

平成 24 年 8 月 29 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04. 整形用品
[一般的名称] ゲル充填人工乳房
[販 売 名] ナトレル ブレスト・インプラント
[申 請 者] アラガン・ジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 19 年 1 月 18 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 24 年 8 月 29 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。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として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。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、乳房再建術又は乳房増大術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。また、使用成績調査の期間中、国内において ALCL（未分化大細胞型リンパ腫）が発生した場合は速やかに機構あて報告するとともに、定期的に集計した成績を提出すること。

4. 本品を埋め込むに当たっては、あらかじめ患者又はその家族に本品の有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから使用されるよう、適切な措置を講ずること。

審査報告書

平成 24 年 8 月 6 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、以下の通りである。

記

[類 別]	: 医療用品 04. 整形用品
[一般的名称]	: ゲル充填人工乳房
[販 売 名]	: ナトレル ブレスト・インプラント
[申 請 者]	: コラーゲン 株式会社 (現 アラガン・ジャパン株式会社)
[申請年月日]	: 平成 19 年 1 月 18 日 (医療機器製造販売承認申請)
[審査担当部]	: 医療機器審査第二部

審査結果

平成 24 年 8 月 6 日

[類 別]	: 医療用品 04. 整形用品
[一般的名称]	: ゲル充填人工乳房
[販 売 名]	: ナトレル ブレスト・インプラント
[申 請 者]	: コラーゲン 株式会社 (現 アラガン・ジャパン株式会社)
[申請年月日]	: 平成 19 年 1 月 18 日 (医療機器製造販売承認申請)

審査結果

「ナトレル ブレスト・インプラント」(以下、「本品」という。)は乳房再建手術あるいは乳房増大術に使用され、適用部位に挿入することによって乳房の形状を修復又は形成するゲル充填人工乳房である。シリコーンエラストマー製のシェルにシリコーンゲルが充填されている。

非臨床試験として、物理的、化学的特性試験、生物学的安全性試験および機械的安全性試験の成績が提出され、シリコーンゲルの安全性、シェルの耐久性等が確認され、特段の問題は認められなかった。

臨床成績として、米国で行われた非盲検前向き試験(以下、「CORE 臨床試験」という。)の結果が提出された。また、日本人女性への本品の使用実績を示すために CORE 臨床試験の結果を補足する資料として日本乳房インプラント研究会(NPO Japan Association of Mammary Prosthesis)が本邦で実施した乳房インプラントに関する後ろ向き使用状況疫学調査(以下、「JAMP 研究」という。)の結果が示された。

CORE 臨床試験は、乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術の患者を対象に本品を埋入したときの有効性と安全性を評価することを目的として行われた臨床試験である。有効性評価として術後 2 年の医師・患者満足度を主要評価項目とし、1(全く不満足)から 5(非常に満足)までの 5 段階評価により評価された。その結果、医師満足度評価は全体で 4.6～4.9、患者満足度評価は全体で 4.4～4.9 であった。副次的評価項目として術前と術後(1 年、2 年)の QOL 比較、乳房増大術においては乳房の大きさ(ブラカップサイズ)についても評価された。QOL の比較評価は、術後の満足度評価、SF-36(全体的な健康観の評価)、MOS-20(The Medical Outcome Study の 20 項目: 全体的な健康観の評価)、TSCS(テネシーの自己概念尺度: 外見、能力、性的魅力に対する自己の考えの評価)、Rosengerg の尺度(自己の価値、自己の容認性に関する感覚の評価)、Franzoi の尺度(性的魅力、体重への関心、身体の状態の評価)及び意味微分法(SD Test: 自身の乳房、自分自身の身体的イメージを測定し、イメージ調和を高めるかどうかを評価)で多角的に評価された。その結果、術後の満足度を評価する 6 項目、すなわち個人的生活の満足、乳房に対する満足、乳房適合性、乳

