

平成 31 年 3 月 7 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] Paxman Scalp Cooling システム Orbis
[申 請 者] センチュリーメディカル株式会社
[申 請 日] 平成 30 年 3 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 31 年 3 月 7 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せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

平成 31 年 2 月 14 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] : 1. Paxman Scalp Cooling システム Orbis
2. Paxman Scalp Cooling キャップ
- [申請者] : センチュリーメディカル株式会社
- [申請年月日] : 平成 30 年 3 月 30 日
- [特記事項] : なし
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 31 年 2 月 14 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] : 1. Paxman Scalp Cooling システム Orbis
2. Paxman Scalp Cooling キャップ
- [申請者] : センチュリーメディカル株式会社
- [申請年月日] : 平成 30 年 3 月 30 日

審査結果

「Paxman Scalp Cooling システム Orbis」(以下「冷却装置」という。)及び「Paxman Scalp Cooling キャップ」(以下「キャップ」という。)は、固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制を目的として、頭皮を冷却する電子制御式冷却装置及びキャップである(以下冷却装置とキャップをあわせて「本品」という。)。冷却装置の内部で約 -4.0°C に冷却したクーラントを、キャップ内に一定の速度で循環させることで継続的に患者頭皮を冷却(頭皮表面温度の冷却目標値は 19°C 以下。)する。本品は、抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分前から冷却を始め、投与中及び投与終了後 90 分以上まで冷却する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、「電気的安全性及び電磁両立性」、「生物学的安全性」、「機械的安全性」、「安定性及び耐久性」並びに「性能」に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床成績に関する資料として、国内で実施された臨床試験(以下「HOPE 試験」という。)成績が添付資料として、また米国で実施された臨床試験(以下「SCALP 試験」という。)成績、文献調査結果、及びオランダ市販後レジストリに関する解析報告が参考資料として提出された。本品の有効性として、抗悪性腫瘍剤投与に伴う乳癌患者の脱毛抑制効果の評価を目的とした HOPE 試験及び SCALP 試験の結果、本品群の非脱毛率が無処置群の非脱毛率を有意に上回ることが確認された。また、文献報告等の海外臨床成績から、固形癌全般における本品の脱毛抑制効果が示された。本品の安全性については、HOPE 試験及び SCALP 試験において有害事象が評価され、主要な有害事象として頭痛、寒気による不快感、悪心等が報告されたが、いずれも軽度から中等度の治療の継続が可能な程度であり回復に至っていた。また、文献及び海外のレジストリからも同様の有害事象の報告のみであり、特筆すべき有害事象は認められていない。以上のことから、安全性に関して臨床上許容可能であると考えられた。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。また、海外での十分な使用実績及び市販後不具合報告の内容を踏まえ、製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。

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、以下の使用目的で本品の製造販売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、患者の頭皮を冷却する装置であり、固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制を目的に使用する。

以 上

審査報告

平成 31 年 2 月 14 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] : 1. Paxman Scalp Cooling システム Orbis
2. Paxman Scalp Cooling キャップ
- [申請者] : センチュリーメディカル株式会社
- [申請年月日] : 平成 30 年 3 月 30 日
- [申請時の使用目的] : 本品は、患者の頭部を冷却する装置であり、疼痛緩和又はがん化学療法を受ける固形がん患者の脱毛抑制を目的に使用する。
- [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 6
 - 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 6
 - ロ. 設計及び開発に関する資料 9
 - 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 11
 - ニ. リスクマネジメントに関する資料 12
 - ホ. 製造方法に関する資料 13
 - 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 13
 - 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 43
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 43
4. 総合評価 43

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under the blood concentration time Curve	血中濃度曲線下面積
BIS	Body Image Scale	—
BMI	Body Mass Index	体格指数
CTCAE v.4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0	有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳JCOG版
CSR	Clinical Study Report	臨床試験総括報告書
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療機関
FDA	Food and Drug Administration	米食品医薬品局
HAD 尺度	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安・抑うつ尺度
ITT	Intent To Treat	—
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program	国際標準値
PP	Per Protocol	—
Psi	Pound per square inch	ポンド／平方インチ
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30	—
QOL	Quality of Life	生活の質
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 審議品目の概要

「Paxman Scalp Cooling システム Orbis」（以下「冷却装置」という。）及び「Paxman Scalp Cooling キャップ」（以下「キャップ」という。）は、固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制を目的として、頭皮を冷却する電子制御式冷却装置及びキャップである（以下冷却装置とキャップをあわせて「本品」という）。冷却装置の内部で約-4.0℃に冷却したギ酸カリウム等から構成されるクーラントを、キャップ内に一定の速度で循環させることで継続的に患者頭皮を冷却（頭皮表面温度の冷却目標値は19℃以下。）する。本品は、抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分前から冷却を始め、投与中及び投与終了後 90 分以上まで冷却する。冷却装置は、キャップ 1 個を接続する Orbis1 と、キャップ 2 個を接続して 2 名同時に使用可能な Orbis2 から構成される。また、キャップはシリコン製であり、形状は、欧米人向けに開発された U タイプ 1st 及び日本人向けに開発された J タイプ 1st の 2 タイプ、サイズは各々に対して S/M/L の 3 サイズで構成される。なお、キャップには、キャップの保護と結露を防ぐことを目的として、キャップの上から装着するキャップカバーも含まれる。

本品は、疼痛緩和を目的とした「PAXMAN 頭部冷却装置」（認証番号:227ACBZX00002000; 以下「認証品」という。）と同等の製品であるが、認証品との相違点として、本品には①脱毛抑制の適応を追加していること、②冷却装置に Orbis2 を追加していること、③キャップに次世代モデルを用いていること、が挙げられる。

本品の外観及び装着時のイメージ図を、図 1 及び図 2 に示す。



冷却装置

図 1. 本品の外観図



キャップ



キャップカバー

図 2. 装着時のイメージ図

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】

<提出された資料の概略>

現在、本邦では乳癌患者の 3 割程度にがん薬物療法（以下「薬物療法」という。）が施行され、乳癌治療にはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤が頻用されている。薬物療法の副作用として、脱毛、悪心、骨髄抑制等が知られるが、乳癌治療

に用いられる抗悪性剤腫瘍剤の副作用としては特に脱毛作用の発現率が高く、前述の抗悪性腫瘍剤では 62~94%の高度の脱毛を引き起こす¹。薬物療法に伴う脱毛は、毛包での細胞分裂が薬剤により阻害を受け、毛球が萎縮し毛髪が抜け落ちる、又は薬剤により毛幹が細くなり貧弱になった部分で毛髪が切れ落ちるという機序で生じる²。

脱毛による外見の変化は、患者にとって大きな精神的負担をもたらし、約半数の患者が最も苦痛な副作用として脱毛を挙げている³。また、乳癌患者の 8%は、脱毛の回避を優先し、治療効果の劣る抗悪性腫瘍剤を選択するという報告もあり、脱毛回避は患者にとっては治療効果よりも優先される程の深刻な影響を与える問題となっている⁴。

現在、本邦の実臨床における薬物療法に伴う脱毛への対策は、ウィッグ又は帽子着用といった対処のみであり、抑制方法は確立されていない。脱毛抑制の試みは、1970 年代以降世界各国で行われており、頭皮冷却法については 1973 年 Luce ら⁵がその抑制効果を報告したのを契機に数多くの研究が行われてきた⁶。脱毛抑制の作用機序としては以下 2 つが考えられている²。

- ・ 抗悪性腫瘍剤投与中に頭皮を冷却することで、毛細血管を収縮させ毛包への血流量を抑制し、当該部位への抗悪性腫瘍剤の分布量を減少させる。
- ・ 冷却により毛包細胞の代謝活性低下によって抗悪性腫瘍剤による毛包への細胞障害を抑制する。

これらの作用機序を裏付ける研究として、抗悪性腫瘍剤の細胞障害性に及ぼす曝露温度の影響を評価した *in vitro* 研究では、ドキソルビシンを曝露したケラチノサイト生存率が、22°C未満培養下において 37°C培養下と比し有意に高いことが示された⁷。また、Chae らによれば、AC 療法による抗悪性腫瘍剤投与 5 日後に採取した患者毛包の薬剤濃度は、シクロホスファミド及びドキソルビシンともに、頭皮冷却未実施群に対し冷却実施群で低いことが確認された⁸。

なお、化学療法に伴う脱毛の抑制には頭皮下の温度を 22°C以下まで低下させる必要がある⁹。頭皮下温度 22°Cは皮膚上温度 19°Cに相当するとされており¹⁰、当該温度を維持する為には頭皮冷却部（キャップ部）を 3°Cよりも低い温度に冷却する必要がある²。頭皮冷却法は、粉碎した氷を入れた単純な袋の他、ChemoCap™、Elasto-Gel™ Cold Caps 及び Penguin Cold Caps（いずれも海外製品）といったゲル冷却キャップ等の様々な冷却方法が試みられたが、一定の冷却温度が得られない、頻りに冷却剤の交換が必要となる、冷却剤が重いといった欠点から実臨床で汎用されるまでに至らなかった。このような背景を踏まえ、英国 Paxman Coolers 社は頭部に装着したキャップに冷却液を連続循環させることで継続的な冷却を可能とする頭皮冷却装置の開発に着手した。

2000 年に初代モデルが CE マーク取得、その後改良を経て、本品となる現行モデルを使用した米国臨床試験に基づき 2017 年 4 月に乳癌患者を適応として 510 (k) を取得し (K163484)、のち 2018 年 6 月に文献成績に基づき固形癌への適応拡大がされている

(K173032) (ただし、K163484 及び K173032 とともに冷却装置は本品の次世代モデルであり、プリペイド対応に改良した点が本品との主な差分である。)

本品の本邦における申請にあたっては、国内臨床試験が添付資料として、また、米国臨床試験、文献調査結果、及びオランダ市販後レジストリに関する解析報告が参考資料として提出された。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品は、欧州を中心に世界 41 の国及び地域で販売されており、主要な諸外国におけるモデル別の承認・許可及び販売状況は、表 1 のとおりである。

表 1. 主要な外国における使用状況 (2018 年 11 月 16 日)

国名	許可年月日 (許可番号)	使用目的又は効果	モデル		販売数	
			冷却装置	キャップ	冷却装置	キャップ
米国	2017年4月17日 (K163484)	The Paxman Scalp Cooler is indicated to reduce the likelihood of chemotherapy-induced alopecia in women with breast cancer.	次世代 モデル	本品	■	■
	2018年6月7日 (K173032)	The Paxman Scalp Cooling System is indicated to reduce the likelihood of chemotherapy-induced alopecia (CIA) in cancer patients with solid tumors.			■	■
欧州	2000年9月1日 (CE447)	The Orbis Scalp Cooler is indicated for use to reduce chemotherapy-induced hair loss in cancer patients receiving systemic chemotherapy with alopecia causing chemotherapy agents.	前世代 モデル	初代モデル	■	■
	2010年11月12日 (CE447)		本品	前世代 モデル	■	■
	2018年1月30日 (CE680871)		本品	本品	■	■
オース トラリ ア	2013年7月16日 (ARTG212302)	The Orbis I Scalp Cooler is indicated for use to reduce chemotherapy-induced hair loss in cancer patients receiving systemic chemotherapy with alopecia causing chemotherapy agents.	本品	前世代 モデル	■	■
				本品	■	■

海外において、規制当局に報告された不具合及び有害事象の発生はなく、国内においても 2015 年 1 月に認証を取得した認証品（先述の通り、疼痛緩和を目的としたもの）においても、当局に報告された不具合及び有害事象は発生していない。

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＞

本品の物理的、化学的特性は、後述する【機械的安全性】、【安定性及び耐久性】及び【性能】に含まれるため、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＞

冷却装置の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた国際規格（IEC60601-1：2005+A1：2012）及び医用電気機器の電磁両立性について定めた国際規格（IEC60601-1-2：2007）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立性が担保されていることが示された。

キャップについては電気機器ではないため、電気的安全性及び電磁両立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、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＞

冷却装置については、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。

キャップの生物学的安全性に関する資料として、EN ISO 10993-1:2009 に準拠した細胞毒性試験、感作性試験、皮膚刺激性試験の成績が提出された。いずれの項目についても問題となる点は認められず、本品の生物学的安全性は担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、生物学的安全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。

【放射線に関する安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品は、放射線を放出する機器ではないとして、放射線に関する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、放射線に関する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。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

冷却装置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】の項に記載した国際規格（IEC60601-1：2005+A1：2012）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。

キャップの機械的安全性に関する資料として、キャップ耐圧性試験の成績が提出され、設定された判定基準に適合しており、本品の機械的安全性が担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、機械的安全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。

【安定性及び耐久性】

＜提出された資料の概略＞

本品の安定性については、クーラント及びキャップの原材料が認証品と同一であることから省略された。

＜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について審査した結果、設定した有効期間において、クーラントの循環によるキャップの材質劣化や物理的負荷により漏れることなく冷却性能が担保されていることを示す耐久性に関する試験成績が不足していると判断し、申請者に説明を求めた。

その結果、規定した使用回数における連続使用時にクーラントの循環がキャップの各部に及ぼす物理的負荷の影響について検証した耐久性試験の成績が追加で提出され、クーラントの流路における詰まりやキャップ構造の破損等の不具合なく、

