

平成 29 年 12 月 6 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 12 理学診療用器具
[一般的名称] 冷却療法用器具及び装置
[販 売 名] クールスカルプティング コントロールユニット
[申 請 者] 株式会社ジェイメック
[申 請 日] 平成 28 年 10 月 7 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 12 月 6 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

冷却による皮下脂肪の減少に関連する十分な知識を有する医師が、施術に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 29 年 11 月 20 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 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 冷却療法用器具及び装置
- [販 売 名] : クールスカルプティング コントロールユニット
- [申 請 者] : 株式会社ジェイメック
- [申請年月日] : 平成 28 年 10 月 7 日
- [特 記 事 項] : なし
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 29 年 11 月 20 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 冷却療法用器具及び装置
[販 売 名] : クールスカルプティング コントロールユニット
[申 請 者] : 株式会社ジェイメック
[申請年月日] : 平成 28 年 10 月 7 日

審査結果

「クールスカルプティング コントロールユニット」(以下「本品」という。)は、皮下脂肪を冷却することで、外科的侵襲を伴わずに部分的に脂肪を減少させる装置である。冷却によって脂肪細胞に寒冷損傷を与えることで、その部位の皮下脂肪の厚みを減少させる。本品は、専用のアプリケーション、ライナー及びゲルパッドである「クールスカルプティング 吸引型アプリケーション」(届出番号: 13B1X00095000101) 又は「クールスカルプティング フラットアプリケーション」(届出番号: 13B1X00095000102) を併用して使用する。吸引型アプリケーションは $\blacksquare \sim \blacksquare$ inHg ($\blacksquare \sim \blacksquare$ mmHg) の圧力で皮膚及び皮下脂肪を吸引しつつ効率的に冷却を行うが、施術部位として大腿外側を推奨しているフラットアプリケーションに吸引機能はない。

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、性能を裏付ける試験の成績が提出され、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、海外で実施された臨床試験に関する試験成績が提出された。臨床試験は、健常成人を対象として、前向き、非対照、同一被験者の施術前後比較試験のデザインで実施された。有効性として、盲検化した評価者による施術前後の写真評価が実施され、一定の割合で施術前後の写真を正しく回答する結果が得られた。また、超音波測定による脂肪厚の減少量が評価され、施術前に対する減少効果が示された。さらに、アンケート評価によって、被験者が一定の満足度を得ていることが示された。安全性に関しては有害事象の発現率が評価され、重篤又は永続的な有害事象は発現せず、全ての事象が最終的には消失することが示された。また、施術前後に血液検査が実施され、異常な検査値の変動がないことが示された。

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、本品の有効性評価は、評価方法の統一、写真評価者バイアスの排除及び体重変動の影響を排除するための対策が十分になされており、使用目的の記載も適切に修正されたため、問題がないと判断し

た。安全性に関しては、本品に想定される有害事象が、美容目的の医療機器として許容できる範囲であると判断した。なお、海外の臨床試験、市販後不具合報告及び皮膚の民族差を考慮した結果、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、海外の市販後不具合報告のうち唯一自然治癒しない事象である逆説的過形成が発現した場合には、被施術者の QOL を損なうため、その事前説明の重要性を理解した医師にのみ本品を販売するよう、承認条件として講習等を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、部分的に皮下脂肪を冷却し、減少させる装置である。なお、本品は体重の減少を意図するものではない。

承認条件

冷却による皮下脂肪の減少に関連する十分な知識を有する医師が、施術に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成 29 年 11 月 20 日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 冷却療法用器具及び装置
[販 売 名] : クールスカルプティング コントロールユニット
[申 請 者] : 株式会社ジェイメック
[申請年月日] : 平成 28 年 10 月 7 日
[申請時の使用目的] : 本品は、非侵襲的に皮下脂肪を冷却融解させる装置である。
[特 記 事 項] : なし

[目次]

1. 審議品目の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
2. 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・・・・・・・・・・ 8
 - 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・・・・・・・・・・ 8
 - ロ. 設計及び開発に関する資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
 - 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・・・・・・・・・・ 16
 - ニ. リスクマネジメントに関する資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
 - ホ. 製造方法に関する資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
 - ヘ. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
 - 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
3. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等・・・・・・・・・・ 36
4. 総合評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 36

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	Asparatate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
CORR	Corrigendum	正誤表
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
HDL	High Density Lipoprotein	高密度リポタンパク質
HE	Hematoxylin Eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HIFU	High-Intensity Focused Ultrasound	高密度焦点式超音波

IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
JIS	Japanese Industrial Standards	日本工業規格
LDL	Low Density Lipoprotein	低密度リポタンパク質
LLLT	Low Level Laser Therapy	低出力レーザー療法
QOL	Quality of Life	生活の質

1. 審議品目の概要

「クールスカルプティング コントロールユニット」(以下「本品」という。)は、Cryolipolysis (冷却脂肪融解) を原理とした美容目的の医療機器である。皮下脂肪を冷却することで、外科的侵襲を伴わずに部分的に脂肪厚を減少させる装置である。本品は、専用のアプリーケータ、ライナー及びゲルパッドである「クールスカルプティング 吸引型アプリーケータ」(届出番号: 13B1X00095000101。以下「吸引型アプリーケータ」という。)又は「クールスカルプティング フラットアプリーケータ」(届出番号: 13B1X00095000102。以下「フラットアプリーケータ」という。)を併用して使用する。吸引型アプリーケータは $\blacksquare \sim \blacksquare$ inHg ($\blacksquare \sim \blacksquare$ mmHg) の圧力で皮膚及び皮下脂肪を吸引しつつ冷却を行うが、施術部位として大腿外側を推奨しているフラットアプリーケータに吸引機能は無い。本品の設定温度及び冷却時間、並びに組み合わせて使用するアプリーケータとの関係は、表1のとおりである。

表1 本品の設定温度及び冷却時間とアプリーケータの関係

組み合わせて使用するアプリーケータ			推奨する 適応部位	パラメータ ^{注1}		
種類	名称	アタッチメント		設定温度 ^{注2}	冷却時間	
吸引型アプリーケータ	CoolMax		下腹部			
	CoolCore		腹部			
	CoolCurve+		側腹部			
	CoolFit		大腿内側			
	CoolMini		顎下			
	CoolAdvantage	CoolCurve+ Advantage				側腹部
		CoolCore Advantage				腹部
CoolFit Advantage			大腿内側			
フラットアプリーケータ	CoolSmoothPro		大腿外側			

注1 各アプリーケータを接続すると自動的に設定される。医師は変更できない。

注2 アプリーケータ内側の温度を示す。皮膚の表面温度ではない。

本品は、疼痛緩和を目的とした「ゼルティック」(認証番号：223AFBZX00113000)として認証を取得している装置と同一物であるが、米国FDAと同様に、冷却による皮下脂肪の減少に関する効果を追加で取得するため、承認申請された。

本品及び併用するアプリケータ、ライナー、ゲルパッドの外観写真並びに施術前にアプリケータを設置する様子は、図1～5のとおりである。また、本品による吸引及び冷却の原理を図6に示す。



全長：1,207mm

幅：610mm

奥行き：889mm

質量：97.5kg

定格電圧：100VAC

周波数：50/60Hz

電源入力：1,300VA

図1 本品の外観



図2 吸引型アプリケータの一つ「CoolMini」の外観

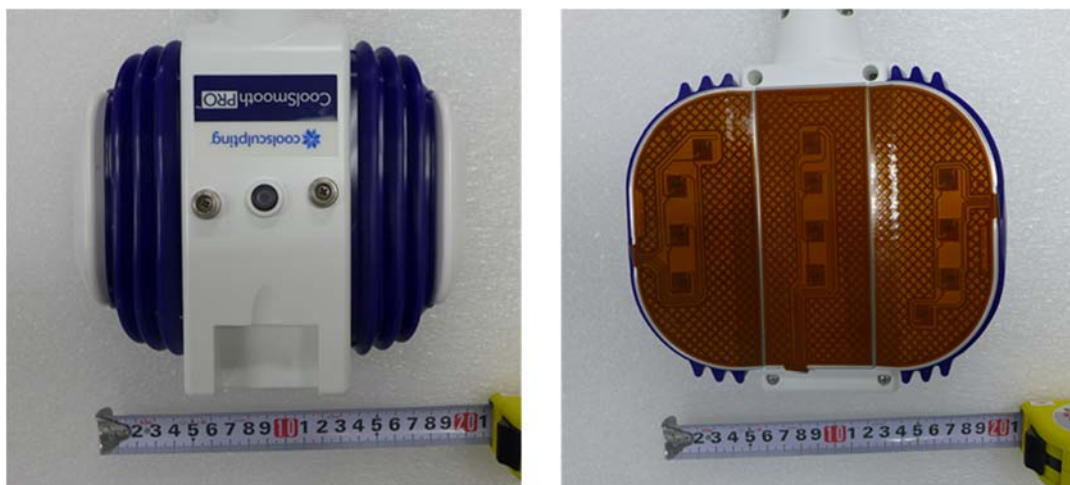
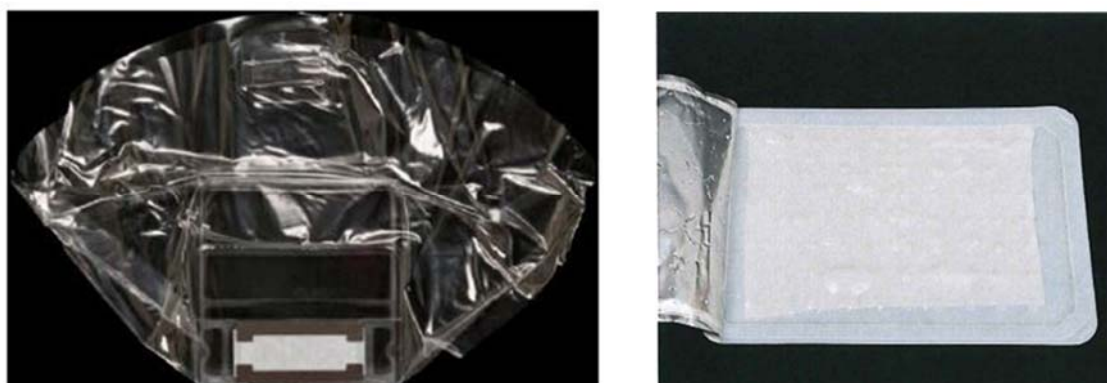


