1. 品目の総括

1.1. 品目の概要

1	類別		機械器具（12）理学診療用器具
2	名称	一般的名称	冷却療法用器具及び装置　36758000
		販売名	クールスカルプティング コントロールユニット
3	クラス分類		クラスⅡ
4	申請者名		株式会社ジェイメック
5	使用目的又は効果		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。
6	構造・原理		本品は、別途製造販売届出しているアプリケータを接続し、皮下脂肪を減少（以下「冷却脂肪減少」とする）させることを目的としたコントロールユニットである。 アプリケータを施術部位に取り付け、アプリケータに内蔵された温度センサーにより、ペルチェ素子へ供給する電流を本品が制御し、脂肪減少が起こるように冷却する。
7	使用方法		① アプリケータをコントロールユニットに接続する。 ② ライナーをアプリケータに装着し、ゲルまたはゲルパッドを施術部位に貼り付ける。 ③ ゲルまたはゲルパッドの上からアプリケータを装着する。 ④ 施術開始ボタンを押して施術を開始する。 ⑤ 施術後、アプリケータを施術部位から取り外す。 ⑥ ゲルまたはゲルパッド、ライナーを取り外す。
8	備考		申請年月日：平成28年10月7日 申請区分：新医療機器 一般的名称の該当性：本品は、脂肪減少を望む部位の皮下脂肪を経皮的に冷却することで、脂肪細胞を減少させる装置であり、施術部位に取り付ける医療機器を接続して用いる。本品は接続する医療機器の冷却温度等を制御する。 一方、一般的名称「冷却療法用器具及び装置」の定義は、「冷気等を利用してリウマチ、関節炎、神経痛等の痛みの治療に用いるユニットをいう。身体の炎症部又は疼痛部に冷気を供給する」である。この一般的名称の医療機器には、寒冷治療目的で患部に当てる医療機器（冷却パック）と接続し、冷却温度を制御するものが該当する。このため、同じ一般的名称に該当すると判断した。

＊外観は次ページの写真を参照

コントロールユニット（本体）

1.2.開発の経緯

1.2.1. 痩身術の概要

食糧難が続いた時代には痩せ体型は危機感の象徴であり、肥満に近い体型が憧れの対象であったと想像されるが、現代の先進国のように食料が十分に行き渡り肥満体型の人が増えてくると、痩せた体型こそが理想だとする風潮に変わった。特に、欧米や日本ではメタボリックシンドロームの危険性が強く叫ばれるようになったこともあり、痩身願望が強い。

痩身術としては、食習慣の改善や運動療法が基本であるが、健康食品や食欲抑制剤（販売名：サノレックス）、外科的手術などの方法もある。痩身術に対しては、効果が高く、しかも効果が維持され、リスクが少ない方法が求められていることは言うまでもない。

また、肥満に属さない体型の女性は、細くしたくない部分は残し、局所的に脂肪を減らしたいという欲求が高く、いわゆる部分痩せを求める傾向がある。このような部分痩せを叶える方法としては、現在、脂肪融解注射、脂肪吸引術、脂肪切除術などがある。

脂肪融解注射（メソセラピー）は、1950 年代にフランスで開発されたフォスファチジルコリン（本邦未認可）を主成分とする皮下注射で、脂肪を溶かして体外へ自然に排出する方法である。2000 年代にヨーロッパやブラジルで盛んになり、米国では有効性や安全性の議論があったが、2006 年に Rotunda がまとめた総説論文 [1]で一定の評価が得られたものと考えられる。本邦での論文は少ないが、RF（高周波）施術器との併用により Face and Body contouring の改善が期待できるとの報告 [2]がある。

脂肪吸引術は、1980 年に Illouz が行った hypotonic solution（生理食塩水）を注入しカニューラを使用して脂肪を吸引する「wet method」と、1982 年に Fournier が行った solution を使用せずに脂肪吸引する「dry method」が原型となっている。その後、カニューラの形状や、出血量の抑制方法、シリンジの陰圧を利用して吸引する方法などが開発され、さらに超音波との併用によって手術効率が良くなったとされる [3]。その後も脂肪吸引術は進化を遂げているが、手技の難しさ、熱傷、局麻剤の拡散、コスト等の問題がある。

本邦の脂肪吸引術による死亡事故を含む重篤な副作用の実態は統計がなく調査困難であるが、米国形成外科学会誌（PRS）の 2000 年の調査 [4]によると、米国の 1994～1998 年の脂肪吸引術による死亡事故の発生率は、0.0019%（95 人／496245 人）とされる。死亡原因は上位から肺血栓塞栓、腹膜穿孔、麻酔事故と続くが、その他の原因不明とされる死因の割合が最も多い。

FDA はホームページ [5]上で脂肪吸引術の危険性について具体的に説明しており、10 万回脂肪吸引が行われると、20～100 人が死亡しているというデータを掲載している。FDA は合併症として、感染症、脂肪塞栓、内臓穿孔、血腫、神経圧迫と神経麻痺、皮膚壊死、熱傷、液体の不均衡、麻酔

---

1 Rotunda AM, Kolodney MS Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: histrical clarification and reveiw. Dermatol Surg 2006; 31: 465－480.

2 石原信浩　サーマクールおよびメソセラピー併用による face and body contouring. 日美外会誌 2008; 44（5･6）: 134－139.

3 白壁理志、白壁武博、出口正巳、脂肪吸引術の歴史と術式：美容外科プラクティス 2　2000 年; 441－442: 文光堂.

4 真崎信行:脂肪吸引手術の事故再発防止に向けたプロトコルの提言（マサキプロトコル）日美外会誌 2014; 49－3: 174－177.

5 http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/SurgeryandLifeSupport/Liposuction/ucm256139.htm

の毒性を挙げている。

本邦においても、脂肪吸引術による死亡事故が報告されており、美容目的で受診する患者に対し、死に至る可能性がある施術法を選択肢の一つとして提示するべきか否か、医師や医療関係者の間でも意見の分かれるところである。

欧米では脂肪吸引術とは別に脂肪を外科的に切除する方法が行われるケースがあるが、本邦での「脂肪切除」は、脂肪腫など肥満とは異なる要因によるものが主であり、肥満によって増えすぎた皮下脂肪に対しては切除ではなく吸引が実施されている。

この他、モノポーラやバイポーラの RF（高周波）発生装置によって皮下組織を温め、血流を改善し、脂肪細胞の代謝を促し、また皮下組織の水分の排出により浮腫をとることで施術部位の痩身効果（部分痩せ）を得る機器もある。ただしその効果は持続的なものではなく、一過性と考えられてきた[6]。しかし最近、米国の Franco は、RF の深部加熱により皮下脂肪組織の温度が 45℃以上の状態が一定時間以上続くと、脂肪細胞がアポトーシス誘導されると報告した[7]。

1.2.2. 類似製品の使用状況

Zeltiq Aesthetics, Inc. （以下「Zeltiq 社」とする）が開発した冷却脂肪減少装置（本品）は、部分的に脂肪を減少させる装置であるため、脂肪吸引術で挙げられているような危険性が少ない。

現在アメリカをはじめ世界 50 ヶ国以上で 3000 台以上使用されている。

しかし最近、脂肪減少用医療に対して偽造品が中国等で作られている。このような製品の主要拠点は中国のオンライン市場で、何十万台もの偽造品を Zerona®などのブランド名を称して売っており、また 20 万台近い偽造 Cryolipolysis ®システムも販売されている。偽造医療機器は、最も基本的な安全性と効果について、何ら裏付けされていない[8]。

偽造品は FDA の審査過程を通らないため、患者に重篤な損傷を与える可能性がある。

図 1-1 は FDA の認可を得ていない偽造品の Cryolipolysis ®システムによって起きた損傷例である[9]。

偽造品は、効果の有無についても懸念される。偽造品は、患者を損傷するほど強力ではないかもしれないが、効果も不十分である可能性がある。

また、医師でない者が機器を使用して脂肪減少医療に関わることは、法的（医師法、医薬品医療機器等法）または、安全性の面からみても問題となる可能性が高い。

---

[6] 小田晴彦／バイポーラ RF＋赤外線施術器 VelaShape のボディに対する使用経験／日美外会誌 2009; 46（1） 17－23.

[7] Walfre Franco, Amogh Kothare, Stephen J. Roman, Roy C Grekin, Timothy H. McCalmont／Hyperthermic Injury to Adipocyte Cells by Selective Heating of Subcutaneous Fat with a Novel Radiofrequency Device: Feasibility Strudies／Lasers Surg Med 2010; 42: 361－370.

[8] W. Grant Stevens, MD, FACS; Michelle A. Spring, MD, FACS; and Luis H. Macias, MD／Aesthetic Surgery Journal July 2014 34: 786－788, first published on April 21, 2014

[9] W. Grant Stevens, MD, FACS; Michelle A. Spring, MD, FACS; and Luis H. Macias, MD／Aesthetic Surgery Journal July 2014 34: 786－788, first published on April 21, 2014

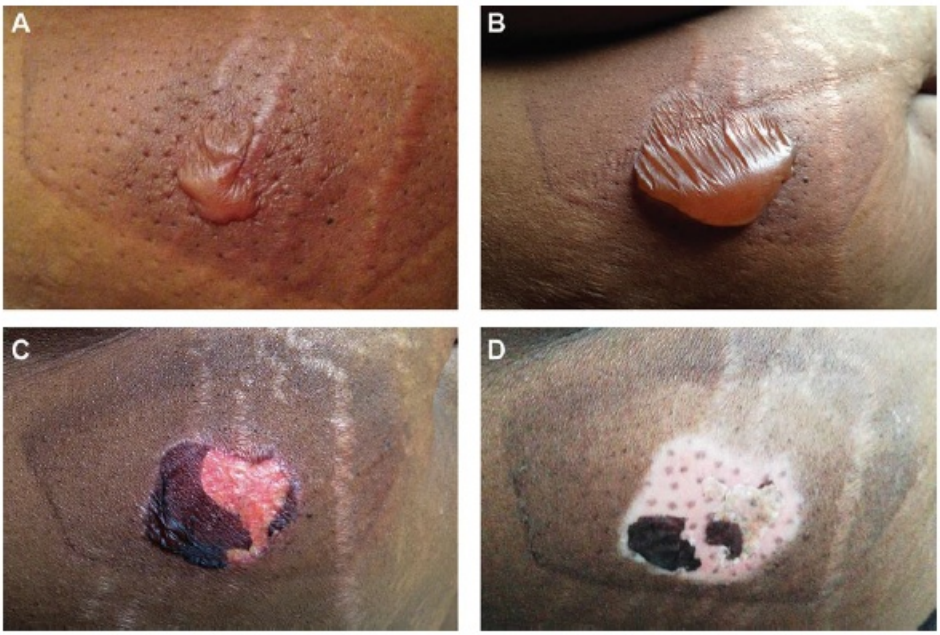


図 1-1：FDA 認可のない偽造 Cryolipolysis ®システムによる 50 歳女性の腹部損傷
偽造品での施術後（A）1 日目（B）2 日目（C）7 日目（D）13 日目

本品は日本では平成 23 年に、アイシングシステム CF3000 などの類似医療機器として認証を取得している。アイシングシステム CF3000 の使用目的は外傷による出血や腫脹、疼痛抑制であり、本品も使用目的「冷却によるリウマチ、関節炎、神経痛の痛みの緩和、外傷による出血、腫脹、疼痛の抑制」の医療機器として認証を取得した。本品は今日までに約 50 台が購入され、購入した医師の判断により、適用外使用である「冷却脂肪減少」目的で使われている。
これまでのところ日本では重篤な有害事象の報告はないが、偽造品の普及や、冷却脂肪減少への理解が乏しい医療従事者による使用で問題が生じることのないよう、疾病ではない美容目的の痩身医療に対しても、臨床評価に基づいて認可された医療機器が市場へ供給されることが望まれていると考え、本品の承認申請をするものである。
また、日本人は肥満に属する割合が少なく、多くの患者が求めているのは大掛かりな脂肪減量ではなく、安全に行えるものである。この目的を達成することができるのは冷却脂肪減量であることから、本品のベネフィットは高いと考える。

1.2.3. 冷却脂肪減少の発見の経緯

Cryolipolysis は、1999 年にハーバード医科大学付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 Rox Anderson 博士と Manstein 博士により開発された新しい技術である。

