

平成30年5月11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 29 電気手術器
[一般的名称] マイクロ波メス
[販売名] miraDryシステム
[申請者] 株式会社ジェイメック
[申請日] 平成29年6月6日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成30年5月11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として指定し、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。

なお、使用成績の調査期間は4年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

原発性局所多汗症の治療に関連する十分な知識を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技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 30 年 4 月 18 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 29 電気手術器
[一般的名称] : マイクロ波メス
[販 売 名] : m i r a D r y システム
[申 請 者] : 株式会社ジェイメック
[申請年月日] : 平成 29 年 6 月 6 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 30 年 4 月 18 日

[類 別] : 機械器具 29 電気手術器
[一般的名称] : マイクロ波メス
[販 売 名] : m i r a D r y システム
[申 請 者] : 株式会社ジェイメック
[申請年月日] : 平成 29 年 6 月 6 日

審査結果

「m i r a D r y システム」(以下「本品」という。)は、周波数 5.8GHz のマイクロ波によって皮膚の真皮深層を加熱することで、エクリン汗腺を焼灼及び凝固し、重度の原発性腋窩多汗症を治療する装置である。本品のハンドピースには、熱による損傷を防止するための皮膚表面冷却機能が備わっている。また、付属品として、施術の際にハンドピース先端に取り付けて使用するバイオチップ等が含まれる。

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、電磁両立性、非電離放射線に関する安全性、性能を裏付ける試験成績が提出され、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 (CP-0003 試験、CP-0004 試験及び CP-0012 試験) が提出された。CP-0004 試験は、本品の前世代品 G3 を使用し、重度の原発性腋窩多汗症患者を対象として実施された臨床試験であるが、本品と前世代品 G3 のマイクロ波に関連する仕様は同等であるため、前世代品 G3 の成績を本品に外挿することに問題はないと判断した。そのため、総合機構は、CP-0004 試験を主たる根拠資料として、本品の重度の原発性腋窩多汗症に対する有効性及び安全性の評価を行った。また、本品の前々世代品 G2 を使用し、重度の原発性腋窩多汗症患者を対象としてシヤム群を対照として実施された CP-0003 試験は、本品の有効性に対するプラセボ効果の影響を評価する目的で提出された。CP-0012 試験は、本品を使用して腋臭症患者を対象に治療を行った臨床試験であるが、体臭に関する民族差の影響や有効性評価の適切性、試験結果の妥当性が説明困難であったため、安全性のみを評価する目的で提出された。CP-0004 試験は、前向き、多施設共同、非無作為化、単群試験のデザインで実施された。有効性として、患者の自覚症状により重症度を判定する Hyperhidrosis Disease Severity Scale (以下「HDSS」という。) 及び発汗重量が評価され、治療後 12 ヶ月まで本品による治療効果が維持されることが示された。安全性に関しては、有害事象が評価された。臨床試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。非重篤な事象のうち、重度の有害事象として橈骨神経の損傷が 1 件

発現したが、当該被験者の症状は治療後 6 ヶ月までに継続的に改善を示していた。その他の有害事象のうち、治療後 12 ヶ月まで継続していた事象としては治療部位のそう痒感 1 件であったが、軽度な事象であった。

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、本品の有効性については、客観的かつ定量的な評価項目である発汗重量の減少率によって、重度の原発性腋窩多汗症に対する治療効果が示されており、問題はないと判断した。安全性に関しては、重度の有害事象として橈骨神経の損傷が 1 件発現したが、当該事象が発現した被験者が痩せ型の体型であり真皮深層と神経までの距離が短かったと推測されることから、潜在的に神経損傷のリスクが高かったことが主たる原因であると判断した。そのため、適切な患者選択及び適切な使用方法がなされる前提においては、本品に想定される有害事象は本品の有効性に対して許容可能と判断した。一方で、腋窩の解剖学的知識や疾患及び本品に関する十分な知識がない医師が安易に本品を使用した場合、熱傷や神経損傷を含めた合併症が発現するリスクが高くなる。そのため、製造販売業者の責任の下に開催する講習等を受講した医師に対してのみ本品を販売することを義務付けるための承認条件を付することが適切と判断した。さらに、マイクロ波によって真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固するという治療方法は新規性が高く、海外を含めてその有効性及び安全性を裏付ける試験成績は限定的であることから、本品の製造販売後の使用実態において、神経損傷を含めた重度の有害事象が発現しないことを確認するため、使用成績調査が必要であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器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、重度の原発性腋窩多汗症を治療するために使用する機器である。

承認条件

原発性局所多汗症の治療に関連する十分な知識を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技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 30 年 4 月 18 日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 29 電気手術器
[一般的名称] : マイクロ波メス
[販 売 名] : m i r a D r y システム
[申 請 者] : 株式会社ジェイメック
[申請年月日] : 平成 29 年 6 月 6 日
[申請時の使用目的] : 本品は、マイクロ波を用いて組織（汗腺）を焼灼することにより、重度の原発性腋窩多汗症を治療するために使用する機器である。また、その治療の際に減毛効果がある。
[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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
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・・・・・・・・ 14
ニ. リスクマネジメントに関する資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
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・・・・・・・・ 37
4. 総合評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASTM	American Society for Testing and Materials	米国試験材料協会
BMI	Body Mass Index	体格指数
EEPROM	Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory	電氣的に内容の消去・書き換えが可能な読み出し専用メモリ

EN	European Norm	欧州規格
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale	多汗症疾患重症度評価尺度
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
IPL	Intense Pulsed Light	極度にパルス化した光
ISM Band	Industry-Science-Medical Band	産業科学医療用周波数帯
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITU	International Telecommunication Union	国際電気通信連合
MPE	Maximum Permissible Exposure	最大許容ばく露量
QOL	Quality of Life	生活の質
RFID	Radio Frequency Identifier	無線周波数識別子
UAE	United Arab Emirates	アラブ首長国連邦

1. 審議品目の概要

「m i r a D r y システム」(以下「本品」という。)は、周波数 5.8GHz のマイクロ波によって皮膚の真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固することで、重度の原発性腋窩多汗症を治療する装置である。本品の構成部品は、以下のとおりである。

- ・ 本体
- ・ 電源コード
- ・ ハンドピース
- ・ 付属品 (バイオチップ※、テンプレート※、アイスパック) ※単回使用
- ・ オプション (フットスイッチ)

本品の装置本体のマイクロ波出力は 55W 固定 (変更不可) であり、医師はエネルギーレベル (1~5 の 5 段階) を選択することで、マイクロ波の照射時間 (2.40、2.55、2.70、2.85、3.00sec の 5 段階) を変更することが可能である。

ハンドピースには、皮膚吸引機能 (対象組織をエネルギー照射口に引き寄せるための機能、吸引圧は ■■■~■■■mmHg (■■■~■■■kPa) 以内) 及び皮膚表面冷却機能 (熱による損傷を防止するための機能) が備わっている。吸引された皮膚は、ハンドピースのマイクロ波照射面に搭載された冷却板 (冷却温度は ■±■°C 以内) にバイオチップを介して接触することで、マイクロ波照射前に冷却される。その後、皮膚の接触が維持された状態で、マイクロ波が照射され、照射後 20 秒間皮膚を冷却した後、吸引が終了する。また、マイクロ波照射面には、7 個の熱電対が搭載されており、吸引による皮膚の接触や皮膚の温度変化を感知する。各付属品の用途は以下のとおりである。

- ・ バイオチップ : 施術の際にハンドピースに装着し、皮膚を吸着するために使用する滅菌済みの製品
- ・ テンプレート : 術前の麻酔注射の位置及び本品による治療箇所のマーキングに使用

- ・アイスパック：治療終了後に施術部の冷却に使用

本品の外観写真は、図1～5のとおりである。



・寸法、質量

高さ	幅	奥行き	質量
1188.7mm	254mm	508mm	51kg

・電源定格

定格電圧	周波数	消費電力
100VAC	50/60Hz	1,056VA

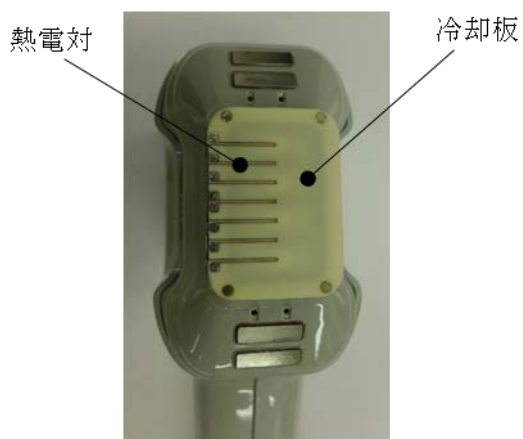
・マイクロ波の仕様

周波数	出力	照射時間 (5段階で変更可)
5.8GHz	55W	2.40、2.55、2.70、2.85 又は 3.00sec

図1 装置本体の外観と主な仕様



(a) バイオチップ装着時



(b) マイクロ波照射面 (バイオチップ未装着)