図3 フラットアプリータ「CoolSmoothPro」の外観



(a) 専用のライナーの外観

(b) 専用のゲルパッドの外観

図4 併用する単回使用の消耗品の外観（代表例）

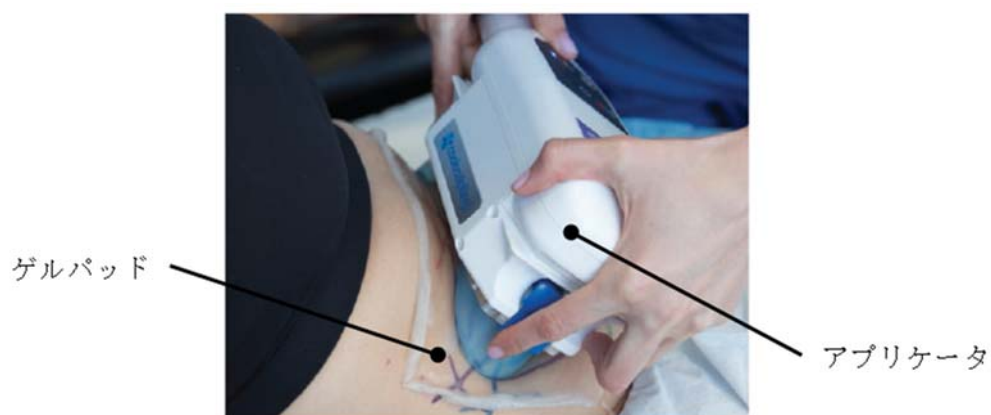


図5 腹部に対する施術を行う前にアプリータを設置する様子



図6 本品による吸引及び冷却の原理

2. 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】

Cryolipolysis（冷却脂肪融解）は、1999年にハーバード大学医学大学院附属マサチューセッツ総合病院ウェルマン光医学センターのAndersonやMansteinらによって開発された技術である¹。過去の研究報告から、脂肪細胞が皮膚等の他の組織に比べて寒冷損傷を受けやすい傾向があることに着目した彼らは、Cryolipolysisという原理を発見し、それを美容目的の医療機器に応用するための研究を行ってきた。この原理を応用した製品として、Juniper Medical, Inc.（本品の海外製造元であるZeltiq Aesthetics, Inc.の旧社名）は本品を開発した。

Cryolipolysisは、水よりも高い温度で脂肪が凝固する点に着目した原理である。Preciadoらが行った過去の研究では、ブタの脂肪細胞を60分間冷却した場合のアポトーシスの発生の有無をCaspase-3活性に基づき調査している²。その結果は表2のとおりである。この結果から、適切な温度で冷却を行えば、皮膚を損傷せずに、脂肪細胞にアポトーシスを起こすことができると報告されている。

表2 冷却温度とネクロシス又はアポトーシスの関係²

冷却温度[°C]	ネクロシスの発生	アポトーシスの発生
-2	○	
0	○	
2	○	
7	○	○
14		○
21		○
28		○

海外製造元が臨床試験に先駆けて実施した臨床研究 TR-314 では、腹部整形手術を予定している被験者 5 名に対して、予め本品による施術を行い、切除後の腹部の組織を対象に組織学的観察を行った。その結果、脂肪細胞のアポトーシスとマクロファージによる貪食プロセス像が確認された。施術後 14 日目及び 90 日目のヒト腹部から採取した皮下脂肪組織の HE 染色像は図 7 及び 8 のとおりである。これらの基礎研究を重ねた上で、本品は開発された。

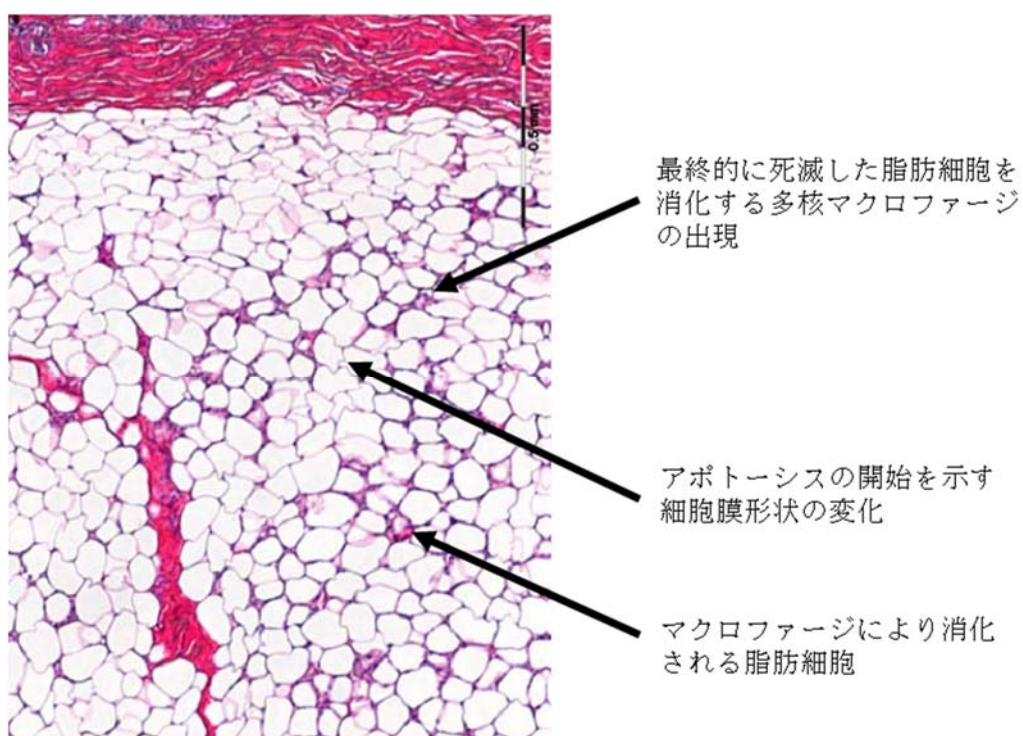
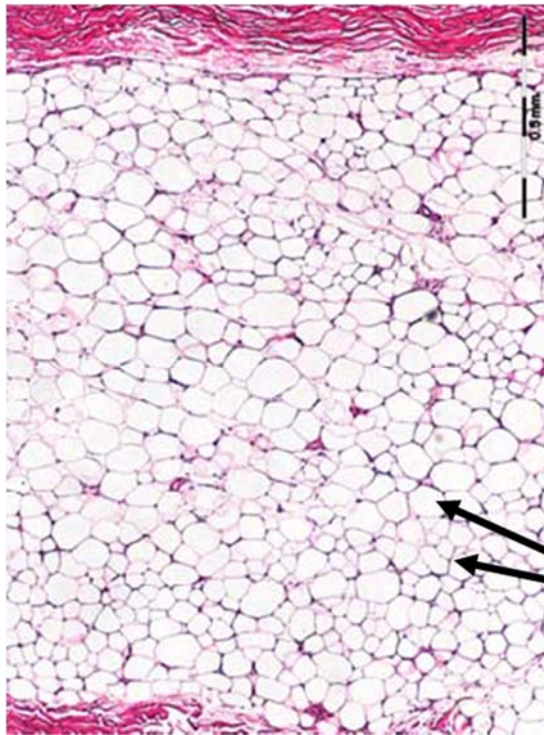


図7 本品による施術後 14 日目のヒト腹部から採取した皮下脂肪組織の HE 染色像



マクロファージは殆どなく、
貪食プロセスが終わりに近い
ことを示している。

脂肪細胞の細胞膜は、正常
な形状をしている。

細胞の大きさは様々で、平
均的に小さく、細胞群に影
響があったことが認められ
る。

図 8 本品による施術後 90 日目のヒト腹部から採取した皮下脂肪組織の HE 染色像

表 3 海外で皮下脂肪の減少に用いられている医療機器の比較³

技術	作用機序	痛みの程度	主な合併症	施術回数
HIFU	ネクロシス	強い	2 週間に渡る大規模な挫傷及び圧痛	1~2 回
高周波	アポトーシス	中程度	1~3 日間の発赤及び圧痛	2~3 回
LLLT	アポトーシス	なし	なし	6 回
音響波	アポトーシス	なし	なし	8 回
冷却脂肪融解	アポトーシス	低い	7 日間に渡るしびれ及び挫傷	1~2 回

海外においては、本品に限らず、皮下脂肪の減少を目的とした医療機器が複数認可を受けている。Krueger らの文献で報告されている脂肪減少を目的とした医療機器の種類は、表 3 のとおりである³。本文献においても、技術の一つとして Cryolipolysis が紹介されている。また、Kennedy らは、脂肪減少を目的とした医療機器の臨床論文のレビューを行っている⁴。その中でも、Cryolipolysis を原理とした本品が評価され、HIFU 機器とともに、少ない施術回数で効果が得られる技術として報告されている。その一方で、海外では偽造品による健康被害の報告もある。Biesman らは、近年、米国 FDA が医療機器として 510 (k) を受理して

いる本品や HIFU 機器の偽造品（未認可品）が米国内で出回っていることに対して注意喚起を促している⁵。これらの偽造品は安全性に問題があり、図9に示すような熱傷等の健康被害を引き起こすことが報告されている。



(a) 米国で報告された本品の偽造品による熱傷被害（施術後の経過日数は不明）



(b) 米国で報告された本品の偽造品による健康被害

(A：施術後1日目、B：施術後2日目、C：施術後7日目、D：施術後13日目)

図9 米国で報告された本品の偽造品による健康被害の例 (a) 及び (b)⁵

本邦においては、薬事承認を得ている皮下脂肪の減少を目的とした医療機器は現時点で存在しない。しかしながら、同じ目的で使用される HIFU 機器が、医師による個人輸入で本邦に導入されており、それらによって施術を受けた結果、「熱傷になり、治るまで半年かかると言われた」、「神経の一部を損傷した」といった健康被害の報告が独立行政法人国民生活センターから公表されている⁶。

本品を含めた美容目的の医療機器は疾患の診断又は治療を目的としておらず、主に自由診療で使用されるものの、健常人の人体の構造に影響を与えるため、有効性及び安全性が確認された上で承認された製品が、十分な知識を有する医師によって本邦においても使用されることが望ましいと考える。そのような背景の下、本品は製造販売承認申請された。

【外国における使用状況】

主要な諸外国における本品の承認又は許可及び販売状況は、表4のとおりである。この他にも、イギリスやインド、韓国、シンガポール、台湾、中国、ドイツ、ブラジル、香港等、世界各国で本品は使用されている。なお、本品は「痛みの緩解等の冷却療法」を使用目的として、2006年5月31日に米国FDAで承認されているが、以下の表4は本品と同等の使用目的に限った情報である。

表4 海外における使用状況（2015年12月時点）

国名	販売名	承認・許可年月日 (承認番号)	使用目的	出荷概数
米国	CoolSculpting System	2010年9月15日 (K080521)	側腹部の冷却脂肪融解	■台
		2012年5月2日 (K120023)	上記に腹部を追加	
		2014年4月9日 (K133212)	上記に大腿を追加	
		2015年1月26日 (K142491)	同上	
		2015年9月24日 (K151179)	上記に顎下を追加	
		2016年3月14日 (K160259)	上記に背中等を追加	
カナダ	CoolSculpting System	2008年11月21日	脂肪の減少	■台
オーストラリア	CoolSculpting System	2009年2月19日	脂肪の減少	■台
フランス	CoolSculpting System	2009年2月19日	脂肪の減少	■台