本邦では、青木らが Cryolipolysis を「冷却脂肪融解」と訳し、効果に対する研究をしている[10],[11]。冷却により脂肪細胞がアポトーシスを起こし、マクロファージに貪食されるプロセスに対し、本品の申請においては、臨床試験で証明されているエビデンスに基づき、「冷却脂肪減少」(fat reduction)という用語を用いることにする。

古くから数多くの研究者が、脂肪細胞は皮膚などの他の組織に比べ有意に寒冷損傷を受けやすい傾向があることを報告してきた。幼児におけるアイスキャンディ脂肪織炎“popsicle panniculitis”のようにアイスキャンディを長く舐めていると頬の脂肪細胞に炎症を起こしたり[12],[13],[14]、寒冷な気候で騎乗していた女性騎手が皮下脂肪織炎“equestrian panniculitis”を起こす[15]という報告などがあり、これらから Rox Anderson 博士と Manstein 博士は、脂肪細胞の選択的な破壊に冷却が利用可能であることに気付いた。

脂肪細胞が低温状態の影響を受けやすいという特徴を活かし、Rox Anderson 博士と Manstein 博士は、体形補正のために、皮下脂肪に対し選択的にダメージを与える「Cryolipolysis」を発見した。

Rox Anderson 博士と Manstein 博士は、Cryolipolysis による脂肪減少を実証する概念的な研究を行い、2005 年に Cryolipolysis の世界的な特許を取得した。この特許の新規性は、冷却によって脂肪減少の効果を得ることと、皮膚に取り付ける部分の形状であった。機器による冷却は、疼痛緩和目的で行われてきており、脂肪減少のための冷却の方法には特段新規性はない。

Juniper Medical, Inc.（Zeltiq 社の旧社名）は、Cryolipolysis を行うための機器の製品化を目的として設立され、既存の機器の応用とアプリケータの開発、施術パラメータを導く研究を行ってきた。

---

[10] 青木律；冷却脂肪融解術（cryolipolysis）による躯幹の痩身施術について／PEPARS 2012／No.67：45－53

[11] 青木律、新橋武、山下理絵；Coolsculpting による冷却脂肪融解術―3 施設共同調査報告―／PEPARS 2016／No.111：106－114

[12] Harris Rotman／Cold panniculitis in children. Adiponecrosis E frigore of Haxthausen／Arch Dermatol. 1966; 94（6）:720－1

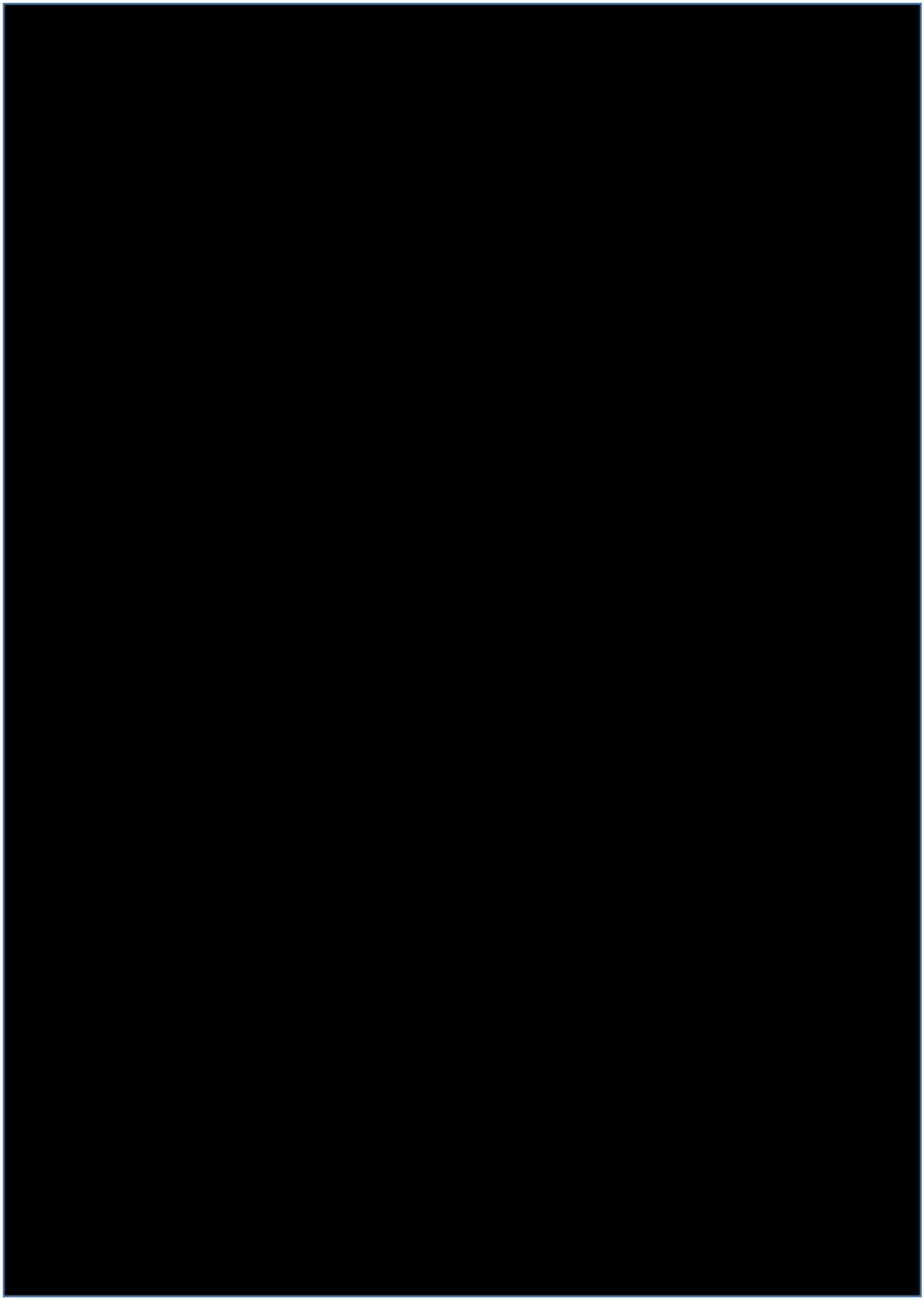
[13] Epstein EH Jr／Oren ME:Popsicle panniculitis／N Engl J Med:1970; 282（17）:966－7.

[14] Rajkumar SV, Laude TA, Russo RM:Gururaj VJ ／Popsicle panniculitis of the cheeks. A diagnostic entity caused by sucking on cold objects／Clin Pediatr （Phila）. 1976; 15（7）：619－21.

[15] Beacham BE, Cooper PH, Buchanan CS, Weary PE／Equestrian cold panniculitis in women／Arch Dermatol. 1980; 116（9）:1025－7.

1.2.4. 本品の開発の経緯

1.2.4.1. 開発の経緯の概略図



1.2.4.2. 開発の経緯の概要

本品はアメリカでは、当初「痛みの緩解等の冷却療法用機器」として FDA の認可を取得した。そして、その後この応用として「冷却脂肪減少」用の機器を研究し、効果拡大として 510(k)を取得した。

まず冷却脂肪減少の原理を追求し、その原理の達成に適した機能を発揮するよう、機器の改良とアプリケータの開発が行われ、2010 年に初めて「冷却脂肪減少並びに痛みの緩解等の冷却療法」で FDA の認可を取得した。

その後の開発の経緯は大きく分けて、安全でありながらより有効な機器の仕様の追求、適用部位を増やすためのアプリケータの開発、安全性を高めるための付属品の開発の 3 つに分けられる。この開発過程で Zeltiq 社は有効性と安全性を証明するための臨床試験を重ね、適用部位を増やしてきた。

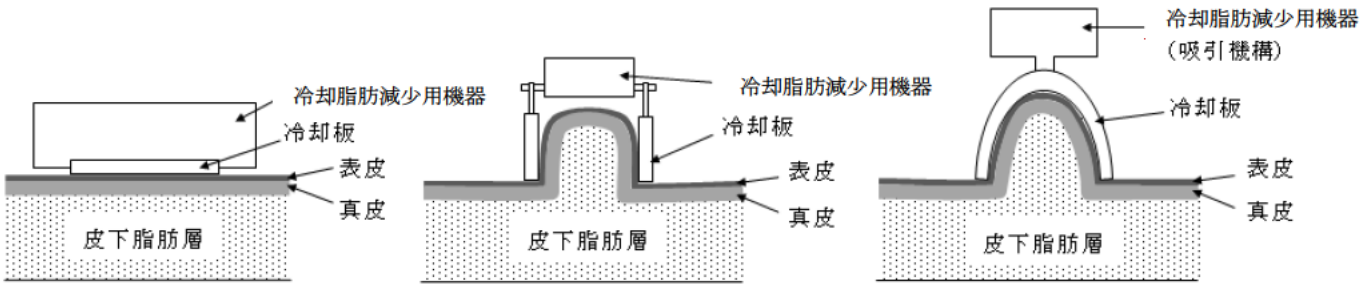
1.2.4.3. 開発のコンセプト

Rox Anderson 博士と Manstein 博士が取得した Cryolipolysis の特許は次のとおりである。

表 1-1：Cryolipolysis の特許

特許番号	タイトル	出願日	特許発行日
米国特許 US7367341 B2	Methods and devices for selective disruption of fatty tissue by controlled cooling	2003 年 3 月 17 日	2008 年 5 月 6 日
国際特許 WO 2006/066226 A1	Methods and devices for selective disruption of lipid rich cells by controlled cooling	2005 年 12 月 16 日	2006 年 6 月 22 日

Rox Anderson 博士と Manstein 博士は、Cryolipolysis を達成するための機器の形状として、次の 3 つのパターンを考え、特許に含んでいる。



①冷却板を皮膚に当てる　②冷却板でつまんだ皮膚を挟む　③皮膚を吸引して冷却する

図 1-2：特許の機器の形状概念図

本品の製造元である Juniper Medical, Inc.（Zeltiq 社の旧社名）は、これらの特許をもとに、健常

人を対象とした冷却脂肪減少技術の実用化を検討した。実用化にあたっては、冷却脂肪減少技術を用いて、部分的な脂肪減量を行うことを機器の開発のコンセプトとした。

この機器は、脂肪を減少させたい部位に装着する『アプリケータ』と、システムを制御する『コントロールユニット』から構成される設計にし、冷却にはペルチェ効果を用いることとした。ペルチェ効果は、2 種類の金属接合部に電流を流すと片方の金属からもう片方へ熱が移動する原理であり、これを利用した半導体素子による冷却は、小型・軽量化でき、フロン等の冷媒も不要だからである。

アプリケータの形状は、[redacted]を検討することにした。[redacted]全身の各部位に適用できるように開発することをコンセプトに含めた。

1.2.4.4. 脂肪減少のための冷却温度の検討

冷却脂肪減少用の機器の製品化に先駆けて Juniper Medical, Inc.は、低温での生物学に関する文献の調査を行った。その結果、脂肪細胞の損傷は、細胞の最終冷却到達温度（維持する温度）、冷却時間、冷却速度（到達温度になるまでの時間）、再加温温度、回復時間及び凍結融解の回数等のパラメータを含む様々な要因に影響されていることが分かった。Juniper Medical, Inc.はまず、この中で最も臨床的に関連性のある、[redacted] に注目して研究を行った。

皮下脂肪細胞を選択的に損傷させる冷却パラメータは、脂質に富んだ脂肪細胞が水分を主体とする細胞よりも寒冷傷害を受けやすいという前提から検討された。これは水に比べて脂質の相転移温度が高いことに基づいている。水は 0℃で凍結して膨張するが、脂肪はこれよりもはるかに高い温度で固化し、結晶ができることが観察されている [16,17]。すなわち、水を多く含む一般細胞は、0℃以下で水分が凍結して膨張して細胞膜が破壊されることによってネクローシスを起こすのに対し、脂肪細胞は水よりも高い温度でネクローシス、アポトーシスを起こすと考えられる。この温度を特定して機器の設計に反映させる必要がある。

Rox Anderson 博士と Manstein 博士の原理を満たす機器の開発のために、Juniper Medical, Inc.では「適切な冷却温度」を探る実験を行った。これは、培養した豚の脂肪細胞をインキュベータで冷却する実験で、脂肪細胞がアポトーシスとネクローシスを起こす温度が明らかになった。この試験では、アポトーシスは[redacted]の測定から、ネクローシスは[redacted]の測定から確認した。