であることが示された。

以上を踏まえ、総合機構は、安定性及び耐久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。

【性能】

＜提出された資料の概略＞

冷却装置の性能に関する資料として、タイマー精度、クーラント温度、2ライン同時使用時の冷却性能に関する試験成績が提出された。その結果、クーラント温度については①Orbis1は40分以内に、②Orbis2は70分以内に、 $-3.5\sim-4.0^{\circ}\text{C}$ の温度範囲に達し、以降維持されることが示された。その他、タイマー精度、2ライン同時使用時の冷却性能についてもいずれも設定された判定基準に適合しており、冷却装置の性能が担保されていることが示された。

キャップの性能に関する資料として、キャップの冷却温度、キャップの保冷性能に関する試験成績が提出された。その結果、キャップの冷却温度については $^{\circ}\text{C}$ 未満であること、また、キャップの保冷性能については冷却の一時中断時に一定の冷却温度が維持できることが示され、キャップの性能が担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、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、本品の使用方法について、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）の評価結果を踏まえて判断することとした。

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項に基づき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」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

また、医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規

格（IEC62304:2006+A1:2015）に適合すること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、本品の基本要件への適合性について審査した。

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「(1) 本品の有効性について」で述べるように、本品による脱毛抑制効果を得るためにはキャップのフィッティング性の確保が重要であり、フィッティングマニュアルの策定と医療従事者へのトレーニングの実施により担保可能と判断した。

人間工学的特性に関連した傷害の危険性等への配慮について定めた第9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「(3) 製造販売後安全対策について」の「2)」で述べるように、欧米人向け形状のキャップに加え、日本人向け形状のキャップ（Jタイプ1st）が追加されたことから、キャップのフィッティング性に関連して、国内臨床試験で有害事象として報告されていた「キャップの締め付けに伴う顎痛等」の発生は、低減でき得ると判断した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第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「(3) 製造販売後安全対策について」の「1)」で述べるように、寒冷刺激により副作用が高率で発現する抗悪性腫瘍剤オキサリプラチンと本品との併用については、国内・海外ともに臨床報告はなく、添付文書上で使用上の注意として情報提供が図られたことから、特段の問題はないと判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について総合的に判断した結果、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＞

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO 14971：2012（Medical Devices – Application of risk management to medical devices）を参照し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、八項（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）で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、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、国内で実施された臨床試験（以下「HOPE 試験」という。）の成績が添付資料として提出された。

また、以下の臨床データが参考資料として提出された。

- ・ 米国で実施された臨床試験（以下「SCALP 試験」という。）の成績
- ・ 本品及び初代を含む前世代モデルに関する文献調査結果から構成される臨床データ
- ・ オランダ市販後レジストリに関する解析報告

(1) HOPE 試験（添付資料）

1) 試験デザイン

本試験は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う脱毛に対する脱毛抑制効果及び安全性の評価を目的とした非盲検群間比較試験であり、国内5施設で実施された。表2にHOPE試験の概要を示す。

表 2. HOPE 試験概要

治験課題名	乳癌患者の抗悪性腫瘍剤投与に伴う脱毛に対する PAX-15 の群間比較試験 (HOPE 試験)
治験デザイン	前向き多施設共同非盲検群間比較試験
治験機器名	PAX-15

目的	抗悪性腫瘍剤投与に伴う乳癌患者の脱毛に対する本品の脱毛抑制効果及び安全性の評価
対象患者	抗悪性腫瘍剤投与を予定しているステージ I / II 期の女性乳癌患者
施設数	5 施設 (国内)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. ステージ I / II 期の初発乳癌 2. 年齢 20 歳以上 70 歳以下の女性 3. 術前又は術後に、以下の薬物療法を 4 クール予定 <ul style="list-style-type: none"> ・ AC (ドキシソルビシン 60 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ EC (エピルビシン 100 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ TC (ドセタキセル 75 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ FEC (フルオロウラシル 500 mg/m²+エピルビシン 100 mg/m²+シクロホスファミド 500 mg/m²) <p>なお、Dose dense 薬物療法 (投与間隔の短縮) は不可とする。</p>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. ステージ III 以上の乳癌 2. 悪性血液疾患を含むその他の悪性腫瘍の合併 3. 抗悪性腫瘍剤投与前の脱毛 (CTCAEv4.0*1 Grade 1 以上) 4. 寒冷凝集素症又は寒冷蕁麻疹 5. 幹細胞移植の前治療として、高用量の抗悪性腫瘍剤投与を予定 6. 偏頭痛、群発頭痛又は緊張性頭痛の既往合併 7. 基準上限値の 3 倍以上の肝酵素又はビリルビン上昇 8. 血清アルブミン < 3.0g/dL 9. 貧血 (ヘモグロビン < 10.0g/dL) 10. 以下のいずれかの甲状腺機能異常を示す場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ TSH が基準上限値以上、かつ FT₄ が基準範囲外 ・ TSH が基準下限値以下、かつ FT₃ 又は FT₄ が基準範囲外 11. HbA1c (NGSP 値) > 7.0% の糖尿病 12. 扁平苔癬又はループス 13. 低体重 (BMI < 17.5kg/m²) 14. 抗悪性腫瘍剤による治療歴 15. 本品キャップの適切な装着が困難 16. 頭部の怪我又は熱傷 17. 現在又は同意取得 30 日前までの他の治験への参加 18. 本治験にて規定する検査や経過観察に応じることが困難 19. 余命 1 年未満 20. その他、投与を予定する抗悪性腫瘍剤の禁忌等、治験責任医師又は治験担当医師が不適切と判断
冷却手順	抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分前から冷却を始め、投与中及び投与終了後 90 分以上まで冷却する。
主要評価項目	薬物療法第 4 クール投与 3 週後の非脱毛 (独立判定医師による盲検下での CTCAEv4.0 に基づく Grade 0 又は 1 の割合)
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医師及び被験者による非脱毛評価 2. 医師及び被験者による毛髪評価 3. QOL (EORTC QLQ-30 及び HAD 尺度) 4. アンケート調査 5. 頭皮冷却中の快適度 6. 本品に関連する主要な有害事象 (寒気による不快感、頭痛、額痛、浮動性めまい又は悪心) 7. 薬物療法完遂 8. 薬物療法第 4 クール終了後 4 週後、8 週後及び 12 週後の独立判定医師による毛量評価

解析方法	(仮説検定) 本品群の非脱毛率が無処置群の非脱毛率を上回ること 帰無仮説 $H_0: P_{\text{本品群}} = P_{\text{無処置群}}$ 対立仮説 $H_1: P_{\text{本品群}} > P_{\text{無処置群}}$ (症例数設定根拠) 推定非脱毛率：本品群 40.0%*2、無処置群 5.8% / 割付比率 2 : 1 / カイ二乗検定検出力 80%以上 / 有意水準片側 5% から 38 例 (本品群 25 例、無処置群 13 例) 算出。脱落又は中止例を考慮し、目標症例数を 51 例 (本品群 34 例、無処置群 17 例) と設定。 また、本品装着方法の確認を目的として実施医療機関毎に初回 2 例を本品ロールイン症例として登録。ロールイン症例は解析対象集団には含めず、独立して有効性及び安全性を評価。
実施症例数及び解析対象集団	登録：ロールイン 10 例、本試験相 48 例 (本品群 34 例、無処置群 14 例) ITT 集団：プロトコル逸脱 2 例*3 を除く本品群 32 例、無処置群 14 例 PP 集団：ITT 集団より中止脱落 3 例を除く本品群 30 例、無処置群 13 例
観察期間	薬物療法第 4 クール終了後 12 週後まで

*1. CTCAEv4.0 脱毛症の定義

Grade 0	脱毛なし
Grade 1	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな 50%未満の脱毛；脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪型が必要となる
Grade 2	他人にも容易に明らかな 50%以上の脱毛；患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要；社会心理学的な影響を伴う

*2. オランダ臨床研究に基づき、対象レジメンのうち非脱毛率が最も低い AC 療法の成績から設定。

当該レジメンの投与量及び治療クール数は本試験と同一である。

*3. 休薬期間を規定の 2 週間を超えて延長。

ITT 集団を、重大なプロトコル逸脱なく薬物療法を少なくとも 1 クール以上投与、PP 集団を、全 4 クールの薬物療法を完了と定義し、主要評価解析対象集団を PP 集団、安全性評価解析対象集団を ITT 集団とした。本試験の患者背景は表 3 のとおりであった。乳癌ステージ、薬物療法時期及び薬物療法レジメンは、それぞれ両群共にステージ II が 5 割以上 (本品群 53.1%、無処置群 64.3%)、外科手術後が 9 割以上 (本品群 96.9%、無処置群 92.9%)、TC 療法が 6 割以上 (本品群 75.0%、無処置群 64.3%) を占めた。

なお、本試験で使用したキャップは U タイプ 1st である。

表 3. 患者背景 (ITT 集団)

項目	カテゴリ	本品群 N=32 % (例数)	無処置群 N=14 % (例数)
年齢 (歳)	平均±SD	50.0±9.6 (32)	49.0±9.0 (14)
乳癌ステージ	I	46.9 (15)	35.7 (5)
	II	53.1 (17)	64.3 (9)
薬物療法時期	術前	3.1 (1)	7.1 (1)
	術後	96.9 (31)	92.9 (13)
薬物療法レジメン	AC 療法	25.0 (8)	35.7 (5)
	TC 療法	75.0 (24)	64.3 (9)
乳房切除術*	切除	45.2 (14)	38.5 (5)
	温存	54.8 (17)	61.5 (8)

項目	カテゴリ	本品群 N=32 % (例数)	無処置群 N=14 % (例数)
脱毛症	円形脱毛	3.1 (1)	0.0 (0)
頭痛		15.6 (5)	14.3 (2)
	種類		
	生理時頭痛	(2)	(0)
	薬物治療等にてコントロール可能な頭痛	(3)	(2)
喫煙		28.1 (9)	28.6 (4)
	喫煙中	(0)	(1)
	過去あり	(9)	(3)
乳癌以外の悪性腫瘍		6.3 (2)	0.0 (0)
癌腫	非浸潤乳管癌	(1)	(0)
	甲状腺癌	(1)	(0)
治療法	放射線療法	(1)	(0)
	摘出術	(1)	(0)
転帰	完治	(2)	(0)

* 術前薬物療法の本品群 1 例及び無処置群 1 例は評価対象から除いた。

2) 試験結果

① 主要評価項目（薬物療法終了時の非脱毛率）

本試験では、非脱毛を“薬物療法第 4 クール投与後 3 週時点（以下「薬物療法終了時」という。）の CTCAEv4.0 に基づく脱毛程度が Grade 0 又は 1”と定義した。頭部画像に基づく 5 方向（正面、後、右、左、真上）の脱毛評価の最悪 Grade を評価データとして採用した。脱毛評価は独立判定医師 2 名が行い、両医師ともに非脱毛と判定した症例を非脱毛例とした。

結果、薬物療法終了時の独立判定医師による評価において両医師が非脱毛と判定した症例は本品群で 30 例中 8 例（非脱毛率 26.7%）、無処置群で 13 例中 0 例であり、本品群で有意に非脱毛率が高かった（カイ二乗検定、 $P=0.011$ ）。主要評価項目をまとめた結果を表 4 に示す。なお、独立判定医師のいずれかが非脱毛と判定した症例は本品群 30 例中 18 例（非脱毛率 60%）、無処置群で 13 例中 0 例（非脱毛率 0%）であった。

表 4. 薬物療法終了時の独立判定医師による非脱毛評価（PP 集団）

	本品群		無処置群		P 値*
	N=30	[95%信頼区間]	N=13	[95%信頼区間]	
非脱毛	26.7% (8)	[14.2%, 44.4%]	0.0% (0)	[0.0%, 22.8%]	0.011
Grade 0	3.3% (1)		0.0% (0)		
Grade 1	23.3% (7)		0.0% (0)		
脱毛 (Grade 2)	73.3% (22)	[55.6%, 85.8%]	100.0% (13)	[77.2%, 100%]	

* カイ二乗検定

薬物療法レジメン別に薬物療法終了時の非脱毛率を解析した結果を表5に示す。

表5. 薬物療法レジメン別 薬物療法終了時の非脱毛率 (PP 集団)

		本品群 N=30		無処置群 N=13	
		非脱毛率	[95%信頼区間]	非脱毛率	[95%信頼区間]
薬物療法 レジメン別	AC 療法	14.3% (1/7)	[2.6%, 51.3%]	0.0% (0/5)	[0.0%, 43.4%]
	TC 療法	30.4% (7/23)	[15.6%, 50.9%]	0.0% (0/8)	[0.0%, 32.4%]

② 副次評価項目

主な副次評価項目の結果について述べる。

i) 5段階評価による非脱毛率 (薬物療法終了時)

医師及び被験者が、頭部5方向 (正面、後、右、左、真上) の薬物療法終了時の脱毛の程度について、「脱毛なし」、「1/2 残存」、「1/3 残存」、「1/4 残存」又は「完全脱毛」の5段階で評価した。医師は、被験者頭部5方向を直接目視の上、評価した。被験者は自己評価を用紙に記入した。なお、医師と被験者は独立して評価を行った。