房の形に対する満足、乳房のサイズに対する満足、乳房の感触に対する満足のうち、個人生活満足度を除く 5 項目について、乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術の各群いずれにおいても術前に比較して術後に有意な上昇がみられたが ($p<0.001$)、SF-36、MOS-20、TSCS、Rosengerg の尺度、Franzoi の尺度や意味微分法のその他の評価系の結果については、ほとんどの項目が乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術の各群において有意な変化は認められなかった。さらに、乳房増大術におけるブラカップサイズは、術前、術後にブラカップを測定した 408 名のうち、40.4% (165/408) は 1 カップサイズ、45.3% は 2 カップサイズ (185/408) の乳房増大が認められた。一方、ブラカップサイズに変化がなかったのは 5.4% (22/408)、小さくなったのは 0.6% (2/408) であった。

安全性については、術後 2 年から 4 年及び 7 年までの合併症、有害事象の解析結果が示されている。術後 7 年の結果においては、乳房再建術群では再手術 (53.3%) が最も多く、次いでインプラントの摘出 (交換) (23.7%)、左右非対称 (22.8%) であり、乳房増大術群では再手術 (30.1%)、次いで被膜拘縮 (15.5%)、乳房疼痛 (11.4%) である。リビジョン群については再建術に対するリビジョン手術群では再手術 (40.0%) が最も多く、次いで左右非対称 (13.3%)、インプラント位置異常 (13.3%) であり、乳房増大術に対するリビジョン手術群では再手術 (40.5%) が最も多く、次いでインプラントの摘出 (交換) (20.9%)、被膜拘縮 (20.4%) であり、術後 7 年までの累積値であることを踏まえても本品の使用に伴う合併症、有害事象の発生率が比較的高率であることが示された。また、特に乳房再建術における本品の日本人への適合性については、JAMP 研究の結果が提出され、CORE 臨床試験同様の結果であることを確認した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、有害事象は高率に発現するものの、本邦において臨床現場で利用できる既承認品の乳房インプラントが供給されていない現状も勘案し、使用する医師の基準、施設の基準、使用者が提供するトレーニング等により本品が適正に使用されるような措置を講じるとともに、上記の有害事象を含め術前に患者に十分な説明を行い同意を取ることを条件に本品を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、乳房の形状を修復または形成するために、乳房再建術又は成人女性の乳房増大術に使用される。ここでいう、乳房再建術、乳房増大術は以下のとおり。

- ・乳房再建術とは、腫瘍または外傷により切除された乳房組織の再建手術、胸部の重度の異常により適切に成長しなかった乳房を形成するための再建手術。初回手術の補正又は改善のための再手術も含む。

- ・乳房増大術とは、バストサイズを大きくするための形成手術。初回手術の補正又は改善のための再手術も含む。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、乳房再建術又は乳房増大術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。また、使用成績調査の期間中、国内において ALCL（未分化大細胞型リンパ腫）が発生した場合は速やかに機構あて報告するとともに、定期的に集計した成績を提出すること。
4. 本品を埋め込むに当たっては、あらかじめ患者又はその家族に本品の有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから使用されるよう、適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 24 年 8 月 6 日

1. 審議品目

[類 別]	医療用品 04. 整形用品
[一般的名称]	ゲル充填人工乳房
[販 売 名]	ナトレル プレスト・インプラント
[申 請 者]	コラーゲン 株式会社（現 アラガン・ジャパン株式会社）
[申請年月日]	平成 19 年 1 月 18 日（医療機器製造販売承認申請）
[申請時の使用目的]	本品は、以下の手術に使用され、本品を適用部位に挿入することによって乳房の形状を修復または形成する。 ・ 乳房再建手術。乳房再建手術は、がんまたは外傷により切除された乳房組織、あるいは、胸部の重度の異常により適切に成長しなかった乳房組織を再建するための最初の再建手術、また、最初の再建手術を補正したり、改善したりする再手術を含む。 ・ 豊胸手術。豊胸手術は、初回豊胸手術の補正や改善のための再手術のみならず、バストサイズを大きくするための最初の手術を含む。

2. 審議品目の概要

本品は乳房再建手術あるいは乳房増大手術に使用され、適用部位に挿入することによって乳房の形状を修復又は形成するゲル充填人工乳房であり、シリコーンエラストマー製のシェルに凝集性のシリコーンゲルが充填されている。本品は全てシングルルーメン（シリコーンゲル充填層が単層）、円形（ラウンド型）のデザインで、充填されているシリコーンゲルはレスポンスと呼称される比較的柔らかいタイプのゲルである。シェルは 3 層構造であり、第 1 層及び第 3 層は標準シェル、第 2 層はバリアシェルという。シェルには 3 層からなるパッチがあり、パッチの部分から注入器でシリコーンゲルを充填し、充填後にできた小孔は接着剤で塞がれる。本品の全体図を図 1、シェルの 3 層構造を図 2 に示す。