アポトーシスとネクローシス発生の温度は表 1-2 のとおりである。

この実験から、脂肪細胞は 2℃以下ではネクローシスのみの状態が、14℃以上ではアポトーシスのみの状態が見られ、7℃でネクローシスとアポトーシスの両方の状態が発生することが確認できた。

---

16 Gitte Svenstrup、Dagmar Bruggemann、Lars Kristensen、Jens Risbo、Leif H. Skibsted ; The influence of pretreatment on pork fat crystallization／Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2005 ; 107　607–615

17 Dieter Manstein,* Hans Laubach, Kanna Watanabe, William Farinelli,David Zurakowski, and R. Rox Anderson／Selective Cryolysis:A Novel Method of Non－Invasive Fat Removal/Lasers in Surgery and Medicine（2008）40 ; 595-604

また、冷却温度が低いほど脂肪細胞の損傷が大きいことが判明した[18]。

表 1-2：冷却温度とネクローシス及びアポトーシスとの関係
（参考資料 18 から改編）

温度（℃）	ネクローシス	アポトーシス
−2	○	−
0	○	−
2	○	−
7	○	○
14	−	○
21	−	○
28	−	○

脂肪細胞がアポトーシスを起こす温度は一般細胞がネクローシスを起こす温度より高いため、一般細胞はネクローシスを起こさないが脂肪細胞はアポトーシスを起こす温度に冷却できるように機器を設計することにした。脂肪細胞がアポトーシスを起こす温度まで冷却しても、皮膚温が 7℃を下回らないようにすれば表皮の損傷は避けられると考えられるからである。

このインキュベータを用いた培養細胞の実験では、インキュベータの設定温度がそのまま細胞の温度と同じになるが、生体では血流など他の要因が影響するため、何度で何分間冷却すれば生体の細胞が表 1-2 の温度になるか、この実験では分からない。また、どのくらいの時間その温度を保持することでアポトーシス、ネクローシスが起こるかも明らかにはなっていない。生体においては、機器の設定温度と脂肪細胞の温度は同じにはならないこと、目的とする温度より低温で冷却する必要があることは明らかである。しかし具体的な冷却温度は、[redacted]などによって異なるため、これを検討し、設計根拠を明確にした。

Juniper Medical, Inc.はまず、すでに安全性の確認ができている「痛みの緩解等の冷却療法」目的の既存の機器と同等の機器を開発した。これは「Juniper Cooling Device」の名称で 2006 年 5 月 31 日に FDA の認可を取得した。（510(k) No. K060407）この機器を使って、冷却による脂肪細胞への影響を確認し、冷却温度の詳細を設定することにした。

冷却温度の設定は、豚を使った試験とヒトの腹部を使った試験（「1.2.3.7.メカニズムの確認試験」で説明）、冷却温度と冷却時間を検討するための臨床試験（「1.2.3.9.冷却効率（CIF）の検討」で説明）の結果、[redacted]℃で[redacted]分間冷却することに決めた。

1.2.4.5. アプリケータの形状の検討

使用対象者が脂肪減少を望む部位の多くは側腹部と下腹部である。これらの皮下脂肪を有効に冷却する方法として Juniper Medical, Inc.は、1.2.3.3 で説明した特許のうち、③にあたる吸引型のアプリケータの開発を決めた。①の形状を選択せずに③を開発した理由は、[redacted]

[18] Preciado J, Allison J／The Effect of Cold Exposure on Adipocytes: Examining a Novel Method for the Noninvasive Removal of Fat／Cryobiology. 2008; 57（3）:327.

この吸引型のアプリケータは開発後に仕様変更を経て、現在では、側腹部、下腹部の他、他の部位への適用が可能な、吸引型アプリケータが 6 種類（表 1-3 の A、C、D、F、G、I）、フラット型アプリケータが 1 種類（表 1-3 の H）になっている。

表 1-3：これまでに開発されてきたアプリケータ

	名称	コンセプト	特徴	形状
A	Cool Max	主に側腹部、腹部、下腹部と、俗にラブハンドルと呼ばれる側腹部よりやや後方の腰の上の部分などに適した形状	カップになめらかな湾曲があり、下腹部などにフィットする形状になっている。下腹部の広範囲を一度に冷却できる。	
B	Cool Curve		Cool Max よりカップ部が小さく、腹部を左右、上下など数回に分けて装着して冷却する。	
C	Cool Core		Cool Curve に比べるとカップ部が若干深めのもの。	
D	Cool Curve+	側腹部など湾曲の大きい部位により密着しやすい形状	Cool Max 、 Cool Curve、Cool Core に比べるとカップ部の湾曲が大きい。 このアプリケータを使用することにより、 Cool Core は廃止した。	
E	Cool Smooth	大腿側面など吸引に向かない部位に適した形状	吸引機能を持たず、比較的広い範囲を覆うように冷却する。	
F	Cool Fit	大腿内面など、吸引は可能であるが湾曲がない部位に適した形状	ヘッドは Cool Max 、Cool Core 、 Cool Curve+より小さく、カップに湾曲もない。	
G	Cool Mini	顎下や胸の脇など、細かい部位に適した形状	ヘッドがコンパクトで吸引力も低い。	
H	Cool Smooth PRO	Cool Smooth のアプリケータを改良し、密着性を増す	Cool Smooth に比べ左右の蛇腹部分の動きを大きくした。 このアプリケータを使用することにより、 Cool Smooth は廃止した。	

I	Cool Advantage	パーツを交換することで幅広い部位、形状に適用できる。	コントゥアーと呼ばれるパーツを交換することで、複数のアプリケータの形状を1つで兼ねられる。	

1.2.4.6. ゲルパッドの開発の経緯

「1.2.4.4 脂肪減少のための冷却温度の検討」に記したように、低温での生物学に関する文献調査により、脂肪細胞の損傷は、最終冷却到達温度、冷却時間、冷却速度、再加温温度、回復時間及び凍結減少の回数等のパラメータを含む様々な要因に影響されることが明らかになった。

皮下脂肪を外部から冷却する場合、表皮・真皮層を経て行われることになり、表皮・真皮の血流や、冷却による生体反応としての血管拡張によって、皮膚温度の上昇が起こる。また、皮膚温は 10℃以下に冷却されると一時的な血管拡張が生じ、不規則な皮膚温変化を示す乱調反応（hunting reaction）が起こる[19]ことが知られているなど、冷却に対し一様にかつスムーズに温度が下がるわけではない。

したがって、目的とする温度（7℃以上）よりも低温に設計された機器を用いて冷却する必要があると考えられる。しかし、水分を多く含む表皮細胞が約 0℃で固化して膨張し、ネクローシスを起こすとすれば、0℃以下で経皮的に冷却を続けることは、皮膚表面がネクローシスを起こす温度に曝され続けるということである。

この危険性は[redacted]で検討され、[redacted]のひとつとして、皮下脂肪の冷却に必要な温度を保持しながらも皮膚表面のネクローシスを防止するためのゲルパッドを開発することになった。

アプリケータは皮膚接触部全体が冷却板で覆われている構造ではないため、それだけでは、装着部全体が[redacted]冷却はされない。特に吸引型アプリケータでは、冷却板に接しない部分もある。したがってゲルパッドを用いることで、表皮を極度の冷却から保護すると同時に、冷却効果が行き届かない部分をなくし、効率よく冷却ができる。

アプリケータ使用の際にはゲルパッドを装着することを条件とした。

ゲルパッドの開発はアプリケータの開発に合わせて行われ、[redacted]のアプリケータでは、従来のゲルパッドの形状が使用に向かないことから、チューブに入ったゲルを塗布する方法を検討し、同様の効果が得られることが確認できたため、チューブ入りのゲルを品ぞろえに追加した。

ゲルパッドのゲル部分やゲルは、施術時にアプリケータとの擦れにより形状が崩れることがある。アプリケータにゲルが付着したり吸引型アプリケータで吸引してしまわないよう、ゲルパッドやゲルとアプリケータの間に挟むライナーを開発した。さらに、今日では形状が崩れないパッドも開発されている。

---

[19] Lewis T: Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. Heart, 15: 177-208, 1930.

1.2.4.7. メカニズムの確認試験

Juniper Medical, Inc.から Zeltiq 社に組織・社名変更の後、冷却による脂肪減少のメカニズムと、脂肪減少に適切な冷却温度を確認するために、豚と、ヒトの腹部の脂肪細胞を用いた試験を行った。豚での試験は、ヒトの腹部の脂肪細胞を用いた試験に先駆けて行われ、3 種類実施された。

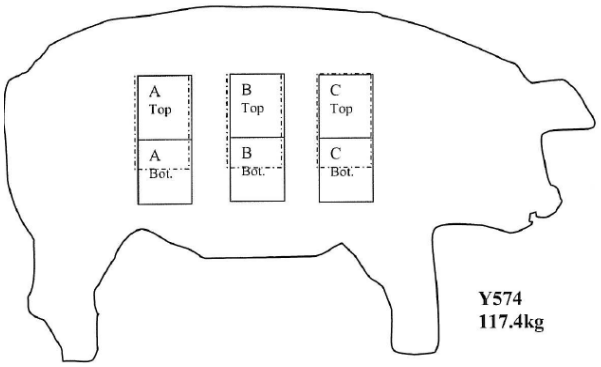
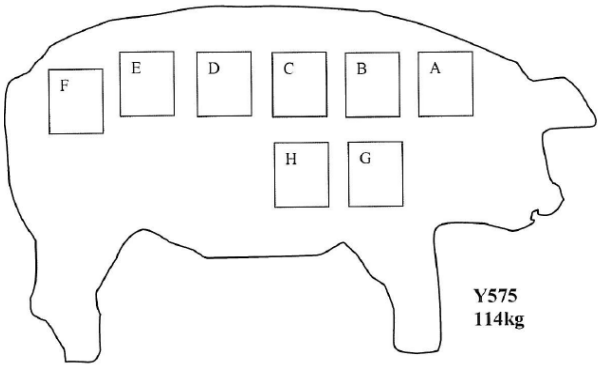
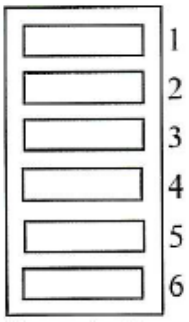
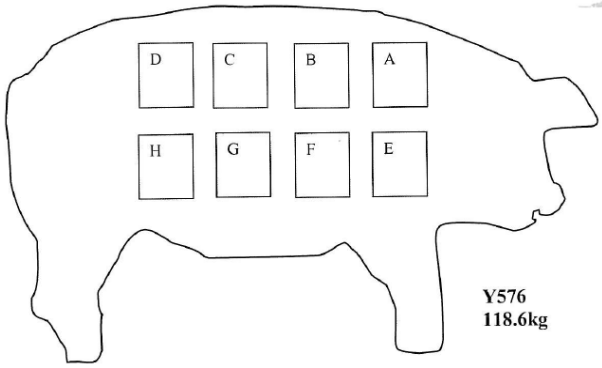
これらの試験では、本品の原型となる機器（プロトタイプのアプリケータと、痛みの緩解等の冷却療法で FDA の認可を取得した機器、及びゲルパッド）を用いた。試験は、冷却によって皮下脂肪の体積を減少させられるか否かを確認するものであると同時に、表皮・真皮組織への安全性の確認も行っている。

いずれの試験も報告書のみあり、プロトコルと生データは紛失しており、提出できない。

TR-051 の報告書[20]

執筆者	BRIAN ZELICKSON, MD, BARBARA M. EGBERT, MD, JESSICA PRECIADO, PHD, JOHN ALLISON, PHD, KEVIN SPRINGER, AS（ELECTRONICS TECHNOLOGY）, ROBERT W. RHOADES, PHD, AND DIETERMANSTEIN, MD	
題名	3 Month Lipid Animal Study （Y574, Y575, & Y576）	
試験目的	脂肪細胞を選択的に破壊（Cryolipolysis）する際、皮膚に損傷を与えるか否かの確認	
検体	Y574	ユカタン豚（生後24～30ヶ月、約115キロ） 3頭
	Y575	
	Y576	
試験内容	Y574	プロトタイプアプリケータ A部位上部、A部位下部、B部位下部、C部位上部：[redacted]℃ B部位上部：[redacted]℃ C部位下部：[redacted]℃ [redacted]
	Y575	プロトタイプアプリケータ [redacted]mW／cm^2 8ヶ所 [redacted]分間冷却 [redacted]
	Y576	プロトタイプアプリケータ [redacted]mW／cm^2 8ヶ所 [redacted]分間冷却 [redacted]

[20] 製造元社内報告書：TR-051 3 Month Lipid Animal Study （Y574, Y575, & Y576）

	施術後 30 分、3、7、14、30、60、90 日目に SonoSite180（SonoSite 社）の超音波診断により脂肪層の厚さの変化を評価した。 病理繊維学的にも評価した。 血中脂質を、処置前と12時間後と1、2、3ヶ月後について測定した。
	[redacted]
	冷却部位の詳細    超音波診断用テンプレート 
結果の概要	この試験では、皮膚を損傷することなく、脂肪細胞がアポトーシスによって有意に減少した。 処置後 3 ヶ月間の血中脂質の評価では、[redacted]と[redacted]値の変動が小さく、処置領域からの脂質の吸収が非常にゆっくりであることが分かった。（表 1-4） Y574 と Y575 の 2 頭のユカタン豚は、脂肪層を超音波により測定しており、冷

	却処置前と冷却処置 3 ヶ月後では、図 1-3、図 1-4 のように浅部の脂肪層の厚みが減っている。これはと殺後に採取した組織の断面図（図 1-5、図 1-6、図 1-7）の形状変化とも一致している。 Cryolipolysis は、皮下脂肪を減少させることによって、[redacted] に有害な変化を与えることなく図 1-5、図 1-6、図 1-7 のように体の輪郭を変えられることが示された。

表 1-4：Y574、Y575、Y576 の豚の 3 ヶ月間の脂質変化

Table 1. Cholesterol, HDL, LDL and Triglyceride values (both actual and % of baseline) for animal Y574.