医師評価では、本品群の「脱毛なし」が10.0~36.7%、「1/2 残存」が23.3~36.7%、「1/3 残存」が16.7~33.3%に対し、無処置群は「脱毛なし」「1/2 残存」「1/3 残存」いずれも0.0%であった。被験者評価も同様の傾向であった (表6)。

表6. 薬物療法終了時の5段階評価分布 (PP 集団)

	本品群 N=30					無処置群 N=13				
	正面	後	右	左	真上	正面	後	右	左	真上
医師評価										
脱毛なし	20.0% (6)	20.0% (6)	26.7% (8)	36.7% (11)	10.0% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/2 残存	36.7% (11)	36.7% (11)	33.3% (10)	23.3% (7)	23.3% (7)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/3 残存	20.0% (6)	30.0% (9)	26.7% (8)	33.3% (10)	16.7% (5)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/4 残存	23.3% (7)	13.3% (4)	13.3% (4)	6.7% (2)	46.7% (14)	61.5% (8)	61.5% (8)	61.5% (8)	61.5% (8)	61.5% (8)
完全脱毛	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	3.3% (1)	38.5% (5)	38.5% (5)	38.5% (5)	38.5% (5)	38.5% (5)
被験者評価										
脱毛なし	16.7% (5)	3.3% (1)	6.7% (2)	13.3% (4)	3.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/2 残存	16.7% (5)	26.7% (8)	30.3% (9)	30.0% (9)	16.7% (5)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/3 残存	20.0% (6)	20.0% (6)	20.0% (6)	16.7% (5)	10.0% (3)	7.7% (1)	7.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/4 残存	43.3% (13)	50.0% (15)	43.3% (13)	40.0% (12)	43.3% (13)	76.9% (10)	69.2% (9)	76.9% (10)	76.9% (10)	69.2% (9)
完全脱毛	3.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	26.7% (8)	15.4% (2)	23.1% (3)	23.1% (3)	23.1% (3)	30.8% (4)

ii) 薬物療法終了12週後の毛量評価

PP 集団のうち、薬物療法終了後以降の観察未実施例 (本品群2例及び無処置群1例) を除く本品群28例及び無処置群12例を対象に、薬物療法終了12週後の毛量の程度をベースラインである薬物療法終了時点と比較し評価した。

独立判定医師による評価では、医師2名が5方向 (正面、後、右、左、真上) の写真を基にCTCAEv4.0 Gradeを判定し、各医師による5方向評価の最悪Gradeを評価データとして

採用した。結果を表 7 に示す。

表 7. CTCAEv4.0 に基づく非脱毛（毛量）評価の推移（PP 集団）

CTCAEv4.0 Grade	薬物療法終了時		薬物療法終了 12 週後	
	本品群 N=30	無処置群 N=13	本品群 N=28*1	無処置群 N=12*2
0	3.3% (1)	0.0% (0)	35.7% (10)	8.3% (1)
1	23.3% (7)	0.0% (0)	50.0% (14)	41.7% (5)
2	73.3% (22)	100.0% (13)	14.3% (4)	50.0% (6)

*1. 薬物療法終了時以降の観察未実施 2 例は評価対象から除いた。

*2. 薬物療法終了時以降の観察未実施 1 例は評価対象から除いた。

医師及び被験者による薬物療法終了 12 週後の毛量 5 段階評価を表 8 に示す。医師評価において、本品群では「1/3 残存」(0.0~10.7%) が最も低い評価であったのに対し、無処置群では「1/3 残存」(16.7~25.0%) の他、「1/4 残存」(8.3%) も認められた。

表 8. 薬物療法終了 12 週後の毛量 5 段階評価（PP 集団）

	本品群 N=28*1					無処置群 N=12*2				
	正面	後	右	左	真上	正面	後	右	左	真上
医師評価										
脱毛なし	64.3% (18)	60.7% (17)	64.3% (18)	64.3% (18)	57.1% (16)	58.3% (7)	58.3% (7)	58.3% (7)	58.3% (7)	58.3% (7)
1/2 残存	32.1% (9)	39.3% (11)	32.1% (9)	35.7% (10)	32.1% (9)	8.3% (1)	16.7% (2)	16.7% (2)	16.7% (2)	16.7% (2)
1/3 残存	3.6% (1)	0.0% (0)	3.6% (1)	0.0% (0)	10.7% (3)	25.0% (3)	16.7% (2)	16.7% (2)	16.7% (2)	16.7% (2)
1/4 残存	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)
完全脱毛	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
被験者評価										
脱毛なし	42.9% (12)	46.4% (13)	46.4% (13)	46.4% (13)	42.9% (12)	66.7% (8)	66.7% (8)	66.7% (8)	66.7% (8)	66.7% (8)
1/2 残存	25.0% (7)	35.7% (10)	14.3% (4)	21.4% (6)	21.4% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
1/3 残存	17.9% (5)	7.1% (2)	32.1% (9)	25.0% (7)	28.6% (8)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)	8.3% (1)
1/4 残存	14.3% (4)	10.7% (3)	7.1% (2)	7.1% (2)	7.1% (2)	16.7% (2)	25.0% (3)	25.0% (3)	25.0% (3)	25.0% (3)
完全脱毛	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	8.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

*1. 中止 2 例及び薬物療法終了時以降の観察未実施 2 例は評価対象から除いた。

*2. 中止 1 例及び薬物療法終了時以降の観察未実施 1 例は評価対象から除いた。

iii) QOL 評価

癌領域 QOL 指標である EORTC QLQ-C30 及び身体疾患を有する患者の不安及び抑うつ指標である HAD 尺度を用いて QOL を評価した。薬物療法終了時評価は、ITT 集団のうち中止例（本品群 2 例及び無処置群 1 例）及び当該時点の評価未実施例（無処置群 1 例）を除く本品群 30 例及び無処置群 12 例を対象とした。薬物療法終了 12 週後評価は、同様に中止例及び当該時点の評価未実施例（本品群 2 例及び無処置群 1 例）を除く本品群 28 例及び無処置群 12 例を対象とした。

EORTC QLQ-C30 及び HAD 尺度ともに、薬物療法終了時にはいずれの項目も群間に有意差は認められなかった（表 9）。EORTC QLQ-C30 の総括的 QOL は、薬物療法終了 12 週後時点においても群間比較では有意差が認められず、ベースライン値からの変化量についても群間の有意差はなかった。HADS 合計値についても同様に群間で有意差は示されず、本品

を使用したことによる QOL の悪化は認められなかった (表 10)。

表 9. QOL 評価 (ITT 集団)

	ベースライン		薬物療法終了時			薬物療法終了 12 週後	
	本品群 N=32	無処置群 N=14	本品群 N=30* ³	無処置群 N=12* ⁴	P 値 (t 検定)	本品群 N=28* ⁵	無処置群 N=12* ⁶
EORTC QLQ-C30							
総括的 QOL* ¹	72.66±18.84	69.64±18.38	62.22±23.64	51.39±21.86	0.179	65.77±26.77	65.28±22.14
活動性尺度* ¹							
身体的活動性	94.17±7.90	94.76±5.35	80.22±14.59	81.11±17.02	0.866	90.24±8.79	92.78±6.00
役割活動性	92.19±16.93	88.10±15.23	72.22±27.45	73.61±22.98	0.878	84.52±21.72	88.89±16.41
認識する活動性	90.10±13.29	92.86±12.60	81.67±19.25	80.56±13.91	0.857	78.57±23.94	88.89±14.79
精神的活動性	81.25±13.39	77.98±18.95	84.44±13.97	81.25±13.82	0.506	86.90±16.58	84.03±15.27
社会的活動性	90.10±15.18	86.90±13.36	77.22±17.77	68.06±21.86	0.165	85.71±14.85	84.72±13.22
身体症状尺度* ¹							
疲れ	20.49±13.27	24.60±15.21	42.22±26.65	45.37±16.72	0.707	26.19±18.94	27.78±14.60
悪心・嘔吐	0.52±2.95	0.00±0.00	5.56±10.11	9.72±11.14	0.248	0.60±3.15	4.17±10.36
痛み	16.67±12.70	19.05±14.41	26.11±28.93	25.00±19.46	0.904	18.45±22.38	20.83±17.59
息切れ	3.13±9.87	4.76±12.10	28.89±27.31	25.00±25.13	0.672	7.14±13.93	5.56±12.97
不眠	15.63±16.90	14.29±17.12	21.11±25.50	27.78±23.92	0.441	13.10±16.58	25.00±28.87
食欲不振	4.17±11.20	9.52±15.63	20.00±29.81	11.11±21.71	0.355	3.57±10.50	5.56±12.97
便秘	7.29±14.00	11.90±28.06	13.33±20.72	13.89±22.29	0.939	11.90±18.62	16.67±22.47
下痢	6.25±13.22	2.38±8.91	14.44±24.26	8.33±15.08	0.423	5.95±13.00	0.00±0.00
経済状態	10.42±17.84	14.29±17.12	15.56±24.34	27.78±23.92	0.148	15.48±16.93	16.67±22.47
HAD 尺度*²							
合計点	18.59±2.17	18.50±3.65	17.17±2.56	18.25±3.28	0.260	16.54±2.57	17.25±2.22
HAD-A 不安	8.88±1.88	9.00±2.57	8.00±2.17	8.42±2.27	0.582	7.89±2.02	8.08±2.02
HAD-D 抑うつ	9.72±1.30	9.50±1.99	9.17±1.90	9.83±1.99	0.316	8.64±1.68	9.17±1.40

*1. 0~100 でスコア化され、総括的 QOL 及び活動性尺度は高値ほど良好な状態を示し、身体症状尺度は高値ほど不良な状態を示す。

*2. 不安及び抑うつは 0~21 でスコア化され、0~7 が症状なし、8~10 が症状の疑いあり、11~21 が症状ありとされる (八田宏之,他 1998)。

*3. 中止 2 例は評価対象から除いた。

*4. 中止 1 例及び薬物療法終了時 QOL 評価未実施 1 例は評価対象から除いた。

*5. 中止 2 例及び薬物療法終了時以降の観察未実施 2 例は評価対象から除いた。

*6. 中止 1 例及び薬物療法終了時以降の観察未実施 1 例は評価対象から除いた。

表 10. 総括的 QOL 及び HADS 合計値の推移 (ITT 集団)

	ベースライン		薬物療法終了時			薬物療法終了 12 週後		
	本品群 N=32	無処置群 N=14	本品群 N=30	無処置群 N=12	P 値 (t 検定)	本品群 N=28	無処置群 N=12	P 値 (t 検定)
総括的 QOL	72.66±18.84	69.64±18.38	62.22±23.64	51.39±21.86	0.179	65.77±26.77	65.28±22.14	0.956
BL からの変化量	-	-	-11.11±27.10	-18.75±28.89	0.422	-6.25±29.89	-2.78±26.67	0.730
HADS 合計値	18.59±2.17	18.50±3.65	17.17±2.56	18.25±3.28	0.260	16.54±2.57	17.25±2.22	0.409
BL からの変化量	-	-	-1.33±2.11	-0.33±2.96	0.224	-1.82±2.78	-1.25±2.83	0.503

③ 安全性

i) 機器との関連性が否定できない有害事象

全観察期間中に主要有害事象を含め機器との関連性が否定できない有害事象が本品群 32 例中 30 例において 284 件認められた。事象としては、ストラップ締め付けによる顎痛が最も多く 74 件認められたが、このうち 59 件は当日中に回復に至り、残り 15 件も 1 件を除き 1 週間以内に回復していた。1 週間以上継続した 1 例は第 1 クール時に症状を認め、顎痛により第 2 クール投与前に試験中止となった。当該事象は冷却実施 22 日後には回復が確認されている。この他、いずれの事象も転帰は回復であった (表 11)。

表 11. 機器との関連性が否定できない有害事象 (ITT 集団)

	本品群 N=32		
	件数	例数	発現率
計	284	30	(93.8%)
ストラップ締め付けによる顎痛	74	24	(75.0%)
頭痛*	44	23	(71.9%)
寒気による不快感*	59	22	(68.8%)
悪心*	29	14	(43.8%)
額痛*	28	13	(40.6%)
浮動性めまい*	23	13	(40.6%)
嘔吐	10	5	(15.6%)
血圧上昇	2	2	(6.3%)
胸内苦悶感	4	1	(3.1%)
頬の痛み	3	1	(3.1%)
下痢	1	1	(3.1%)
倦怠感	1	1	(3.1%)
動悸	1	1	(3.1%)
ラインカバー接触による発赤	1	1	(3.1%)
回転性めまい	1	1	(3.1%)
顎関節痛	1	1	(3.1%)
頭部皮疹	1	1	(3.1%)
感音性難聴	1	1	(3.1%)

* 主要有害事象

ii) 本品に関連する主要な有害事象

頭皮冷却中の寒気による不快感、頭痛、額痛、浮動性めまい及び悪心と定義する本品に関

連する主要有害事象は、各クールにそれぞれ認められ、各事象の発現率は40%以上であった。これらの程度は、中等度であった頭痛2例2件、寒気による不快感1例1件、悪心1例1件及び浮動性めまい1例3件を除きいずれも軽度であった。中等度であった事象もいずれも冷却当日中に回復していた（表12）。