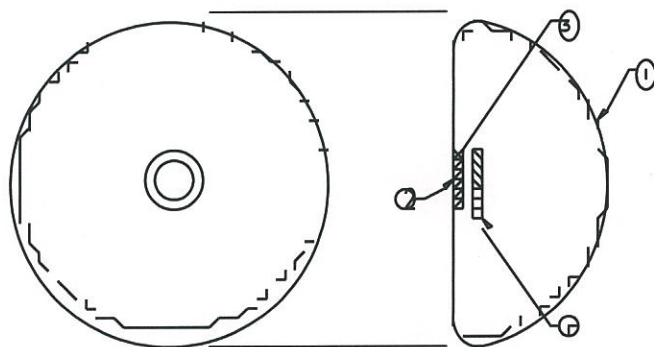


図 1 全体図

①シェル（3 層）

②ディスク／フィラープラグ

③アウターレイヤーパッチ

④バリアレイヤーパッチ

※②～④の 3 層がパッチ

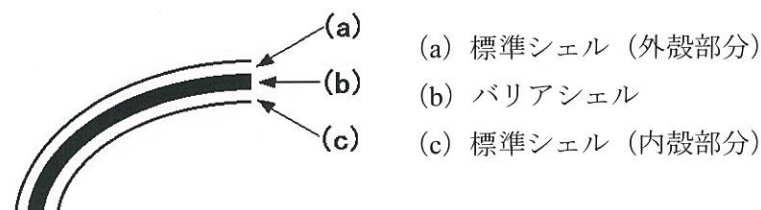
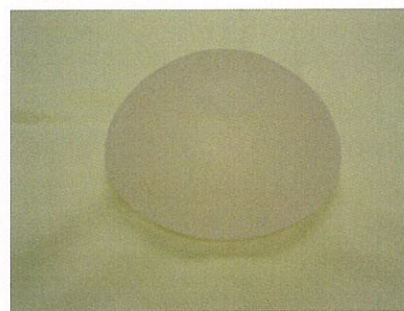


図2 シェルの3層構造

シェルの表面構造には2種類あり、一方をスムーズタイプ（表面が滑らか）、もう一方をテクスチャードタイプ（表面に微細孔加工：細孔の直径約 $\blacksquare \mu\text{m}$ 、深さ約 $\blacksquare \mu\text{m}$ ）という。スムーズタイプ、テクスチャードタイプそれぞれの外観写真を図3に示す。



A:スムーズタイプ



B:テクスチャードタイプ

図3 外観写真

また、本品にはインプラントを挿入する際に併用する機器としてサイザーが含まれている。サイザーは挿入するインプラントの挿入サイズを決定するために手術時に一時的に挿入するものである。サイズを決定するためのみに使用するものであり、表面は全てスムーズタイプである。サイザーを除くインプラントは再使用禁止の滅菌品であるが、サイザーは適切な洗浄及び滅菌により10回まで再使用が可能である。なお、以下の記載において特に断る場合を除いて本品とはサイザーを除いたインプラントを指す。

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

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、以下の通りであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「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」（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．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

(1) 人工乳房インプラントの開発の歴史と本品の開発の経緯

失った乳房を再建したり発育不全の乳房のサイズを大きくしたりするための手術は 1895 年に Czerny が女性の背部から採取した自家脂肪組織を乳房へ移植したことが始まりとされている。最初の人工乳房インプラントはクレイ・アダムス社製造のアイヴァロン製 (Ivalon : ポリビニールアルコール) 人工乳房インプラントであった。これら初期のスポンジ状人工乳房インプラントの問題は、重度な被膜拘縮、感染、及び人工乳房インプラントの移動であった。1962 年、ベイラー大学の Gerow F によって乳房増大術用として患者にシリコーンゲル充填タイプの人工乳房インプラントが開発されたことを初めに、1963 年にはダウ・コーニング社と提携した Cronin T による開発が進むなど、次第にシリコーンゲル充填タイプが普及することとなった。