図2 ハンドピースの外観



図3 バイオチップの外観（ハンドピースに装着し、皮膚を吸着するために使用）

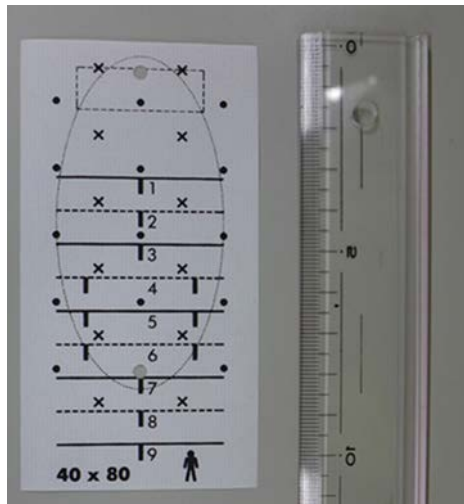


図4 テンプレートの外観
（麻酔注射の位置及び本品による治療箇所のマーキングに使用）



図5 アイスパックの外観（治療終了後に施術部の冷却に使用）

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】

多汗症は、肉体的な苦痛を伴う疾患ではないものの、患者のQOLを著しく損なう疾患であり、発症する部位としては、手掌、足底、腋窩、頭部及び顔面がある。本邦においては、A型ボツリヌス毒素局注療法が重度の原発性腋窩多汗症に対して保険適用されており、日本皮膚科学会の原発性局所多汗症診療ガイドライン（2015年改訂版）においても、行うよう勧められている¹。一方で、A型ボツリヌス毒素による効果の持続期間は4～9ヶ月と報告されており、継続的に効果を得るためには、年間1又は2回の治療を毎年繰り返す必要がある。

海外製造元（Miramar Labs, Inc.）は、表皮を含めたエクリン汗腺よりも浅い部分の皮膚組織及び皮下脂肪下部の両方を保護しつつ、原発性腋窩多汗症に対する長期的な治療効果が得られる方法として、マイクロ波によって真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固する技術を開発した。本品及び前世代品の開発段階において、マイクロ波の周波数を決定するにあたり、海外製造元で実施したコンピュータシミュレーションの結果を図6に示す。

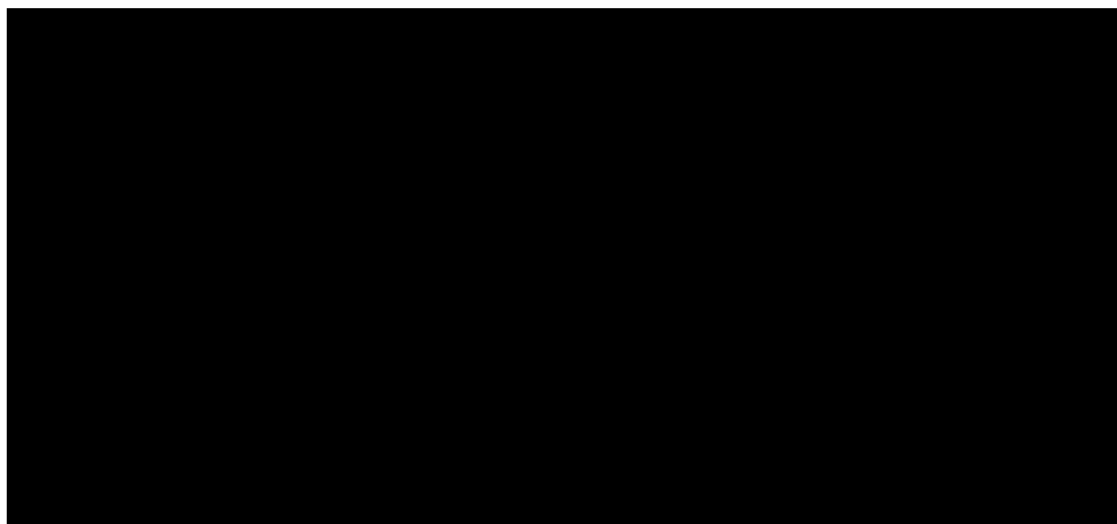


図6

解析の結果、5.8GHzの周波数は、表皮側の組織に対する吸収率が他の周波数よりも低く、3つの周波数の中で熱傷を引き起こすリスクが最も低いことが示された。また、5.8GHzの周波数は、ITUにより、無線通信以外の産業、科学又は医療に利用するために割り当てられた周波数帯（ISM Band）であることも、医療機器に採用する上で都合がよかった。

（参考）本邦における既承認医療機器で採用しているマイクロ波周波数（例）

- ・「アクロサージ」（承認番号：22800BZX00211000）：2.45GHz
- ・「マイクロタイザー MT-5D」（承認番号：225AABZX00081000）：2.45GHz

さらに、前臨床として実施したブタモデルでの動物試験の結果においても、肉眼的病理組織の観察によって、表皮を含めた皮膚浅層を保護しながら、ターゲットとなる領域を焼灼可能であることが示された。このことから、海外製造元は、周波数として5.8GHzを採用することとし、その技術を採用した原発性腋窩多汗症の治療機器として本品が開発された。

【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1のとおりである。

表1 海外における使用状況（2017年12月時点）

国名	許可年月日 (許可番号)	使用目的	本体 販売台数	バイオチップ 販売数 ^{注1}
米国	2013年10月25日 (K131162)	原発性腋窩多汗症の治療	■	■
	2015年6月19日 (K150419)	腋窩の減毛に対する適応を追加		
	2016年10月31日 (K160141)	原発性腋窩多汗症治療時の腋臭軽減効果を追加		
台湾	2014年3月19日	原発性腋窩多汗症の治療 腋窩の減毛		
UAE	2015年9月28日	原発性腋窩多汗症の治療		
中国	2015年5月20日	腋窩多汗症の治療		
オランダ	2013年12月20日	原発性腋窩多汗症の治療		
韓国	2012年7月11日	多汗症の治療		
カナダ	2012年10月20日	原発性腋窩多汗症の治療		
その他		原発性腋窩多汗症の治療 腋窩の減毛		
合計				

※注1 重度の原発性腋窩多汗症の治療以外の用途に使用された数も含まれる

海外での報告された有害事象の発現件数は、表2のとおりである（前世代品及び原発性腋窩多汗症以外の適応に関する情報も含む）。なお、諸外国での本品の使用において、これまでに規制当局に報告されている不具合の発現はない（2017年12月時点）。

表2 海外における有害事象や苦情の発現件数（2017年12月時点）

有害事象	発現件数[件]
（介入が必要な）膿瘍	41
腕又は指の脱力	36
感染	29
肘より遠位の違和感	13
（介入が必要な）潰瘍	12
（介入が必要な）慢性膿胞	9
Ⅱ度熱傷	9 ^{注1}
Ⅰ度熱傷	7 ^{注2}
（介入が必要な）壊死	4
Ⅲ度熱傷	2 ^{注3}
適応外使用（掌の治療）による水疱と神経損傷の疑い	1
血栓性静脈炎	1
合計	164

※注1 9件中6件は不適切な潤滑剤（水溶性以外）の使用による発赤

※注2 7件中6件は不適切な潤滑剤の使用による発赤

※注3 不適切な潤滑剤の使用又は不適切な使用方法による事象

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>

本品の電氣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氣機器の電氣的安全性について定めた規格（IEC 60601-1:2005+A1:2012）及び電磁両立性について定めた規格（EN 60601-1-2:2015）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、本品の電氣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、電氣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、健常皮膚に接触する原材料についても一般的に医療機器に使用されている安全性が既知のものであるため、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。

【非電離放射線に関する安全性】

<提出された資料の概略>

本品の非電離放射線（マイクロ波）に関する安全性を裏付ける資料として、性能及び安全性に関する規格に設定したマイクロ波治療器の安全性について定めた規格（IEC 60601-2-6:2012）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、規格に適合しており、本品のマイクロ波に対する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、患者のみならず、使用者及び第三者に対するマイクロ波の安全性について、申請者に追加評価の実施を指示した。その結果、申請者より以下のとおり報告された。

- ・ IEC 60601-2-6 に基づく試験の結果、本品から漏洩するマイクロ波の出力密度は、 \blacksquare mW/cm²
- ・ 本邦と米国の規制において、電磁界が人体に不要な生体作用を及ぼさない安全基準が設けられている^{2, 3}
- ・ 安全基準として、周波数 5.8GHz に対する最大許容ばく露量（MPE）が 5mW/cm² と定

められており、本品の試験結果はこれを下回っている

申請者が説明した MPE (5mW/cm²) は職業ばく露の可能性のある作業員を対象とした制限値である。一方で、一般市民を対象とした場合の制限値はさらに 5 倍の安全率を考慮し 1mW/cm² と定められている^{2, 3}。本品の試験結果 (■mW/cm²) は一般市民を対象とした安全基準も下回っており、本品の使用者及び第三者に対するマイクロ波の安全性は担保されるところと考える。

以上を踏まえ、非電離放射線(マイクロ波)に関する安全性を裏付け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。