Y574	Days	Cholest.	% ΔChol.	HDL	% ΔHDL	LDL	% ΔLDL	Triglyc.	% ΔTri.
17-Sep-07	-1	[redacted]							
19-Sep-07	1								
26-Sep-07	8								
17-Oct-07	29								
16-Nov-07	59								
17-Dec-07	90								

Table 2. Cholesterol, HDL, LDL and Triglyceride values (both actual and % of baseline) for animal Y575.

Y575	Days	Cholest.	% ΔChol.	HDL	% ΔHDL	LDL	% ΔLDL	Triglyc.	% ΔTri.
19-Sep-07	0	[redacted]							
26-Sep-07	7								
17-Oct-07	28								
16-Nov-07	58								
17-Dec-07	89								

Table 3. Cholesterol, HDL, LDL and Triglyceride values (both actual and % of baseline) for animal Y576.

Y576	Days	Cholest.	% ΔChol.	HDL	% ΔHDL	LDL	% ΔLDL	Triglyc.	% ΔTri.
19-Sep-07	0	[redacted]							
26-Sep-07	7								
17-Oct-07	28								
16-Nov-07	58								
17-Dec-07	89								

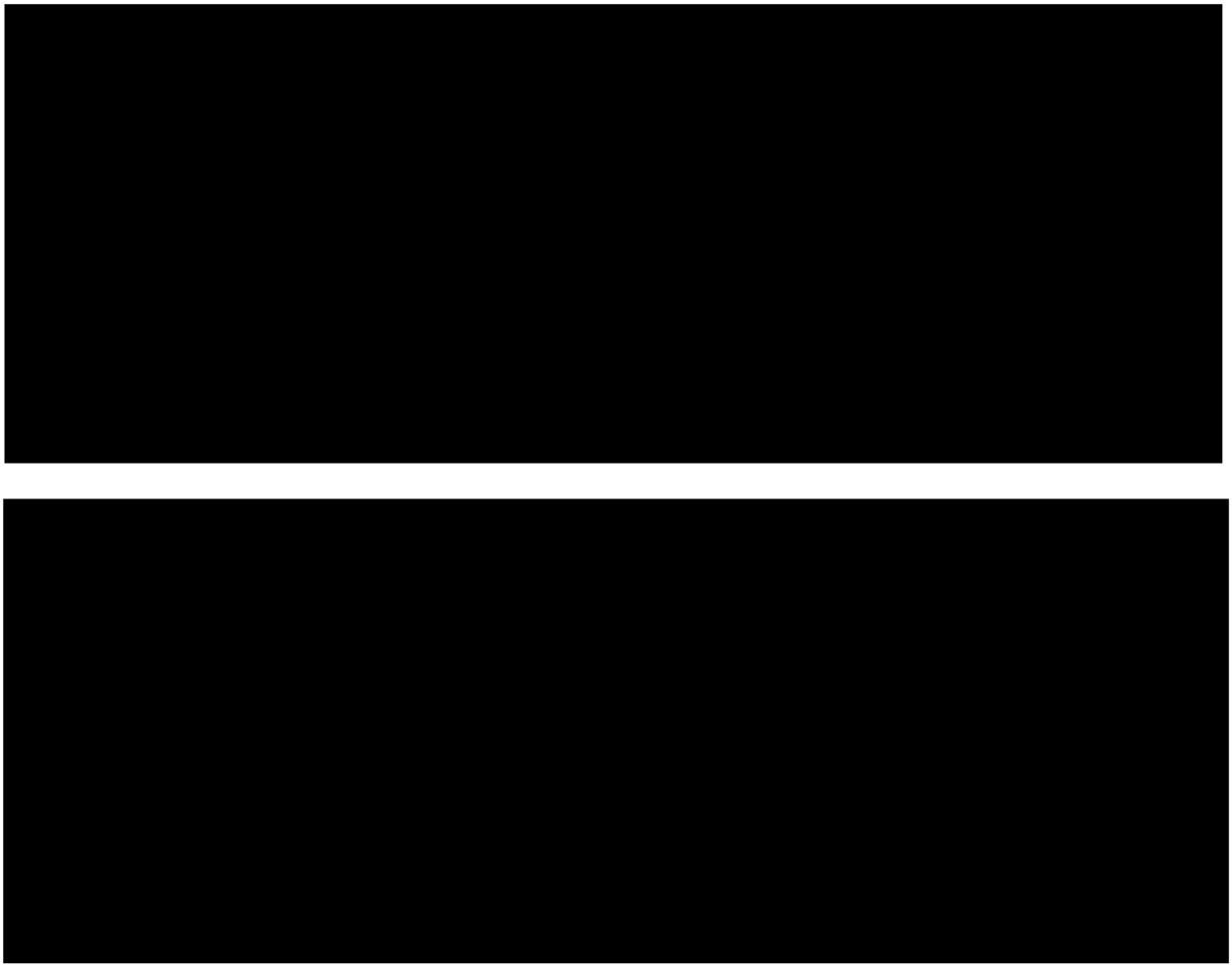


図 1-3：豚 Y574 の部位 2C（上）と 4B（下）の超音波画像
（左は施術前の撮影、右は施術後 3 ヶ月）
上の白い矢印は浅部の皮下脂肪、下の白い矢印は深部の皮下脂肪の厚みを表している

図 1-4：豚 Y575 の 3B 超音波画像（左は施術前の撮影、右は施術後 3 ヶ月）
上の白い矢印は浅部の皮下脂肪、下の白い矢印は深部の皮下脂肪の厚みを表している

図 1-5：豚 Y574 の部位 2C の断面と浅部の皮下脂肪の厚みの変化

図 1-6：豚 Y574 の部位 4B の断面と浅部の皮下脂肪の厚みの変化

図 1-7：豚 Y575 の部位 3B の断面と浅部の皮下脂肪の厚みの変化

選択的冷凍融解：脂肪除去する新規な方法[21]

執筆者	Dieter Manstein, Hans Laubach, Kanna Watanabe, William Farinelli, David Zurakowski, and R. Rox Anderson	
試験目的	皮下脂肪を、選択的に破壊する凍結手術の研究	
検体	探索的冷却暴露試験	黒ユカタン豚（雌、生後6ヶ月、約25キロ）　1頭
	組織変化確認試験	黒ユカタン豚（雌、2～3歳、約100キロ）　4頭
	脂肪レベルの試験	黒ユカタン豚（雌、2～3歳、約100キロ）　6頭
試験内容	探索的冷却暴露試験	サーモエレクトロン株式会社のNeslab RTE 100アプリケータを用いて、脇腹、臀部、腹部など11ヶ所を－7℃で5～21分間冷却。3.5ヶ月後に脂肪切片の減少率を観察。
	組織変化確認試験	Zeltiq社のプロトタイプデバイスを用いて、20、－1、－3、－5、－7℃で10分間冷却。1時間後、1、2、7、14、28日目に、写真撮影、超音波診断、染色した垂直切片の顕微鏡評価を実施。
	脂肪レベルの試験	TECA社のLHP－800CPを用いて－5～－8℃で10分間冷却後、ブルックス社の振動マッサージ器で1分間マッサージ。1、3、7、14日目、1、2、3ヶ月後に血清脂質の検査。
結果の概要	浅部と深部の2層の脂肪のうち、浅部の80%、総脂肪厚の40%が冷却によって減少した。皮膚損傷や瘢痕形成の臨床的、組織学的根拠は見られなかった。	

TR-055 の報告書 [22]

試験目的	冷却による脂肪分解の効果を90日にわたる変化で評価する。
検体	ヨークシャー豚（雌、96キロ）
試験内容	フラット型アプリケータ（5.1×5.7cm^2）を固定して使用。 30分後、3、7、14、30、90日目に脂肪の減少率と炎症の出現を評価。 90日目のと殺後、組織を切除、染色処理して観察した。
結果の概要	脂肪細胞の分解は、2週間にわたって増大し、60日と90日の時点で脂肪が減少した様子が見え、その脂肪が貧食されていったことが明らかになった。

図 1-8 の青い矢印で示す部分は冷却領域で、冷却処置から 90 日後に、厚みが[redacted]cm あったのに対し[redacted]cm に減っている。

と殺後に切片を染色して観察した写真でも、他の試験同様に脂肪細胞の炎症細胞の出現、脂肪細胞の縮小化が見られる。この反応は、3 日目に始まり、7 日目と 14 日目に増大し、60 日目と 90 日目時点で脂肪組織の厚みが減っていた。

[21] Dieter Manstein, Hans Laubach, Kanna Watanabe, William Farinelli,David Zurakowski, and R. Rox Anderson／Selective Cryolysis:A Novel Method of Non－Invasive Fat Removal/Lasers in Surgery and Medicine（2008）40；595-604

[22] 製造元社内報告書：TR-055 Yorkshire 90Day Treatment Study

図 1-8：Zeltiq 社のアプリケータで冷却処置 90 日後の組織

3 種類の豚の試験から、冷却脂肪減少の効果が明らかであることと、アポトーシスが起こっていることが説明できる。また、いずれの例においても表皮、真皮の損傷や壊死、瘢痕も見られなかったことから、安全性が高い療法であると言える。

1.2.4.8. ヒトの腹部の脂肪細胞を用いた確認試験

豚を使った試験により、機器による冷却で皮下脂肪を選択的に減少できることが証明された。また皮膚に損傷も与えないことが確認できたが、豚の脂肪の溶解点は 36～48℃、凝固点は 27～30℃であり [23]、ヒトの平均的な体温を考えると、ヒトの脂肪細胞は豚の脂肪細胞に比べ、融解点、凝固点が低い可能性があるため、同様に冷却してヒトの脂肪も減少するとは言えない。このため Zeltiq 社では、ヒトの脂肪細胞に対する冷却減少の試験を行い、豚と同様の脂肪減少プロセスをたどるか否かと、安全性の確認を行った。

豚の脂肪細胞を冷却した後の状態は、と殺後に脂肪細胞を採取して観察したが、ヒトの皮下組織は同様の観察をするために、腹部の余分な脂肪を切除する美容手術（以下「腹部整形術」とする）を行う患者に対して試験をし、切除した脂肪の観察をした。

この試験では、すでに疼痛緩和目的で FDA の認可を取得した機器を用いて冷却した。ヒトの脂肪細胞が豚と同様のプロセスを経て脂肪減少するか否かの確認は、超音波画像診断と腹部整形術によって採取した組織の観察によって評価をした。

冷却によって、どのようなプロセス、どのタイミングで脂肪が減少していくか、という流れの確認は、臨床試験での評価タイミング決定する上でも重要である。Zeltiq 社ではこの流れを「ストーリーボード」と呼んでおり、ストーリーボード作成の目的で試験は行われた。