シリコーンゲル充填人工乳房インプラントはその流通初期において、シリコーンの注入や破裂等によって漏出したシリコーンによって全身性の疾病、すなわち悪性腫瘍や結合組織疾患の発生頻度の上昇が認められるとの論文が掲載され^{1~5}、ユーザーの安全性への関心の高まりと安全性に関するデータ不足のため、米国 FDA はシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの各メーカーに対し PMA 提出を要請した。これと同時期の 1991 年、患者団体からダウ・コーニング社に対して集団訴訟が提起され、安全性のデータを提出したメーカーはアラガン社 (旧イナメド社、旧マクガン・メディカル社) を含めて 2 社だけであったこともあり、この集団訴訟は連鎖して各地で起こった。この事態を受けて米国 FDA は 1992 年 1 月 6 日にシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの安全性に関し、米国 FDA 諮問委員会の評価が出るまで、自発的なシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの使用の一時中止を要請した。諮問委員会は、シリコーンゲル充填人工乳房インプラントの安全性についてメーカーから提出された安全性データや、多くの論文等で人工乳房から漏出したシリコーンゲルとこれら全身性の疾病、すなわち発生した悪性腫瘍や結合組織疾患との因果関係について検討した結果、これら合併症の発生頻度の上昇を否定する報告をとりまとめ、1992 年 4 月 16 日、米国 FDA は同委員会の安全性に関する報告を採用し、上記使用禁止を取り止め⁶、補足臨床試験において乳房再建を求める女性にシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの継続提供が可能となることを決定した。1999 年には英国の MDA (Medical Devices Agency)、米国の IOM (Institute of Medicine) 及びオランダ Health Council などシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの安全性を報告した。

アラガン社は訴訟事件を契機に、1992 年 4 月の米国 FDA の決定を受け、安全性が確認できるまでの間、シリコーンゲル充填人工乳房インプラントの製造、販売を共に中止し、並行してゲルの凝集性を高める等の製品改良を進めた。製品改良については後述する。1998 年 3 月 30 日、アラガン社は米国 FDA の指示に従い実施していた各種安全性試験の成績を提出し、また、CORE 臨床試験及び補足臨床試験実施の承認を受け、シリコーンゲル充填人

工乳房インプラントの製造、販売を CORE 臨床試験、補足臨床試験において再開した。

シリコーンゲル充填人工乳房インプラントの問題点として被膜拘縮の発生などがあり、充填したシリコーンゲルの漏出が被膜拘縮を誘発すると考えられていたこと等を踏まえ、アラガン社は以下の製品改良を実施した。シェル中層にシリコーンゲルの漏出を抑えるためのバリア層を追加した 3 層構造のシェルを開発した。また、シェル表面構造について、スムーズタイプに加えてシェル表面に微細孔加工（細孔の直径約 $\blacksquare \mu\text{m}$ 、深さ約 $\blacksquare \mu\text{m}$ ）のあるテクスチャードタイプを開発した。この改良は、シリコーンゲル充填人工乳房インプラントの位置固定及び被膜拘縮の発生率減少を目的としている。さらにシェルからシリコーンゲルが流出するリスクを低減するため、従来品に比べてシリコーンゲルに添加する架橋剤を増量し、シリコーンゲルの凝集性を高めるなどして本品が開発された。

上述の製品改良を行い、1998 年から開始された臨床試験等の結果を踏まえ、2002 年 12 月に乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術を使用目的としてアラガン社は PMA 申請を行った。複数回の FDA 諮問委員会での審議、追加試験の実施、申請製品群の見直し（「チ、臨床試験成績に関する資料」に後述するとおり、スタイル 153 を申請品群から除外）などを経て、2006 年 11 月 17 日、CORE 臨床試験の登録症例において 10 年までのフォローアップを行う、CORE 臨床試験のフォローアップとは別に 39,390 症例を含む 10 年間の市販後試験を行う、体内から摘出されたインプラントの不具合検証を 10 年間の市販後試験の間は継続して実施する等の条件付で PMA 承認を取得した。