表12. 本品に関連する主要な有害事象（ITT 集団）

	第1クール N=32	第2クール N=31*1	第3クール N=30*2	第4クール N=30*2	全体 N=32
寒気による不快感*3 軽度/中等度/重度*5	43.8% (14) (14/0/0)	41.9% (13) (13/0/0)	50.0% (15) (15/0/0)	56.7% (17) (16/1/0)	68.8% (22) -
頭痛*3 軽度/中等度/重度*5	40.6% (13) (12/1/0)	41.9% (13) (12/1/0)	30.0% (9) (9/0/0)	26.7% (8) (8/0/0)	71.9% (23) -
額痛*4 軽度/中等度/重度*5	25.0% (8) (8/0/0)	22.6% (7) (7/0/0)	16.7% (5) (5/0/0)	23.3% (7) (7/0/0)	40.6% (13) -
浮動性めまい*3 軽度/中等度/重度*5	9.4% (3) (3/0/0)	16.1% (5) (4/1/0)	26.7% (8) (7/1/0)	20.0% (6) (5/1/0)	40.6% (13) -
悪心*4 軽度/中等度/重度*5	28.1% (9) (8/1/0)	19.4% (6) (6/0/0)	26.7% (8) (8/0/0)	20.0% (6) (6/0/0)	43.8% (14) -

(例)

*1. 第1クール投与後中止1例は評価対象から除いた。

*2. 第1クール投与後中止1例及び第2クールプレ冷却時中止1例は評価対象から除いた。

*3. 頭皮冷却中。

*4. 頭皮冷却中及び冷却後。

*5. 軽度;処置を必要とせず治療の継続は可能。中等度;処置を必要とするが治療の継続は可能。
重度;治療の継続が困難。

iii) 重篤な有害事象

本品群で1例1件、無処置群で3例4件の重篤な有害事象が認められた。いずれも本品との関連性は否定された（表13）。いずれも薬物療法実施中に発現しており、薬物療法終了時以降の継続観察期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

表13. 重篤な有害事象（ITT 集団）

	本品群 N=32						無処置群 N=14		
	全件			機器関連あり			件数	例数	(発現率)
	件数	例数	(発現率)	件数	例数	(発現率)			
計	1	1	(3.1%)	0	0	(0.0%)	4	3	(21.4%)
急性胃腸炎	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	1	1	(7.1%)
創部感染	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	1	1	(7.1%)
発熱	1	1	(3.1%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)
皮疹	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	1	1	(7.1%)
蜂窩織炎	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	1	1	(7.1%)

(2) 参考資料として提出された臨床データ

1) SCALP 試験

① 試験デザイン

本試験は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う乳癌患者の脱毛に対する脱毛抑制効果及び安全性の評価を目的とした非盲検無作為化群間比較試験であり、米国の GCP に準拠して 7 施設で実施された。2013 年 12 月から症例登録が開始され、2016 年 9 月に目標症例数 235 例中 142 例を対象とする中間解析の結果を以て、効果安全性評価委員会により本品群の優越性が示されたとして試験の有効中止が勧告された。2016 年 11 月、症例登録を終了し、現在長期の経過観察中である。なお、本試験終了には時間を要することから、国内で別途 HOPE 試験が実施され当該試験成績が本申請の添付資料として提出された。本試験の概略を表 14 に示す。

表 14. SCALP 試験概要

試験デザイン	多施設共同非盲検無作為化群間比較試験
目的	抗悪性腫瘍剤投与に伴う乳癌患者の脱毛に対する本品の脱毛抑制効果及び安全性の評価
対象患者	抗悪性腫瘍剤投与を予定しているステージ I / II 期の女性乳癌患者
施設数	7 施設 (米国)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. ステージ I / II 期の初発乳癌 2. 術前又は術後に、以下の薬物療法を 4 クール以上予定 <ul style="list-style-type: none"> ・ AC (ドキシソルビシン 60 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ EC (エピルビシン 90~100 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ TC (ドセタキセル 75 mg/m²+シクロホスファミド 600 mg/m²) ・ CAF (シクロホスファミド 500 mg/m²+ドキシソルビシン 50 mg/m²+フルオロウラシル 500 mg/m²) ・ パクリタキセル 80~90 mg/m²/毎週 (3 週を 1 クールとする) 又は 175 mg/m²/2~3 週 ・ パクリタキセル 80~90 mg/m²/毎週+カルボプラチン AUC6mg/mL・min/3 週又は AUC2mg/mL・min/毎週 ・ ドセタキセル 100 mg/m² ・ ドセタキセル 75~100 mg/m²+ペルツズマブ+トラスツズマブ ・ TCH (ドセタキセル 75 mg/m²+カルボプラチン AUC6mg/mL・min+トラスツズマブ)
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 70 歳以上 2. 悪性血液疾患を含むその他の悪性腫瘍の合併 3. 抗悪性腫瘍剤投与前の脱毛 (CTCAEv4.0 Grade 1 以上) 4. 寒冷凝集素症又は寒冷蕁麻疹 5. 幹細胞移植の前治療として、高用量の抗悪性腫瘍剤投与を予定 6. 偏頭痛、群発頭痛又は緊張性頭痛の既往 7. 抗悪性腫瘍剤による治療歴
冷却手順	抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分前から冷却を始め、投与終了後 90 分まで冷却する。
主要評価項目	<p>【有効性】薬物療法第 4 クール投与 3 週後の非脱毛 (独立判定者による盲検下での CTCAEv4.0 に基づく Grade 0 又は 1) の割合</p> <p>【安全性】予期される有害事象</p>
副次評価項目	1. 医師及び被験者による非脱毛

	2. 脱毛によるウィッグ又は帽子の着用 3. QOL (EORTC QLQ-30、HAD 尺度及び BIS) 4. 頭皮冷却中の快適度 5. 頭皮への癌転移
解析方法	(仮説検定) 本品群の非脱毛率が無処置群の非脱毛率を上回ること 帰無仮説 $H_0: P_{\text{本品群}} = P_{\text{無処置群}}$ 対立仮説 $H_1: P_{\text{本品群}} > P_{\text{無処置群}}$ (症例数設定根拠) 推定非脱毛率：本品群 30%又は 35%、無処置群 10%又は 15%/割付比率 2:1/検出力 85%又は 90%/有意水準片側 5%から 213 例 (本品群 142 例、 無処置群 71 例) 算出。中止脱落率 10%を考慮し 235 例設定
実施症例数及び解析対象集団	本品群 137 例、無処置群 57 例 (割付比率 2:1) ITT 集団：中止脱落 10 例を除く本品群 130 例、無処置群 54 例 安全性解析対象集団：本品群 137 例 (第 1 クールの投与を開始した全症例)
観察期間	薬物療法投与終了後 2~4 週 (長期経過観察 5 年)
中間解析計画	試験途中で主要評価の達成可否を判断することを目的として、目標症例数 235 例の 2/3 に当たる 142 例 (本品群 95 例及び無処置群 47 例) の主要評 価が終了した時点で、中間解析を実施。中間解析では、主要評価である非 脱毛の割合について、Fisher 直接確率検定を用いて群間比較を行う。試験 全体の α エラーを片側 5%に保つため、検定の多重性を O'Brien & Fleming 型の α 消費関数を用いて調整。中間解析の結果、Fisher 直接確率検定の片 側 P 値が棄却限界値を下回っていた場合本品群の優越性が示されたとし て、効果安全性評価委員会は試験の有効中止を勧告、優越性が示されな かった場合は、目標症例数まで試験を継続。
中間解析結果	142 例 (本品群 95 例及び無処置群 47 例) を対象に、主要評価の中間解析 を実施。本品群及び無処置群の非脱毛率はそれぞれ 50.5% (48/95 例) 及び 無処置群 0% (0/47 例) であり本品群で有意に高く ($P < 0.001$)、当該 P 値 は棄却限界値 (0.0061) を下回っていた。本中間解析を以て、効果安全性 評価委員会により、本品群の優越性が示されたとして試験の有効中止が勧 告、症例登録を終了。

ITT 集団を、少なくとも 1 クール以上の薬物療法を完了した症例、安全性解析対象集団を、第 1 クールの投与を開始した本品群全症例と定義し、主要評価及び副次評価項目の解析対象集団を ITT 集団、主要安全性評価の解析対象集団を安全性解析対象集団とした。本試験の患者背景は表 15 のとおりであった。なお、本試験で使用したキャップは、本品の前世代モデルであるが、性能の同等性が確認されている。

表 15. 患者背景 (ITT 集団)

		本品群 N=130	無処置群 N=54
年齢 (歳)	平均±SD 最小-最大	50.4±10.5 26-29	51.7±10.1 32-68
乳癌ステージ	I II	38.5% (50) 61.5% (80)	35.2% (19) 64.8% (35)
人種*	白人 黒人 アジア人	81.5% (106) 12.3% (16) 3.8% (5)	75.9% (41) 14.8% (8) 9.3% (5)

		本品群 N=130	無処置群 N=54
薬物療法 レジメン	アントラサイクリン系	34.6% (45)	42.6% (23)
	AC 療法	33.1% (43)	38.9% (21)
	CAF 療法	1.5% (2)	3.7% (2)
	タキサン系	65.4% (85)	57.4% (31)
	TC 療法	35.4% (46)	20.4% (11)
	TCH 療法	21.5% (28)	22.2% (12)
	パクリタキセル	5.4% (7)	9.3% (5)
	ドセタキセル	1.5% (2)	3.7% (2)
	ドセタキセル+ペルツズマブ+トラスツズマブ	0.8% (1)	1.9% (1)
パクリタキセル+カルボプラチン	0.8% (1)	0% (0)	

* 本品群 3 例の「不明」を含む。

② 試験結果

a) 非脱毛率（主要評価項目）

本試験では、非脱毛を“薬物療法第 4 クール投与 3 週後の CTCAEv4.0 に基づく脱毛程度が Grade 0 又は 1”と定義した。脱毛評価は、評価トレーニングを受けた独立判定者が行い、患者頭部を直接目視下で判定した。

結果、薬物療法投与 3 週後の独立判定者による評価において、非脱毛と判定された症例は本品群で 130 例中 69 例、無処置群で 54 例中 0 例であり、非脱毛率は 53.1% (69/130 例) に対し無処置群は 0% (0/54 例) と、本品群で有意に非脱毛率が高かった (P<0.001) (表 16)。

表 16. 薬物療法投与 3 週後の独立判定者による非脱毛評価

	本品群 N=130	無処置群 N=54	P 値*
非脱毛	53.1% (69)	0% (0)	<0.001
Grade 0	6.9% (9)	0% (0)	
Grade 1	46.2% (60)	0% (0)	
脱毛 (Grade 2)	46.9% (61)	100% (54)	

* Fisher 直接確率検定

薬物療法レジメン別に薬物療法投与 3 週後の非脱毛率を解析した結果を表 17 に示す。

表 17. 薬物療法レジメン別 薬物療法投与 3 週後の非脱毛率

		本品群 N=130	無処置群 N=54	P 値*
薬物療法 レジメン別	アントラサイクリン系	31.1% (14/45)	0% (0/23)	<0.001
	タキサン系	64.7% (55/85)	0% (0/31)	

* コ克蘭 - マンテル - ヘンツェル検定

b) QOL

主な副次評価項目の結果として QOL について示す。EORTC QLQ-C30、HAD 尺度及びボ

ディイメージの指標である BIS を用いて QOL を評価した。HAD-D 抑うつを除き、いずれの尺度においても、投与前と比較した第 4 クール投与 3 週間後の変化量に群間で有意差は認められなかった (表 18)。

表 18. QOL

	本品群 (N=130)			無処置群 (N=54)			変化量 群間比較 P 値*4
	投与前*2 N=128 中央値	4 クール後 N=110 中央値	変化量*3 N=110 中央値	投与前*2 N=52 中央値	4 クール後 N=43 中央値	変化量*3 N=43 中央値	
EORTC QLQ-C30							
精神的活動性	75	75	0	83.3	83.3	0	0.7885
社会的活動性	83.3	83.3	0	100	83.3	0	0.2478
HAD 尺度							
HAD-A 不安	5	4	-0.8	5	3	-2	0.2336
HAD-D 抑うつ	2	3	1	2	2	0	0.0213
BIS*1	3	6	1.5	2	5	2	0.4273

*1. 0~27 でスコア化され、高値ほど不良な状態を示す。

*2. データ欠測各群 2 例は評価対象から除外した。

*3. 症例毎の 4 クール後の投与前からの変化量について中央値を算出した。

*4. 症例毎の変化量について、Wilcoxon の順位和検定を実施。

c) 安全性

・ 機器に関連する有害事象

機器に関連する有害事象は本品群 137 例に計 71 件認められた。主な有害事象は、頭痛 (33 件)、悪心 (10 件)、浮動性めまい (7 件) 及び頭皮痛 (7 件) であった (表 19)。事象の程度は、軽度が 62 件、中等度が 9 件であり、いずれも中等度以下であった。第 6 から第 8 クールでは、機器に関連した事象は報告されなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