[23] New Food Ind.9,49（1967）

TR-314 の報告書 [24]

報告日	2010年8月10日	
報告者	[redacted]	
試験目的	冷却脂肪融解のプロセスを観察し、ストーリーボードを作成する	
被験者	女性5人（患者識別番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）	
試験内容	[redacted]	腹部整形術の90日前に腹部を冷却 腹部整形術の7日前に腹部を冷却 腹部整形術の60日前に腹部を冷却 腹部整形術の30日前に腹部を冷却 腹部整形術の14日前に腹部を冷却	ゼルティックを用いて[redacted]mW/cm²で冷却、中等度の圧力で吸引、マッサージ機能は使用しない。
結果の概要	脂肪細胞の著しい炎症は14日目から起こり、時間の経過とともに減少、90日後には脂肪細胞の平均サイズが減少し、貧食プロセスが完了していることがうかがえた。 平均11%の脂肪減少が見られた。		

この試験により、豚とヒトとでは、冷却をするとほぼ同じ炎症プロセスを示すことが明らかになった。しかし、ヒトの脂肪細胞の炎症プロセスは約 60～90 日目がピークであったのに対し、豚はこれより早期に現れることが観察された。

ヒトと豚の脂肪細胞では、冷却したときの炎症プロセスはほぼ同じだが、炎症の発生時期が少し異なることが分かった。

この試験では、脂肪細胞のアポトーシスの過程が撮影されている（図 1-9）。

[redacted]mW／cm² で冷却した後 14 日目に採取したヒト腹部組織では、脂肪細胞のアポトーシスと貪食プロセスの開始が認められた。細胞膜がゆがんでいびつな形状となった脂肪細胞によりアポトーシスの状態が確認でき、死滅した脂肪細胞の消化の役割を担う組織球性ラングハンス型巨細胞（多核マクロファージ）の出現により貪食プロセスの開始が認められた。

アポトーシスを起こした脂肪組織の除去は、豚を使用した動物モデルとヒトにおいて本品で施術を行った経時記録により、少なくとも 90 日間にわたって徐々に進行していることが確認された。

[24] 製造元社内報告書 TR-314: Human Ultrasound and Histology Storyboard at CIF42 for 60 Minutes.

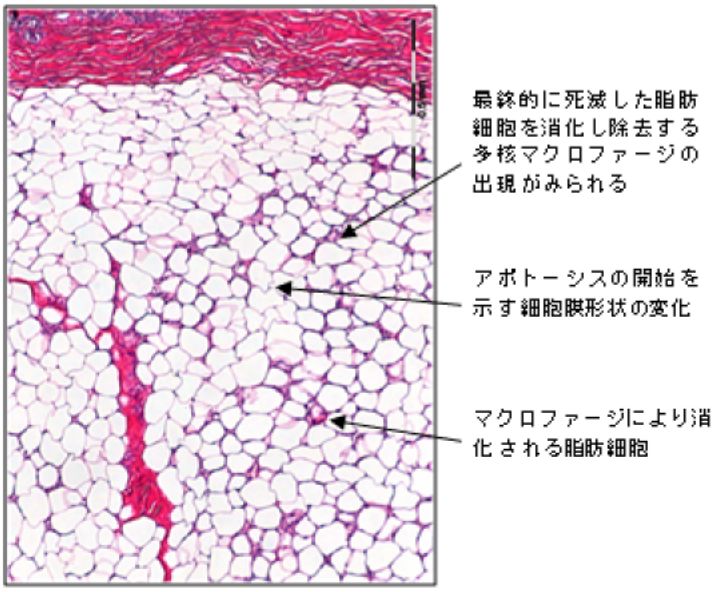


図 1- 9：60 分間施術した KAU054 の画像（40 倍）

1.2.4.9. 冷却効率（CIF）の検討

Zeltiq 社は、冷却温度とその他の機能（冷却面積や吸引力）から得られる効果を、冷却効率（CIF＝Cooling Intensity Factor）として表現することにした。この値は[redacted]から計算されている。組織に対して熱量が抽出された場合は正、組織に熱量を与えた場合は負の数字として表わされる。

これらを計算すると、Zeltiq 社のアプリケータを用いた場合、CIF41.6 は冷却板の表面が[redacted]℃ということになる。

冷却脂肪減少に適切な CIF を設定するために、Zeltiq 社では探索的試験を行った[25]。

この探索的試験は、その前に予備試験が行われており、その内容は以下のとおりであった。

表 1-5：CIF 検討の予備試験の結果

被験者数	冷却効率（CIF）	施術温度（℃）	施術時間（分）	4 ヵ月後の脂肪層の平均減少率（減少率の範囲）
6	32	[redacted]		5%（0～11%）
6	33			12%（4～17%）
4	33			28%（16～45%）

この試験によって、冷却脂肪減少は機器の設定温度が同じ場合、時間が長いほど効果が高いことが分かった。また有害事象はなかったため、被験者数を増やした探索的試験に進む判断をした。

[25] 製造元社内報告書TR-415.1: Clinical Study Report – Reduction of Love Handles with the CLN1 Dermal Cooling Device

探索的試験では、数種類の CIF での脂肪減少率、外観の変化、有害事象の有無を調べた。冷却効率と冷却時間から算出される吸熱量が予備試験で安全性が確認できている範囲になるように設定した。すなわち、[redacted]

3 パターンの CIF と冷却時間の組み合わせにより、4 グループに対して試験を実施した。吸引圧は、[redacted]mmHg に設定された機器を使用した。
結果概要は以下のとおりであった。

表 1-6：CIF 検討の探索的試験の結果

施術グループ	被験者数	冷却効率（CIF）	施術温度（℃）	冷却時間（分）	吸熱量（J/cm²）	脂肪層減少％ 平均±標準誤差	写真判定正解率％±標準誤差
1	28	33	[redacted]			22.6%±3.4%	90.5%±7.6%
2	11	37				17.8%±3.6%	100.0%±0.0%
3	11	37				17.5%±2.3%	100.0%±0.0%
4	10	42				11.1%±3.8%	83.3%±15.2%

この結果から、CIF42 での冷却は安全であること、吸熱量が高いほど脂肪細胞の減少率が高いことが明らかになった。

1.2.4.10. 設計要求事項の確定

本品の設計要求事項及び妥当性確認の各試験概要は次のとおりである。

(1) 電気的安全性及び電磁両立性

本品は医用電気機器に該当するため、IEC 60601-1:2005+CORR.1(2006)+CORR.2(2007)に基づき電気的安全性を、JIS T 0601-1-2:2012 に基づき電磁両立性を設定した。

(2) 性能

本品は冷却して脂肪を減少させる機器であることから、皮下脂肪がアポトーシスを起こすのに必要な施術温度、施術時間を設定した。
本品に接続して用いるアプリケータの種類によって、皮膚接触面の冷却板の形状、大きさが異なり、施術温度、施術時間が異なる。特に最新のアプリケータは冷却板の代わりにクラウン・クール・インサート（「1.2.4.3 使用感の向上」で説明）を内蔵しているため、施術時間が短縮されている。

冷却温度の確認はアプリケータの皮膚接触部分が設計で意図した温度になることと、生体からの温度のフィードバック機能が働くことを試験した。この試験は、[redacted]装置を用いて冷却性能を調べる内容になっている。冷却性能は、本品にアプリケータを

接続して[redacted]装置に取り付けて運転し、アプリケータ内部の皮膚接触部分の温度を測定し、設定温度との差を調べた。
冷却時間は、タイマーの設定時間と実際の運転時間の差を調べた。
いずれの試験でも差は規格値の範囲内に収まった。

本品には組織が凍結するのを防止する機能を組み込んだ。これは、組織が必要以上に冷却されて損傷を起こすのを防ぐ目的である。[redacted]秒以内に[redacted]℃以上の温度上昇を感知した場合にこれを検出する設計にした。
この検証試験は、ヒトの腹部整形術で切除した組織を用いて行われた。切除した腹部組織は、[redacted]℃に加温されたプレートに乗せ、実際に施術する時と同様の方法でアプリケータを取り付け、必ず凍結するよう[redacted]℃冷却された。検証の結果凍結開始と同時に検出機能が働くことが確認された。

吸引型アプリケータの吸引圧のコントロールは本品で行っている。これは、吸引によって組織に変化をもたらすことが目的ではなく、アプリケータ内部の冷却板に皮膚が密着する面積を増やし、効率良く冷却するためである。したがって、アプリケータの冷却板がずれることなく保持できる最低限の吸引圧に設定した。
この値を[redacted]inHg 以上上回ることなく吸引することを、コントロールユニットに接続した圧力計で測定した。
結果は、どのアプリケータを接続した場合の設定でも、設定値±[redacted]inHg に収まった。

(3) エラーメッセージ

本品は、アプリケータの接続不良、冷却液量の減少、患者への装着不良などのハードウエアに問題が生じた際にアラーム報知し、エラーメッセージが表示される設計とした。これは設計段階でプログラムの検証を行った。
ソフトウエアの問題によるエラーメッセージは、IEC60601-1-4 に従って評価した。

1.2.5. 安全性の確認

1.2.5.1. 臨床試験による安全性の確認

2 種類の臨床試験で安全性の確認を行った。腹部に対する冷却脂肪減少について試験（2007 年 8 月～2008 年 6 月に治験実施）（添付資料 8-1)、クラウン・クール・インサート付きアプリケータを用いた側腹部に対する脂肪減少の試験（2015 年 9 月～2015 年 12 月）（添付資料 8-2）で、有害事象、施術部位の臨床評価、及び安全性を確認した。
腹部の試験では、2 回の施術ののべ被験者数 118 例で、10 種類の有害事象が発生した。各有害事象の数は 1 例ずつであり、いずれも軽度～中等度であった。このうち施術中に発生した吐き気、疼痛、不安症は介入なしに解消し、血管迷走神経症状のみタイレノールを服用して症状が消失した。治療後に発生した症状はすべて介入なしに消失している。
側腹部の試験では、有害事象は報告されなかった。

これらの試験により、本品の冷却脂肪減少に対する安全性は、問題がないと判断した。

1.2.5.2. 使用感の向上

施術を受ける者にとって、冷却時間は短いほどよい。Zeltiq 社では、冷却温度を下げて時間が短縮できないか検討した。

基準としたのは、臨床試験によりすでに安全性が確認できている（1.2.4.1.臨床試験による安全性の確認、添付資料 8-2）CIF42 で[redacted]分間の冷却で、この設定で施術部位を冷却すると[redacted]J／cm² の吸熱量がある。冷却時間を短縮し、同じ[redacted]J／cm² の吸熱量を得るために何度で何分間冷却すればいいかコンピュータでシミュレーションした。

シミュレーションの結果は図 1-10 のとおりで、[redacted]℃（CIF50.2）で[redacted]分間の冷却が[redacted]J／cm² になることが予測された。

[redacted]

図 1-10：[redacted]℃で[redacted]分間と[redacted]℃で[redacted]分間の冷却治療をするための同等の吸熱を示すモデル予測

45 人の側腹部に対して行った臨床試験では、5 人に有害事象が発生したが、中等度以下で介入なしに回復している。

施術前と 16 週間後に施術部位を写真撮影し、この 2 枚の画像を評価者が見た時にどちらが施術前でどちらが施術後か正しく選べるか評価した試験では、86%（108／126、42 の画像を 3 人の評価者が評価）の割合で正しく選択できた。

超音波診断では施術をした部位の 97.6%（40／41 部位）において平均[redacted]mm（標準偏差[redacted]mm）の脂肪が減少した[26]。

[26] 製造元社内報告書：Final Report: Non-Invasive Reduction of Subcutaneous Fat Layer with an Alternative Treatment Parameter

この試験により[redacted]℃で[redacted]分の冷却の安全性、有効性が確認できた。
この結果から Zeltiq 社では、[redacted]℃以上、[redacted]分以内であれば安全に皮膚の冷却ができるものと判断し、この条件内で有効な冷却方法の検討を進めた。さらに冷却効率を上げるために、Zeltiq 社はクラウン・クール・インサート（図 1-11）を開発し、既存のアプリケータに組み込んだ。
クラウン・クール・インサートには[redacted]仕組みになっている。クラウン・クール・インサートはアプリケータの内部に組み込んで使用する。これを用いることで、アプリケータの形状や吸引力の影響による安全性、有効性は従来のままで、冷却温度と直接冷却される面積を変えることができる。