(2) 本邦における人工乳房インプラントの開発の経緯

本邦におけるシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの薬事承認は 1979 年に遡る。同年 9 月、ダウ コーニング株式会社が「サイラスティック人工乳房」の薬事承認を取得し、販売されるようになった。その後、1986 年には株式会社高研も「コーケン ディエムピーエス バッグ」の販売名でシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの薬事承認を取得し、販売を開始した。

しかしながら、先に述べたとおりダウ コーニング社の訴訟を契機とし、米国では「安全性が確認されるまで、シリコーンゲル充填人工乳房インプラントの使用を一時的にみあわせるよう医師に要請」されたため、ダウ コーニング社は、1992 年 3 月、人工乳房のためのシリコーンの製造販売から撤退した。米国の製造販売の中止に伴い、原材料入手及び製造が不可能となったため、本邦においてもシリコーンゲル充填人工乳房インプラントは事実上販売されなくなった。

現在、生理食塩液充填の人工乳房インプラントを含めて日本で薬事承認されている人工乳房インプラントは存在しないため、人工乳房インプラントによる乳房再建術においては、個人輸入により入手された人工乳房インプラントが使用されている。個人輸入による使用においては、人工乳房インプラントの使用に関して施設設備や医師に関する基準等も特に定められておらず、使用後のフォローアップまで含めた本品の適正使用を確保することが

困難である。申請者においては、本品の臨床使用に際して、トレーニングされ、人工乳房インプラントについて十分な知識と経験を有する医師により使用されることが望ましいと判断し、薬事承認申請するに至った。

なお、他社製品であり、本邦及び米国においては許認可をうけておらず、販売されていないが、2011年12月23日にフランス保健省（Ministère de la Santé）が仏 PIP 社（2010年3月に倒産している）のシリコーンゲル充填人工乳房インプラントについて、予防的な観点から、破裂する兆候等がなくても摘出手術を行うか、6ヵ月毎に超音波等で経過を慎重に観察するように注意喚起を行ったことにより、WHO まで含めた世界中で大きな議論を呼んだが、他国では「破裂率は高いものの、安全性に問題があるという医学的証拠はない」として引き続き経過観察のみを行うと結論され、騒動は収束した。PIP 社の製品は、原材料が医療用から工業用シリコーンへ不当に変更されていたこと等より、フランス医薬品庁（afssaps、現 ANSM）から 2010 年 3 月に製造の停止と回収命令を受けていた。前述のとおり、PIP 社のシリコーンゲル充填人工乳房インプラントは本邦では承認されていないが、輸入されているものがあるとの情報があることから、2011 年 12 月 27 日に医薬食品局監視指導・麻薬対策課より事務連絡「PIP 社の豊胸用シリコンバッグ製品に係る情報提供について」が日本医師会他関連学会に対して発出されると共に、無承認無許可医薬品等に関する情報として報道発表された。この報道をきっかけとして、アラガン社のシリコーンゲル充填人工乳房インプラントに対しても [] や [] などにより [] が実施されたが、本件に関連した命令、指示、指導はない（2012 年 7 月末時点）。

【外国における使用状況】

本品は、1995 年 12 月に CE マークを取得したのを始めとして、2012 年 5 月現在まで、[] カ国において販売、使用されてきた。販売名は、現在米国を除く全世界で INAMED[®] Silicone-Filled Breast Implants を使用している。米国においては 2006 年 11 月に米国 FDA より承認されたのちに、INAMED の代わりに Natrelle[™] という販売名が用いられている。INAMED と Natrelle はその販売名を除き、製品の形状、ゲル材質等に違いはない。また、本品の効能効果、使用方法については全世界共通であるが、適応が米国とその他の地域では異なる。米国を除く海外では乳房再建術、乳房増大術及びこれらのリビジョン手術で、乳房増大術の対象は 18 歳以上の女性とされているが、米国においては乳房再建術、乳房増大術及びこれらのリビジョン手術が適応であるが、乳房増大術では乳房再建術に比して、リスク・ベネフィットバランスが異なることから、乳房増大術は 22 歳以上の女性を対象とすることとされている。