【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+A1:2012)及び「非電離放射線に関する安全性」の項に記載した規格(IEC 60601-2-6:2012)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。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、以下の表 3 に示す試験成績が提出された。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3 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
マイクロ波周波数	意図した周波数帯 (■■■■~■■■■GHz) 以外の信号が検出されないことを確認する試験
マイクロ波出力精度	マイクロ波出力の精度が±■■%以内に制御されていることを裏付ける試験
試験項目 (続き)	評価内容 (続き)
冷却水 ^{注1} の温度	冷却水の温度が■■±■■°C以内に制御されていることを裏付ける試験
冷却水 ^{注1} の流量	冷却水の流量が■■±■■ml/min 以内に制御されていることを裏付ける試験
冷却水 ^{注1} の漏れ	本体内部に冷却水の漏れがないことを確認する試験
吸引圧	吸引圧が■■■~■■■mmHg (■■■~■■■kPa) 以内に制御されていることを裏付ける試験
吸引圧の漏れ	吸引圧の漏れがないことを確認する試験
冷却板の温度	冷却板外層の温度が■■±■■°C以内に制御されていることを裏付ける試験
冷却板の耐久性	吸引した後で冷却板に破損がないことを確認する試験
バイオチップの吸引圧の漏れ	吸引圧の減衰が■■秒間で■■■mmHg 以下であることを確認する試験
ソフトウェア設計検証試験	皮膚表面温度を測定する熱電対に関連するソフトウェアの動作確認を行った試験
安全性評価動物試験 (G2 と G3 の比較)	本品の前世代品である G2 と G3 の安全性が同等であることを検証した動物試験
安全性評価動物試験 (G3 と本品の比較)	本品 G4 と前世代品である G3 の安全性が同等であることを検証した動物試験
マイクロ波照射機構	本品の前世代品である G3 と G2 の焼灼面積が同等であることを検証した試験

※注1 ハンドピースの皮膚表面冷却機能である冷却板の温度を一定に制御するために使用

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の観点において、性能評価が不足していると判断し、申請者に追加の説明を求めた。

- ・吸引した皮膚の接触を感知するためにハンドピースに搭載されている熱電対の実測値の精度に関する資料

- ・ 施術時に併用する潤滑剤によってバイオチップを介した皮膚の吸引が阻害されないことを裏付ける資料

その結果、申請者より、以下の表 4 に示す試験成績が追加で提出された。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 4 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
熱電対の精度	熱電対による実測温度が、設定温度の± \blacksquare °Cの範囲内であることを確認する試験
バイオチップの潤滑剤耐性	バイオチップの周囲に潤滑剤を塗布し、 \blacksquare 秒間以上 \blacksquare mmHgで吸引したとき吸引流量が \blacksquare l/min以上であることを確認する試験

【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。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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）の<総合機構における審査の概要>の(2) 本品の安全性で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者選択及び適切な使用方法が重要である。そのためには、腋窩の解剖学的知識や疾患及

び本品に関する十分な知識を有する医師であることが、本品使用者の前提条件となることから、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

(2) 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性については、以下のとおり判断した。

1) 前述のロ項（設計及び開発に関する資料）【性能】の〈総合機構における審査の概要〉で述べたとおり、ハンドピースに搭載されている熱電対の精度、潤滑剤使用に伴うバイオチップの吸引性能の劣化の有無について、申請者に追加評価を指示し、いずれも性能が担保されていることを確認した。

2) 後述するへ項（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）の〈総合機構における審査の概要〉の(1) 本品の有効性で述べるように、申請時の本品の使用目的は不適切であり、製造販売業者による設計の段階で意図された性能とは齟齬がある。このため、本来の意図した性能及び機能の範囲、かつ、臨床試験の結果に基づき示された有効性の範囲に限定して、使用目的を記載させることとした。

(3) 患者のみならず、使用者及び第三者への非電離放射線等による被曝のリスク低減について定めた第11条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述のロ項（設計及び開発に関する資料）【非電離放射線に関する安全性】の〈総合機構における審査の概要〉で述べたとおり、患者のみならず、使用者及び第三者に対するマイクロ波の安全性について、申請者に追加評価を行わせた。その結果、本品から漏出するマイクロ波（非電離放射線）の出力密度は、本邦の電波防護指針³の安全基準値を下回っており、本品の使用者及び第三者に対する安全性は担保されていることを確認した。

(4) 添付文書等による使用者への情報提供を定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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）の〈総合機構における審査の概要〉の(4) 製造販売後の安全対策で述べるように、当初の添付文書（案）に掲載された使用者に対する情報提供の内容だけでは、神経損傷を含めた合併症のリスクを低減する措置として不十分であった。このため、添付文書（案）の修正を求め、注意喚起を行わせることとした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について総合的に評価した結果、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〉

EN ISO 14971 : 2012「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じて、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、リスクマネジメントに関する資料について審査を行い、ハ項（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）の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、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。さらに、滅菌品であるバイオチップに関して、性能及び安全性に関する規格に設定したエチレンオキサイド滅菌の残留物に関する規格（ISO 10993-7：2008）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、滅菌残留物が規格の要求事項を満たすことが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、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、米国又はカナダで実施された臨床試験 3 試験の成績が提出された。これら 3 試験の概要を表 5 に示す。

表 5 提出された臨床試験の概要

試験番号	対象	試験デザイン	使用した機種	資料を提出した目的
CP-0003 試験	重度の原発性腋窩多汗症	前向き、多施設共同、無作為化、シヤム対照試験	前々世代品 G2	本品の有効性に対するプラセボ効果の影響を評価するため
CP-0004 試験	同上	前向き、多施設共同、非無作為化、単群試験	前世代品 G3	本品の有効性及び安全性の評価するため
CP-0012 試験	腋臭症	前向き、単施設、split-patient、無作為化試験	本品 G4	本品の安全性を評価するため

このうち、腋臭症患者を対象に実施した CP-0012 試験については、

- (1) 健常成人の体臭の程度が異なる欧米人の成績を日本人に外挿することが困難であること
- (2) 第三者による臭いの評価が客観性に乏しいこと
- (3) 臨床試験の結果、主要評価項目の達成基準を満たしていなかったこと

を踏まえ、腋臭症に対する有効性の評価は困難と判断した。そのため、本品の安全性を評価する目的で、当該試験成績の審査を行った。

カナダで実施された臨床試験である CP-0004 試験では、本品の前世代品 G3 が使用されたため、本品と本品より前に開発された前世代品 G3 及び前々世代品 G2 の機器の性能について比較を行った。各機種の主な差分は、表 6 のとおりである。

表 6 本品、前世代品及び前々世代品の主な差分

	本品 G4	前世代品 G3	前々世代品 G2 ^{注1}
マイクロ波周波数[GHz]	5.8	左に同じ	左に同じ
マイクロ波出力[W]	55	左に同じ	左に同じ
マイクロ波照射時間[sec]	2.4~3.0 (5段階)	左に同じ	■
照射エネルギー量[J]	132~165	左に同じ	■
ハンドピースに搭載されたアンテナからのマイクロ波照射機構	右に同じ	アンテナ間にもマイクロ波を照射する (図 7 (a) 参照)	アンテナ直下のみマイクロ波が照射される (図 7 (b) 参照)
吸引圧[mmHg]	■~■	左に同じ	■以上
使用する冷却剤	脱イオン水	左に同じ	左に同じ
冷却剤の温度[°C]	■	左に同じ	左に同じ
未使用のバイオチップを認識する原理	EEPROM	RFID	特になし

※注1 米国にて認可を受けているものの、研究用としてのみ使用され、販売実績はない



(a) 前世代品 G3 の結果



(b) 前々世代品 G2 の結果

図 7 マイクロ波照射機構の差分 (中央の肌色部分が焼灼された部分を示す)

次に、前世代品 G3 及び前々世代品 G2 を使用して、ブタ肉に対してマイクロ波を照射した結果を図 7 に示す。このように、G2 では未焼灼領域が生じる一方で、G3 では未焼灼領域を生じずに、均一に組織を焼灼することが可能となっている。なお、本品 G4 の開発においては、前世代品 G3 からアンテナに関する変更を行っていないため、ブタ肉に対する評価は実施していない。

表 6 の項目の他、ハンドピースのスイッチ部分の形状やバイオチップの一部の寸法等に差異はあるものの、本品と前世代品 G3 の臨床的な有効性に関連する仕様は実質的に同等である。さらに、前述した口項（設計及び開発に関する資料）【性能】の「提出された資料の概略」の記載のとおり、本品 G4 と前世代品 G3 の比較を行ったブタを対象とした動物試験が実施されており、その結果から、真皮深層の焼灼領域の大きさが両機種で同等であることが示されている。

以上を踏まえ、前世代品 G3 を使用した CP-0004 試験の成績を本品 G4 の主たる根拠資料として審査を行い、本品の原発性腋窩多汗症に対する有効性及び安全性について評価を行った。CP-0004 試験の概要は、表 7 のとおりである。

表 7 CP-0004 試験の概要

試験デザイン	前向き、多施設共同、非無作為化、単群試験
対象	重度の原発性腋窩多汗症患者 31 例（アジア人：4 例、白人：27 例）
使用した機種	本品の前世代品 G3
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者 ・ HDSSⁱが 3 又は 4 の患者 ・ ベースライン時に、室温での各腋窩の発汗重量が少なくとも 50mg/5min である患者 ・ 以下の項目のうち、少なくとも 2 つに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 両側性かつ左右対称性に発汗がみられる b. 日常生活に支障を来す c. 発現頻度が少なくとも 1 週間に 1 回 d. 発症年齢が 25 歳未満 e. 家族歴あり f. 睡眠中は局所性の発汗が止まる