海外での市販後調査で報告された有害事象（本品との因果関係を問わない）の発現率は、表5のとおりである。なお、諸外国での本品の使用において、これまでに政府機関等に報告され、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年時点）。

表5 海外における有害事象や苦情の発現率（2015年12月時点）

有害事象	発現件数	発現率[%] ^{注1}	転記
遅発性の疼痛		0.018	介入なしに治癒
逆説的過形成（施術部位の肥大化）		0.014	治癒せず
審美的結果に対する患者の不满 ^{注2}		0.014	
既知の副作用 ^{注3}		0.012	介入なしに治癒
皮下硬結		0.005	介入なしに治癒
施術部位の分界（境界線の発現）		0.005	介入なしに治癒
血管迷走神経反射		0.004	介入なしに治癒
重度の色素沈着		0.003	介入なしに治癒
組織の凍結		0.003	介入なしに治癒
皮膚反応		0.003	介入なしに治癒
感覚異常		0.002	介入なしに治癒
脂肪組織炎		0.002	介入なしに治癒
泌尿器、生殖器の異常		0.001	介入なしに治癒
胃腸の異常		0.001	介入なしに治癒
鼠径ヘルニア		0.001	介入なしに治癒
その他 ^{注4}		0.003	介入なしに治癒
未確認の事象		0.024	
合計		0.115	

注1 施術回数（全世界で [] 回）に対する発現率

注2 当該事象は有害事象ではないため、転帰は記入していない。

注3 ピリピリ感、刺痛、うずき、痙攣、拘縮、過敏症、搔痒感、しびれ、発赤、腫脹

注4 発熱、震え、アレルギー反応、浮腫、低色素沈着、深部静脈血栓症等が含まれる。

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（JIS T 0601-1-2：2012）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しないため、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＞

本品は、放射線を用いる医療機器ではないため、放射線に関する安全性についての資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、放射線に関する安全性についての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。

【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 6 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、本品の性能が担保されていることが示された。

表 6 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
冷却温度試験	アプリケーション内側の温度が、設定値の± \blacksquare °C以内に制御されていることを裏付ける試験
組織凍結防止機能試験	\blacksquare 秒以内に \blacksquare °C以上の温度上昇が生じた場合、安全装置がそれを感知することを裏付ける試験
吸引圧試験	吸引型アプリケーションを組み合わせた場合にアプリケーション内側の吸引圧が、設定値の± \blacksquare inHg (± \blacksquare mmHg) に制御されていることを裏付ける試験
施術時間の精度試験	タイマーで制御されている施術時間が、設定値に対して± \blacksquare 秒の精度を有することを裏付ける試験

<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、併用するアプリケーションの一つである「CoolMini」を組み合わせた場合の冷却温度試験及び吸引圧試験に関する試験成績が不足

していた。そのため、申請者に追加の試験成績の提出又は試験を省略することの妥当性に関する説明を求めた。その結果、「CoolMini」を組み合わせた場合の試験成績が追加で提出され、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。

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。

【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。

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>

臨床試験の試験成績に関する資料として、海外で実施された臨床試験 ZA10-001 試験、ZA14-001 試験、ZA14-002 試験及び ZA15-004 試験の成績が提出された。また、参考資料として、ZA12-001 試験、ZA12-005 試験、ZA12-009 試験及び ZA13-005 試験の成績が提出された。これらの8つの臨床試験（以下、全ての臨床試験をまとめて「海外臨床試験」という。）は、いずれも健常成人を対象として、前向き、非対照、同一被験者の施術前後比較試験のデザインで実施された。また、併用するアプリケーションは、各施術部位に適した形状の製品又は臨床試験用のプロトタイプを使用した。全8試験の概要は、表7のとおりである。

表7 臨床試験の概要 (*：参考資料)

試験番号	登録症例数	施術回数	施術間隔	施術後の観察期間	施術部位	設定温度[°C]	冷却時間
ZA10-001	60	2	8週間	16週	腹部（臍の下）		
ZA14-001 ^{注1}	40	1	/	16週	大腿外側（片側）		
					大腿外側（片側）		
ZA14-002	60	1又は2 ^{注2}	6週間	12週	顎下		
ZA15-004	19	1	/	12週	側腹部（片側）		
					側腹部（片側）		
ZA12-001*	11	1	/	16週	大腿内側		
ZA12-005*	25	1	/	16週	側腹部		
ZA12-009*	29	1	/	16週	大腿外側		
ZA13-005*	45	1 ^{注3}	/	16週	側腹部		

注1 施術部位が大腿外側のため、吸引なしで施術。

注2 1例（被験者ID：ISM-BUR-007）のみ最初の施術から6週後に来院せず、1回の施術で終了。施術後12週には来院したため、観察を実施。

注3 同日に最大2回の施術を可としたが、施術部位は重複させていないため、1回と記載。

本品の有効性として、最終フォローアップ時点（表7の観察期間終了時）における以下の3項目が評価された。

- (1) 写真評価の正答率
- (2) 脂肪厚の減少量
- (3) 被験者の満足度

主要有効性評価項目は、ZA12-009 試験及び ZA13-005 試験を除き、全て (1) 「写真評価の正答率」である。ZA12-009 試験及び ZA13-005 試験における主要有効性評価項目は (2) 「脂肪厚の減少量」であり、(1) 「写真評価の正答率」は副次的有効性評価項目として設定された。具体的な有効性の評価方法は、以下のとおりである。

(1) 写真評価の正答率

「写真評価の正答率」については、以下の手順で評価された。

- 1) 臨床試験毎に以下の内容を標準化し、被験者の施術前後の写真撮影。
 - ・撮影機材（カメラ、レンズ、ストロボシステム、三脚及び背景）
 - ・撮影環境（窓からの光の遮断、背景からの位置及び三脚及びライトの位置）
 - ・撮影条件（カメラを水平にした場合に施術部位が正面となる高さ、シャッタースピード、絞り、ISO 感度及び撮影方向）
 - ・被験者の位置、姿勢、腕の位置及び衣類
 - ・被験者の XXXXXXXXXX の状態（腹部の場合）
- 2) 施術前後を隠した写真を盲検化した評価者に提示。評価者には、形成外科又は皮膚科に精通した3名の医師を採用。
- 3) 医師が正しく写真の施術前後を判断した場合に、写真評価を正答と定義し、総被験者数に対する正答した被験者の割合として正答率を算出した。

(2) 脂肪厚の減少量

「脂肪厚の減少量」は、超音波画像によって評価された。超音波画像から、皮膚表面から皮下脂肪の底までの深さ及び皮膚表面から皮膚層の底までの深さを測定し、その差から脂肪厚を算出した。さらに、施術前後での脂肪厚の差を計算し、脂肪厚の減少量を算出した。なお、超音波による測定は、以下の点に留意して行われた。

- ・操作者は、圧力が必要最小限となるように皮膚に測定器を当てる。
- ・皮膚に圧力をかけて押し付けたり、皮膚から離れたりしないように注意する。

また、本品による施術前後での超音波測定位置を統一するため、以下の手順にて測定が行われた。

- 1) 施術前



2) 施術後のフォローアップ測定時

(3) 被験者の満足度

副次評価項目である「被験者の満足度」については、来院時に被験者によって記入されたアンケートの結果に基づき、5段階（5：非常に満足、4：満足、3：分からない、2：不満足、1：非常に不満）で評価された。

本品は、体重を減少させることを目的とした医療機器ではないが、臨床試験の観察期間中における体重の変動は、本品の有効性の結果に影響を与えるおそれがある。各臨床試験での体重変動の影響を最小限に留めるための対策は、表8のとおりである。

表8 各臨床試験での体重変動の影響に対する措置（*：参考資料）

試験番号	措置の内容
ZA10-001	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動が [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった8例を写真評価から除外 ・未処置部位（臍の上）に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価
ZA14-001	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動 [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった3例を写真評価及び脂肪厚評価から除外 ・未処置の隣接部位に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価
ZA14-002	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中の体重変動が施術前の体重の [] %以内に維持されなかった場合は評価から除外（結果として逸脱例なし）
ZA15-004	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中の体重変動が施術前の体重の [] %以内に維持されなかった場合は評価から除外（結果として逸脱例なし）
ZA12-001*	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動が [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった3例を写真評価及び脂肪厚評価から除外 ・未処置の対側に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価
ZA12-005*	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動が [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった2例を写真評価から除外 ・未処置の対側に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価
ZA12-009*	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動が [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった5例を脂肪厚評価から除外 ・未処置の対側に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価
ZA13-005*	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に体重変動が [] ポンド（ [] kg）以内に維持されなかった7例を写真評価及び脂肪厚評価から除外 ・未処置の対側に対する施術部位の相対的な脂肪厚減少量を評価

各臨床試験における (1) 写真評価の正答率、(2) 脂肪厚の減少量及び (3) 被験者の満足度の結果は、表9のとおりである。

表9 最終フォローアップ時点での有効性の結果 (* : 参考資料)

試験番号	施術部位	冷却条件 (温度/時間)	写真評価の正答率[%]	脂肪厚の減少量[mm]		被験者の満足度 (平均値±標準偏差) 注10
				平均値±標準偏差	p値注4	
ZA10-001	腹部		85.3 注1	1.9±2.5	p<0.001 注5	3.68±1.08
ZA14-001	大腿外側		77.5 注2	2.3±1.9	p<0.05 注6	4.39±0.86 注11
			79.2 注2	1.3±1.5	p=0.45 注7	
			94.4 注2	3.0±2.2	p<0.05 注6	
ZA14-002	顎下		91.4 注2	2.0±2.0	p<0.05 注5	4.27±0.81
ZA15-004	側腹部		84.2 注3	4.9±2.8	p<0.01 注5	3.74±0.95 注11
			78.9 注3	4.6±2.1	p<0.01 注5	
ZA12-001*	大腿内側		66.7 注1	3.3±3.6	p<0.05 注8	4.17±0.75
ZA12-005*	側腹部		78.2 注1	1.3±0.27	p<0.05 注8	4.68±0.63
			82.6 注3			
ZA12-009*	大腿外側		84.6 注3	2.4±0.45	p<0.05 注9	4.10±1.18
			80.8 注2			
ZA13-005*	側腹部	88.6 注3	3.9±2.5	p<0.0001 注9	4.40±0.95	
		84.8 注2				