世界 60 数カ国での合計販売使用数（INAMED 及び Natrelle）は 2004 年 1 月から 2012 年 5 月までの [] ユニットである。

【不具合及び有害事象発生状況】

2004 年 1 月から 2012 年 5 月までにアラガン社に総販売ユニット数 [REDACTED] ユニットに対して [REDACTED] 件の不具合が報告されている。それによると、不具合の発現率は合計 4.11%で、そのうち被膜拘縮（1.64%）とインプラント破裂（0.58%）が最も多かった（表 1）。

表 1 アラガン社に報告された不具合又は有害事象及び販売数(2004 年 1 月～2012 年 5 月)

不具合、有害事象	件数	発現率
被膜拘縮	[REDACTED]	1.6459%
破裂	[REDACTED]	0.5842%
疼痛	[REDACTED]	0.4036%
腫瘍・結節	[REDACTED]	0.1760%
位置異常	[REDACTED]	0.1479%
感染	[REDACTED]	0.1169%
インプラント破損	[REDACTED]	0.1099%
しわ	[REDACTED]	0.0980%
インプラントの可視／触知可能	[REDACTED]	0.0878%
レイノー症候群	[REDACTED]	0.0795%
刺激・炎症	[REDACTED]	0.0602%
がん（乳がん以外）	[REDACTED]	0.0585%
授乳不能	[REDACTED]	0.0581%
乳頭分泌物	[REDACTED]	0.0489%
左右非対称	[REDACTED]	0.0474%
インプラントの溝・折り目	[REDACTED]	0.0327%
インプラントの外観	[REDACTED]	0.0303%
セローマ（血清腫）	[REDACTED]	0.0269%
石灰化	[REDACTED]	0.0226%
神経学的疾患	[REDACTED]	0.0222%
インプラントに気泡	[REDACTED]	0.0207%
線維筋痛	[REDACTED]	0.0190%
乳頭感覚低下/過敏	[REDACTED]	0.0168%
血腫	[REDACTED]	0.0158%
乳癌	[REDACTED]	0.0137%
結合組織疾患・自己免疫疾患	[REDACTED]	0.0134%
シリコーンの溢出	[REDACTED]	0.0120%
その他（※）	[REDACTED]	0.1508%

合計		4.1194%
2004 年 1 月から 2012 年 5 月までの販売数		

※その他は、関節炎ーリウマチ（ 件、0.0065%）、結合組織疾患・自己免疫疾患症状（ 件、0.0048%）、シェーグレン症候群（ 件、0.0031%）を含む。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、米国 FDA の「Guidance for Industry and FDA Staff Saline, Silicone Gel, and Alternative Breast Implants」（以下、「FDA ガイダンス」という。）及び乳房インプラントに関する標準的規格及び試験方法を定めた ASTM F 703-96（Standard Specification for Implantable Breast Prostheses）を参考に特性・性能または機能に関する項目及び安全性に関する項目が設定された。特性・性能または機能に関する項目として設定されたのは、シリコーン原料の物理的特性（ASTM F703-96）に係る 3 項目（シェルの破壊強度、シェルの最大伸長度、シェルの抗張力セット）、シェルの厚さ、シェルのリークテストに係る 2 項目（パッチ添付前のシェルリークテスト及びパッチ添付後のシェルリークテスト）、シェルとパッチ間の接着強度、シリコーンゲル充填量確認試験、ゲルの穿通力及び凝集性（以上 ASTM F703-96）並びに疲労試験（FDA ガイダンス）である。安全性に関する項目として設定されたのは、生物学的安全性（ISO10993 に準拠した生物学的安全性）及び無菌性保証である。規格値については ASTM F703-96 及び FDA ガイダンスに定められた基準として設定されており、すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

安定性及び耐久性に関する資料として、本品については 5 年間の実時間保存検体及び 5 年相当の加速劣化（55℃、200 日）検体による安定性試験の成績が提出された。品目仕様の特性・性能に関する規格のうち、シェルのリークテスト、シェルとパッチの接着強度、シリコーンゲル充填量確認試験及び疲労試験の項目は安定性試験で実施されていない。総合機構は、