表 19. 機器に関連する有害事象

	本品群 N=137						合計 件数*2
	第 1 クール N=137 例数*1	第 2 クール N=117 例数*1	第 3 クール N=90 例数*1	第 4 クール N=83 例数*1	第 5 クール N=36 例数*1		
頭痛	16 (11.7%)	10 (8.5%)	1 (1.1%)	4 (4.8%)	2 (5.6%)	33	
悪心	6 (4.4%)	2 (1.7%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	-	10	
浮動性めまい	4 (2.9%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	-	1 (2.8%)	7	
頭皮痛	2 (1.5%)	3 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	-	7	
皮膚乾燥	1 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	-	-	3	
そう痒症	2 (1.5%)	-	-	-	-	2	
悪寒	1 (0.7%)	-	-	-	-	1	
錯覚感	1 (0.7%)	-	-	-	-	1	
副鼻腔痛	-	-	1 (1.1%)	-	-	1	
耳痛	-	-	-	-	1 (2.8%)	1	
顎痛	1 (0.7%)	-	-	-	-	1	
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.7%)	-	-	-	-	1	
皮膚潰瘍形成	1 (0.7%)	-	-	-	-	1	

*1. 同一症例かつ同一クール内での複数件の同一事象が認められた場合 1 例とカウントした。

*2. 各クール発現例数の合計。

- ・ 頭皮転移

2018年7月時点で、頭皮転移例は報告されていない。

2) 文献調査に基づく臨床データ

文献調査に用いたデータベース及び検索条件は表20のとおりであり、本品の有効性及び安全性評価に適切と考えられる文献として9報が採用された。

表 20. 検索に用いた手法の概要

項目	説明
データベース	MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library
検索語	(Paxman OR ((Scalp OR head) AND (cool OR chill OR refrigerate))) AND ((alopecia OR hair loss) AND (prevention OR preservation))
対象期間	2000年1月1日 (CEマーク取得年) ~2018年8月31日
検索条件	指定なし

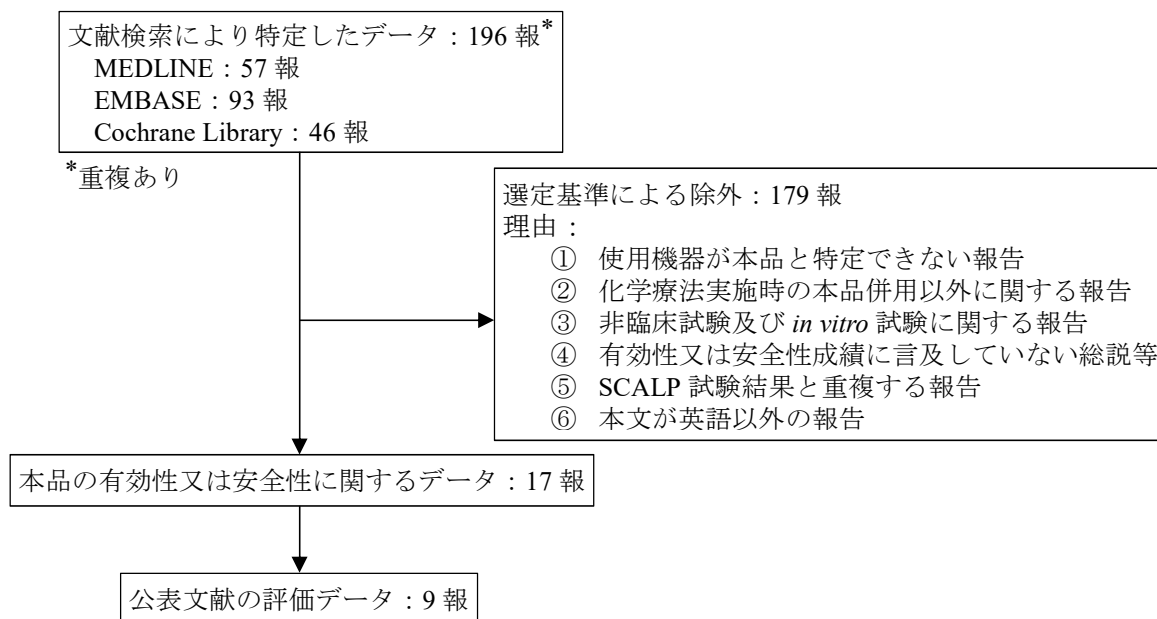


図 3. 本品に関する文献の選定方法

本品の有効性又は安全性に関するデータ17報について、内容を確認し、下記の基準*においてエビデンスレベルの評価を実施した。その結果、学会抄録等であった8報を除外し、9報を評価データとして本品の評価に用いた。当該評価データの一覧を表21に示す。

A	: 原則として、無作為化群間比較試験（プロスペクティブ試験）であり、試験デザイン、組入れ基準、被験者背景、試験成績に関する記載がある
B	: レトロスペクティブ又はプロスペクティブな群間比較試験（コホート試験を含む）若しくはオープンラベル試験であり、試験デザイン、組入れ基準、被験者背景、試験成績に関する記載がある
C	: 試験デザイン等に関して不明な部分もあるが、客観的に臨床評価が可能な情報が含まれるか、又は症例報告であるが安全性評価に重要となる情報が含まれる

* 臨床評価報告書及び臨床評価相談用資料作成の手引き(日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会(作成年月日:平成28年2月1日))

表 21. 臨床評価に用いた文献

No.	エビデンスレベル	書誌事項	例数	有効性		有害事象	中止率	頭皮転移
				薬物療法レジメン	癌腫			
#1	B	Massey, CS. (2004) A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. European Journal of Onc Nursing 8: 121-130.	94	✓		✓	✓	✓
#2	B	Komen MM, et al. (2016) Results of scalp cooling during anthracycline containing chemotherapy depend on scalp skin temperature. The Breast 30: 105-110.	62	✓		✓	✓	✓
#3	B	Van den Hurk CJ, et al. (2012) Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients - Results of the Dutch Scalp Cooling Registry. Acta Oncologica 51(4):497-504.	1411	✓	✓		✓	✓
#4	B	Van den Hurk CJ, et al. (2013) Impact of scalp cooling on chemotherapy-induced alopecia, wig use and hair growth of patients with cancer. Eur J Oncol Nurs. 17(5):536-540.	160	✓			✓	✓
#5	B	Betticher DC, et al. (2013) Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment. Support Care Cancer 21(9):2565-2573.	128	✓	✓	✓	✓	
#6	B	Mols F, et al (2009) Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. Support Care Cancer 17(2):181-189.	62	✓		✓		
#7	A	Komen MM, et al. (2016) Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia.	97	✓	✓	✓	✓	✓

		Support Care Cancer 24(6):2735-2741.						
#8	A	Van den Hurk CJ, et al. (2012) Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. Support Care Cancer 20(12):3255–3260.	129	✓	✓	✓		✓
#9	B	Vasconcelos I, et al. (2018) Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. Breast (Edinburgh, Scotland) 40:1-3.	131	✓			✓	

* 評価データ#2 及び#7、並びに、評価データ#3、#4、及び#8 は、それぞれ同一著者による文献であり、データが重複している可能性が否定できないが、解析目的が異なるため、臨床データとして含めた。

HOPE 試験及び SCALP 試験において対象外であった薬物療法レジメン及び癌腫も含めた本品の有効性及び安全性について、評価データ 9 報を用いて分析した。

① 有効性

抽出された評価データを用いて有効性を評価するにあたり、非脱毛基準の整合性について以下のように説明した。

評価データでは、非脱毛を「ウィッグ不要」、「WHO 基準 0-2」又は「50%未満脱毛」と定義していた一方、HOPE 試験及び SCALP 試験では「CTCAEv4.0 基準 0-1」と定義した。CTCAEv4.0 基準の Grade 1 はウィッグ不要な程度の 50%未満脱毛と定義されることから、CTCAEv4.0 基準による非脱毛と「ウィッグ不要」とは一定の相関があり、「50%未満脱毛」とは定義が一致すると考える。また、WHO 基準による脱毛 Grade 定義では、Grade 2 と 3 がウィッグ要否の境目となることから、「WHO 基準 0～2」とする非脱毛は CTCAEv4.0 基準によるものと同等と考える（表 22）。以上より、HOPE 試験及び SCALP 試験と抽出文献の非脱毛基準は同等と考え、抽出された全 9 文献を評価対象とし、有効性について薬物療法レジメン及び癌腫の観点から検討した。

表 22. 非脱毛基準

判定基準	HOPE 試験及び SCALP 試験	評価データ		
	CTCAEv4.0	WHO	定量	ウィッグ不要
非脱毛	0：脱毛なし	0：脱毛なし	50%未満 脱毛	不要
	1：ウィッグ不要な程度の 50%未満脱毛	1：ウィッグ不要の軽微な脱毛 2：ウィッグ不要の中等度の脱毛		
脱毛	2：ウィッグ必要な程度の 50%以上脱毛	3：ウィッグ必要の重度の脱毛 4：完全脱毛	50%以上 脱毛	必要

a) 薬物療法レジメン

抽出した評価データのうち、全 9 報において対象とした薬物療法レジメンに関する記載

が確認された（表 23）。薬物療法レジメンの内訳は、タキサン系抗悪性腫瘍剤のみが 3 報の他、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む文献が 6 報、両系統の併用を含む文献が 4 報であった。

表 23. 評価データの有効性に関する概要

No.	本品群						
	N*1	癌腫比率	薬物療法レジメン*2 比率				非脱毛定義 非脱毛率
			タキサン系	アントラサイクリン系	タキサン系/ アントラサイクリン系併用	その他	
#1	94	乳癌 100%	T 単 5%	E 単/併 77% A 単/併 12%		CMF5% MMM1%	WHO 基準 0-2 89% (83/94)
#2	62	乳癌 100%		FEC45% AC19%	FEC-T36%		ウィッグ*4 不要 21% (13/62)
#3	1411	乳癌 86% 婦人科癌 5% 胃/大腸癌 4% 前立腺癌 2% 肺癌 1% その他 1% 不明 1%	T 単/併 9% P 単/併 8%	FEC53% AC5% FAC4%	TAC5% AC-P4% FEC-T3% AC-T1%	Irino3% その他 5%	ウィッグ*4 不要 50% (709/1411)
#4	160	乳癌 95% 胃癌 2% 肺癌 2% 前立腺癌 1%	T 単/併 5%	FEC66% FAC8%	ACPH7% FEC-T4% TAC3%		ウィッグ*4 不要 49% (79/160)
#5	128	乳癌 29% 前立腺癌 41% 肺癌 14% その他 16%	T 単/併 100%				ウィッグ*4 不要かつ WHO 基準 0-2 83% (106/128)
#6	62	乳癌 100%		AC FAC FEC	TAC		ウィッグ*4 不要 52% (32/62)
#7	97	乳癌 28% 肺癌 16% 前立腺癌 43% 胃/大腸癌 1% その他 3% 不明 9%	T 単/併 100%				ウィッグ*4 不要 76% (74/97)
#8	129	乳癌 47% 前立腺癌 26% 肺癌 21% 卵巣癌 5% 胃/大腸癌 1%	T 単 100%				ウィッグ*4 不要 84% (109/129)
#9	131	乳癌 100%	P26%	EC-P74%*3			50%未満脱毛かつ ウィッグ*4 不要 71.0% (93/131)

*1. 有効性評価対象

*2. T: ドセタキセル、C: シクロホスファミド、A: ドキソルピシン、P: パクリタキセル、E: エピルピシン、F: フルオロウラシル、H: トラスツズマブ、M: メトトレキサート、MMM: ミタゾラン+マイトマイシン C+メトトレキサート、Irino: イリノテカン

*3. カルボプラチン併用含む

*4. 帽子、ヘッドカバー含む

9 報の文献のうち、薬物療法レジメン毎の非脱毛が評価されていたのは、評価データ#3 及び評価データ#9 の 2 報であった (表 24)。

表 24. レジメン毎の非脱毛率 (評価データ#3 及び#9)

No. 症例数	#3 N=1,411	#9 N=131
非脱毛定義	ウィッグ*3 不要	定義：50%未満の脱毛 かつウィッグ不要
[全体]	50% (709/1,411)	71% (93/131)
[レジメン系統毎] アントラサイクリン系 (A)	49% (421/865)	-
タキサン系 (T)	66% (152/230)	88% (30/34)
アントラサイクリン・タキサン系併用 (AT)	32% (57/178)	65% (63/97)
[レジメン毎] AC (A)	39% (29/74)	-
AC-T (AT)	63% (10/16)	-
AC-P (AT)	40% (20/50)	-
FAC (A)	54% (21/39)	-
FEC (A)	56% (371/752)	-
FEC-T (AT)	48% (22/46)	-
EC-P (AT)	-	65% (63/97) *1
T (T)	73% (87/120) *2	-
TAC (AT)	8% (5/66)	-
P (T)	59% (65/110) *1	88% (30/34)
イリノテカン	29% (12/42)	-
その他	77% (49/64)	-

T：ドセタキセル、C：シクロホスファミド、A：ドキシソルピシン、P：パクリタキセル、E：エピルピシン

*1. カルボプラチン併用含む

*2. シクロホスファミド、カペシタビン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキサート及びドキシソルピシンの併用含む