注1 正答率=各盲検医師の正答率 (正答した被験者数÷全被験者数×100) の平均値

注2 正答率= (3名の盲検医師の正答数の合計) ÷ (全被験者数×3) ×100

注3 正答率= (3名の盲検医師のうち2名以上が正答した被験者数) ÷ (全被験者数) ×100

注4 施術前後又は未処置の隣接部位に対する比較、t検定

注5 施術前後で有意な減少あり

注6 未処置の隣接部位に対して1mm以上の有意な減少あり

注7 未処置の隣接部位に対して有意差なし

注8 未処置の対側に対して有意な減少あり

注9 未処置の対側に対して1mm以上の有意な減少あり

注10 5:非常に満足、4:満足、3:分からない、2:不満足、1:非常に不満の5段階評価

注11 複数の施術部位をまとめた全体的な施術に対する満足度として評価

本品の安全性として、有害事象の発現率が評価された。有害事象については、適応部位毎に、設定温度が最も低い又は冷却時間が最も長い臨床試験をワーストケースとして、評価を行った。選択した臨床試験及びその選択根拠は以下のとおり。

- ・ ZA10-001 試験：下腹部を対象とした設定温度及び冷却時間のワーストケース
- ・ ZA14-001 試験：大腿外側を対象とした設定温度及び冷却時間のワーストケース
- ・ ZA14-002 試験：顎下を対象とした設定温度及び冷却時間のワーストケース
- ・ ZA15-004 試験：側腹部を対象とした冷却時間のワーストケース
- ・ ZA13-005 試験：側腹部を対象とした設定温度のワーストケース

なお、大腿内側については、以下の観点に基づき、大腿外側を対象とした ZA14-001 試験の方がワーストケースに該当すると判断した。

- ・ 大腿内側も大腿外側も同じ大腿部であること。
- ・ 大腿内側は吸引型アプリケーションで施術を行うのに対して、大腿外側はフラットアプリケーションで施術を行う。皮膚を吸引して引き寄せ冷却を行う大腿内側の方が、大腿外側に比べて皮下脂肪より深層の組織への冷却の影響が小さいと考えられる。
- ・ 設定温度及び冷却時間のいずれも、大腿外側の方が大腿内側よりもワーストケースに該当する。

また、冷却条件はワーストケースに該当しないが、全被験者 25 人中 13 人のアジア人が含まれる ZA12-005 試験についても、本邦で使用される際の安全性を評価するため、選択された。

皮膚の臨床症状に関連する有害事象の発現率は、図 10～18 のとおりである。なお、蒼白については、施術直後にのみ発現し、その後に消失することが既知の事象である。そのため、施術直後には評価項目に含まれていたが、1 週目以降に評価項目には含まれなかった。