ⁱ 患者の自覚症状により重症度を 1~4 の 4 段階で評価する多汗症疾患重症度評価尺度。各スケールの定義は下記のとおり。3 又は 4 を重症の指標としている。

- 1 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない。
- 2 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある。
- 3 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある。
- 4 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある。

（日本皮膚科学会、原発性局所多汗症診療ガイドラインより引用）

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤、感染症、悪性腫瘍又は内分泌障害に起因する続発性多汗症の患者 ・胸腔鏡下胸部交感神経切除、脂肪吸引又は腋窩多汗症に対するその他の手術の既往歴を有する患者 ・治験機器による治療前1年以内にボツリヌス毒素の腋窩注射を受けた患者 ・過去4週間以内に経口抗コリン作用薬（例：Robinul）又はコリン様作用薬の使用、又は試験の追跡調査期間中に使用を予定している患者 ・治療肢の神経脱落症候の既往歴又は現病歴を有する患者
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・両腋窩に対して最大3回まで（約30日間隔）治療を行うⁱⁱ。 ・追加（2回以上）の治療を行う場合には、ヨウ素デンプン検査に基づき、引き続き発汗があると判断された領域のみを治療する。 ・最終治療後30日、3、6及び12ヵ月に来院し追跡調査を行う。
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・症状軽減のための介入が必要な重篤な有害事象がないこと ・<u>治療後30日の来院時にHDSSが1又は2に低下した被験者の割合が95%信頼度で50%を超えること</u>
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・HDSSが1又は2に低下した被験者の割合（治療後3、6及び12ヵ月） ・発汗重量（両腋窩の合計値、以下同様）のベースラインからの平均減少率^{註1}（治療後30日、3、6及び12ヵ月） ・発汗重量がベースラインから50%以上減少した被験者の割合（治療後30日、3、6及び12ヵ月） <p style="text-align: center;">※注1 $(\text{ベースラインの発汗重量} - \text{来院時の発汗重量}) \div \text{ベースラインの発汗重量} \times 100[\%]$</p>
<p>結果</p>	<p><症例数> 登録された31例のうち、26例が治療後12ヵ月の来院を完了した。</p>

ii CP-0004 試験では、本品治療前の局所麻酔として、リドカイン塩酸塩注射液 1%にエピネフリン（1：100,000）を含有した麻酔薬（必要に応じて、炭酸水素ナトリウム注射液 8.6%混合）を真皮と皮下脂肪層の境界部分に、刺入部1ヶ所につき0.4cc注射した。

<有効性>

主要評価項目

- ・治療後 30 日の来院時に HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合：
90.3%^{注2}（被験者数：28/31 例、95%信頼区間：74.3、98.0）

※注2 登録症例数 31 例を母数として計算した値

主な副次評価項目

- ・HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合^{注3}

	治療後 30 日	治療後 3 カ月	治療後 6 カ月	治療後 12 カ月
HDSS が 1 又は 2 に低下 した被験者数[例]	28/30	28/29	27/28	26/26
HDSS が 1 又は 2 に低下 した被験者の割合[%]	93.3	96.6	96.4	100

※注3 各フォローアップ時点で来院した全症例数を母数として計算した値

- ・発汗重量のベースラインからの減少率

	治療後 30 日	治療後 3 カ月	治療後 6 カ月	治療後 12 カ月
平均値[%]	89.2	84.7	85.0	84.2
標準偏差[%]	14.0	15.3	15.5	18.1

- ・発汗重量がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合^{注4}

	治療後 30 日	治療後 3 カ月	治療後 6 カ月	治療後 12 カ月
発汗重量がベースライ ンから 50%以上減少し た被験者数[例]	29/30	28/29	25/27	24/26
発汗重量がベースライ ンから 50%以上減少し た被験者の割合[%]	96.7	96.6	92.6	92.3

※注4 各フォローアップ時点で来院した全症例数を母数として計算した値

	<p><安全性></p> <p><u>重篤な有害事象</u>^{注5}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p><u>有害事象（非重篤なもの）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予期される有害事象：359 件^{注6}（ほぼ 1 週間未満で消失） ・ 軽度の有害事象：34 件（24 時間を超える皮膚感覚異常、上腕又は胸部の腫脹等） ・ 中等度の有害事象：4 件（上腕又は胸部の腫脹：3 件、筋力低下に伴う不安：1 件） ・ 重度の有害事象：1 件（上腕三頭筋の筋力低下を伴う橈骨神経の損傷） <p>※注 5 下記の有害事象として定義（ISO 14155 参照）、以下同じ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡につながるもの ・ 被験者の健康の重篤な衰退につながるもの ・ 生命を脅かす疾患又は傷害をきたすもの ・ 身体構造又は身体機能の永続的障害をきたすもの ・ 入院を要するもの又は入院期間の延長を要するもの ・ 身体構造又は機能に対する永続的障害を防止するための医学的又は外科的介入をきたすもの ・ 胎児仮死、胎児死亡、先天性異常、又は先天性欠損につながるもの <p>※注 6 発赤、浮腫、吸引痕、手術後の不快感等</p>
--	---

前世代品 G3 の有効性に関しては、表 7 のとおり、重篤な有害事象は発現せず、治療後 30 日の来院時に HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合も 95%信頼区間の下限值で 50%を超えていたため、主要評価項目を達成した。その他の HDSS 及び発汗重量に関する副次評価項目については、治療後 12 ヶ月まで治療効果が維持されていた。

前世代品 G3 の安全性として、有害事象の発現率が評価された。臨床試験の結果、重篤な有害事象は発現しなかった。非重篤な有害事象のうち、1 例でのみ発現した重度の有害事象（1 件）の内容は、上腕三頭筋の筋力低下であり、その後の神経学的検査の結果、橈骨神経の損傷が確認された。以降の来院時には、当該被験者の症状は、継続的に改善を示していたものの、治療後 6 ヶ月の来院の後、追跡不能となった。その他の有害事象のうち、試験終了時まで継続していた事象としては治療部位のそう痒感 1 件であったが、軽度な有害事象であった。

なお、その他の CP-0003 試験及び CP-0012 試験の概要は、表 8 及び 9 のとおりである。

表 8 CP-0003 試験の概要

試験デザイン	前向き、多施設共同、無作為化、シヤム対照試験
対象	<p>重度の原発性腋窩多汗症患者 120 例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療群：81 例 （白人：68 例、アフリカ系アメリカ人：4 例、ハワイ先住民又は太平洋諸島住民：1 例） ・ 対照（シヤム）群^{注1}：39 例 （白人：33 例、アフリカ系アメリカ人：4 例） <p>※注1 治療群と同じ手技を実施するが、マイクロ波の放出がない機器を使用</p>
使用した機種	本品の前々世代品 G2
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者 ・ HDSS が 3 又は 4 の患者 ・ ベースライン時に、室温での各腋窩の発汗重量が少なくとも 50mg/5min である患者 ・ 以下の項目のうち、少なくとも 2 つに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 両側性かつ左右対称性に発汗がみられる b. 日常生活に支障を来す c. 発現頻度が少なくとも 1 週間に 1 回 d. 発症年齢が 25 歳未満 e. 家族歴あり f. 睡眠中は局所性の発汗が止まる
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤、感染症、悪性腫瘍又は内分泌障害に起因する続発性多汗症の患者 ・ 胸腔鏡下胸部交感神経切除、脂肪吸引又は腋窩多汗症に対するその他の手術の既往歴を有する患者 ・ 治験機器による治療前 1 年以内にボツリヌス毒素の腋窩注射を受けた患者 ・ 試験期間中及び最初の治療前 14 日間の腋窩多汗症への局所治療の処方（例：Drydol）。ただし、試験来院日を除く試験期中に市販の制汗剤を使用してもよい ・ 過去 4 週間以内に経口抗コリン作用薬（例：Robinul）又はコリン様作用薬の使用、又は試験の追跡調査期間中に使用を予定している患者

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 両腋窩に対して治療を行う。 追加（2回以上）の治療を行う場合には、ヨウ素デンプン検査に基づき、引き続き発汗があると判断された領域のみを治療する（治療間隔は7日間以上）^{注2}。 最終治療後14日、30日、3、6ヵ月に来院し追跡調査を行う^{注3}。 <p>※注2 対照（シャム）群は、全例において2回の擬似治療を行う</p> <p>※注3 治療群の被験者のみ、追加で9及び12ヵ月にも来院しデータを収集するが、CP-0003試験の総括報告書は、登録された全ての被験者の6ヵ月までの来院調査が完了した時点（2010年7月31日時点）のデータに基づき作成された。</p>												
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 治療後30日の来院時にHDSSが1又は2に低下した被験者の割合について、2群間に統計的有意差があること 												
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> HDSSが1又は2に低下した被験者の割合（6ヵ月時点） 発汗重量がベースラインから50%以上減少した被験者の割合（治療後30日時点） 発汗重量のベースラインからの平均減少率^{注4}（治療後30日時点） <p>※注4 $(\text{ベースラインの発汗重量} - \text{来院時の発汗重量}) \div \text{ベースラインの発汗重量} \times 100[\%]$</p>												
結果	<p><症例数></p> <p>2010年7月31日時点において、登録された120例（治療群：81例、対照群：39例）のうち、15例（治療群：9例、対照群：6例）が試験終了日までに追跡不能又は同意撤回した。</p> <p><有効性></p> <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療後30日の来院時にHDSSが1又は2に低下した被験者の割合^{注5}[%] <table border="1" data-bbox="480 1563 1361 1659"> <thead> <tr> <th>治療群（G2）</th> <th>対照（シャム）群</th> <th>p値^{注6}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>88.9</td> <td>53.8</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HDSSが1又は2に低下した被験者の割合^{注5}[%]（6ヵ月時点） <table border="1" data-bbox="480 1760 1361 1856"> <thead> <tr> <th>治療群（G2）</th> <th>対照（シャム）群</th> <th>p値^{注6}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>66.7</td> <td>43.6</td> <td>p<0.05（p=0.019）</td> </tr> </tbody> </table> <p>※注5 登録症例数（治療群：81例、対照群：39例）を母数として計算した値</p> <p>※注6 治療群と対照群の比較、Cochran-Mantel-Haenszel検定</p>	治療群（G2）	対照（シャム）群	p値 ^{注6}	88.9	53.8	p<0.001	治療群（G2）	対照（シャム）群	p値 ^{注6}	66.7	43.6	p<0.05（p=0.019）
治療群（G2）	対照（シャム）群	p値 ^{注6}											
88.9	53.8	p<0.001											
治療群（G2）	対照（シャム）群	p値 ^{注6}											
66.7	43.6	p<0.05（p=0.019）											