図 1-11：クラウン・クール・インサート

クラウン・クール・インサートを組み込んだ結果、皮下[redacted]mm の理想の温度を[redacted]℃とする場合、[redacted]℃でも[redacted]分で[redacted]℃に到達させることができるようになった。

図 1-12：クラウン・クール・インサートの有無による皮下温度の変化の差

Zeltiq 社はさらにアプリケータと冷却板の形状の検討を重ね、より効率良く冷却できるための変更を試みた。その結果、この[redacted]℃で冷却するアプリケータは、皮膚に密着させる部分を取り外し可

能（取り外し部分をコントゥアーと呼ぶ）にすることで、1 つのアプリケータで、適用できる部位／体形が増えた。

図 1-13：クラウン・クール・インサート内蔵アプリケータとコントゥアー

このアプリケータを用いて 19 人の側腹部に対して行った臨床試験では、有害事象の報告はなかった。
施術後 12 週目の時点で、写真評価では施術前と施術後 12 週目の写真を 78.9%割合で正しく選択できた。
被験者のアンケートでは､比較対象となるそれまでのアプリケータと同等以上の満足度であった[27]。

1.2.5.3. 安全性調査報告

本品は 50 ヶ国以上において[redacted]台を超える販売実績がある。2015 年末までに、[redacted]サイクル以上が販売され 2009 年から 2015 年までの有害事象は[redacted]件（結果に対する不満足の症例[redacted]例を含む）であった。
この使用実績数を見る限り、市場において安全性の検証は十分にできていると考える。販売先も世界各国にわたり、特定の人種に偏ることなく使用されている。その中で発生した有害事象頻度は 0.12%以下であり、本邦で使用されても安全性には問題のない製品であると考える。

報告された有害事象の大多数が一過性で介入なしに解消したが、原因不明の逆説的過形成のみは自然治癒せず、脂肪吸引などの手術が必要だった。本有害事象は当初 FDA の有害事象報告へも提出されたが、FDA による定期調査の際に報告基準（死亡につながる可能性のある重篤な傷害）に

[27] 製造元社内報告書：CoolSculpting the Flank using an Applicator with a Crown Cooling Insert Treatment Parameter

該当しないと判断されたため、2013 年 4 月 25 日から報告不要となっている。
日本国内では、逆説的過形成と思われる症例が2例報告されたが、2例とも患者は脂肪吸引などの介入は望まず、1例はラジオ波痩身治療機、もう1例は超音波痩身装置で治療を試みたが改善しなかった。手術を行わなかった理由として、日本人が脂肪吸引などの大がかりな施術を好まないということが理由として挙げられる。
本品は、食事改善や運動療法を必要とする程度ではないが部分的な脂肪を除去したいという人向けの機器であり、部分的であっても劇的な効果を期待するものでもない。効果が体感できる程度の BMI 値の人を対象に販売していく予定である。また、数回繰り返して使用することで、より効果が実感できるため、複数回の使用を推奨していく。しかし、BMI 値が高い人に用いても、特別な有害事象が発生するわけではない。1 回だけの使用でリバウンドが生じるということでもない。
青木律によれば、我が国では多くの患者が求めているのは大掛かりな脂肪減量ではなく、気軽に、かつ安全に行える「プチ減量」、「部分痩せ」と予想され、この目的を達成することができる冷却脂肪減量であることから、本品のベネフィットは高いと考えられる[28]。
本品で起こる可能性のある有害事象のうち皮下出血は、対象患者（体型、体質）の選択やアプリケータの取り付け方を注意することで防げる。この他にも、アプリケータの選び方で防げる皮膚障害もあるので、使用方法のトレーニングをすることによってリスク低減が図れると考える。トレーニングや安全性向上に関する注意喚起は重要であり、販売の際にはトレーニングを含めた啓蒙により、さらに有害事象を減らし、患者の満足度も上げられるよう、計画を立てている。

1.2.5.4. 日本人に対する有効性及び安全性

Zeltiq 社が実施した臨床試験の人口統計学的データには、Fitzpatrick スキンタイプⅠ～Ⅵの被験者数が示されており、被験者には白人、ヒスパニック、アジア人、及び黒人が含まれている。日本人を含むアジア人がスキンタイプⅢ又はⅣであることを考慮すれば、アジア人と同じスキンタイプの被験者も含まれているため、アジア人に対する有効性、安全性も確認できていると考える。
しかしながら、今回の試験では色素沈着の可能性から被験者のスキンタイプの記録は行ったものの人種に関する記録はなされなかったため、有効性及び安全性に関する人種間の群間評価が行われておらず、人種間差の有無は統計学的に証明されていない。
そこで、本装置の市販後に報告された文献等により、日本人に対する外挿性についての評価を行った。
ヒトに対する冷却脂肪減少の有効性及び安全性は、Zeltiq 社が実施した臨床試験において実証されている。本装置の市販後に実施された臨床経験に関する文献のうち、人種に関するデータがあるものは表 1-7 のようになった。

[28] 冷却脂肪融解術（cryolipolysis）による躯幹の痩身治療について／PEPARS No.67：45-53　2012

表 1-7：人種別有効性評価

番号	著者	被験者数	脂肪厚減少率	医師評価	患者評価
1[29]	Shek SY et al	中国人 21 人	14.7%	81%（やや良好～良好）	80%（満足）
		中国人 12 人	14.0% （腹部 n=10） 13.4% （側腹部 n=6）		
2[30]	Sasaki GH et al	アジア人 23 人 （20.5%） 白人 67 人 （59.8%） ヒスパニック 22 人（19.6%）	27.0% （下腹部 n=55）	IGAIS: 3 （=著効）	SGAIS: 2 （=有効）
3[31]	青木律 等	日本人 26 人	16～19%	88%（有効率）	84%（有効率）
4[32]	青木律 等	日本人 48 人		85.4% （有効率）	
5[33]	Dierickx CC et al	Fitzpatrick スキンタイプ Ⅱ200 人 （38%） Ⅲ207 人 （40%） Ⅳ78 人（15%） Ⅴ33 人（6%）	23%（n=49）	85.5%（側腹部又は腹部）	73%（満足又は非常に満足）

表 1-8：人種別安全性評価

番号	著者	被験者数	有害事象
1[34]	Shek SY et al	中国人 21 人	発赤:23.8%、あざ:9.5%（1 週間以内に消失） 感覚麻痺:28.6%（3 週間以内に消失）
2[35]	Sasaki GH et al	アジア人 23 人 （20.5%） 白人 67 人 （59.8%） ヒスパニック 22 人（19.6%）	発赤:ほぼ全員（数日で消失） あざ:多数（2 週間以内に消失） 感覚異常/知覚過敏:3 人（2～3 週間で消失）
3[36]	青木律 等	日本人 26 人	知覚鈍麻:62%、 知覚過敏:30%（2 ヶ月の来院時消失） 皮下出血:23%（1 ヶ月でほぼ消失）

[29] Shek SY, Chan NPY, Chan HH; Non-Inversive Cryolipolysis for Body Contouring in Chinese – A First Commercial Experience. Lasers Surg Med 2012; 44:125-130.

[30] Sasaki GH, Abelev N, Tevez-Ortiz A. Noninvasive Selective Cryolipolysis and Reperfusion Recovery for Localized Natural Fat Reduction and Contouring. Aesthet Surg J. 2014; 34(3):420-431.

[31] 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

[32] 青木律、新橋武、山下理絵；Coolsculpting による冷却脂肪融解術―3 施設共同調査報告―

[33] Dierickx CC, Mazer JM, Sand M, Koenig S, Arigon V. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1209-1216.

[34] Shek SY, Chan NPY, Chan HH; Non-Inversive Cryolipolysis for Body Contouring in Chinese – A First Commercial Experience. Lasers Surg Med 2012; 44:125-130.

[35] Sasaki GH, Abelev N, Tevez-Ortiz A. Noninvasive Selective Cryolipolysis and Reperfusion Recovery for Localized Natural Fat Reduction and Contouring. Aesthet Surg J. 2014; 34(3):420-431.

[36] 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

4[37]	Stevens WG et al	アジア人 21 人 （4%） 白人 354 人 （67%） ヒスパニック 79 人（15%） 黒人 26 人 （5%）	軽微～中程度の痛み又は神経痛:3 人（4 日以内に消失） 有害事象なし
5[38]	Dierickx CC et al	Fitzpatrick スキンタイプ Ⅱ200 人 （38%） Ⅲ207 人 （40%） Ⅳ78 人（15%） Ⅴ33 人（6%）	一時的なあざ（9.8%）、知覚過敏（2.5%）、知覚鈍麻（0.4%）、結節性／びまん性浸潤（2.5%）の副作用は介入なしに解消

表 1-7 及び表 1-8 より、本装置の有効性及び安全性に関して問題となる長期の有害事象はどの人種でも見られなかった。

また、日本人と他の人種との間に有効性、安全性の大きな差はなかった。

しかし、日本での使用においては、知覚鈍麻の有害事象が他の国での試験に比べて多く発生している。知覚鈍麻の評価の際、日本での試験では全例に対して冷却後に冷却部位に刺激を与え、知覚の有無を確認している。その中にはわざわざ刺激を与え知覚について問わなければ被験者が意識しなかった程度の例も含まれている。欧米においては、口頭での確認が中心であり、同じように試験をしていなかった可能性がある。

日本での試験で発生した知覚鈍磨と知覚過敏は、全症例において治療後 2 ヶ月の検診時には消失していた。消失までに要した時間については調べていない。一方、欧米の試験では、何らかの処置をせずに短時間で消失した知覚鈍麻を、有害事象に含んだか否かの確認ができていない。

また知覚は、冷却後に鈍る可能性があることが事前の説明で予告されている場合、本人からの訴えがない場合もある。このような説明の方法も、同じ内容だとは限らず、日本と欧米とで同じ条件で有害事象が評価されていたとはいえない。従って日本人だけに知覚鈍麻が多いという結論ではないと考える。2 ヵ月以内に消失していることから考えても、特に問題はないと判断した。

一方発赤は、海外のいくつかの試験では多く発生しているのに対し、日本で報告がない。これは日本で試験をした医師が、冷却をすれば発赤が生じるのは生体の自然な反応であると判断し、しばらくした後に消失する発赤を有害事象には含めなかったものと考えられる。海外においても全く発赤の報告がない試験もあることから、発赤に対する医師の判断が分かれた可能性が高い。

従って、発赤については必ずしも被験者人種差や試験条件の差によるものではないと考える。

承認後は、製造販売後調査と海外の情報収集によって有害事象についての理解を深め、予防措置や判断基準の明確化に努めたい。

[37] Stevens WG, Pietrzak LK, Spring NA; Broad Overview of a Clinical and Commercial Expense with CoolSculpting. Aesthet Surg J. 2013; 33(6):835-846.

[38] Dierickx CC, Mazer JM, Sand M, Koenig S, Arigon V. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1209-1216.