*3. 帽子、ヘッドカバー含む

両文献の試験全体における非脱毛率は、評価データ#3 が 50%、評価データ#9 が 71%であり、いずれも非脱毛率は 50%以上であった。レジメン系統毎の非脱毛率に関しては、評価データ#3 では、タキサン系抗悪性腫瘍剤が 66%と高く、次いでアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤 49%が続き、タキサン系とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用投与では 32%であった。評価データ#9 においても、タキサン系抗悪性腫瘍剤 88%に対し、タキサン系とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用投与 65%であり、評価データ#3 と同様の傾向が認められた。

レジメン毎に非脱毛率を検討した場合、アントラサイクリン系とタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用投与の中でも、TAC 療法で 8%と極めて低く、全レジメン (29~77%) で最も低かった。この点について、申請者は次のように説明した。AC-T 療法等では両系統を順次併用するのに対し、TAC 療法は同時併用するものであり、患者体内で両薬剤の血中濃度が高まり脱毛作用がより増強されると推定され、当該レジメンの場合、本品による脱毛抑制効果が減弱されると考えられた。

他 7 報の文献では、レジメン毎の成績は確認できないものの、評価データ#2 を除き、試

試験全体の成績として 49～89%の非脱毛率が報告されていた。評価データ#2 は非脱毛率 21%と他文献と比較し低い成績であったが、申請者は、当該研究では相対的に非脱毛率が低いタキサン系とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の併用投与を実施した症例が 36%を占める一方、高い非脱毛率が期待されるタキサン系抗悪性腫瘍剤が含まれていないことが要因であると考察した。

以上の結果から、申請者は、TAC 療法を除き薬物療法レジメンに関わらない本品の脱毛抑制効果が認められたと説明した。また、TAC 療法については、期待される脱毛抑制効果は限定的ではあるものの、現状では代替の脱毛抑制手段がなく、また本品併用による治療効果減弱等のデメリットがないことを踏まえれば、本品の使用を望む患者に対しては非脱毛効果が期待されないことを情報提供した上で、治療の一選択肢とすることは意義があると考えると説明した。

b) 癌腫

評価データのうち、癌腫毎の非脱毛率が評価されていたのは評価データ#3の1報であり、非脱毛率は乳癌 49% (598/1216) に対し、前立腺癌 100% (27/27)、肺癌 79% (15/19) 胃癌/大腸癌 40% (25/63) 及び婦人科癌 46% (30/65) であった。本研究では各癌腫に対し実臨床下の薬物療法レジメンが使われており、レジメンの差に起因すると考えられる癌腫間の非脱毛率のばらつきが見られるものの、いずれの癌腫に対しても本品による脱毛抑制効果が確認された (表 25)。

表 25. 癌腫別の非脱毛率 (評価データ#3)

癌腫	乳癌	前立腺癌	肺癌	胃癌/大腸癌	婦人科癌
非脱毛率 (定義：ウィッグ不要)	49% (598/1,216)	100% (27/27)	79% (15/19)	40% (25/63)	46% (30/65)

次に、同一の薬物療法レジメンにおける非脱毛率と癌腫の関係について評価するため、評価データ 9 報のうち複数の癌腫を含み、かつ、薬物療法毎の非脱毛率が評価可能であった 4 報において、全 4 報で共通していた薬物療法レジメン「ドセタキセル単剤/併用」での非脱毛率を比較した (表 26)。結果、ドセタキセル 75mg/m² 及び 100mg/m² 投与時の非脱毛率は、乳癌以外の癌腫が 7 割を占める評価データ#7 ではそれぞれ 92%及び 44%であり、乳癌の割合が 8 割以上であった評価データ#3 のそれぞれ 94%及び 61%と比して遜色はなかった。また、乳癌以外の癌腫が 5 割以上であった評価データ#5 及び#8 においてもドセタキセル 75～100mg/m² 投与時に 80%以上に非脱毛率が認められていた。これらのことから、同一の薬物療法レジメン下では癌腫間で非脱毛率に差は認められず、癌腫による非脱毛成績への影響はないと申請者は考察した。

以上を踏まえ、乳癌以外の癌腫においても本品の脱毛抑制効果が示され、また、同一レジメンにおいては本品の有効性に対する癌腫の影響は認められなかったことから、本品は癌

腫に関わらず脱毛抑制効果を有するものと、申請者は説明した。

表 26. 薬物療法レジメンと癌腫（評価データ#3、#5、#7 及び#8）

No.		#3		#5		#7		#8	
症例数		N=1,411		N=128		N=134		N=129	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
癌腫	乳房	86%	1216	29%	37	28%	37	47%	61
	前立腺	2%	27	41%	52	43%	58	26%	34
	肺	1%	19	14%	18	16%	22	21%	27
	胃/大腸	4%	63	-	-	1%	2	1%	1
	婦人科	5%	65	-	-	-	-	5%	6
	その他/不明	2%	21	16%	21	11%	15	-	-
非脱毛率	全体	50%	709/1,411	83%	106/128	76%	74/97	84%	109/129
	T75mg/m ² *1	94%	31/33	77%*2	63/82	92%	60/65	84%*3	109/129
	T100mg/m ² *1	61%	27/44			44%	11/25		
定義		ウィッグ*4 不要		ウィッグ*4 不要 かつ WHO 基準-2		ウィッグ*4 不要		ウィッグ*4 不要	

*1. T：ドセタキセル単剤又は併用、3週間間隔

*2. T80~83mg/m²（T135~140mg/日を体表面積 1.69m²換算）

*3. T75/100mg/m²

*4. 帽子、ヘッドカバー含む

② 安全性

本品の安全性について、評価データ 9 報を用いて、有害事象、冷却不耐による中止率及び頭皮転移から検討した。

a) 有害事象

評価データ 9 報のうち有害事象が確認された 6 報において、寒気、不快感、頭痛、倦怠感、めまい及び額痛の事象が認められた（表 27）。これらは、いずれも HOPE 試験本品群においても報告された事象であり、発現率も HOPE 試験を上回るものではなかった。

表 27. 評価データの安全性に関する概要

No.	本品群						
	N*1	癌腫比率	有害事象		冷却不耐による中止率	頭皮転移	
			事象名	発現率		有無	観察期間
#1	94	乳癌 100%	寒気による不快感 頭痛 倦怠感 額痛 めまい	58% (52/90) 32% (29/90) 32% (29/90) 12% (11/94) 2% (2/94)	1% (1/94)	なし	NA
#2	62	乳癌 100%	頭痛	16% (31/194) *2	2% (1/62)	なし	29 か月*5
#3	1411	乳癌 86% 婦人科癌 5% 胃/大腸癌 4%	NA	-	3%	なし	約 24~60 か月*6

No.	本品群						
	N*1	癌腫比率	有害事象		冷却不耐による中止率	頭皮転移	
			事象名	発現率		有無	観察期間
		前立腺癌 2% 肺癌 1% その他 1% 不明 1%					
#4	160	乳癌 95% 胃癌 2% 肺癌 2% 前立腺癌 1%	NA	-	3% (4/160)	なし	約 48~60 か月*7
#5	128	乳癌 29% 前立腺癌 41% 肺癌 14% その他 16%	寒気*3 頭痛 倦怠感 不快	27% 12% 11% 7%	12.6% (30/238) *4	NA	-
#6	98	乳癌 100%	寒気 頭痛 めまい 倦怠感	39% (20/51) 24% (12/51) 20% (10/51) 27% (14/51)	NA	NA	-
#7	134	乳癌 28% 肺癌 16% 前立腺癌 43% 胃/大腸癌 1% その他 3% 不明 9%	頭痛	28% (38/134)	4% (6/134)	なし	6.5 か月*8 7.5 か月
#8	129	乳癌 47% 前立腺癌 26% 肺癌 21% 卵巣癌 5% 胃/大腸癌 1%	頭痛 寒気	20% (133/645) *2 0.7% (1/129)	NA	なし	17 か月*5
#9	131	乳癌 100%	頭痛 悪心 不快感	NA	7% (9/131)	NA	-

*1. 安全性評価対象

*2. クール毎の集計

*3. 有害事象は1クール実施後の患者アンケート評価

*4. 本品群及び他社冷却キャップ群の合計

*5. 中央値

*6. 2011年8月時点 (2006~2009年登録)

*7. 2012年1月時点 (2007~2008年登録)

*8. 上段がポスト冷却20分群中央値、下段がポスト冷却45分群中央値

b) 冷却不耐による中止率

冷却不耐による中止率が最も高かったのは、評価データ#5の12.6%であったが、これは他社製品の冷却キャップ装着例も含めた成績であり、本品に限った中止率は不明であった。この文献を除いた6報では、冷却不耐による中止率は1~7%と報告されており、HOPE試験の6% (34例中2例) と同程度と考えられた。

c) 頭皮転移

頭皮転移は、薬物療法前に癌が頭皮に微小転移していた場合、頭皮冷却により頭皮における抗悪性腫瘍剤の効果が減弱し、癌細胞が頭皮に残存する可能性が上昇することを懸念するものであり、頭皮冷却一般に該当するリスクである。

頭皮転移に関する記載が確認された6報のうち、乳癌のみを対象とした2報では観察期間29か月において頭皮転移は認められなかった。乳癌以外の固形癌も対象とした他4報においても、観察期間6.5~60か月で本品使用後に頭皮転移が認められた報告はなかった。

評価データに頭皮転移に関する報告が認められなかったことから、本品に特定せず頭皮冷却一般における頭皮転移に関する文献について追加調査を求めた。結果、Rugoらによる24文献のメタ解析では、乳癌の頭皮への転移率は、頭皮冷却群で0.61% (12/1959例)、非冷却群では0.4% (5/1238例)であり、頭皮冷却は転移に影響を及ぼさないことが報告された¹¹。Lemiuxらは、頭皮冷却を実施した乳癌患者において最初の転移が頭皮に認められた2例を報告し¹²、1例は4クルールの薬物療法のうち初回2クルールで頭皮冷却を併用して9年後に頭皮転移が認められ、その後数か月後には別複数部位への転移併発が確認された。他の1例は6クルールの薬物療法中1クルールのみ頭皮冷却を実施し、5年後に乳癌の局所再発を認めた。再発乳癌に対し非頭皮冷却下で6クルール薬物療法を実施するも、その2年後に頭皮転移が確認された。両例とも非頭皮冷却下での薬物療法を実施していること等から、頭皮転移と冷却との関連性はないと報告された。

以上を踏まえ、本品使用例の頭皮転移に関する情報は限られるものの、頭皮冷却一般に関する文献にて頭皮冷却が頭皮への転移率を高めないことが示唆されていると申請者は説明した。また、転移が認められた症例においても頭皮冷却との関連性は否定されており、冷却による頭皮転移への影響を完全には否定できないものの、固形癌においてはその可能性は極めて低いと考え、忍容可能なリスクであると申請者は説明した。

3) オランダ市販後レジストリに関する解析報告

2018年4月26日時点にオランダ市販後レジストリデータベースに含まれた6,428例を対象に非脱毛率を解析した報告書が提出された(表28)。当該報告は、1,411例を対象とした評価データ#3のアップデートに相当する。なお、当該レジストリはNetherlands Comprehensive Cancer Organisation(以下「IKNL」という。)を中心に2006年より実施されている前向き多施設共同研究である。解析報告には未公表のデータが含まれるが、IKNLより申請者を通じて提供されたデータである。

ウィッグ等が不要と定義される非脱毛率は症例全体で55%(3,536/6,428)であった。

癌腫別では、乳癌50%(2,370/4,779)に対し、前立腺癌 [REDACTED]、胃/大腸癌 [REDACTED]、卵巣癌 [REDACTED]、肺癌 [REDACTED]、食道癌 [REDACTED]、子宮内膜癌 [REDACTED] 及び子宮頸がん [REDACTED] であり、乳癌を除く固形癌の平均非脱毛率は

71% (1,149/1,617) であった。

また、その他の層別解析では、性別(女性 ■%、男性 ■%)、薬物療法目的(補助療法 45%、緩和療法 72%) 等で非脱毛率には差は見られるものの、いずれの層においても一定の非脱毛効果が認められていた。ロジスティック回帰分析において非脱毛オッズ比が最も低かったのは TAC 療法(単変量 ■及び多変量 ■) であり、レジメン毎の非脱毛傾向は評価データ#3 と同様であった(表 29)。

以上の結果から、6,000 例以上を対象とする解析報告からも癌腫及びレジメンに限定されない本品の非脱毛効果が裏付けられたと申請者は説明した。

表 28. オランダ市販後レジストリ (N=6428) の非脱毛率

	非脱毛率 (%) *1				
	全体 N=6,428	女性 N=■	男性 N=■	乳癌 N=■	乳癌以外の固形 癌 N=■
全体	3,536/6,428 (55)	■	■	2,370/4,779 (50)	1,149/1,617 (71)
性別					
男性	■			■	■
女性	■			■	■
癌腫					
乳癌	■	■	■		
前立腺	■	■*4	■		
卵巣	■	■	■		
胃/大腸	■	■	■		
肺	■	■	■		
食道	■	■	■		
子宮内膜	■	■	■		
子宮頸部	■	■	■		
血液系*2	■	■	■		
その他*3	■	■	■		
薬物療法					
補助療法	1,725/3,863 (45)	■	■	■	■
緩和療法	1,752/2,449 (72)	■	■	■	■
薬物療法歴					
有	1,008/1,491 (68)	■	■	■	■
無	2,366/4,644 (51)	■	■	■	■
頭髪タイプ					
アフリカ	■	■	■	■	■
アジア	■	■	■	■	■
西欧	■	■	■	■	■
南欧	■	■	■	■	■