- ・発汗重量がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合^{注5}[%]
(治療後 30 日時点)

治療群 (G2)	対照 (シヤム) 群	p 値 ^{注6}
80.2	66.7	p=0.097

- ・発汗重量のベースラインからの減少率 (平均値±標準偏差) [%]
(治療後 30 日時点)

治療群 (G2)	対照 (シヤム) 群	p 値 ^{注6}
71.4±27.0	57.9±36.5	p<0.05 (p=0.029)

※注5 登録症例数 (治療群: 81 例、対照群: 39 例) を母数として計算した値

※注6 治療群と対照群の比較、Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<安全性>

重篤な有害事象

- ・なし

有害事象 (非重篤なもの)

- ・報告された有害事象の発現件数: 83 件 (本品との因果関係が否定できない事象: 44 件、本品と関連なしと判断された事象: 39 件)
- ・本品との因果関係が否定できない有害事象: 44 件^{注7} (下表参照)

事象	治療群[件]	対照群[件]
治療肢のしびれ感、ピリピリ感、脱力、過敏症	9	1
疼痛又は刺激感	6	2
治療肢のリンパ浮腫又はリンパ浮腫の徴候	4	2
水疱、熱傷又は潰瘍	5	0
皮膚の発疹、刺激又は皮膚炎	4	0
腋窩の小腫瘍又は小結節	2	2
その他	7	0
合計	37	7

※注7 その他の事象として発現した顔面の代償性発汗ⁱⁱⁱ (1 件) 以外は、臨床試験の観察期間内に回復

ⁱⁱⁱ 交感神経遮断術や A 型ボツリヌス毒素局注療法でも報告されている局所多汗症治療の合併症の一つ。治療部位と異なる局所からの発汗量が増加する事象。

表 9 臨床試験 CP-0012 の概要

試験デザイン	前向き、単施設、split-patient、無作為化試験
対象	腋臭症患者 40 例（白人：17 例、アフリカ系アメリカ人：23 例）
使用した機種	本品
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・患者の臭気の状態が、専門家の臭気評価者による評価で、臭気スケール（0～10 の 11 段階評価、10 が極度の臭気、以下同様）において 5 以上である ・評価者 4 名による平均臭気スコアの左右の差が 2 を超えない ・個人での全ての入浴時に、試験実施施設から提供された非抗菌、無香料の石鹸のみを使用する各 10 日間のウォッシュアウト期間に参加する意思がある ・臭気評価試験来院日に、（身体や衣服への）コロン、パウダー又はその他の香料入り製品（柔軟剤、漂白剤、香料入りローション及びヘアスプレー）の使用を控える意思がある ・臭気評価の 2 時間以上前から、コーヒー、煙草及びチューインガムを控える意思があり、24 時間前からアルコール飲料を控える意思がある ・全ての臭気評価前に試験実施施設が提供する T シャツを着用する意思がある（入浴及び臭気評価時は除く） ・臭気評価のために施設に来院する 24 時間前から、にんにく、玉ねぎ又はその他の香りの強い食物の摂取を控える意思がある
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臭気又は発汗を変化させる疾患を有する ・臭気又は発汗を変化させる薬剤を服用している ・過去 6 ヶ月間に、isotreinoin (Accutane) を服用したことがある ・腋窩の手術の既往（例：腋臭症又は多汗症に対する手術） ・自宅又は専門クリニックで、過去 6 ヶ月以内に腋窩にレーザー又は IPL 脱毛を実施した、もしくは現在、腋窩のレーザー又は IPL 脱毛を実施している ・昨年、ボツリヌス毒素の腋窩注射を受けた被験者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為に被験者の左右どちらの腋窩を治療するか決定する。 ・治療群に割り当てられた腋窩に対して原則 2 回まで（約 3 ヶ月間隔）全領域の治療を行う。ただし、医師が 2 回目の治療を受けるべきではないと判断した場合（有害事象が発現しているため等）を除く。 ・最終治療後 1、3、6 ヶ月に来院し追跡調査を行う。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・最終治療後 1 ヶ月目の来院において、非治療腋窩に比べ治療した腋窩の臭気スコア（盲検評価者による評価）が 2 ポイント以上低下した被験者の割合が統計学的に有意であること

<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・治療した腋窩と非治療の腋窩で臭気スコア（盲検評価者による評価）に2ポイント以上の差がある被験者の数（最終治療後3及び6ヵ月時点） ・平均臭気スコア（盲検評価者による評価）（最終治療後1、3及び6ヵ月時点） 																																								
<p>結果</p>	<p><症例数> 登録された40例のうち、36例が治療後6ヵ月の来院を完了した。</p> <p><有効性> <u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終治療後1ヵ月目の来院において、非治療腋窩に比べ治療した腋窩の臭気スコアが2ポイント以上低下した被験者の割合^{注1} <table border="1" data-bbox="478 792 1291 990"> <thead> <tr> <th></th> <th>試験者の割合[%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>両腋窩に2ポイント以上の差がある</td> <td>57.5</td> </tr> <tr> <td>両腋窩に2ポイント以上の差がない</td> <td>42.5</td> </tr> <tr> <td>p値^{注2}</td> <td>p=0.430</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>主な副次的評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療した腋窩と非治療の腋窩で臭気スコアに2ポイント以上の差がある被験者の割合^{注3}（最終治療後3及び6ヵ月時点） <table border="1" data-bbox="478 1182 1310 1476"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療後3ヵ月</th> <th>治療後6ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>両腋窩に2ポイント以上の差がある</td> <td>38.9</td> <td>36.1</td> </tr> <tr> <td>両腋窩に2ポイント以上の差がない</td> <td>61.1</td> <td>63.9</td> </tr> <tr> <td>p値^{注2}</td> <td>p=0.243</td> <td>p=0.133</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・平均臭気スコア（0～10の11段階評価、10が極度の臭気） <table border="1" data-bbox="478 1525 1351 1771"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン</th> <th>治療後1ヵ月</th> <th>治療後3ヵ月</th> <th>治療後6ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療群</td> <td>7.30</td> <td>3.06</td> <td>3.30</td> <td>3.31</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>7.30</td> <td>5.90</td> <td>4.57</td> <td>4.87</td> </tr> <tr> <td>p値^{注2}</td> <td></td> <td>p<0.0001</td> <td>p=0.0005</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※注1 登録症例数40例を母数として計算した値 ※注2 治療群と対照群の比較、Cochran-Mantel-Haenszel検定 ※注3 各フォローアップ時点で来院した全症例数を母数として計算した値</p>		試験者の割合[%]	両腋窩に2ポイント以上の差がある	57.5	両腋窩に2ポイント以上の差がない	42.5	p値 ^{注2}	p=0.430		治療後3ヵ月	治療後6ヵ月	両腋窩に2ポイント以上の差がある	38.9	36.1	両腋窩に2ポイント以上の差がない	61.1	63.9	p値 ^{注2}	p=0.243	p=0.133		ベースライン	治療後1ヵ月	治療後3ヵ月	治療後6ヵ月	治療群	7.30	3.06	3.30	3.31	対照群	7.30	5.90	4.57	4.87	p値 ^{注2}		p<0.0001	p=0.0005	p<0.0001
	試験者の割合[%]																																								
両腋窩に2ポイント以上の差がある	57.5																																								
両腋窩に2ポイント以上の差がない	42.5																																								
p値 ^{注2}	p=0.430																																								
	治療後3ヵ月	治療後6ヵ月																																							
両腋窩に2ポイント以上の差がある	38.9	36.1																																							
両腋窩に2ポイント以上の差がない	61.1	63.9																																							
p値 ^{注2}	p=0.243	p=0.133																																							
	ベースライン	治療後1ヵ月	治療後3ヵ月	治療後6ヵ月																																					
治療群	7.30	3.06	3.30	3.31																																					
対照群	7.30	5.90	4.57	4.87																																					
p値 ^{注2}		p<0.0001	p=0.0005	p<0.0001																																					