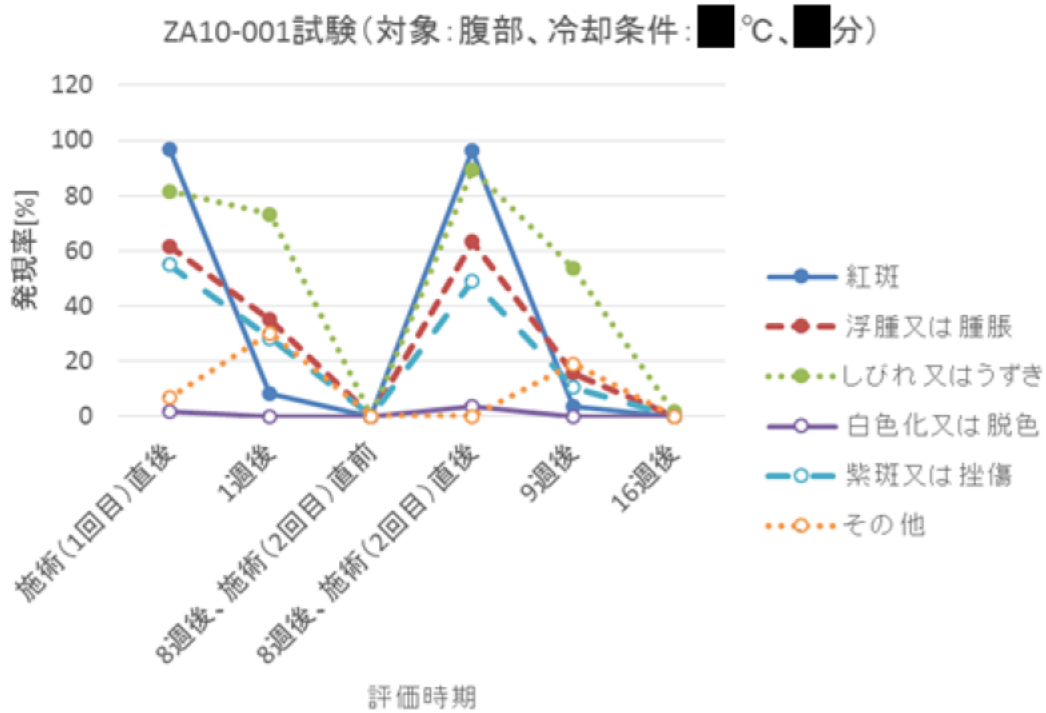


図 10 ZA10-001 試験で発現した皮膚症状に関連する有害事象

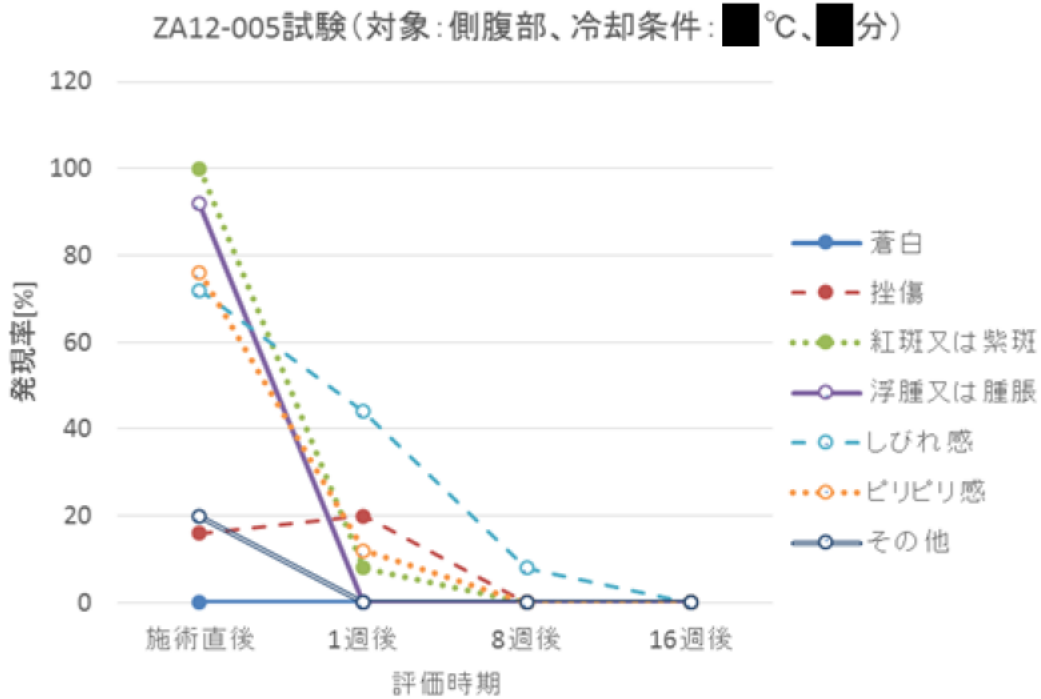


図 11 ZA12-005 試験で発現した皮膚症状に関連する有害事象

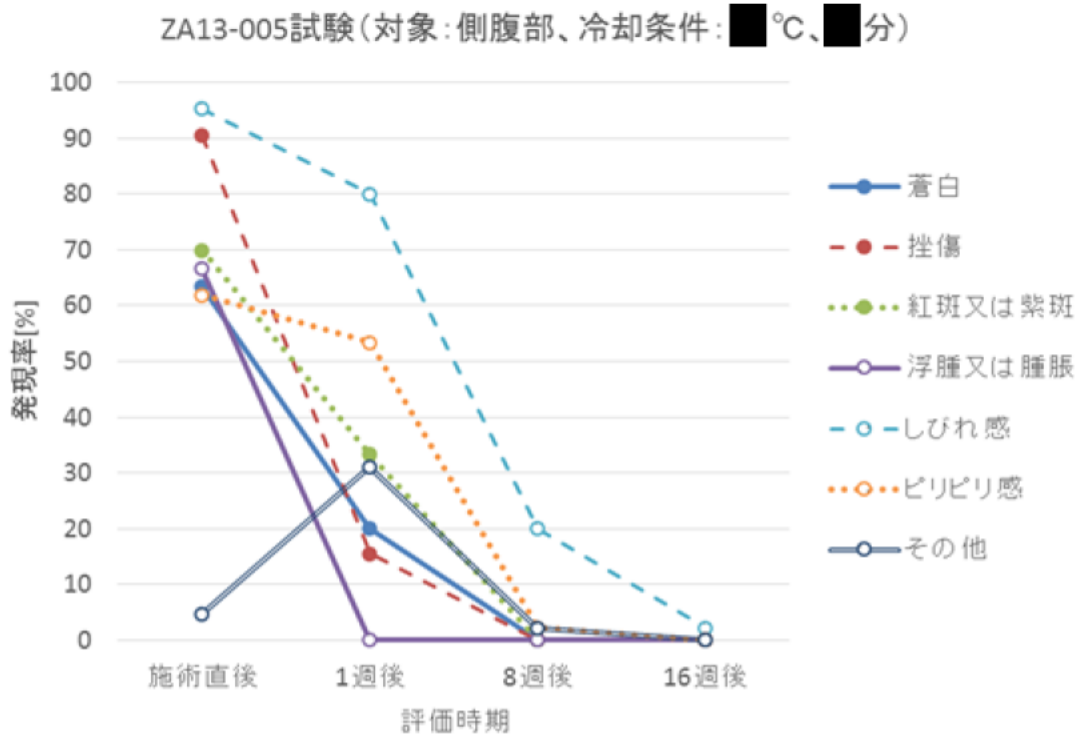


図 12 ZA13-005 試験で発現した皮膚症状に関連する有害事象

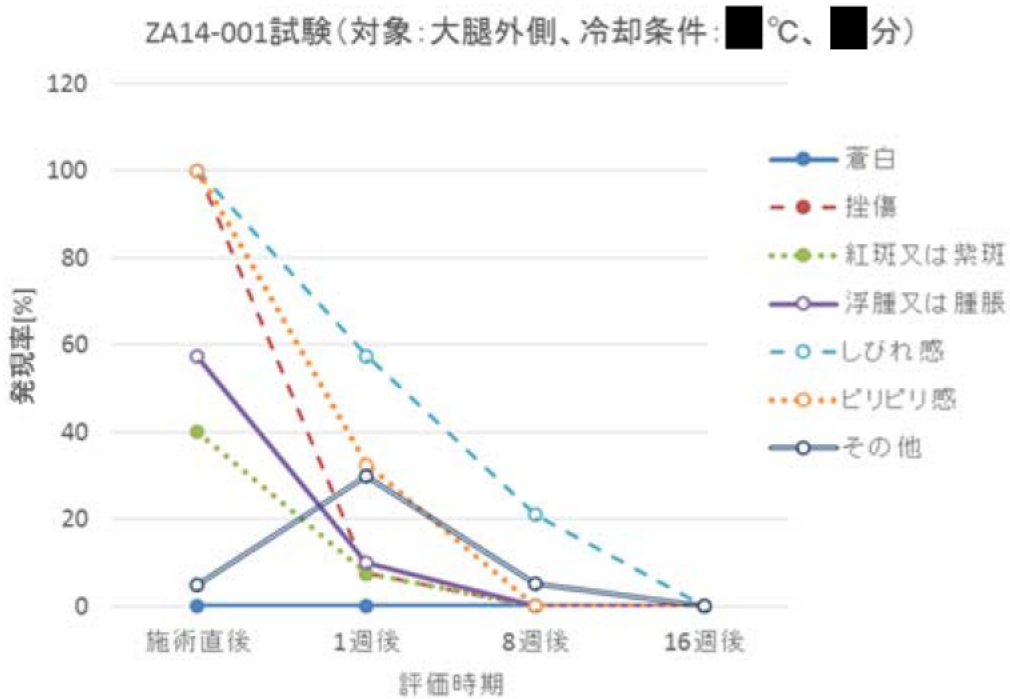


図 13 ZA14-001 試験 (冷却条件: ■°C、■分) で発現した皮膚症状に関連する有害事象

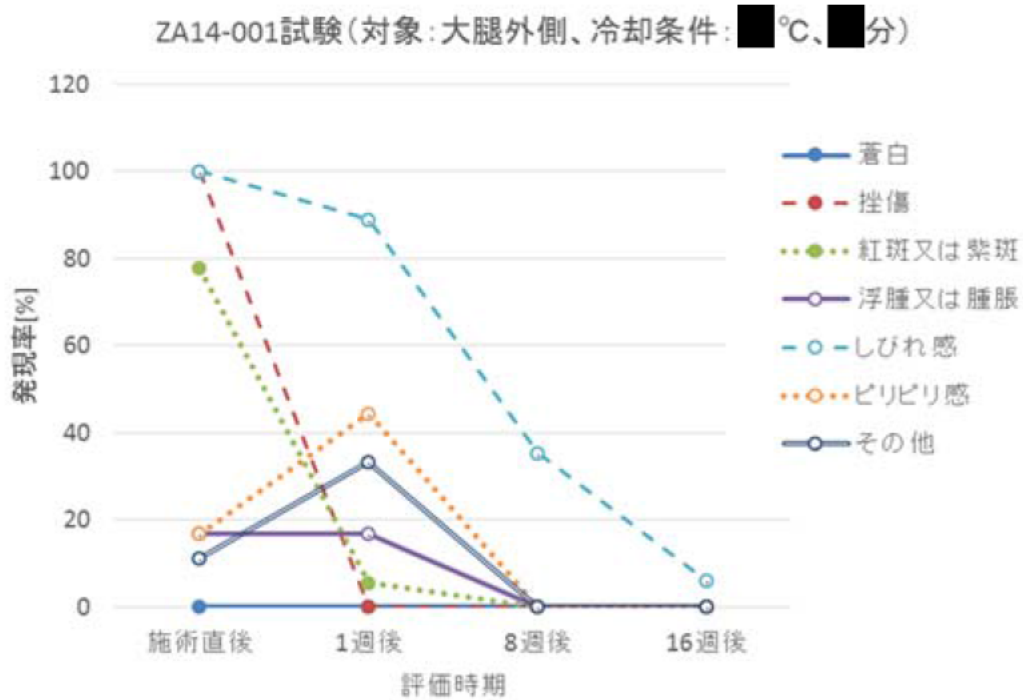


図 14 ZA14-001 試験 (冷却条件: ■°C、■分) で発現した皮膚症状に関連する有害事象

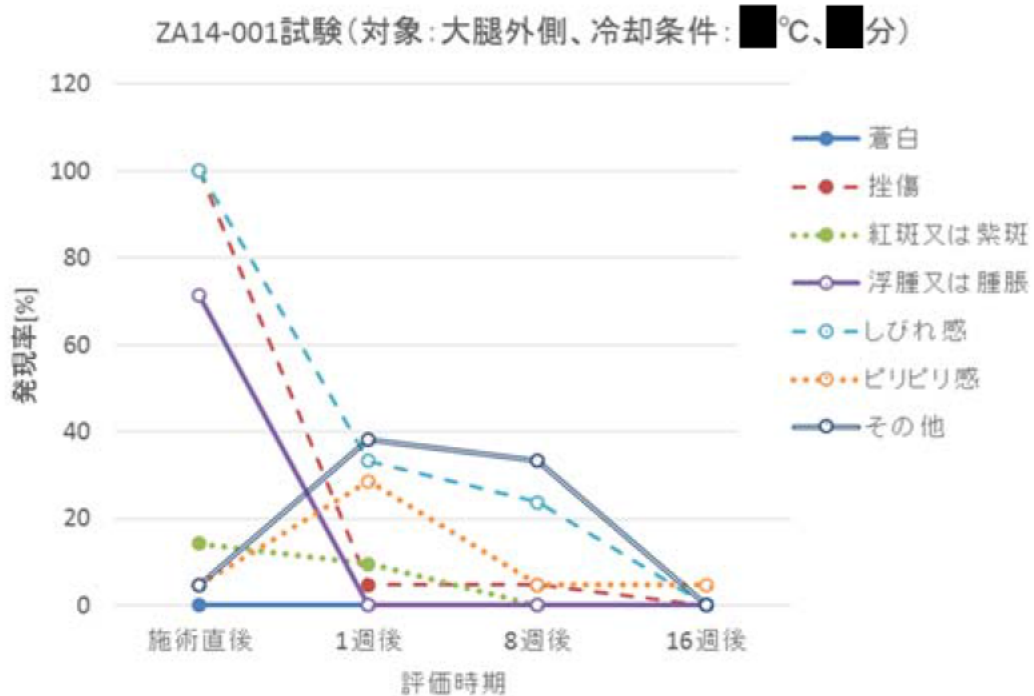


図 15 ZA14-001 試験 (冷却条件: ■°C、■分) で発現した皮膚症状に関連する有害事象

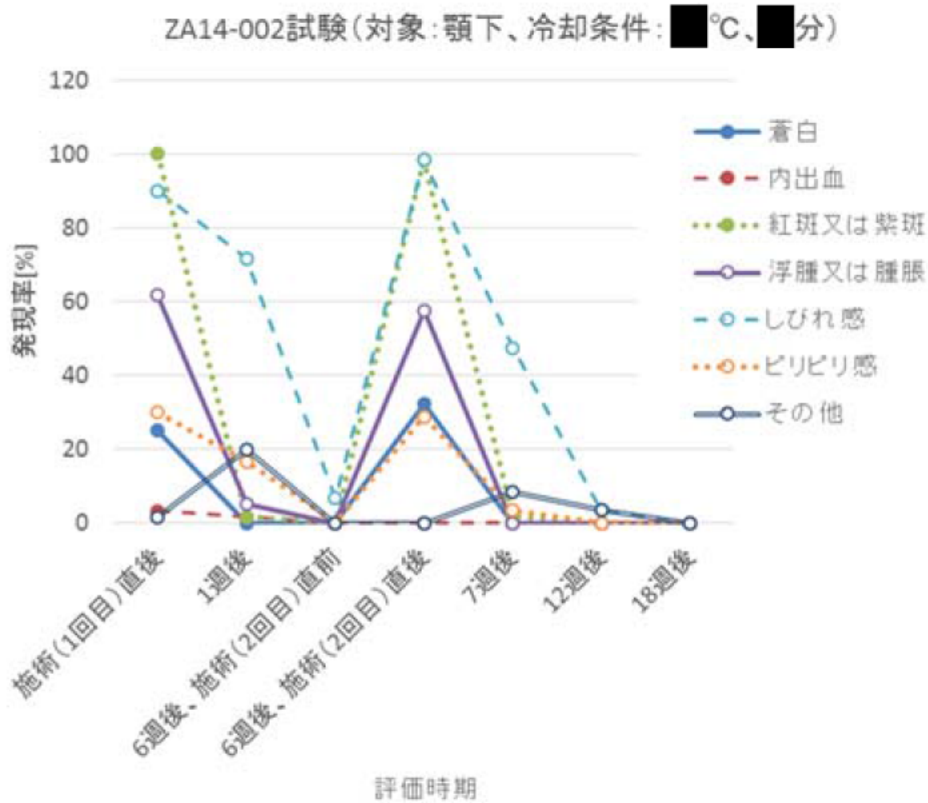


図 16 ZA14-002 試験で発現した皮膚症状に関連する有害事象

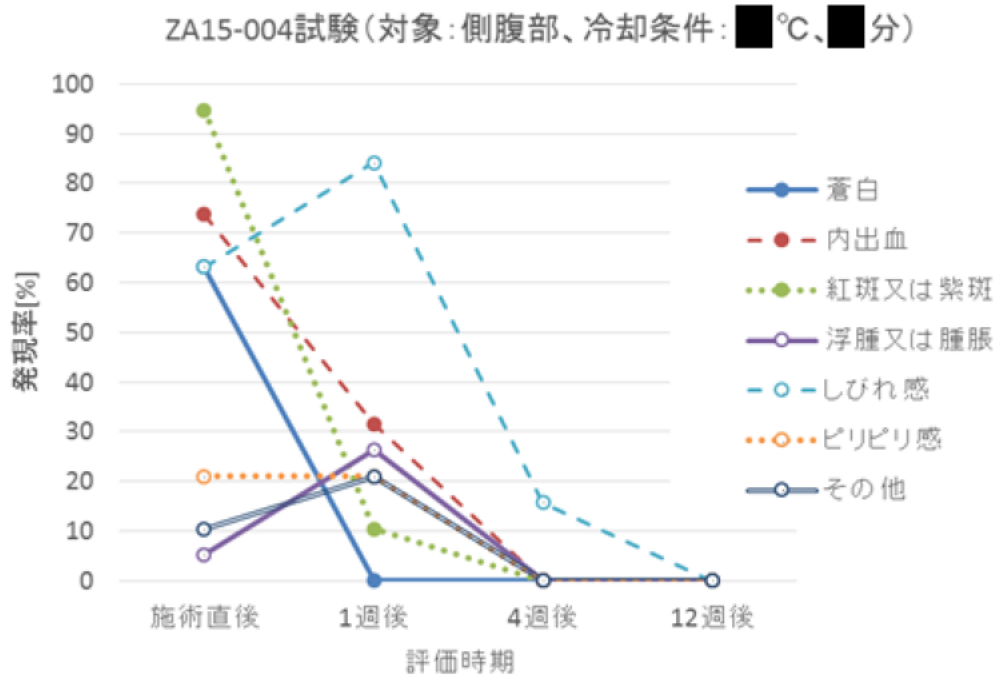


図 17 ZA15-004 試験 (冷却条件: ■°C、■分) で発現した皮膚症状に関連する有害事象

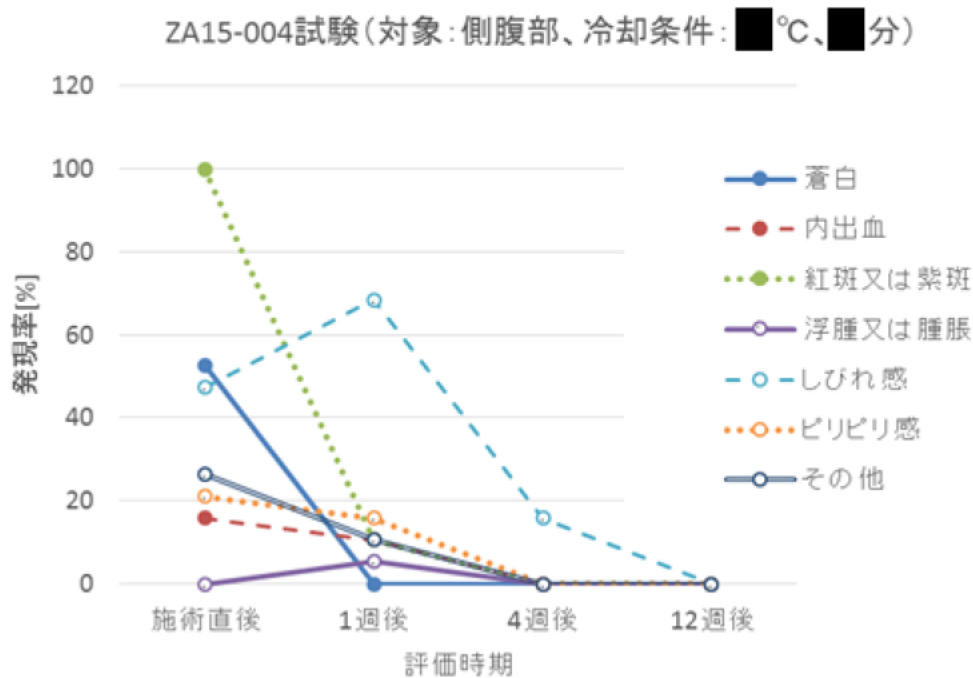


図 18 ZA15-004 試験 (冷却条件 : ■°C、■分) で発現した皮膚症状に関連する有害事象

本品や手技との関連性があると判断された有害事象は、表 10 のとおりである。全ての事象は、最終的には消失した。

表 10 本品や手技との因果関係ありと判断された有害事象 (* : 参考資料)

試験番号	有害事象の内容	発現件数／ 総被験者数	発現率 [%]	転帰
ZA10-001	吐き気 (施術中)	1 件 / 60 例	1.67	1 日以内に消失
	疼痛 (施術中)	1 件 / 60 例	1.67	1 日以内に消失
	不安症 (施術中)	1 件 / 60 例	1.67	1 日以内に消失
	血管迷走神経症状 (施術中)	1 件 / 60 例	1.67	タイレノール 2 錠を服用し、30 分後に消失
	脚のしびれ感	1 件 / 60 例	1.67	4 日後に消失
	頭痛	1 件 / 60 例	1.67	3 時間後に消失
	吐き気	1 件 / 60 例	1.67	1 日以内に消失
	月経過多	1 件 / 60 例	1.67	施術後 5 日に報告 5 日後に消失
	疼痛	1 件 / 60 例	1.67	2 週間以内に消失
	軽度のしびれ及びうずき	1 件 / 60 例	1.67	15 週間以内に消失

試験番号	有害事象の内容	発現件数／ 総被験者数	発現率 [%]	転帰
ZA14-001	軽度のしびれ感	11 件／40 例	27.5	全て 57～99 日後までに消失
	色素沈着過度	5 件／40 例	12.5	4 件は 86～98 日後までに消失 1 件は 162 日後に消失
	疼痛	2 件／40 例	5.00	リドカインパッチを使用、10 日又は 36 日後に消失
	しびれ感及びピリピリ感	1 件／40 例	2.50	134 日後に消失
	挫傷	1 件／40 例	2.50	36 日後に消失
	施術部位以外でのしびれ感	1 件／40 例	2.50	1 日以内に消失
	皮膚刺激	1 件／40 例	2.50	29 日後に消失
ZA14-002	長期的な紅斑	2 件／60 例	3.33	16 日又は 20 日で消失
	色素沈着過度	1 件／60 例	1.67	27 日で消失
	腫脹に起因する咽喉背部の違和感	1 件／60 例	1.67	40 日で消失
ZA15-004	報告なし			
ZA12-005*	長期的な軽度のしびれ感	2 件／25 例	8.00	16 週目の来院前に回復
ZA13-005*	長期的な軽度のしびれ感	5 件／45 例	11.1	2 件は 16 週目の来院前に回復 3 件は 16 週目来院から 19 日後までに回復
	術後疼痛	3 件／45 例	6.67	16 週目の来院前に回復
	色素沈着過度	2 件／45 例	4.44	16 週目の来院前に回復
	皮下硬結	1 件／45 例	2.22	16 週目の来院前に回復
	1 度熱傷	1 件／45 例	2.22	16 週目の来院前に回復

ZA10-001 試験では、本品による施術に伴う血中の脂質及び肝機能を検査するため、被験者から血液を採取し分析を行った。血液検査の結果は、表 11 のとおりである。いずれの検査項目においても、経過観察の期間に異常な検査値の変動はなかった。

表 11 被験者の血液検査の結果（平均値±標準偏差）