1.2.6. 類似医療機器の状況

身体を局所的に冷却する医療機器には、一般的名称「冷却パック」と「冷却療法用器具及び装置」があり、それぞれいくつかの形状・構造のものがある。その中で本品と同じ機構（ペルチェ効果）によって冷却された機器のパーツを患部（施術部位）に当てて熱を吸収するタイプの機器には、次の 2 種類がある。

1 つは、関節の手術後や捻挫の際に、疼痛緩和や出血、腫脹の抑制に用いるもので、これを A タイプ、2 つめは、痛みのある部位や、あらかじめ穿刺の痛みを感じにくくするためのもので、これを B タイプとすると、表 1-9 のような類似点及び差分がある。

本品は、冷却機能は表 1-9 の類似する医療機器とほぼ同じ構造だと考えられるが、使用目的が異なるため、技術的には同等で新効能の医療機器であると言える。

なお、A タイプの製品との詳細な比較検討は、1.3 に示す。

表 1-9：類似する 2 種類の医療機器との比較

	本品	A タイプ	B タイプ	本品と各タイプの 類似点及び／または差分
使用目的	皮下脂肪の冷却脂肪減少	関節の手術後や捻挫などによる腫脹の予防、低減、疼痛の緩和、出血量の減少	痛みのある部位の疼痛緩和、あらかじめ冷却することで穿刺の痛みを感じにくくする	本品は脂肪減少であるのに対し、A タイプ、B タイプとも、疼痛緩和または疼痛の原因の抑制であるため異なる
機器の例 販売名 承認番号 製販業者名	クールスカルプティング　コントロールユニット 株式会社ジェイメック クールスカルプティング　吸引型アプリケータ クールスカルプティング　フラットアプリケータ 株式会社ジェイメック	アイシングシステム CF3000 218AHBZ00010000 日本シグマックス株式会社 アイシングシステム CE4000 226AHBZ00027000 日本シグマックス株式会社	スーパークリオ 600 21300BZY00484000 ヒラタメディカル株式会社 ムツウ戦士 223AGBZX00105000 株式会社 CME	
使用方法	皮下脂肪の多い部位に装着できる形状のアプリケータを接続して使う	関節を包みこむ形状のパッドを接続して使う	小型で低温のヘッドで患部を撫でるようにして使う	アプリケータを接続して使う点は A タイプと類似している
	アプリケータは直接施術部に当てず、ゲルパッド経由で冷却する	不織布製のパッドカバーを被せて患部に当てるため、パッドは直接患部に当たらない	ペルチェが内蔵された金属製のヘッドを直接患部に当てる	アプリケータを直接施術部に当てない点は A タイプと類似している
	一定時間患部に当てて冷却する	一定時間患部に当てて冷却する	患部を撫でるようにして使い、当	アプリケータを一定時間患部に

			てたままにはしない	当てる点はAタイプと同じ
冷却機能	アプリケータにペルチェ素子が内蔵され、冷却板を冷却	ペルチェで冷却された循環液をパッドに流し込む	皮膚接触部の金属にペルチェ素子が内蔵されている	皮膚接触部にペルチェ素子を有する点はBタイプと類似
温度設定	設定温度は－10℃で60分冷却した時の皮膚温は7.6～17.3℃[39]	循環液の温度は0～13℃ 0℃で20分間冷却し、機器を外した直後の皮膚表面温度は約 11.6～23℃[40] （カタログの図より）	スーパークリオ600＝－10℃ ムツウ戦士＝0℃ （推定）	機器の温度設定は B タイプと類似する B タイプを使用したときの皮膚表面温度は不明だが、Aタイプの皮膚表面温度を比較すると、3～6℃程度低い
一般的名称	本体は「冷却療法用器具及び装置」 患者装着部は「冷却パック」	本体は「冷却療法用器具及び装置」 患部装着部は「冷却パック」	「冷却療法用器具及び装置」	

[39] Gordon H. Sasaki, MD, FACS; Natalie Abelev, RN; and Ana Tevez-Ortiz, RN ; Noninvasive Selective Cryolipolysis and Reperfusion Recovery for Localized Natural Fat Reduction and Contouring

[40] https://www.sigmax-med.jp/assets/uploads/2014/09/P08001CF3000_ 2013.12.pdf

1.2.7. 対面助言に基づく対応

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」とする）の[redacted]相談（機[redacted]号）を実施し、本品目の申請に際し、海外データが承認取得時のデータとして必要十分であるか相談した。海外データが受け入れられるために必要な説明であると助言を受けた内容とその対応は以下のとおりである。いずれも申請書、添付資料で、対応内容が妥当であることを[redacted]面談にて説明している。

表 1-10：機構相談での助言と対応内容

	助言内容	対応内容	申請書の項目及び資料番号
1	[redacted]		8.4 有効性評価のまとめ
2			別添資料 8-1-1、8-2-1
3			8.3.2 有効性及び安全性の評価項目 別添資料 8-1-1、8-2-1
4			8.3.2 有効性及び安全性の評価項目
5			8.3.2 有効性及び安全性の評価項目

	[redacted]	
6		1.2.5.4 日本人に対する有効性及び安全性 1.2.8 国内において臨床不要と判断した理由
7		1.2.5.4 日本人に対する有効性及び安全性 1.2.8 国内において臨床不要と判断した理由
8		1.2.2 類似製品の使用状況 1.2.5.3 安全性調査報告
9		3. 機器に関する情報

10	[redacted]	1.2.5.3 安全性調査報告 5. 添付文書（案）

1.2.8. 国内において臨床不要と判断した理由

国内で臨床試験を行なわず、外国の臨床試験成績を外挿することの可否については、次の様に検討をした。

まず、臨床試験のプロトコル及び結果の判定方法が日本の生活様式や日本人の価値観と合わないものになっていないか確認をした。日本国内で行われた試験とも比較し、試験手順、判定方法を大きく変更しなくてはならない条件があったかどうかの確認も行った。その結果、日本で受け入れられない試験方法、評価方法はなく、同様の試験が日本国内で行われていることを確認[41]した。

PMDA の[redacted]相談において、[redacted]との指摘があったため、この内容に関する確認も行った。

日本と諸外国の肥満率と、それに対する意識、痩身術の実態について調べた。

WHO の統計から、本品が販売されている国の肥満率（BMI30 以上の割合）を調べると、次のようになっており、アメリカと日本とでは、10 倍もの差がある。

表 1-11：主な本品使用国の肥満率

国名	肥満率
アメリカ	35.0%
カナダ	30.1%
オーストラリア	29.9%
ロシア	26.2%
フランス	25.7%
ブラジル	20.1%
シンガポール	6.8%
日本	3.5%

国際美容外科学会が発表した、2014 年の美容外科手術の統計[42]によれば、脂肪吸引手術数は、

[41] 青木律、新橋武、山下理絵；Coolsculpting による冷却脂肪融解術―3 施設共同調査報告―

[42] ISAPS International survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2015

アメリカ 243,306 人（アメリカの全美容外科手術の中で第 2 位）
ブラジル 217,601 人（ブラジルの全美容外科手術の中で第 1 位）
フランス　26,600 人（フランスの全美容外科手術の中で第 2 位）
日本は　　22,454 人（日本の全美容外科手術の中で第 4 位）　である。

この統計結果では、肥満率の高い国ほど脂肪吸引手術の数は多い傾向にある。

藤瀬武彦の研究[43]によれば、青年女性が「痩せ（やや痩せ及びかなり痩せ）」の体型を理想とする割合は、「言葉による評価」で、日本群 92.6%に対し欧米群は 40.0%で有意に低かった。「数値による評価」でも、日本群の理想の BMI は 18.6±1.3 であり、欧米群の 21.5±1.3 よりも有意に低い値であった。このことから、日本人の方が欧米人に対して痩せ体型を好む傾向にあるといえる。

痩せ体型を好む傾向にあっても、日本人が脂肪吸引手術を多く行っているということはない。もともと肥満率がアメリカの 10 分の 1 であり、脂肪吸引手術も 10 分の 1 以下となっている。日本では減少させたい脂肪の量が少ないことが示唆されるが、だからわずかな脂肪減少でも満足をするのか、あるいは痩せ思考が強いから多く脂肪が減少することを望むのかについては、両方の想定ができ、国民差よりも個人によるものが大きいと考える。

また、本品による脂肪減少のメカニズム、使用する部位、皮膚や皮下脂肪組織構造による効果の差はなく、日本人と海外の臨床試験の被験者に差がないこと、本品の満足度・許容度は国民性には依存しないとの考えから、海外の臨床試験結果が日本人に再現できると考え、海外での治験結果は外挿可能であり、国内での臨床試験は不要と判断した。

日本人を対象とした臨床試験と海外での治験を比較すると、有害事象の一つである知覚鈍磨は、欧米に比べて日本での発生率が高かった。日本での試験では全例に対して冷却部位に刺激を与え知覚の有無を確認している。その中には刺激を与え、知覚について問わなければ被験者が意識しなかった例も含まれているが、欧米において同じように試験をしていなかったと思われる。知覚鈍磨は、発生することが予告されている場合、本人からの訴えがない場合もあり、同じ条件で有害事象が評価されていたとは限らない。また、日本での試験で発生した知覚鈍磨と知覚過敏は、全症例において治療後 2 ヶ月の検診時には消失していた。

有害事象に日本と海外で差があったかどうかは不明であり、これについては製造販売後調査で引き続き確認することにしたい。

[43] 藤瀬武彦；日本人青年女性における体型の自己評価と理想像―アジア人及び欧米人青年女性との比較―

1.3. 類似医療機器との比較

比　較　項　目	申請品目	類似する医療機器	差分に関する情報
一 般 的 名 称	冷却療法用器具及び装置	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	アイシングシステム CE4000	－
製造販売業者名	株式会社ジェイメック	日本シグマックス株式会社	
承認（認証）番号	－	226AHBZX00027000	－
承 認 （ 認 証 ） 年　　月　　日	－	平成 26 年 10 月 10 日	－
使 用 目 的 又 は 効 果	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。	本装置は、冷却によってリウマチ、関節炎、神経痛の痛みの緩和、外傷による出血、腫脹、疼痛の抑制に用いる。	患部を冷却する点は同じだが、冷却対象と目的は異なる。 接続する医療機器の形状を変えることで、禁忌とされる部位を除き、全身どの部位にも適用できる点は同じである。
形 状 、 構 造 及 び 原 理	構成 (1) コントロールユニット（システムを制御する） (2) 電源コード（コントロールユニットに電源を供給する）	構成 (1) 本体	冷却を制御する本体と、組み合わせ医療機器である施術部位に当てるパーツ（冷却パック）から成る点は同等である。
	医療機器製造販売届出品 (3) アプリケータ ①吸引型アプリケータ（皮膚を吸引しながら冷却する） ②フラットアプリケータ（皮膚を吸引する機能はない）	医療機器製造販売届出品 (2) 冷却パッド ①アイシングシステム専用パッド ②CE4000 用ユニバーサルパッドセット	
	電気的定格 定格電源電圧：AC100V 定額電源周波数：50／60Hz 消費電力：1,200VA 電撃に対する保護の形式：クラス I 機器 電撃に対する保護の程度：BF 形装着部	電気的定格 定格電源電圧：AC100V 定額電源周波数：50／60Hz 消費電力：最大 200W 電撃に対する保護の形式：クラス I 機器 電撃に対する保護の程度：BF 形装着部	消費電力は大きいが、それ以外は同等である。
	原理 本品は、脂肪減少を望む部位の皮下脂肪を経皮的に冷却することで、脂肪細胞を減少させる装置であり、施術部位に取り付けるアプリケータ（製造販売届出品）を接続して用いる。施術部位の形状によって取り付けるアプリケータを選択するが、どの形状の部位に対しても原理は同じである。 本品は、アプリケータに内蔵された温度センサーからの情報を受けて、アプリケータ内のペルチェ素子に供給する電流を制御し、冷却温度をコントロールするとともに、組織凍結などの危険性を感知する。 本品の冷却効果は冷却効率（CIF＝Cooling Intensity Factor）として設定している。この値は、皮下組織温度と脂肪細胞の結晶化温度の差、冷却板の面積、組織の熱の拡散率、施術時間から計算されており、組織から熱量を吸収する場合は正、組織に熱量を与えた場合は負の数字として表わされる。 本品は、供給する電流を変えることによって、各施術部位の脂肪減少に適した CIF 値を提供することができ、禁忌とされる部位を除いて、どの部位にも適用が可能である。	原理 本装置は、冷媒が循環し、患部の熱を吸熱し放熱します。冷媒温度は設定温度に従うようセンサーが感知し制御装置がペルチェ効果により作動します。必要に応じてエアーフィットユニットを使用することによって冷却パッド装着部のフィット性を向上させます。	ペルチェ効果を利用する点は同じだが、本品は装着部位にペルチェ素子があるのに対し、類似医療機器はペルチェ素子で循環液を冷却する点が異なる。 本体で温度を制御し、装着部位には制御機能がないことは同じである。 本品には吸引型アプリケータがあり、吸引によってアプリケータを施術部位へ効率的に接触させるのに対し、類似医療機器はパッド部に空気の入る袋（エアーフィットユニット）を取り付け、空気圧によって患部にパッドを密着させる構造である。本品の施術部位と類似医療機器の治療部位の形状が異なるため、それぞれ効率の良い方法で冷却部を密着させているが、考え方は同じである。
主 た る 原 材 料	一般工業部品及び一般電気部品	一般工業部品及び一般電気部品	同一である。
使　用　方　法	使用準備 1. 施術部位に合わせてアプリケータを選択する。	(1) 使用前の準備 ①CE4000用ホース、電源コードを本体に	基本的に差はない。