	<p><安全性></p> <p><u>重篤な有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・軽度な有害事象：25 件（浮腫又は腫脹：3 件、疼痛：21 件、感染症：1 件） ・中等度の有害事象：1 件（くも咬傷に起因する左右下肢の腫脹） ・重度の有害事象：なし
--	---

<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) 有効性評価項目の妥当性

CP-0004 試験の主要評価項目に採用している HDSS は、患者の自覚症状に基づく 4 段階評価であり、日本皮膚科学会の原発性局所多汗症診療ガイドラインにおいても、重症度判定の指標として採用されている。そのため、患者の QOL 改善の程度を評価する観点では、HDSS を有効性の評価項目に採用することは妥当であると考え。一方で、HDSS はあくまで患者の主観的な評価であり、客観性に乏しいことが問題点として挙げられる。総合機構は、あくまで有効性の評価は客観的であることが重要であると考え、副次評価項目である発汗重量の減少率を重視すべきと判断した。

発汗重量は、実際に患者が発汗した量を定量的に測定した結果であり、客観的な評価方法である。また、CP-0004 試験の発汗重量の測定方法に関しては、下記のとおり、予めその手順が規定され、臨床試験が実施されていた。

発汗重量の測定方法

- ・被験者を安静状態にする。
- ・皮膚表面を乾燥させた後、事前に計量しておいたろ紙を腋窩に 5 分間付着させる。
- ・ろ紙の重量を再計量し、発汗重量[mg/min]として記録する。
- ・室温及び湿度は、評価開始時に記録する。

なお、ベースラインを含めた各観察時点における部屋の温度及び湿度を記録した結果は、

表 10 のとおりである。

表 10 発汗重量測定前の部屋の温度及び湿度（平均値±標準偏差）

	ベースライン	治療後 30 日	治療後 3 ヶ月	治療後 6 ヶ月	治療後 12 ヶ月
温度[°C]	23.8±1.51	22.9±1.58	24.6±1.64	24.8±1.64	23.5±1.93
湿度[%]	33.6±3.44	37.7±6.76	32.7±7.53	30.8±4.53	38.9±7.22

CP-0004 試験では、予め、部屋の温度や湿度を一定に管理していなかったものの、いずれの測定時点においても室温は 30°C以下（不感蒸泄のみ）であり、温熱性発汗の影響は排除されていたと考える。また、ベースラインと比較して、測定時の温度及び湿度が意図的に低く管理されていた可能性は低いと考える。

以上を踏まえて、総合機構は本品の有効性を発汗重量に基づき評価することは妥当であると判断した。

1-2) プラセボ効果の影響

一般的に、腋窩の発汗重量は精神的な要因によっても増減するため、本品の有効性に対するプラセボ効果の影響は否定できない。申請者は、本品の前々世代品 G2 で実施した CP-0003 試験の結果をもって、本品のプラセボ効果の影響を説明している。

1-2-1) CP-0003 試験における患者盲検化（シャム群設定）の妥当性について

総合機構は、患者盲検化（シャム群設定）の妥当性に関しては、以下の 2 点を踏まえて、妥当であったと判断している。

- ・治療群及び対照群のいずれにおいても、局所麻酔を腋窩に注射した上で、マイクロ波を照射する手順（対照群のシャム機器からはマイクロ波は放出されない）を行っていること
- ・盲検化を解除する前（最初の施術後）に行った被験者に対するアンケートの結果、対照群に割り当てられた 39 例の被験者のうち、4 例（10%）が「治療群」、5 例（13%）が「対照群」、30 例（77%）が「どちらの群かわからない」と回答しており、全体の 87% の被験者は自分自身が対照群であることを自覚していなかったこと

1-2-2) CP-0003 試験の有効性の結果に対する考察

CP-0003 試験の有効性の結果は、前述した表 8 のとおりである。この結果、対照（シャム）群においても一定の有効性が示された。そのため、前々世代品 G2 による治療によって得られる有効性は、少なからずプラセボ効果の影響を受けることが明らかとなった。しかしながら、プラセボ効果の影響を肯定したとしても、発汗重量の減少率において、対照群（シャム

群) に対する前々世代品 G2 を使用した治療群の統計学的有意差が示されている。なお、CP-0003 試験においては、発汗重量測定時の室温及び湿度を記録していなかったが、発汗重量を測定する試験スタッフは盲検化されていたため（被験者が治療群と対照群のどちらに割り当てられていたか開示されない）、総合機構は、測定時に意図的に治療群に有利になるような室温操作する懸念はないと考える。

1-2-3) 前々世代品 G2 の臨床成績を本品に外挿することの妥当性

①本品と前々世代品 G2 の差分について

まず初めに、本品と前々世代品 G2 の差分について説明する。前々世代品 G2 の臨床成績を本品に外挿することに関しては、表 6 に示したとおり、本品と G2 にはマイクロ波の照射時間や吸引圧等に差分が認められる。特に、臨床的な有効性に影響すると考えられるのが、マイクロ波の照射時間（照射エネルギー量）であり、本品 G4 が 2.4～3.0 秒（132～165J）であるのに対して、前々世代品 G2 は ■■■ 秒（■■■ J）であった。

②前々世代品 G2 と前世代品 G3 の差分に対する考察

次に、前々世代品 G2 と前世代品 G3 の差分について考察する。前述した口項（設計及び開発に関する資料）【性能】の＜提出された資料の概略＞に記載したとおり、前々世代品 G2 と前世代品 G3 の比較を行ったブタを対象とした動物試験が実施されており、その結果から、両機種の実皮深層に対する加熱の影響は同等であることが示されている。

また、前述した口項（設計及び開発に関する資料）【性能】の＜提出された資料の概略＞に記載したとおり、G2 と G3 のマイクロ波照射機構を比較するため、ブタ肉に対するマイクロ波照射検証試験を実施している（図 7 参照）。この結果から、G2 と G3 の焼灼面積が同等であることが示されている。

さらに、前述した臨床試験の結果に基づき、治療後 30 日時点での発汗重量の減少率（平均値±標準偏差）を比較すると、G3 は 89.2±14.0%（CP-0004 試験に基づく）、G2 は 71.4±27.0%（CP-0003 試験に基づく）であった。

以上のことから、マイクロ波の照射時間に差分はあるものの、前世代品 G3 の臨床的な有効性は前々世代品 G2 に劣るものではない、と総合機構は判断した。

③本品と前々世代品 G2 の差分に対する考察

さらに、前述した②（前々世代品 G2 と前世代品 G3 の差分に対する考察）の内容を踏まえ、本品と前々世代品 G2 の差分について考察する。前述した本項＜提出された資料の概略＞の記載のとおり、本品と前世代品 G3 のマイクロ波に関連する仕様は同等であり、動物試験の結果からも、本品と G3 の皮膚に対する加熱の影響が同等であることが示されている。そのため、総合機構は、間接的に本品と前々世代品 G2 の組織を加熱する性能は同等であることが示されていると判断した。さらに、CP-0004 試験の結果から、治療後 12

ヵ月までの長期的な効果の持続が確認されていることも考慮すると、本品で新たにシヤム機器を対照とした比較臨床試験を実施せずとも、CP-0003 試験と同様の結果が得られることを推測可能である。そのため、本品の発汗重量の減少率がプラセボ効果に対して有意であることを否定する必要はないと考える。

1-3) CP-0004 試験の有効性の結果

前世代品 G3 を使用した CP-0004 試験の結果、発汗重量の減少率において、本品の有効性が治療後 12 ヶ月まで維持されることが示された。本邦における既存治療である A 型ボツリヌス毒素局注療法は、年間 1 又は 2 回の治療を毎年繰り返す必要があるが、本品の有効性は 12 ヶ月間維持されることが確認されており、エクリン汗腺を焼灼するという本品の作用機序を考慮すると、理論的には永続的な効果が期待できる。なお、臨床試験ではないものの、CP-0004 試験の被験者を治療後 24 ヶ月までフォローアップし、HDSS を評価した成績が臨床論文にて報告されている⁴。治療後 24 ヶ月まで評価が可能であった被験者 19 例のうち、HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者は 19 例（100%）であった。

以上を踏まえ、CP-0004 試験の主要評価項目である HDSS は客観性に乏しいという問題点があったものの、同試験及び CP-0003 試験の副次評価項目の結果に基づき、本品の発汗重量の減少率について審査した結果、有効性に問題はない、と総合機構は判断した。

しかし、申請時点の本品の使用目的は、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。

- ・本品の合併症である減毛を効果として謳っていること
- ・焼灼対象が汗腺と表現されており、汗腺のみが加熱される又はエクリン汗腺以外の汗腺にも効果があるという誤解を与える

その結果、本品の使用目的が以下のように変更されたため、総合機構は本品の使用目的に関しても特段の問題はないと判断した。

<申請時の使用目的>

本品は、マイクロ波を用いて組織（汗腺）を焼灼することにより、重度の原発性腋窩多汗症を治療するために使用する機器である。また、その治療の際に減毛効果がある。

<変更後の使用目的>

本品は、重度の原発性腋窩多汗症を治療するために使用する機器である。

(2) 本品の安全性

前世代品 G3 を使用した CP-0004 試験において、重篤な有害事象は発現しなかった。非重篤な有害事象のうち、重度の有害事象が 1 件発現し、その内容は橈骨神経の損傷であった。申請者は、当該事象が発現した被験者が痩せ型の体型であったことから、潜在的に神経損傷のリスクが高かったことを説明している。