検査項目	施術前	施術後 1 週目	施術後 8 週目 (2 回目 施術前)	施術後 9 週目 (2 回目 施術後 1 週目)	施術後 16 週目 (2 回目 施術後 8 週目)
コレステロール[mg/dL]	190.9±4.6	187.8±4.3	189.7±4.4	191.8±4.8	190.1±4.4
HDL[mg/dL]	64.6±2.2	63.5±2.1	63.0±2.2	63.0±2.2	63.4±2.1
LDL[mg/dL]	106.5±4.4	103.8±3.8	104.4±4.4	107.6±6.5	105.6±4.4
トリグリセリド[mg/dL]	99.4±6.5	102.8±8.8	110.4±9.1	106.1±7.2	104.8±6.6
ALT[U/L]	18.4±1.4	17.7±1.2	17.7±1.3	19.3±1.6	18.6±1.3
AST[U/L]	19.7±1.3	18.5±0.9	18.4±1.0	19.6±1.1	19.3±1.0
アルカリホスファターゼ [U/L]	64.1±2.8	61.1±2.6	61.0±2.7	62.4±2.9	63.1±2.6

<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) 本品の有効性
- (2) 本品の安全性
- (3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性
- (4) 製造販売後の安全対策

(1) 本品の有効性

1-1) 有効性の評価方法

本品の有効性評価の方法としては、18 及び 19 ページに記載したとおり、評価方法の統一、写真評価者バイアスの排除及び体重変動の影響を排除するための工夫が施されている。超音波による脂肪厚測定の方法の適切性を検証するため、総合機構は、任意に選択した ZA15-004 試験の生データを利用して、施術前後での脂肪及び皮膚の厚さの比較を行った。各組織の厚さは、表 12 のとおりである。総合機構が検証した結果、皮膚の厚さは施術前後で減少せず、脂肪の厚さのみが減少していたことが示された。仮に、脂肪だけでなく皮膚の厚さも減少していた場合、操作者が意図的に測定器を押し当てて、脂肪厚が減少したかのように見せかけた可能性がある。しかしながら、総合機構の検証の結果、その可能性が否定されたため、操作者による超音波の測定方法は適切であったと判断した。

表 12 ZA15-004 試験における施術前後での脂肪及び皮膚の厚さ（平均値±標準偏差）

冷却条件				
	施術前	施術後 12 週	施術前	施術後 12 週
脂肪の厚さ[mm]	19±5.7	14±5.6	17±5.2	13±5.1
皮膚の厚さ[mm]	2.1±0.28	2.1±0.28	2.0±0.29	2.1±0.32

1-2) 海外臨床試験の結果

海外臨床試験において、写真評価の結果、評価者は 66.7～94.4%の割合で、施術前後の写真を正しく回答した。また、超音波による脂肪厚測定の結果、脂肪厚が 1.3～4.9mm 減少する効果が認められた。さらに、被験者の満足度評価の結果、3.68～4.68（5 段階評価）の満足度を示した。

本品による施術の目的は部分的な脂肪厚の減少による審美性の改善であり、写真評価の結果は、本品の臨床的なエンドポイントに対する効果を裏付けるものであった。写真評価は、盲検化した医師による主観評価である一方、脂肪厚の測定結果は、ZA14-001 試験の冷却条件 $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare$ 分を除き、統計的に有意な改善を示しており、客観的な指標に基づき本品の効果を裏付けるものであった。なお、減少した脂肪厚の測定結果は数 mm 程度であり、絶対値としては低い値となっているが、被験者の満足度評価の結果、満足度はいずれの臨床試験においても 3 以上であり、被験者は本品による施術に対して、少なくとも不満はもっていないと判断した。

大腿内側を対象とした ZA12-001 試験に着目すると、写真評価の正答率は 66.7%であり、他の試験と比較して低い値であった。写真評価は、評価の信頼性を再確認できる点や盲検化が可能である点に利点がある一方、あくまでも二次元画像に基づく評価であり、三次元的な外観の変化を評価するためには、ある程度の限界があると考ええる。その一方で、その他の評価項目を考慮すると、ZA12-001 試験の結果、脂肪厚の減少量は平均 3.3mm であり、未処置の対側に対して有意に減少した（t 検定、 $p<0.05$ ）。さらに、被験者の満足度も平均 4.17（5 段階評価）であった。このように、他の有効性評価項目が他の試験に比べても劣っていないこと、被験者自身の満足度の絶対値が高い（4 以上）こと、及び大腿部が腹部に比べて客観的に効果が分かり難い部位であることを考慮すると、大腿内側へ使用した場合の本品の有効性を否定する必要はないと考える。