	（Cool Advantage の場合は、コントゥアーを選択し取り付ける。） 2. アプリケータに破損がないか確認する。 3. 使用するアプリケータに応じて、アプリケータに必要なライナー等に破損がないか確認して取り付け、Cool カードを挿入する。 操作手順 1. 本品の電源を入れる。 2. アプリケータのコネクターを本品のコネクターに差し込み、ロックする。Cool Mini と Cool Advantage はアプリケータアダプターを介して接続する。(アプリケータアダプターには全てのアプリケータが接続できる。) 3. アプリケータが正しく装着されたこと、Cool カードが正しく挿入されていることをタッチスクリーンのチェックで確認する。 4. 使用するアプリケータごとに適切なゲル／ゲルパッド／パッド、フォームボーダーを施術部位に装着する。 5. 施術部位の中央に、アプリケータの中央が来るようにアプリケータを装着する。 フラットアプリケータ、Cool Mini アプリケータの場合は、ストラップでアプリケータを施術部位に固定する。 6. 吸引型アプリケータを使用する場合は、アプリケータのタッチパッドのバキュームボタンを押す。 7. タッチスクリーンの施術開始ボタンを押して、施術を開始する。 [注] 施術中の緊急停止は、アプリケータのタッチパッドの施術ボタンを押す。 終了後 1. 施術終了のメッセージを確認してから、吸引型アプリケータの場合は、アプリケータのタッチパッドのバキュームボタンを押す。 フラットアプリケータ、Cool Mini アプリケータの場合は、ストラップを外す。 2. アプリケータを施術部位から取り外す。 3. ゲル／ゲルパッド／パッド、フォームボーダー等を施術部位から外し、皮膚に残ったゲルをふき取る。 4. ライナーをアプリケータから取り外し、次回に備えて清潔にする。 5. 本品の電源を切る。	接続してください。 ② 患部や治療目的に合わせた冷却パッドを選択してください。 ③ アイシングシステム専用パッドを選択した場合は、必要に応じてパッドカバーをアイシングシステム専用パッドにかぶせます。 ④ 冷却パッドのコネクタ部を本体のCE4000用ホースのコネクタ接続部に、カチッと音がするまで押し込みます。 ⑤ 専用循環液を注入してください。 ⑥ 冷却パッドを患部に装着してください。 ⑦ エアーフィットユニットを使用する場合は、エアーパッドを接続してください。 (2) 機器の始動 ① 電源プラグをコンセントに差し込み、START/STOP ボタンを押してください。 ② 温度およびタイマーを設定し治療を開始します。 ③ エアーフィットユニットを使用する場合はエアーレベルを設定してください (3) 機器の終了 ① 本体電源を切ります。 ② 冷却パッドを患部から外してください。 ③ 冷却パッドから水と空気が抜け終わったことを確認後、リリースボタンを押し、CE4000用ホースを取り外してください。 ④ 冷却パッドの結露等の水気をふき取って再度の使用に備えます。	
資料の出典	—	添付文書 （2015 年 1 月 21 日）	

全体的な考察

本品の冷却療法を達成するための仕組み（冷却の原理）は、上記のとおり既存品とほぼ変わらない。いずれもペルチェ素子を用い、経皮的に冷却する構造である。しかし、その冷却目的は既存品のような疼痛緩和等ではなく、脂肪を減少させることであり異なる。

本品には部位の適用制限がなく、同時に使う医療機器（冷却パック）の種類を交換することでどの部位にでも使える構造であり、この点は既存品と同じである。従って本品は、形状、構造は既存品と同じだが、使用目的が異なる機器と考える。

1.4. 外国における使用状況

本品は、本邦では「冷却療法用器具及び装置」として平成 23 年 10 月 18 日に認証を取得している。この時の使用目的は「痛みの緩解」であるが、適用外使用による冷却脂肪減少を目的として使用されている。

本邦での認証の状況は表 1-12 のとおりである。

表 1-12：日本での認証状況

	日　付	内　容
製造販売認証	平成 23 年 10 月 18 日	冷却療法用器具及び装置 （A 型、B 型、C 型アプリケータ）
軽　微　変　更	平成 24 年 8 月 28 日	D 型アプリケータの追加
一　部　変　更	平成 25 年 4 月 10 日	E 型アプリケータの追加
一　部　変　更	平成 26 年 6 月 24 日	F 型アプリケータの追加、ストラップの追加
軽　微　変　更	平成 27 年 7 月 16 日	設計、主たる組立ての製造所登録番号変更
一　部　変　更	平成 29 年 8 月 19 日	設計、主たる組立ての製造所移転

A 型～F 型アプリケータの種類は次のとおりである。

A 型：Cool Max と同等

B 型：本申請に含まれないタイプ

C 型：Cool Core と同等

D 型：Cool Curve+と同等

E 型：Cool Fit と同等

F 型：Cool Smooth Pro の前身のフラットタイプ

本邦以外の販売台数の多い国の認可状況は表 1-13 のとおりである。

表 1-13：主な国での認可状況

主な国名	認可日	使用目的	製品名
アメリカ	表 1-14 のとおり	Fat reduction Cooling device	CoolSculpting System
カナダ	2008 年 11 月 21 日	Fat reduction	CoolSculpting System
オーストラリア	2009 年 2 月 19 日	Fat reduction	CoolSculpting System
フランス	2009 年 2 月 19 日	Fat reduction	CoolSculpting System

これら以外に Zeltiq システムが販売されている国においても、使用目的は「Fat reduction」であり、本邦で認証を取得した内容とは異なる。

米国での認可内容は表 1-14 のようになっている
当初は Juniper Medical, Inc.という社名で開発し、認可を取得していたが、途中で組織変更があり、Zeltiq Aesthetics, Inc.と名称を変えた。

表 1-14： FDA 認可状況

No.	510(k)	日付	販売名	認可取得会社	使用目的
①	K060407	2006/5/31	Juniper Cooling Device	Juniper Medical, Inc.	痛みの緩解等の冷却療法
①	K063715	2007/2/5	Juniper Cooling Device Xtra	Juniper Medical, Inc.	痛みの緩解等の冷却療法
①	K072152	2007/9/7	Juniper CLN1 Dermal Cooling Device	Juniper Medical, Inc.	痛みの緩解等の冷却療法
①	K080118	2008/5/2	Zeltiq Cooling Device	Zeltiq Aesthetics, Inc.	痛みの緩解等の冷却療法
①	K090094	2009/5/20	Zeltiq System	Zeltiq Aesthetics, Inc.	痛みの緩解等の冷却療法
②	K080521	2010/9/15	Zeltiq Dermal Cooling Device	Zeltiq Aesthetics, Inc.	側腹部を対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法
③	K120023	2012/5/2	Zeltiq CoolSculpting	Zeltiq Aesthetics, Inc.	側腹部及び腹部、ラブハンドルを対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法
④	K133212	2014/4/9	CoolSculpting System	Zeltiq Aesthetics, Inc.	大腿部、側腹部及び腹部、ラブハンドルを対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法
⑤	K142491	2015/1/26	CoolSculpting System	Zeltiq Aesthetics, Inc.	大腿部、側腹部及び腹部、ラブハンドルを対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法
⑥	K151179	2015/9/24	CoolSculpting System	Zeltiq Aesthetics, Inc.	顎下、大腿部、側腹部及び腹部、ラブハンドルを対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法
⑦	K160259	2016/3/14	CoolSculpting System	Zeltiq Aesthetics, Inc.	ブラファット、背中の脂肪、バナナロール、顎下、大腿部、腹部、側腹部、ラブハンドルを対象とした冷却脂肪融解、並びに痛みの緩解等の冷却療法

2015 年 12 月までの外国における本品の販売台数は表 1-15 のとおりである。

表 1-15：クールスカルプティング販売台数

国名	販売台数
アイルランド	
アメリカ合衆国	
アラブ首長国連邦	
アルゼンチン	
イギリス	
イスラエル	
イタリア	
インド	
インドネシア	
ウルグアイ	
エクアドル	
オーストラリア	
オーストリア	
オランダ	
カタール	
カナダ	
韓国	
キプロス	
ギリシア	
グァテマラ	
クウェート	
コロンビア	
サウジアラビア	
シンガポール	
スイス	
スウェーデン	
スペイン	
タイ	
台湾	
中国	
チリ	
デンマーク	
ドイツ	
トルコ	
日本	
ノルウェー	
バーレーン	
パナマ	
フィリピン	
ブラジル	
フランス	
ベトナム	
ペルー	
ベルギー	
ポーランド	
ボリビア	
ポルトガル	
香港	
マレーシア	
南アフリカ	
メキシコ	
ルクセンブルグ	
レバノン	
ロシア	
合計	

2015 年末時点で、全世界で[redacted]治療サイクル（1 サイクル＝1 回の治療）以上が実施され、[redacted]件の臨床上の苦情が報告された。これは、全施術サイクルに対し、0.115%に相当する。[redacted]件

が確認中、[redacted]件が既知の副作用であった。報告された全有害事象を表 1-16 に示す。

表 1-16：市販後調査における有害事象の発生状況

有害事象	発生件数	発生率*	転帰
組織の凍結	[redacted]	0.003%	介入なしに治癒
既知の副作用（ESE**）		0.012%	介入なしに治癒
胃腸の異常　（GI）		0.001%	介入なしに治癒
泌尿器、生殖器の異常　（GU）		0.001%	介入なしに治癒
ヘルニア		0.001%	介入なしに治癒
遅発性の疼痛　（LOP）		0.018%	介入なしに治癒
脂肪組織炎		0.002%	介入なしに治癒
逆説的過形成　（PH）		0.014%	治癒せず
審美的結果に対する患者の不満　（PD）***		0.014%	
重度の色素沈着		0.003%	介入なしに治癒
感覚異常		0.002%	介入なしに治癒
皮膚反応		0.003%	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		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
その他****		0.003%	介入なしに治癒
未確認のもの		0.024%	
合計		0.115%	

*販売サイクル数に対する発生率

**Expected Side Effects：ピリピリ感、刺痛、うずき、痙攣、拘縮、過敏症、掻痒感、しびれ、赤発、腫脹

***結果に不満足は、有害事象ではないため、転帰は未記入とした。

****その他には、発熱、震え、アレルギー反応、浮腫、低色素沈着、DVT（深部静脈血栓症）などの事象が含まれる。

報告された有害事象の大多数が一過性で介入なしに解消したが、原因不明の逆説性過形成のみは自然治癒せず、脂肪吸引などの手術が必要だった。本有害事象は当初 FDA の有害事象報告へ提出されたが、FDA による定期調査の際に報告基準（死亡につながる可能性のある重篤な傷害）に該当しないと判断されたため、2013 年 4 月 25 日から報告不要となっている。

FDA のデータベースによれば、2009 年から 2015 年 12 月までの FDA に報告された有害事象は表 1-17 のとおりである。
前途のように逆説性過形成は、2013 年 4 月 25 日から報告不要となっている。

表 1-17：有害事象のリスト

	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	合計
組織の凍結	0	4	4	8	13	15	42	86
既知の副作用（ESE）	5	19	29	41	59	63	109	325

胃腸の異常　(GI)	0	3	3	5	8	5	4	28
泌尿器、生殖器の異常　(GU)	0	2	2	10	7	12	5	38
ヘルニア	0	1	4	5	4	2	3	19
遅発性の疼痛　(LOP)	1	24	76	91	118	124	91	525
脂肪組織炎	0	0	1	8	11	15	17	52
逆説的過形成　(PH)	0	0	2	38	95	131	178	444
審美的結果に対する患者の不満 (PD)	0	0	6	59	87	142	98	392
重度の色素沈着	0	0	3	12	19	24	29	87
感覚異常	0	0	2	7	14	15	15	53
皮膚反応	0	2	8	19	19	27	9	84
皮下硬結	0	0	20	26	30	33	33	142
施術部位の分界	0	1	15	9	22	25	58	130
血管迷走神経反射	3	5	11	13	24	12	28	96
その他	0	1	6	13	11	17	17	65
合計	9	62	192	364	541	662	736	2566

また本品の不具合情報（クレーム及びコンプレイント）は以下のとおり。

表 1-18：不具合情報（クレーム及びコンプレイント）のリスト

	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	合計
使用法	638	961	1949	4070	2572	10190
臨床	408	692	903	1144	2162	5309
製品	634	826	844	1665	3204	7173
ｼｽﾃﾑｱﾗｰﾄ	—	—	—	—	9004	9004
合計	1680	2479	3696	6879	16942	31676

尚、諸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、回収が必要となるような重篤な不具合は発生していない。