1. 安定性に関する資料で省略した 4 つの試験の理由と妥当性
 2. サイザーの耐久性に関する申請者の見解
- を求め、申請者より次のとおり回答を得た。

1. 本品の安定性試験として 4 つの試験項目を設定しなかった理由は次のとおりである。
 - ① シェルのリークテストについて、安定性試験の中で実施したパッチ接着部の完全性試験、及びシェルの物理的特性（シェルの破壊強度、シェルの最大伸長度、シェルの抗張力セット）の試験の結果から評価可能であると考え。シェルのリー

クテストは製造工程内でゲル充填前の全てのインプラントについて実施される試験でありシェルに空気を充填し、水中に浸け、シェルから気泡の漏れがないことを検査するリークテストであるため、ゲル充填後はこの試験方法によるリークテストはできなが、最終製品のシェルの物理的特性が維持されていること及びパッチ接着部の完全性を確認することをもってシェルとパッチ部の経時的劣化の有無を評価することができるため、改めてリークテストを実施する必要はないと考える。

- ② シェルとパッチの接合強度について：パッチ接着部の完全性試験は、接着部分が10秒間、200%伸長したときに欠陥が認められるかの確認のための試験であり、品目仕様に規定されているシェルとパッチの接着強度の試験方法よりも過酷な条件で試験されていることから、シェルとパッチの接合強度は担保されていると考える。
 - ③ シリコーンゲル充填量確認試験は充填されているゲル重量を測定する試験であるが、この試験は製造工程内で全てのインプラントについて行っており、ゲル重量（製品重量）は時間経過により変化することのない最終製品の物理的特徴である。シェルの物理的特性やゲルの特性（凝集性）が維持されていることを確認していることから、改めてゲル充填量を確認する必要はないと考える。
 - ④ 疲労試験についても同様に、シェルの物理的特性が維持されていること、パッチ接着部の完全性が維持されていること、また、ゲルの特性（ゲル凝集性）が維持されていることが確認されていることから、これらの結果を踏まえ、改めて疲労強度を実施せずともシェルの耐久性は担保されていると考える。
2. サイザーについては、申請時においては単回使用を想定していたが、規定された条件下で洗浄及び滅菌をすることにより最大10回まで再使用可能であると判断しており、10回の洗浄及び滅菌に耐久することを確認できる資料を追加提出する。

申請者から追加で提出されたサイザーの耐久性に関する資料においては、添付文書に規定された滅菌方法に従い、10回の「洗浄・消毒・滅菌工程」後に、本品（インプラント）の物理的特性の仕様と同一の項目を試験し、無菌性についてはバリデーションにより確認し、適合することが確認された。サイザーはインプラントとその目的が異なることから、試験項目についてはインプラントと同一である必要性はないが、同一項目を確認することは妥当であると考え。一方でサイザーの場合、目的が埋入するインプラントのサイズ確認であるため、最大10回の滅菌後のサイザーのサイズの安定性をどのように確認しているか総合機構は申請者に見解を求めた。

申請者の回答は次のとおりであった。

サイザーの原材料であるシリコーンエラストマー（ゲル及びゴム）は熱硬化性樹脂であ

り、高温の熱（400 度超）で分解することがあるが、原材料の特性として化学的に不活性であり、オートクレーブ条件下（最大でも 136 度程度）において極めて高い安定性を示し、非可逆的な膨張又は分解は起こらないと考える。すなわち、サイザーは高圧蒸気滅菌の条件下においてサイズや重量の変化は起こらず、サイザーの滅菌に対する安定性はシリコンエラストマーの機械的特性の変化についてのみ検証している。また、これらの特性が維持されていたことからサイズや重量が高圧蒸気滅菌前後で変化しているとは考えられない。

総合機構はサイザーについては、サイズが重要であることから、科学的に不活性であることと機械的特性を以てサイズの変化がないことを検証するには不十分であると考えものの、海外では当該条件下で標準的に使用されており、サイズについてのクレームがないこと等も勘案し、申請者の回答を了承した。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験成績について審査を行った結果、有効期間を 3 年以上とする申請者の見解を了承した。

二. 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

薬事法第 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（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

a. 物理的、化学的特性

物理的、化学的特性について、品目仕様に掲げる項目のうち、疲労試験、生物学的安全性及び無菌性保証以外の項目に関する試験成績が提出され、これらすべての試験において、特段の問題は認められなかった。