*1. ■
 *2. ■
 *3. ■
 *4. ■

表 29. 単変量及び多変量ロジスティック回帰分析における非脱毛オッズ比

	単変量 オッズ比	多変量		
		オッズ比	95%信頼区間	P 値
性別				
男性				
女性				
癌腫*1				
薬物療法レジメン				
A				
AC				
AC/T				
AC/P				
TAC				
TC				
FAC				
*2				
P 単				
P 併				
その他				
*3				
*3				
*3				
A :	C :	T :		
F :	P :			

*1. 癌腫は薬物療法レジメンと相関があるため、多変量解析に癌腫は含めていない

*2. 多変量解析から除外した

*3. 欠測も解析に含めた

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 本品の有効性について
- (2) レジメン及び癌腫を限定しない適応とすることの妥当性について
- (3) 製造販売後安全対策について
 - 1) 適正使用のための注意喚起（添付文書の記載内容等）について
 - 2) 承認条件、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定の要否について
 - 3) 製造販売後使用成績調査の要否について

(1) 本品の有効性について

本邦の HOPE 試験において、帰無仮説が棄却され対立仮説が証明された。一方で、本品の非脱毛率は 26.7% (8/30 例) と目標非脱毛率を下回り、また米国の SCALP 試験の 53.1% (69/130 例) も下回る結果となった。総合機構は、その要因について考察するとともに、本品群は無処置群に対して有意な頭髪の残存が認められること、並びに脱毛の回復が早まり毛髪再生が期待できることを統計学的に示すよう、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HOPE 試験の本品群非脱毛率が SCALP 試験を下回った要因は評価手順の違いと、キャップのフィッティング性にあると考える。前者については、HOPE 試験は独立判定医師 2 名の最悪評価を採用したのに対し、SCALP 試験では施設内独立判定者 1 名による評価であった。HOPE 試験について、SCALP 試験の判定方法と同様に判定医師毎に評価した場合、非脱毛率は A 医師 40% (12/30 例) 及び B 医師 47% (14/30 例) であり、SCALP 試験 (53.1%) との結果に統計学的な差は認められなかった (表 30)。

表 30. HOPE 試験及び SCALP 試験の本品群薬物療法終了時成績の比較

HOPE 試験 N=30		SCALP 試験 N=130	P 値*2
A 医師	40.0% (12) *1	53.1% (69)	0.1955
B 医師	46.7% (14) *1		0.5266

*1. 非脱毛と判定した症例数

*2. カイ二乗検定

後者のキャップのフィッティング性については、欧米人と比較して日本人では頭長幅指数の大きい短頭傾向の割合が高いことが示唆されている^{13,14}。そのため、HOPE 試験では、SCALP 試験と比較しストラップ締め付けによるキャップ密着性の補強が必要であった。これは、長頭傾向の頭部形状を参考にデザインされたキャップ U タイプ 1st を HOPE 試験で用いたためであり、頭部へのキャップ密着性が不十分な症例が認められた。これらを踏まえると、不十分なフィッティングが効果減弱の要因になった可能性が高いと推察される。なお、目標非脱毛率については、オランダの市販後レジストリ（評価データ#3）における AC 療法

の非脱毛率 39%（表 24）に基づいて設定されているが、当該目標値を下回った要因についても、頭部密着性が改善される以前の初代モデルが使用されていることから同様の理由によるものと考えられる。

また、頭髪の残存について、副次評価項目である薬物療法終了時の 5 段階評価による非脱毛率について層別解析を実施した（図 4）。5 方向合計の割合は、医師評価及び被験者評価ともに、上位 3 段階の「脱毛なし」「1/2 残存」「1/3 残存」では無処置群に対し本品群で有意に高く（カイ二乗検定、 $P<0.05$ ）、下位 2 段階の「1/4 残存」「完全脱毛」では無処置群に対し本品群で有意に低かった（カイ二乗検定、 $P<0.05$ ）。以上より、本品群での有意な頭髪残存が示されていると考える。

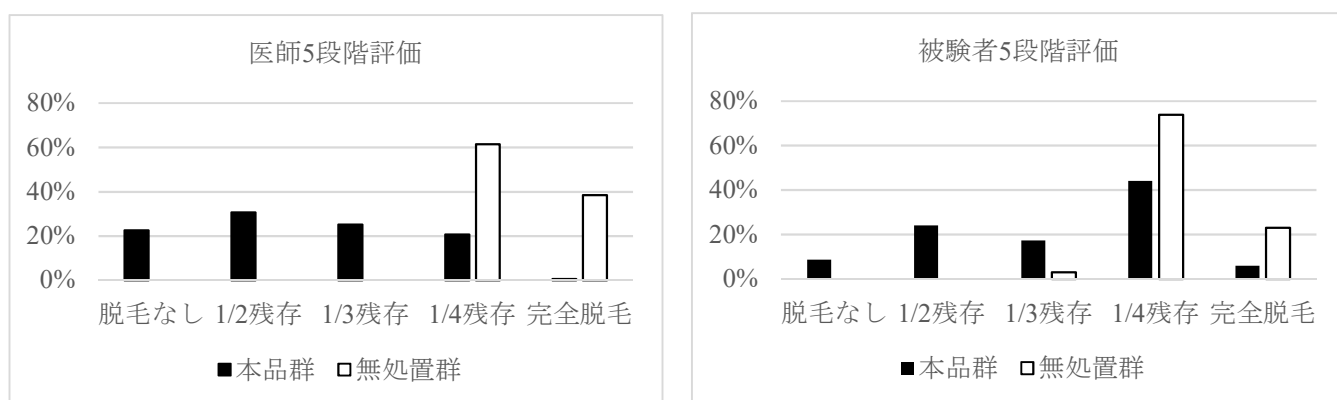


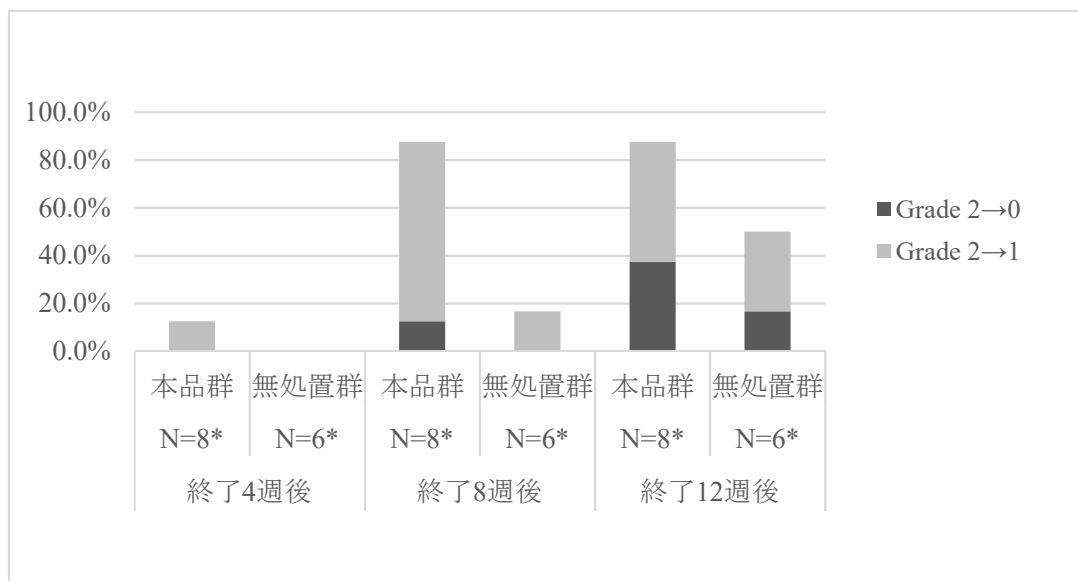
図 4. 薬物療法終了時における 5 段階評価分布（5 方向合計、PP 対象集団）

さらに、毛髪再生について、副次評価項目である薬物療法終了 12 週後の独立判定医師による毛量評価について、薬物療法終了時の主要評価において「脱毛」と判定された症例を対象に脱毛回復に関する解析を行った。その結果を表 31、図 5 に示す。表 31 の終了 12 週後における両群の Grade 分布より、Grade 1 以上に回復していた割合は本品群で 85%（17/20 例）に対し無処置群では 50%（6/12 例）であり、本品群で有意な回復が認められた（ $P<0.05$ ）。また、図 5 の終了 12 週後までの脱毛回復経過より、本品群では終了 4 週後から Grade 1 への回復が認められ、終了 8 週後には 87.5%（7/8 例）が Grade 1 以上に回復しているのに対し、無処置群では終了 4 週後では回復は認められず、終了 8 週後でも Grade 1 以上への回復率は 16.7%（1/6 例）であり、本品により回復が早まる傾向が認められた。

表 31. 薬物療法終了 12 週後の脱毛回復率（PP 集団 主要評価「脱毛」判定例）

Grade 変化	薬物療法終了 12 週後		P 値*
	本品群 N=20	無処置群 N=12	
Grade 2→0	25.0% (5)	8.3% (1)	0.0393
Grade 2→1	60.0% (12)	41.7% (5)	
Grade 2→2	15.0% (3)	50.0% (6)	

*Wilcoxon 順位和検定（両側）



*薬物療法終了4週後及び8週後評価実施例のみを対象とした。

図 5. 薬物療法終了時以降の脱毛回復推移 (PP 集団 主要評価「脱毛」判定例)

総合機構は、主要評価項目において仮説が検証され本品の有効性が示されたことに加え、無処置群と比較して本品群で有意な頭髪残存が示されていること、有意な脱毛回復が認められることから、専門協議における議論も踏まえ、本品の有効性は示されていると判断した。

なお、本品の有効性を評価した、独立判定医師による頭部画像に基づく評価、医師評価、被験者評価は全て外観評価であり、主観性を完全に排除することは困難であることから、客観性が十分確保されているとは言えない。しかしながら、脱毛の程度を客観的に評価する指標として信頼性及び一般性のある脱毛判定基準を採用し、中央判定の採用、評価者盲検の確保、写真撮影方法の施設間の統一化、脱毛判定評価基準の明確化を行い、客観性の担保とバイアスの最小化が図られた。また、2名の独立判定医師の主要評価トレーニングは、ローリン症例10例における2クール前、3クール前、4クール投与23週後の計21画像を用いて行われ、判定 Grade が不一致であった画像については評価基準の統一化が図られるとともに、当該画像をコアラボ評価手順書上の評価基準に反映させ、主要評価は当該基準を参照に実施された。その結果、主要評価判定は8割程度の一致率が認められた。また、判定不一致例は最悪評価を採用する手順としたことを踏まえると、本品の有効性の過大評価を避けた妥当な評価が実施されたと総合機構は判断した。

(2) レジメン及び癌腫を限定しない適応とすることの妥当性について

HOPE 試験及び SCALP 試験においては、ステージ I、II の初発乳癌の女性患者に対し、当該疾患の標準的な治療薬であり、かつ特に高度の脱毛を来すアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を用いた治療を施行する患者が対象であった。本申請においては、HOPE 試験で対象とされていないレジメン及び癌腫については、本品及び前

世代モデルの海外臨床成績を外挿することで、当該成績から有効性及び安全性を示し、海外における本品の適応と同様にレジメン及び癌腫を限定しない適応としている。脱毛に与える影響が人種で異なるという明確な根拠があるとは言えず、薬物療法に伴う脱毛の機序及び本品の作用機序から、人種が異なっても本品の有効性はある一定以上得られると考えられることから、総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、海外臨床成績を国内成績へ外挿し、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。また、海外臨床成績には初代を含めた前世代モデルも使用されているが、キャップについてはフィッティング性の改良、冷却装置については冷却効率の良いクーラントに変更した点が主な差分であり、本品との性能の同等性も確認されていることから、前世代モデルの文献報告も使用して評価することは可能と判断した。

総合機構は、病期分類や薬物療法歴等によらず、臨床試験で確認されていない対象患者に対する本品の有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

オランダ市販後レジストリでは、乳癌診療ガイドライン¹⁵においてステージⅢに対する標準レジメンとされるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤の順次又は同時併用下での非脱毛率が 32% (57/178) と報告されている (表 24)。当該レジメン実施例の多くはステージⅢであると推測されることから、ステージⅢについても HOPE 試験 (26.7%) と同程度の成績が示唆されると考える。また、患者背景別の解析によれば、緩和療法実施例の非脱毛率は 72% (1,752/2,449) と補助療法の 45% (1,725/3,863) と遜色ないことから、緩和療法が想定されるステージⅣの遠隔転移例及び再発例においても脱毛抑制効果が認められていると考える (表 28)。薬物療法歴に関しても、薬物療法歴「無」では非脱毛率が 51% (2,366/4,644) に対し「有」では 68% (1,008/1,491) であり、薬物療法歴の有無に関わらず本品の有効性が示されている (表 28)。さらに、6,000 例を超える当該研究の登録患者には、乳房、前立腺、卵巣、胃/大腸、肺、食道、子宮内膜及び子宮頸部等の癌腫が含まれる。これらは固形癌全般と一致することから、当該研究の症例全体での非脱毛率 (55% (3,536/6,428)) が HOPE 試験及び SCALP 試験と遜色ないことは、両試験で対象外とされた患者においても同様の成績が期待されることを示すと考える。