2-1) 神経損傷の原因分析について

腋窩には、重要な神経として、主に正中神経、尺骨神経及び橈骨神経が存在するが、その中でも橈骨神経は深い部分に存在する。そのため、総合機構は、マイクロ波によって橈骨神経のみが損傷を受けることは解剖学的に想定し難いと考えた。

仮に、マイクロ波以外の原因によって、橈骨神経が損傷していた場合、追加のリスクマネジメント（使用者に対する注意喚起の内容変更）が必要となる。総合機構は、本品による施術前に行う局所麻酔の注射の際に、誤って注射針によって神経に物理的損傷を与えていた可能性を疑い、申請者に対して、当該患者のより詳細な情報収集を指示した。その結果、局所麻酔注射時に痛みを訴えた記録は残っていないことが判明したため、注射針による神経損傷の可能性については、判断できなかった。しかしながら、当該患者は、正中神経及び筋皮神経支配の筋の筋力低下も一時的に呈しており、橈骨神経のみが選択的に損傷されたわけではないことが判明した。また、本品施術中に、上肢に痛みが走ったことから、橈骨神経を含めた神経損傷の原因としては、マイクロ波によるものと判断し、マイクロ波に関連するリスクマネジメントを重要視することとした。

2-2) 神経損傷に対するリスクマネジメントの妥当性について

次に、神経損傷に対するリスク低減対策の妥当性について、添付文書（案）の内容を踏まえて考察する。神経損傷が発現した患者背景（女性、BMI<18.5）を考慮すると、性別及び体型の観点において、皮膚表面から神経までの距離が比較的近いことが想定される。そのため、潜在的に神経損傷のリスクが高い患者であったとする申請者の説明は理解できる。また、申請者は、添付文書（案）に以下の注意喚起を設けることで、リスク低減対策を講じている。

- ・可能な限り最低限のエネルギーレベルで治療すること [CP-0004 試験にて神経損傷が発現した患者はエネルギーレベル 3（1～5 の 5 段階設定）で治療]
- ・腋窩部の皮下脂肪が少ない（痩せ型の）患者には、慎重に使用すること

しかし、総合機構は、上記内容では使用者に対する十分な注意喚起ができないと判断し、神経損傷発現のリスクをより明確に添付文書（案）に記載するよう、申請者に指示した。その結果、以下の内容が追加されたため、神経損傷に関する注意喚起が十分になされると判断した。

- ・腋窩部の皮下脂肪が少ない（痩せ型の）患者に対する慎重使用の理由として、海外の臨床試験で神経損傷が発現した旨を明記
- ・橈骨神経の損傷に関して、一時的な正中神経及び筋皮神経支配の筋の筋力低下も伴っていたことを明記

2-3) 本品のリスクとベネフィットに対する考察

本品の安全性のまとめとして、本品のリスク・ベネフィットバランスについて考察する。CP-0004 試験で1件発現した神経損傷は、重度の有害事象であるものの、総合機構は、当該被験者の症状が治療後6ヵ月までに継続的に改善を示していたこと（6ヵ月の来院以降は追跡不能）を考慮した。さらに、CP-0004 試験では、エネルギーレベル5での治療を受けた被験者も4例含まれていたが、神経損傷以外の有害事象のうち、治療後12ヵ月まで継続していた事象としては治療部位のそう痒感1件（軽度）のみであった。また、CP-0003 試験の観察期間終了時に継続していた事象は、顔面の代償性発汗1件のみであった。代償性発汗は重篤な有害事象ではないものの、患者へのインフォームドコンセントが重要であることが日本皮膚科学会の原発性局所多汗症診療ガイドラインにおいても述べられている。後述する本項(4) 製造販売後の安全対策で述べるように、本品の添付文書（案）において、「治療を行う前に合併症のリスクを予め患者に説明すること」を趣旨とした注意喚起が追加されたため、本事象に対するリスク対策は受け入れ可能と判断した。なお、CP-0012 試験（腋臭症患者に対する臨床試験）での安全性評価の結果（表9 参照）、重度の有害事象は発現せず、中等度の事象（くも咬傷に起因する左右下肢の腫脹）も本品との関連性がないものであったため、本品との因果関係が否定できない有害事象は全て軽度であった。

以上を踏まえ、総合機構は、適切な患者選択及び適切な使用方法がなされる前提においては、本品に想定される有害事象は本品の有効性に対して許容可能と判断した。

(3) 海外臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性

総合機構は、本品の作用原理及び皮膚の民族差の観点から、海外臨床成績の外挿性について、検討を行った。外挿性を論じる上で、総合機構が考慮した内容は、以下のとおりである。

<作用原理の影響について>

本品の作用機序は、真皮深層に存在する水分をマイクロ波によって発熱させることによるものである。そのため、水へ作用する本品の作用原理は、民族差の影響を受けないと考えられる。

<皮膚の民族差について>

開発の経緯に記載したとおり、本品はエクリン汗腺を含めた真皮深層を加熱する目的か

ら、真皮深層でのマイクロ波の吸収率が高くなるように米国において開発されている。日本においても、エクリン汗腺は真皮深層に存在することが報告されており⁵、皮膚の基本的な構造（エクリン汗腺が存在する部位）に関する民族差はないと考える。一方で、皮膚の厚さに関しては、民族差が影響する可能性が想定される。そのため、既存の公表論文を踏まえて、東洋人と欧米人の皮膚の厚さの違いについて、検討を行った。

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^{6, 7, 8}。報告されている皮膚の厚さをまとめた結果を表 11 に示す。なお、腋窩の皮膚の厚さに関する情報は限定的であったことから、腋窩近傍の部位である胸部及び上腕内側の皮膚の厚さに着目し、東洋人と欧米人の皮膚の厚さの比較検討を行った。

表 11 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]	表皮と真皮の厚 さの合計 ^{注1} [μ m]
Lee ら ⁶	韓国人	腋窩	71	940	1,011
		胸部	98	1,337	1,435
		上腕内側	69	943	1,012
		全身の平均値 ^{注2}	91.8	1,145.8	1,237.6
Southwood ⁷	白人	腋窩			
		胸部	44	1,400	1,444
		上腕内側	42	956	998
		全身の平均値 ^{注2}	53.0	1,148.1	1,201.1
Artz ら ⁸	白人	腋窩			
		胸部	39	1,319	1,358
		上腕内側	44	1,027	1,071
		全身の平均値 ^{注2}	52.2	1,200.6	1,252.8

※注1 総合機構が計算した値

※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

文献調査の結果、韓国人の胸部及び上腕内側の皮膚の厚さは、白人の文献報告値の範囲内であった。以上のことから、腋窩の皮膚の厚さについても、本品の有効性及び安全性に影響を与える程の民族差はないと判断した。

以上の作用原理の影響及び皮膚の民族差に関する検討結果を踏まえ、総合機構は、海外臨床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

論点 (2) 本品の安全性で記載したとおり、本品に想定される有害事象は臨床的に許容可能と判断している。一方で、本品の作用原理は、エクリン汗腺のみに選択的に作用する訳ではないため、誤った使用方法にて施術が行われた場合には、熱傷や神経損傷を引き起こすおそれがある。そのため、総合機構は、添付文書（案）の内容について、以下に関連する注意喚起の修正又は追記は必要と考え、申請者に検討を指示した。

- ・ 治療の際に水溶性以外の潤滑剤を使用しないこと
[理由：既に注意喚起されているものの、海外の市販後調査において不適切な潤滑剤の使用によるⅢ度熱傷が発現しており、禁忌事項としての明確化が必要]
- ・ 腋窩以外の多汗症発症部位には使用しないこと
[理由：腋窩以外の多汗症発症部位に対する有効性と安全性が確立されていないため]
- ・ 治療を行う前に、予め患者に同意説明すること
[合併症のリスクや本品以外の治療の選択肢があることを適切に患者に伝えるため]
- ・ 治療前に、Minor 法によるヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること
[理由：不必要な部位に対する施術を避けるため（A 型ボツリヌス毒素においても注意喚起しており、本品においても同様の対応が必要）]
- ・ 腋窩部の外科手術を受けたことのある患者に対しては、慎重に使用すること
[理由：他の治療により、腋窩に瘢痕や繊維化が起きている場合、マイクロ波によって発熱する部位に影響を与えるおそれがあるため]
- ・ 本品の作用原理は、エクリン汗腺に特異的ではないこと
[理由：使い方を誤った場合、熱傷を引き起こすおそれがあるため]
- ・ 臨床試験で採用された局所麻酔の方法に関する情報提供
[理由：麻酔薬の使用量や方法を誤ると、熱傷や物理的な神経損傷を与えるおそれがあるため]
- ・ 施術前に、治療部位を冷やさないこと
[理由：ハンドピース内の熱電対が吸引した皮膚の接触を感知できないおそれがあるため]

- ・ハンドピースを治療部位に押し付けないこと
[理由：押し付けた場合、ハンドピースと腕神経叢との距離が近くなり、神経損傷のリスクが高くなるため]
- ・Fitzpatrick 分類 VI の患者に対する慎重使用の注意喚起を削除
[理由：皮膚の紫外線に対する反応の程度である Fitzpatrick 分類は、本品の作用機序に対して影響しないため]