このように、可能な限り評価者バイアスが排除された試験方法にて得られた写真評価の正答率、脂肪厚の減少量及び被験者の満足度の結果を総合的に評価することで、本品は、部分的な脂肪の減少に対して一定の有効性を有すると判断した。

なお、申請時点の使用目的の表現は、以下の点が不適切であったため、申請者に修正を指示した。

- ・本品による施術は外科的侵襲を伴わないが、冷却による侵襲を伴う。

- ・皮下脂肪を冷却融解させるという表現は、全身的な痩身や体重を減少させる効果があるという誤解を医師や被施術者に与えるおそれがある。
- ・皮下脂肪を冷却融解させるという表現を、臨床試験の結果を踏まえてより明確にする必要がある。

その結果、本品の使用目的が以下のように変更された。以上を踏まえて、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。

<申請時の使用目的>

本品は、非侵襲的に皮下脂肪を冷却融解させる装置である。

<変更後の使用目的>

本品は、部分的に皮下脂肪を冷却し、減少させる装置である。なお、本品は体重の減少を意図するものではない。

(2) 本品の安全性

2-1) 海外臨床試験の結果

有害事象の発現率を評価した結果、施術直後には、紅斑やしびれが高頻度で発現したが、本品や施術に起因する事象として、重篤又は永続的な有害事象は発現しなかった。ZA13-005 試験では、観察期間中（施術後 16 週）に消失しない長期的な軽度のしびれ感が 3 例で発現した。また、ZA14-001 試験では、観察期間中（施術後 16 週）に消失しない色素沈着過度 1 件、しびれ感及びピリピリ感 1 件が発現した。総合機構は、当該事象が非重篤であること、最終的には消失していたこと、及びこれらの被験者に施された設定温度 ■℃による施術は本品では設定できない仕様となっていることから、当該事象は許容可能と判断した。

脂肪組織の吸収分解過程における安全性に関しては、ZA10-001 試験の血液検査の結果を踏まえると、異常な変動は認められなかった。また、(1) 本品の有効性の項で前述したとおり、本品による脂肪厚の減少効果は数 mm 程度で絶対値としては低いため、急激に血中の脂質の濃度を上昇させるリスクは低いと考える。以上の ZA10-001 試験の血液検査の結果及び本品による脂肪の減少量を考慮すると、脂肪組織の吸収分解過程における安全性は担保されていると考える。

繰り返しの施術に対する安全性に関しては、ZA10-001 試験では繰り返しの施術間隔を 8 週間として施術を行っており、ZA14-002 試験では 6 週間間隔で 2 回目の施術を行っている。申請者は、部位に限らず、2 ヶ月（8 週間）の間隔を目安として施術効果を確認した後に次の施術を行うことを推奨しているため、施術間隔に対する安全性は担保されていると考える。

2-2) 海外臨床試験から変更された冷却条件の安全性

本申請にあたり、海外臨床試験から冷却条件が変更されたアプリケーションがある。海外臨床試験で採用された冷却条件と本品で自動的に設定される冷却条件の差分は表 13 のとおりである。

表 13 海外臨床試験と本品での冷却条件（温度／時間）の差分

アプリケーションの種類	施術部位（推奨）	海外臨床試験で採用された冷却条件	本品で自動設定される冷却条件
CoolSmoothPro	大腿外側	■℃／■分 (ZA12-009 及び ZA14-001 試験)	■℃
		■℃／■分 (ZA14-001 試験)	
		■℃／■分 (ZA14-001 試験)	
CoolMini	顎下	■℃／■分 (ZA14-002 試験)	■℃

大腿外側の施術の際に使用が推奨される「CoolSmoothPro」については、同一設定温度 ■℃を採用していた ZA14-001 試験から施術時間が ■分延長している。施術時間が延長すると、有効性は高くなる可能性がある一方、安全性の面ではリスクが高くなるおそれがある。海外製造元では、当該冷却条件の有効性及び安全性を評価するため、市販後臨床試験（ZA14-005 試験）を実施している。19 例の被験者の大腿外側に対して施術を行い、12 週間の観察を行った結果、海外臨床試験と同様の有害事象が発現したが、2 例を除いた全ての事象が観察期間内に消失した。なお、2 例において、施術後 12±2 週目時点でしびれ感が残っていたが、いずれも介入なしに施術後 83 日目までに消失した。

顎下への使用が推奨される「CoolMini」については、設定温度が ■℃低く、施術時間が ■分短縮している。海外臨床試験又は市販後臨床試験によって評価されている冷却条件は表 14 のとおりである。有効性の面では、当該冷却条件（■℃／■分）よりも施術時間が短い条件での有効性が ZA15-004 試験において評価されている。安全性の面においては、当該冷却条件よりも過酷な条件（■℃／■分及び ■℃／■分）が前述した市販後臨床試験 ZA14-005 試験及び海外臨床試験 ZA13-005 試験にて評価されている。ZA13-005 試験及び ZA15-004 試験は側腹部、ZA14-005 試験は大腿外側を対象としているため、顎下と施術部位が異なるものの、以下の理由から、有効性及び安全性の結果は外挿可能と判断した。

- ・顎下は腹部と異なり、臓器が骨格に覆われていない部位ではない。そのため、臓器への

冷却の影響は小さいと考えられる。

- ・顎下も側腹部も吸引型アプリータを使用する。冷却の影響は、吸引によって引き寄せられた皮膚及び皮下脂肪に留められるため、部位によって皮下脂肪より深層の組織が異なっても、その組織に対する影響は小さいと考えられる。
- ・顎下は吸引型アプリータで施術を行うのに対して、大腿外側はフラットアプリータで施術を行う。皮膚を吸引して冷却を行う顎下の方が、大腿外側に比べて皮下脂肪より深層の組織への冷却の影響が小さいと考えられる。
- ・海外臨床試験の結果からも、顎下に特化して他の部位に比べて重度の合併症は確認できなかった。

このように、当該冷却条件の有効性及び安全性は、海外臨床試験及び市販後臨床試験で評価された内容の範囲内であるため、問題はないと考える。

以上を踏まえ、総合機構は、海外臨床試験から変更された冷却条件においても、その有効性及び安全性は担保されていると判断した。

表 14 海外臨床試験又は市販後臨床試験によって評価されている冷却条件
(○：吸引型アプリータ使用、◎：フラットアプリータ使用)

		冷却時間				
設定温度				○		◎
	○	注 1				
				◎	◎	
		○		◎		

注 1 本品での「CoolMini」併用時の冷却条件

以上により、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又は永続的なものはなく、基本的に一過性の事象であるため、部分的に皮下脂肪を減少させることを目的とした医療機器として許容可能であると判断した。

(3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性

側腹部を対象とした ZA12-005 試験には、登録された被験者 25 名のうちアジア人が 13 名含まれていた。臨床試験期間中の体重変動が ■ポンド (■kg) を超えた 2 例 (いずれもアジア人) を除くと、有効性評価に含まれたアジア人は 11 例であり、全被験者 23 例に対するアジア人の割合は 47.8%であった。(1) 本品の有効性の項で前述したとおり、半数近い被験者数としてアジア人が含まれる ZA12-005 試験においても、他の臨床試験の成績と比較して、著しく効果が劣る結果は得られていない。

安全性に関しては、(2) 本品の安全性の項で前述したとおり、臨床試験では一過性の有害事象のみが発現した。前述した ZA12-005 試験に登録された人種を考慮すると、アジア人に特化して、重篤又は永続的な有害事象が発現するリスクは低いと考える。冷却に対する皮膚の耐性は、住む地域にも多少影響を受けると考えられるが、日本は常に温暖な気候ではなく、寒冷にも曝される気候であるため、日本人だけが寒さに対して敏感に反応することも考え難い。

一方で、欧米人と東洋人の皮膚の厚さが異なる点が、本品の有効性及び安全性に影響を与える可能性がある。Sasaki らは、本品による施術中のヒトの皮膚表面及び皮下組織内（皮膚と皮下脂肪の境界から 15mm 下の位置）の経時的な温度変化を熱電対により測定した⁷。被験者は白人 1 名、ヒスパニック 4 名及びアジア人 1 名の合計 6 名で、そのうちの 2 名（両名ともヒスパニック）は異なる 2 箇所の施術を受けた。最終的に到達した各組織の最低温度は、表 15 のとおりである。皮膚表面と皮下脂肪内の温度に大きな差は無かったことから、本品は少なくとも皮膚と皮下脂肪の境界から 15mm 下の位置まで冷却効果を及ぼしていると考えられる。

表 15 Sasaki らが測定した皮膚表面及び皮下脂肪の最低温度⁷

	検体数	測定結果の範囲[°C]	平均値±標準偏差[°C] ^{注1}
皮膚表面の温度	N=8	7.6~17.3	12.3±2.67
皮下脂肪内の温度	N=8	7.0~17.0	10.3±3.15

注1 文献の掲載値に基づき、総合機構が計算した値

さらに、Lee らは韓国人の健常成人から組織切片を採取して皮膚の厚さを測定し、それらと過去に報告されている白人の皮膚の厚さを比較している^{8,9,10}。報告されている皮膚の厚さをまとめた結果は表 16 のとおりである。文献の内容と測定部位によって皮膚の厚さは異なるが、民族差は最大で-354 μ m であった。Sasaki らの研究から、本品の冷却効果は皮膚と皮下脂肪の境界から 15mm 下の位置まで到達していることが分かっているが、仮に東洋人の皮膚の厚さが白人に比べて 354 μ m (0.354mm) 薄かったとしても、その割合 ($0.354 \div 15 \times 100$ [%]) は 15mm に対して 2.36% である。そのため、皮膚の厚さに関する東洋人と白人の民族差はわずかであり、本品の有効性を損なう程の大きな差ではないと考える。

なお、アジア人を含めて実施された本品の臨床研究の報告もある。中国人 21 名を対象とした Shek らの研究では、発赤が 23.8%、あざが 9.5%、感覚麻痺が 28.6% の被験者で発現したが、いずれも施術後 3 週間以内に消失している¹¹。また、Sasaki らは、アジア人 23 名を含めた 112 名を対象に、臨床研究を行っている⁷。施術後、ほぼ全症例で発赤が発現したが、数日で消失している。また、その他のあざや感覚異常、知覚過敏といった有害事象も施術後 3 週間以内に消失している。さらに、日本人 26 名を対象とした青木らの研究では、知覚鈍麻が 62%、知覚過敏が 30%、皮下出血が 23% で発現したが、施術後 2 ヶ月で消失したと報