安全性については、再発等の多様な患者を対象とするオランダ市販後レジストリ (評価データ#3) において、約 24~60 か月の観察期間中に頭皮転移は認められておらず、また海外ではレジメン及び癌腫を限定しない適応で 2000 年に CE マークを取得して以来、 例以上に使用されているが、重篤な有害事象は確認されていない。

なお、評価文献数が限られたことから、申請者は、レジメン及び癌腫に制限されない有効性について脱毛抑制の作用機序からも考察を加えた。薬効作用による脱毛の機序は、次のように報告されている。細胞毒性を有する抗悪性腫瘍剤は、細胞分裂周期に作用するため、細胞分裂が盛んな正常細胞にも損傷を与え副作用が発現する。毛包内の毛母細胞は、増殖、分

裂及び角化を繰り返すことで毛髪を形成するため、細胞分裂が特に活発な細胞の一つであり、抗悪性腫瘍剤の影響として毛母細胞及びその周辺組織が傷害された結果、脱毛が生じる¹⁶。また、抗悪性腫瘍剤による脱毛の発現率は65～80%と報告されている¹⁷。本品を含む頭皮冷却による脱毛抑制効果は、開発の経緯で記載した2つの機序、つまり血管収縮及び細胞の代謝活性低下という冷却反応に基づき、毛包に作用する薬剤量を物理的に減少させることで脱毛抑制効果を獲得すると考えられている。当該機序に鑑みれば、無処置の場合と比較し、頭皮冷却により毛包で作用する薬剤は減少すると考えられ、結果として脱毛の程度は抑制されると考えられた。

以上の検討から、HOPE 試験及び SCALP 試験で対象外とされた患者についても、適応に含めることは妥当であると考ええる。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

参考資料として提出された文献調査に基づく海外臨床データでは、HOPE 試験及び SCALP 試験で対象外とされている複数のレジメンや癌腫を含めた包括的な評価が行われており、概ね HOPE 試験と同等以上の成績が得られていた。しかしながら、レジメン毎及び癌腫毎の層別解析が実施された評価データ#3 によれば、TAC 療法については非脱毛率8% (表 24) と効果は低い結果であった。総合機構としては、提出された海外臨床データにおいては有効性が確認できなかったレジメンや癌腫も適応に含める妥当性について、次のように考える。

- ① 評価データ#3 における TAC 療法の割合はわずか5% (66/1,411 例) であったこと、レジメン毎に解析がなされた検討可能な文献 (本品の有効性を否定する文献) の存在は確認できなかったこと、から TAC 療法のみを本品の適応から除外する明確な科学的根拠は見つからなかったこと。
- ② 殺細胞性薬剤である抗悪性腫瘍剤については、各々の細胞増殖阻害機序により脱毛の程度は異なる可能性はあるものの、各代表薬剤の副作用には脱毛が報告されており¹⁸、脱毛を合併する可能性を有していることは明らかであること。
- ③ 薬効作用による脱毛の機序とそれに対する本品の作用機序²に鑑みれば、脱毛を合併する可能性のある抗悪性腫瘍剤に対し、本品による脱毛抑制効果が期待できること。
- ④ 国内外の臨床試験及び参考資料として提出された海外臨床データで報告されている本品の使用に伴う有害事象は、頭痛、寒気による不快感、悪心等の事象であり、いずれも中等度以下のもので回復に至っている。また、本品関連の重篤な有害事象も認められていない。したがって、本品を使用する上で、これらの有害事象は臨床上許容可能と考えられること。また、悪性腫瘍の頭皮転移についても、冷却による影響を完全には否定できないものの、SCALP 試験成績や前世代モデルを含む本品に関する海外臨床データにおいて頭皮転移例の報告は認められておらず、頭皮転移の可能性は極めて低いと考えられること。

- ⑤ 現状では代替の脱毛抑制手段がなく、また、上述の安全性に加え、本品併用による治療効果の減弱等のデメリットがないことを踏まえれば、国内に導入する意義はあると考えられること。

以上を踏まえ、総合機構は、レジメンや癌腫を限定することなく、薬物療法に十分な知識のある医師の判断のもと、治験で実施された冷却手順（抗悪性腫瘍剤投与開始 30 分前から冷却を始め、投与中及び投与終了後 90 分以上まで冷却）に基づき、本品を使用することで差し支えないと判断した。

なお、提出された臨床成績においては全て固形癌を対象に評価が行われていることから、専門協議における議論も踏まえ、申請時の使用目的又は効果から、総合評価の項に示す使用目的又は効果に修正することが適当と判断した。

(3) 製造販売後安全対策について

1) 適正使用のための注意喚起（添付文書の記載内容等）について

寒冷刺激により副作用が高率で発現する抗悪性腫瘍剤として、オキサリプラチンがある。オキサリプラチンは、投与直後からほぼ全例に、四肢・口周囲のしびれ、感覚異常等の末梢神経症状が発現し、寒冷刺激により誘発又は増悪することが知られている。当該末梢神経症状は主に手に認められるが、約 3~4 割に口周囲や顔面にも発現が認められている¹⁹。本品とオキサリプラチン併用に関する海外臨床報告はなく、本品使用下での発現状況は不明である。なお、HOPE 試験で認められた寒気による不快感 59 件のうち 44 件は冷却終了後、残り 15 件も当日中に回復しており、神経に関わる事象ではないとしている。また、末梢神経障害については、群間で発現率は同程度（本品群 21.9% (7/32 例) 及び無処置群 21.4% (3/14 例)）であり、本品群で認められた末梢神経障害はいずれも本品との因果関係が否定されていることから、冷却刺激との関連性はないとしている。しかしながら、頭皮近傍部位での冷却による症状増悪の可能性は否定できないことから、本品とオキサリプラチンの併用について添付文書上で注意喚起を図るよう申請者に対応を求め、申請者により添付文書上で適切に注意喚起が図られた。その他の記載内容についても、専門協議における議論を踏まえ必要な注意喚起が行われたことから、特段の問題はないと判断した。

2) 実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定要否、並びに承認条件の付与について

本品の安全性については、国内外の臨床試験及び海外臨床成績で報告された有害事象はいずれも臨床上許容可能であり、前項のとおり予想されるリスクについては添付文書において注意喚起することで対応可能であると考え。また、本申請においては、HOPE 試験で使用したキャップ（U タイプ 1st）に加え、日本人向けに頭皮への密着性をより改善する目的で形状を改良したキャップ（J タイプ 1st）が構成品に追加されている。当該キャップの形状は、文献¹⁴から収集された日本人の最大頭長及び最大頭幅データ及び HOPE 試験の頭囲長データに基づいて設計されている。当該キャップの追加により、各症例により適したキャ

ップ選択が可能となることからキャップのフィッティング性の向上が期待され、キャップの密着性を補助していたストラップの締め付けを減弱できる可能性が考えられることから、締め付けに伴う顎痛等の有害事象頻度は低減することが期待される。

したがって本品の使用に際しては、抗悪性腫瘍剤の副作用を理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本品の使用に特段問題を生じる可能性は低いと考える。総合機構は、薬物療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な観察と適切な対症療法の実施によって対応は可能と判断した。

については、総合機構は、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定は不要であり、当該要件の遵守を求める承認条件の付与も不要と判断した。

3) 製造販売後使用成績評価の要否

本品は、前項の議論及び海外における臨床使用実績が十分にあることを踏まえると、製造販売後使用成績評価を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低く、製造販売後使用成績評価を実施したとしても、本品について新たに得られる知見は少ないと考えられることから、総合機構は当該評価の指定は不要と判断した。

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

総合機構は、へ項の総合機構における審査の概要で述べたとおり、本品の製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

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、固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制を目的として、頭皮を冷却する電子制御式冷却装置及びキャップである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性について、(2) レジメン及び癌腫を限定しない適応とすることの妥当性について、(3) 製造販売後安全対策についてであり、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) 本品の有効性について

本品の臨床成績に関する資料としては、添付資料として HOPE 試験成績 (国内治験成績) が提出された。また、参考資料として米国で実施された SCALP 試験成績、文献調査結果、

及びオランダ市販後レジストリに関する解析報告が提出された。抗悪性腫瘍剤投与に伴う乳癌患者の脱毛抑制効果の評価を目的とした HOPE 試験の結果より、本品群の非脱毛率が無処置群の非脱毛率を有意に上回ることが示された。また、本品群が無処置群に対して有意な頭髪残存が示されたこと、有意な脱毛回復が認められたことも踏まえ、本品の有効性は示されていると判断した。

(2) レジメン及び癌腫を限定しない適応とすることの妥当性について

提出された参考資料を用いて、HOPE 試験で対象とされていない他の複数のレジメンや癌腫に対する本品の有効性及び安全性について評価を行った。

その結果、

- ① 固形癌全般における本品の脱毛抑制効果が示されていること
- ② 薬効作用による脱毛の機序とそれに対する本品の作用機序に鑑みれば脱毛を合併する可能性のある抗悪性腫瘍剤に対し脱毛抑制が期待できること
- ③ 本品を使用することに伴う有害事象は臨床上許容可能であること

から、レジメン及び癌腫を限定しない適応とすることは受入可能と判断した。

なお、申請時の使用目的又は効果では、

- i) 認証品の疼痛緩和が含まれていたこと
- ii) 提出された臨床成績は全て固形癌を対象に評価が行われていたこと
- iii) 固形癌に対する抗悪性腫瘍剤を用いた治療のことを、「化学療法」よりも「薬物療法」と記載することが一般的になってきていること¹⁸

から、専門協議における議論も踏まえ、申請時の使用目的又は効果から、総合評価の項に示す使用目的又は効果に修正することが適当と判断した。

(3) 製造販売後安全対策について

本品の安全性については、国内外の臨床試験及び海外臨床成績で報告された有害事象はいずれも臨床上許容可能であり、本品との併用に注意すべき抗悪性腫瘍剤等の使用上における注意喚起についても添付文書において適切に情報提供が図られた。したがって、本品の使用に際しては、抗悪性腫瘍剤の副作用を理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本品の使用に特段問題を生じる可能性は低いと考えられる。このことから、総合機構は、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定は不要であり、当該要件の遵守を求める承認条件の付与も不要と判断した。

また、上述の安全性に加え、本品は海外における臨床使用実績が十分にあることを踏まえると、使用成績評価を実施したとしても新たに得られる知見は少ないと考えられることから、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。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、本品の使用目的又は効果を以下のように整備し、承認

して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、患者の頭皮を冷却する装置であり、固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制を目的に使用する。

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。

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。

引用文献

1. Yamashita H, et al. (2011) Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Annals of Oncology* 22: 1318-1325.
2. Ekwall EM, et al. (2013) Determination of the most effective cooling temperature for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Mol Clin Oncol* 1: 1065-1071.
3. Lemieux J, et al. (2008) Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psycho Oncol* 17(4): 317-328.
4. Breed W, et al. (2011) Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss, scalp cooling potentials and limitations. *Expert Rev Dermatol* 6(1): 109-125.
5. Luce JK, et al. (1973) Prevention of alopecia by scalp cooling of patients receiving Adriamycin. *Cancer Chemother Rep* 57: 108-109.
6. Glevelman EG, et al. (2005) Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 16(3): 352-358.
7. Janssen FP, et al. (2008) Effects of temperature and doxorubicin exposure on keratinocyte damage in vitro. *In vitro cell. Dev. Boil., Anim.* 44: 81-86.
8. Chae JW, et al. (2017) Reduction of chemotherapy concentrations in hair follicles after Scalp cooling for prevention of chemotherapy-induced alopecia (Abstract Number: PS047). *Supportive Care in Cancer* 25 (2 Supplement 1) S55.
9. Gregory RP et al., Prevention of doxorubicin induced alopecia by scalp hypothermia; relation to degree of cooling. *British Medical Journal*, 1982; 284: 1674
10. Bulow J et al., Frontal subcutaneous blood flow, and epi and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man. *Scand J Clin Lab Invest*, 1985; 45: 505-508.
11. Rugo HS, et al. (2017) Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 163(2):199-205.
12. J Lemieux et al. (2011) Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow up. *Breast Cancer Res Treat* 128(2):563-566.
13. Makiko Kouchi, Secular changes in the Japanese head form viewed from somatometric data. *Anthropological Science*, 2004: Vol. 112, 41-52.
14. Roger Bll, et al. Comparison between Chinese and Caucasian head shapes. *Applied Ergonomics* 41 (2010) 832-839.
15. 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン1 治療編 2018年版
16. 風間隆, 他(1996) 抗癌剤による脱毛とその対策 *Pharma Medica* 14(5):37-41.
17. 国立がん研究センター研究開発費 がん患者の外見支援に関するガイドラインの構築に向けた研究班 がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016年版.
18. 国立がん研究センター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル 第7版
19. 株式会社ヤクルト本社、医薬品インタビューホーム エルプラット点滴静注液 2016年10月改訂 (第10版)