及び米国 IDE 試験によって本品の評価を行うことに問題はないと判断した。

(3) 前世代品による評価の妥当性

臨床評価報告書は、本品の前世代品の臨床成績から構成されている。本品と前世代品の主な差分は、パルス幅、DCD 冷却剤の噴射角度及び噴射流量である。

本品はパルス幅を変更可能であるのに対して、前世代品は 3msec 固定である。申請者が推奨する本品のパルス幅の設定値は 3msec であることが申請書の使用方法欄に規定されており、3msec に設定した場合のパルス波形がシングルパルスという点で本品と前世代品は同一である。

また、DCD 冷却剤の噴射角度の差分に関しては、本品、前世代品ともに、レーザの光路と冷却剤の噴射経路が皮膚表面で一致するように設計されており、ハンドピースの構造の詳細な差分評価を踏まえて、有効性及び安全性が前世代品と同等であることが申請者より説明された。

さらに、本品のラージスポット専用ハンドピースの DCD 冷却剤の噴射流量が前世代品と異なる点に関しては、皮膚に冷却剤を噴射した場合の冷却範囲とスポット径の面積の割合が標準ハンドピースと同等になるように設計されていることが申請者より説明された。本品の標準ハンドピースの DCD 冷却剤の噴射流量は前世代品と同一であるため、ラージスポ

ット専用ハンドピースを含めた本品の DCD の冷却効果は、前世代品と同等であると判断した。

以上を踏まえ、前世代品の臨床成績を本品に外挿することに問題はないと判断した。

(4) 有効性及び使用目的

臨床評価報告書による有効性評価の結果、本品の平均減毛率は 36.0～73.7%となった。また、減毛率は治療回数に応じて増加する傾向が認められた。有効性の持続性については、最後の治療後 6 ヶ月から最長で 20 ヶ月後に減毛率を評価しており、半年から 1 年を超える長期的な減毛効果が報告されていた。有効性評価の結果から、治療を繰り返すことで、確実に減毛効果が得られることが示された。本品の使用においては、1 回の治療では十分な減毛効果が必ずしも得られず、繰り返しの治療が必要であること、及び永久的で完全な脱毛効果を得ることはできないことを患者に説明した上で治療を行うことが、製造販売後のトラブルを避けるためには重要と判断した。本品の使用目的も、過大な効果を期待させない表現に変更されたため、本品の有効性及び使用目的に問題はないと判断した。

(5) 安全性

臨床評価報告書による安全性評価の結果、本品に想定される有害事象に重篤かつ永続的なものではなく、基本的に一過性の事象であり、美容目的の医療機器として許容可能であると判断した。また、本品には皮膚を保護するための冷却装置として DCD が備わっている。審査においては、合併症軽減に寄与する DCD の有効性が申請者より十分に説明されたため、本品は安全性が担保されている機器であると判断した。さらに、専門協議での議論を踏まえ、本品の特徴である DCD を適切に使用するための使用上の注意やレーザー脱毛における一般的な留意事項が添付文書において注意喚起されたため、医師に対して十分な情報提供がされたと考えた。

以上を踏まえて、本品の安全性に問題はないと判断した。

(6) 使用成績調査

海外及び本邦での減毛用レーザーの使用実態は公知として認められる範囲であり、提出された臨床評価報告書に基づき、本品の有効性及び安全性は十分に評価できている。そのため、これから製造販売後の臨床成績を収集したとしても、臨床評価報告書の結果以上の新たな知見が得られる可能性は低いと考え、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

一方で、本品が製造販売承認された場合、本邦で初めて当該承認を得た減毛用レーザーとなる。その場合に懸念されることは、レーザーの基礎知識や本品で設定するパラメータの意味、レーザーによる生体反応の原理を十分に理解していない医師が安易に本品を使用してしまうことである。そのため、レーザーによる減毛に対して一定の知識を得た上で、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携した講習の受講等を義務付ける承認条件が必要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、本品の使用目的を以下に示すように変更し、次の承認条件を付した上で、承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、レーザの選択的熱作用により、長期的な減毛を目的とした装置である。

<承認条件>

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の使用に関する技能や合併症等に関する知識を得た上で、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

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、使用成績評価の指定は不要であるとする。

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. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983; 220 (4596) : 524-7.
2. 国民生活センター特別調査事務局, [特別調査] エステティックサービスによる危害の現状と安全確保のための方策 (概要) . 2001
3. Suzuki HS, Hammerschmidt M, Kakizaki P, Mukai MM. Phototype comparison between Caucasian and Asian skin types. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3 (3) : 193-6.
4. Grossman MC, Dierickx C, Farinelli W, Flotte T, Anderson RR. Damage to hair follicles by normal-mode ruby laser pulses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 35: 889-894
5. Lepselter J, Elman M. Biological and clinical aspects in laser hair removal. *Journal of Dermatological Treatment*. 2004; 15: 72-83.
6. Chana JS, Grobbelaar AO. The long-term results of ruby laser depilation in a consecutive series of 346 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110: 254-60.
7. Jo SJ, Kim JY, Ban J, Lee Y, Kwon O, Koh W. Efficacy and Safety of Hair Removal with a Long-Pulsed Diode Laser Depending on the Spot Size: A Randomized, Evaluators-Blinded, Left-Right Study. *Ann Dermatol*. 2015 Oct; 27 (5) : 517-22.
8. Aguilar G, Wang GX, Nelson JS. Effect of spurt duration on the heat transfer dynamics during cryogen spray cooling. *Phys Med Biol*. 2003 Jul 21; 48 (14) : 2169-81.
9. Tunnell JW, Nelson JS, Torres JH, Anvari B. Epidermal protection with cryogen spray cooling during high fluence pulsed dye laser irradiation: an ex vivo study. *Lasers Surg Med*. 2000; 27 (4) : 373-83.