告されている¹²。

表 16 Lee らが行った韓国人と白人の皮膚の厚さ（平均値）の比較

引用	人種	部位	表皮の厚さ [μ m]	真皮の厚さ [μ m]	民族差 ^{注1} [μ m]
Lee ら ⁸	韓国人	背中	76	1,941	
		腹部	79	1,248	
		大腿外側	94	1,217	
		全身の平均値 ^{注2}	91.8	1,145.8	
Southwood ⁹	白人	背中	66	1,805	146
		腹部	41	1,640	-354
		大腿外側	57	1,357	-103
		全身の平均値 ^{注2}	53.0	1,148.1	36.5
Artz ら ¹⁰	白人	背中	62	1,911	44.0
		腹部	40	1,492	-205
		大腿外側	60	1,150	101
		全身の平均値 ^{注2}	52.2	1,200.6	-15.2

注 1 総合機構が計算した値、(Lee らが報告した韓国人の表皮の厚さ+真皮の厚さ) - (Southwood 又は Artz らが報告した白人の表皮の厚さ+真皮の厚さ) を示す。

注 2 背中、腹部及び大腿外側以外の部位も含めた全身の皮膚の厚さの平均値

以上により、総合機構は、日本人に特化して、本品の有効性が劣ること及び重篤又は永続的な有害事象が発現することは想定されないため、海外で実施した臨床試験成績を本邦に外挿することに問題はないと判断した。

(4) 製造販売後の安全対策

海外臨床試験においては、重篤又は永続的な有害事象が発現しなかったが、海外の市販後不具合報告においては、逆説的過形成の発現が確認されている。逆説的過形成は、本品の期待する効果とは逆に脂肪が増えてしまう有害事象であり、脂肪吸引等の外科的な処置を行わない限り改善しないことが明らかとなっている。米国 FDA においては、当初は当該事象の報告を義務付けていたが、当該事象が非重篤であることから、2013 年 4 月 25 日以降は報告不要となっている。なお、現時点において、その発現機序や原因は解明されていない。逆説的過形成は重篤ではないものの、永続的な有害事象であり、仮に発現した場合には、被施術者の QOL を著しく損なうものである。そのため、総合機構は、以下の安全対策が必要と考える。

- ・ 医師は、逆説的過形成発現の可能性及び当該事象を改善させるためには外科的処置が必要となること、並びにその他の合併症のリスクを被施術者に説明し、書面で同意を得た上で、本品による施術を行う。
- ・ 逆説的過形成が発現した場合、医師は製造販売業者に対してその内容を報告する。
- ・ 製造販売業者は、医師からの報告内容に基づき、逆説的過形成が発現する冷却条件や部位等の傾向を調査するとともに、その結果を医師にフィードバックし、適宜、被施術者への同意説明文書に反映する。
- ・ 製造販売業者は、医師に対して講習を行い、上記の 1) ～3) の必要性を説明し、それらを理解した医師にのみ本品を販売する。

総合機構は、上記の製造販売後の安全対策を製造販売業者に義務付ける必要があると判断し、承認条件を付すこととした。また、専門協議での議論に基づき、本品の施術に関する注意事項として、以下に関する注意喚起が添付文書に追記された。

- ・ 頸部には使用しないこと。[食道や気道を損傷するおそれがある。]
- ・ 本品による施術によって、合併症が発生する可能性があることを予め被施術者に説明すること。特に、逆説的過形成については、永続的な事象で、改善させるためには外科的処置が必要となることを説明すること。
- ・ 2 ヶ月の施術間隔をあけたとしても、同一部位に対する施術は 2 回までを上限とし、必要以上の施術は行わないこと。[2 回を超えた繰り返しの施術に対する安全性は確認されていないため]

以上を踏まえて、総合機構は、添付文書への注意喚起の追記に加えて、本品による合併症のリスクを十分に理解した医師に対してのみ本品を販売するための承認条件を付すことで、製造販売後の安全対策に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>

本品の製造販売後の調査に関する資料として、使用成績評価の計画案が提出された。

<総合機構における審査の概要>

使用成績評価の計画について審査をした結果、その目的が不明確であった。そのため、総合機構は、改めて、本品の使用成績評価の要否について検討を行った。

海外臨床試験においては、重篤又は永続的な有害事象が発現しなかった。また、海外の市販後不具合報告においては、永続的な有害事象として、逆説的過形成の発現が確認されている。

るが、その発現率は0.014%（1万人に1.4人の割合）であり、使用成績評価による当該事象を検出することは、現実的に困難と考える。さらに、本品は東アジアを含む海外で一定の使用実績があり、これまで報告されている有害事象の発現率も低頻度であることから、新たに本邦で使用成績評価を実施しても新しい情報が得られる可能性は低いと考える。

専門協議においても、上記の理由から、本邦で新たに臨床成績を収集する必要はないと結論付けられたため、総合機構は、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 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。

4. 総合評価

本品は、部分的に皮下脂肪を冷却し、その厚みを減少させる装置である。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) 有効性及び使用目的、(3) 安全性、(4) 海外臨床試験成績の外挿性、(5) 使用成績評価の指定の要否であり、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

本邦においては、薬事承認を得ている皮下脂肪の減少を目的とした医療機器は現時点で存在せず、医師の個人輸入にて導入された製品が使用されている実態がある。しかしながら、原理は異なるものの、本品と同じ目的で使用される HIFU 機器に関する健康被害が報告されており、問題視されている。また、海外においては、本品の偽造品による健康被害が報告されており、論文において注意喚起がなされている。本品を含めた美容目的の医療機器は、疾患の診断又は治療を目的としておらず、主に自由診療で使用されるものの、人体の構造、機能に影響を与える以上、一定のリスクを有している。そのため、審査によって有効性及び安全性が確認された上で承認された製品が、十分な知識を有する医師によって本邦においても使用されることが望ましいと考える。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) 有効性及び使用目的

海外臨床試験による有効性評価の結果、盲検化した評価者は66.7～94.4%の割合で、施術前後の写真を正しく回答した。また、超音波による脂肪厚測定においては、施術前に比べて皮下脂肪の厚さが1.3～4.9mm減少する効果が認められた。これらの有効性評価においては、評価方法の統一、写真評価者バイアスの排除及び体重変動の影響を排除するための対策が十分になされていた。さらに、被験者が本品による施術の効果に対して一定の満足度を示し

ていた。本品の使用目的の記載も、過大な効果を期待させない適切な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。

(3) 安全性

海外臨床試験で発現した有害事象を評価した結果、施術直後には、紅斑やしびれが高頻度で発現したが、重篤又は永続的な有害事象は発現せず、全ての事象が最終的には消失した。また、脂肪組織の吸収分解過程における安全性に関しては、ZA10-001 試験の血液検査の結果、異常な変動は認められなかった。さらに、繰り返しの施術に関しても、ZA10-001 試験で繰り返しの施術間隔を 8 週間、ZA14-002 試験で 6 週間として評価しているのに対して、申請者は 2 ヶ月（8 週間）の間隔を推奨しており、施術間隔に対する安全性は担保されていると考える。以上を踏まえて、本品の安全性に問題はないと判断した。

(4) 海外臨床試験成績の外挿性

海外で実施した臨床試験の試験成績を評価に用いることに関しては、以下の点を考慮した。

- ・ZA12-005 試験において、半数近い被験者がアジア人であり、有効性及び安全性の評価に含まれていたこと。
- ・日本の気候に基づく、アジア人の中でも日本人に特化して寒冷に対して皮膚が敏感に反応することは考え難いこと。
- ・公表論文の報告に基づく、欧米人と東洋人の皮膚の厚さに関する民族差は数百 μm 程度であり、本品が冷却効果を及ぼす皮下脂肪の深さに対してその影響は十分に小さいと考えられること。

以上により、日本人に特化して、本品の有効性が劣ること及び重篤又は永続的な有害事象が発現することは想定されないため、海外で実施した臨床試験に基づいて本品の評価を行うことに問題はないと判断した。

(5) 使用成績調査

海外臨床試験においては、重篤又は永続的な有害事象が発現しなかったが、海外の市販後不具合報告においては、唯一の自然治癒しない有害事象として、逆説的過形成の発現が確認されている。しかしながら、その発現率は 0.014% であり、使用成績評価による当該事象を検出することは、現実的に困難である。さらに、本品は東アジアを含む海外で一定の使用実績があり、これまで報告されている有害事象の発現率も低頻度であることから、新たに本邦で製造販売後の臨床成績を収集したとしても、海外臨床試験及び海外の市販後不具合報告の結果に追加される新しい情報が得られる可能性は低いと考える。以上を考慮し、本品の使

用成績評価の指定は不要と判断した。

一方で、発現率こそ低いものの、仮に逆説的過形成が発現した場合には、被施術者の QOL を損なうため、本品による施術を行う前の医師から被施術者への事前説明が重要であると考えられる。そのため、本品による合併症のリスクを十分に理解した医師に対してのみ本品を販売するための製造販売業者に対す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、部分的に皮下脂肪を冷却し、減少させる装置である。なお、本品は体重の減少を意図するものではない。

<承認条件>

冷却による皮下脂肪の減少に関連する十分な知識を有する医師が、施術に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、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考えられる。

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 Manstein D, Laubach H, Watanabe K, Farinelli W, Zurakowski D, Anderson RR. Selective Cryolysis: A Novel Method of Non-Invasive Fat Removal. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2008; 40 (9) : 595–604.
- 2 Preciado J, Allison J. The Effect of Cold Exposure on Adipocytes: Examining a Novel Method for the Non-invasive Removal of Fat. *Cryobiology*. 2008; 57 (3) : 327.
- 3 Krueger N, Mai SV, Luebberding S, Sadick NS. Cryolipolysis for noninvasive body contouring: clinical efficacy and patient satisfaction. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014; 7: 201-205.
- 4 Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: A review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 29 (9) : 1679-1688.
- 5 Biesman BS, Patel N. Physician alert: Beware of counterfeit medical devices. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2014; 46 (7) : 528-530.
- 6 独立行政法人国民生活センター, [報道発表資料]エステサロン等での HIFU 機器による施術でトラブル発生！－熱傷や神経損傷を生じた事例も－. 2017.03.02
- 7 Sasaki GH, Abelev N, Tevez-Ortiz A. Noninvasive Selective Cryolipolysis and Reperfusion Recovery for Localized Natural Fat Reduction and Contouring. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014; 34 (3) : 420-431.
- 8 Lee Y, Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surgical and radiologic anatomy*. 2002; 24 (3-4) : 183-189.
- 9 Southwood WFW. The thickness of the skin. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1955; 15 (5) : 423-429.
- 10 Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Jr. Burns: a team approach. Saunders. 1979; 24-44.
- 11 Sehk SY, Chan NPY, Chan HH. Non-Invasive Cryolipolysis for Body Contouring in Chinese—A First Commercial Experience. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2012; 44 (2) : 125-130.
- 12 青木 律, 冷却脂肪融解術 (Cryolipolysis) による躯幹の痩身治療について, *PEPARS*. 2012; 67: 45-53.