その結果、総合機構からの指摘に基づき、上記の注意喚起が適切に添付文書（案）に反映された。そのため、添付文書（案）における注意喚起の内容は受け入れ可能と判断した。

一方で、局所多汗症に対する適切な診断や重症度の判定、CP-0004 試験で発現した神経損傷等のリスクを理解するためには、本品に関連する添付文書（案）上の注意喚起だけでは不十分であり、十分な専門知識を有する医師のみが本品を使用する必要がある。仮に、腋窩の解剖学的知識や疾患及び本品に関する十分な知識がない医師が安易に本品を使用した場合、熱傷や神経損傷を含めた合併症が発現するリスクが高くなるため、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つことが困難となる。そのため、総合機構は、以下に記載する承認条件を付すことにより、製造販売業者の責任の下に開催する講習等を受講した医師に対してのみ本品を販売することが妥当と考える。

<承認条件（案）>

原発性局所多汗症の治療に関連する十分な知識を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技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、総合機構は、添付文書（案）における注意喚起の内容及び承認条件を付すことにより、製造販売後の安全対策に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>

本品のマイクロ波によって真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固するという治療方法は新規性が高く、海外を含めてその有効性及び安全性を裏付ける試験成績は限定的である。専門協議においても、同様の指摘があったことも踏まえて、総合機構は、製造販売後の本品の使用実態に基づく有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。申請者から提出された使用成績調査実施計画（案）は表 12 とおりである。

表 12 使用成績調査実施計画（案）の概要

目的	重度の原発性腋窩多汗症の治療における有害事象及び有効性を評価する
予定症例数	50 症例
調査期間	承認後 4 年（登録期間（準備期間含む）：1.5 年、観察期間：1 年、解析期間：1.5 年）
調査項目	<p>【患者登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢、性別、合併症、既往症、BMI、腋窩に対する治療歴及び現治療 ・HDSS <p>【施術時】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・施術前の局所麻酔の方法（麻酔薬、麻酔量、注入した領域等） ・選択したマイクロ波のエネルギーレベル ・本品による治療回数 ・施術中及び施術直後の有害事象又は不具合 <p>【フォローアップ時（治療後 30 日、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HDSS ・有害事象又は不具合

<総合機構における審査の概要>

(1) 観察期間の妥当性について

総合機構は、観察期間の妥当性について審査を行った結果、

- 1) CP-0004 試験の観察期間が 1 年間であったこと
- 2) 本品の熱による作用原理及びそれによって想定される有害事象として遅発性の事象は想定されないこと

を考慮し、観察期間として 1 年間は妥当であると判断した。

(2) 症例数の妥当性について

症例数に関連する事項として、日本人の重度の腋窩多汗症患者の有病者数は約 224 万人、患者の受診率は 6.3%（約 14 万人）と申請者は説明している⁹。また、申請者は、以下の点を踏まえて、使用成績調査の症例数の妥当性を説明している。

- ・本邦での本品の医療機関への普及見込み、及び重度の原発性腋窩多汗症患者の受診の実態を考慮すると、1 年間で約 ■■■ 例の患者が本品の治療を受けると見込まれる。
- ・約 ■■■ 例の患者のうち、■■■ 割程度（約 ■■■ 例）の症例が使用成績調査への登録に同意すると予想される。

- ・ CP-0004 試験後の治療後 2 年次フォローアップの結果が臨床論文として報告されている 4。CP-0004 試験の被験者の脱落率（約 2 割）及び当該臨床研究の被験者の脱落率（約 4 割）を考慮して、使用成績調査の 1 年間の観察期間における被験者の脱落率を約 4 割と見込んでいる。

総合機構は、上記の内容及び実施可能性を踏まえ、予定症例数として 50 例は妥当であると判断した。調査項目について、総合機構は、本品の有害事象として想定される熱傷や神経損傷、代償性発汗の発現を重点的に調査すべきと考える。

以上を踏まえて、総合機構は、申請者の使用成績調査実施計画（案）は受け入れ可能と判断した。

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、マイクロ波によって真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固することで、重度の原発性腋窩多汗症を治療する装置である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品を承認する臨床的意義、(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) 製造販売後の安全対策、(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) 本品を承認する臨床的意義

本品の適応疾患である重度の原発性腋窩多汗症に対しては、本邦では A 型ボツリヌス毒素の局注療法という既存治療が存在する。A 型ボツリヌス毒素による効果の持続期間は 4～9 ヶ月と報告されており、継続的に効果を得るためには、年間 1 又は 2 回の治療を毎年繰り返す必要がある。エクリン汗腺を焼灼するという本品の作用機序を考慮すると、理論的には永続的な効果が期待される。本品による治療は、数回の施術（臨床試験の治療方法では最大 3 回）を経験するものの、それ以降の繰り返しの治療を必要としないことが推測されるため、患者の負担軽減が期待される。以上を踏まえると、本品を承認する臨床的意義はあると考える。

(2) 有効性及び使用目的

CP-0004 試験の有効性評価の結果、客観的かつ定量的な評価項目である発汗重量の減少率

として、本品の有効性が治療後 12 ヶ月まで維持されることが示された。また、発汗重量の評価の適切性についても十分に説明され、有効性に対するプラセボ効果の影響についても、前々世代品を使用した CP-0003 試験の結果に基づき説明された。さらに、本品の申請時の使用目的の記載は不適切な部分があったが、最終的には適切な表現に変更された。以上を踏まえ、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

CP-0004 試験の安全性評価の結果、重篤な有害事象は発現しなかったが、非重篤な有害事象のうち、重度の有害事象として橈骨神経の損傷が 1 件発現し、より詳細な調査の結果、正中神経及び筋皮神経に関する一時的な損傷も認められた。当該事象が発現した被験者が痩せ型の体型であり真皮深層と神経までの距離が短かったことから、潜在的に神経損傷のリスクが高かったことが主たる原因であると分析した。また、当該被験者の症状が治療後 6 ヶ月までに継続的に改善を示していたこと、及び神経損傷以外の有害事象のうち、治療後 12 ヶ月まで継続していた事象としては治療部位のそう痒感 1 件（軽度）のみであったことから、リスクマネジメントによって、神経損傷のリスクは低減可能と判断した。以上を踏まえ、適切な患者選択及び適切な使用方法がなされる前提においては、本品に想定される有害事象は本品の有効性に対して許容可能と判断した。

(4) 海外臨床試験成績の外挿性

本品の作用機序は、真皮深層の水分をマイクロ波によって発熱させることによるものである。そのため、水へ作用する本品の作用原理は、民族差の影響を受けないと考える。また、文献調査の結果を踏まえて、東洋人と白人の腋窩の厚さについても、本品の有効性及び安全性に影響を与える程の民族差はないと判断している。以上を踏まえ、海外の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。

(5) 製造販売後の安全対策

製造販売後の安全対策として、誤った使用方法を避けるための注意喚起が、適切に添付文書（案）に反映された。また、腋窩の解剖学的知識や疾患及び本品に関する十分な知識がない医師が安易に本品を使用した場合、熱傷や神経損傷を含めた合併症が発現するリスクが高くなる。そのため、製造販売業者の責任の下に開催する講習等を受講した医師に対してのみ本品を販売することを義務付けるための承認条件を付すことが適切と判断した。

(6) 使用成績調査

マイクロ波によって真皮深層を加熱し、エクリン汗腺を焼灼及び凝固するという治療方法は新規性が高く、海外を含めてその有効性及び安全性を裏付ける試験成績は限定的である。そのため、本品の製造販売後の使用実態において、重度の有害事象が発現しないことを

確認するため、使用成績調査が必要であると判断した。CP-0004 試験の観察期間が1年間であり、本品の熱による作用原理を考慮しても、遅発性の有害事象は想定されない。そのため、これらの海外臨床試験成績との比較を行う上でも、観察期間は1年間とし、登録期間、解析期間を含めて、4年間とすることが妥当であると判断した。

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、重度の原発性腋窩多汗症を治療するために使用する機器である。

<承認条件>

原発性局所多汗症の治療に関連する十分な知識を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技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、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は4年とすることが妥当と判断した。

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 日本皮膚科学会, 原発性局所多汗症診療ガイドライン. 2015
- 2 総務省, 平成 25 年度電波防護に関する国外の基準・規制動向調査報告書. 2014
- 3 総務省, 電波防護指針 諮問第 38 号「電波利用における人体の防護指針」. 1990
- 4 Kim B, Somia N, Pereira J, Parsi K, Long-term efficacy and quality of life assessment for treatment of axillary hyperhidrosis with a microwave device. *Dermatologic Surgery*. 2014; 40 (7) : 805-806.
- 5 清水宏, 中山書店, あたらしい皮膚科学 第 2 版. 2011
- 6 Lee Y, Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surgical and radiologic anatomy*. 2002; 24 (3-4) : 183-189.
- 7 Southwood WFW. The thickness of the skin. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1955; 15 (5) : 423-429.
- 8 Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Jr. Burns: a team approach. Saunders. 1979; 24-44.
- 9 Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. *Journal of Dermatology*. 2013; 40 (11) : 886-890.