総合機構は、本品の物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

b. 生物学的安全性

本品の構成部品のうち、生体に接触するのは、3 層構造のシェルのうち、標準シェルの外殻部分、ディスク／フィラープラグ、接着剤であり、生体に接触しない部位として、3 層構造のシェルのうち、バリアシェル及び標準シェルの内殻部分アウターレイヤーパッチ、バ

リアレイヤーパッチ、充填ゲルがある。これらの原材料のうち、標準シェルの原材料は内殻、外殻部分を問わず同一であり、バリアシェルの原材料とは異なる規格である。バリアシェルの原材料は、バリアレイヤーパッチの原材料と同一である。ディスク／フィラープラグの原材料は、アウターレイヤーパッチの原材料と同一である。

本品は、その使用期間から、ISO 10993-1 によって血液・組織に長期的接触する体内埋め込み機器に求められる試験が原材料ごとに実施された。試験が実施された原材料は、先に述べた生体に接触する外殻シェル、ディスク／フィラープラグ、接着剤だけでなく、シェル破損によるゲル漏出のリスクを勘案して生体に接触しないバリアシェル、内殻シェル、アウターレイヤーパッチ、バリアレイヤーパッチ及び充填ゲルについても試験が実施されている。それぞれ実施した試験項目と被験物質（本品の構成部品の名称）の関係を表 2 に示す。

表 2 生物学的安全性試験一覧表

試験項目		被験物質の種類						
		シェル		パッチ			接着剤 (★)	充填ゲル
		標準シェル (★)	バリアシェル	(★) ディスク／フィラープラグ	アウターレイヤーパッチ	バリアレイヤーパッチ		
細胞毒性		○	○	○	○	○	○	○
感作性		○	○	○	○	○	○	○
刺激性（皮内反応）		○	○	○	○	○	○	○
急性全身毒性		○	○	○	○	○	○	○
遺伝毒性	復帰突然変異（AMES）	○	○	○	○	○	○	○
	前進突然変異	△						△
	In vitro 染色体異常	△						△
	マウスリンフォーマ TK						○	
発熱性		○	○	○	○	○	○	○
埋植		○	○	●	●	○	●	○
亜急性毒性		▼						
血液適合性		○	○	○	○	○	○	○
慢性毒性及び発がん性		○	○	○	○	○	○	○
生殖／発生毒性		○	○	○	○	○	○	○

免疫毒性							
体内動態							○

★生体接触部位の原材料

△：△印を付した遺伝毒性試験は原材料を同時に抽出した抽出液を使用

▼：亜急性毒性は、90 日間の埋植試験結果を利用して評価している

●：●印を付した埋植試験は、筋肉内と皮内の両方を実施し、評価している

各試験に供された試験検体は、充填ゲルを除き本品と同一の原材料である。充填ゲルについては「イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」に記述したとおり、シェルから流出する可能性を低減するために米国 FDA の指示に従って充填ゲルの凝集性を高める改良が行われており、本品に用いられている充填ゲルは凝集性を増すために生物学的安全性に用いた検体より架橋剤の増量が行われている。提出された生物学的安全性試験に供された検体は細胞毒性試験の検体を除き、改良前の凝集性が異なる原材料であった。

総合機構は、充填ゲルの生物学的安全性試験における試験検体の妥当性に関連し、申請者の見解を求めたところ、申請者より以下のごとく回答が得られた。

使用している架橋剤は、トリアルキル錫等のシリコーン架橋剤と異なり、医薬品や医療機器、化粧品等の製造に用いられている SiH ポリシロキサン系のシリコーン架橋剤を用いており、これらは特に健康に慢性的な悪影響を与えるという知見は得られていないこと、架橋剤の増量後であっても、添加する架橋剤と比較して反応基であるビニル基の量が過剰に存在することから、理論的に充填ゲル中に架橋剤の残留は認められないと考えられることを勘案すると、本品の充填ゲルと試験検体に用いられたプロトタイプのシリコーンゲルの差は架橋、未架橋のポリマー比の違いのみであると考えられる。一方、生物学的安全性検討に用いる被検物質としての性質について考えると、架橋度が低く、凝集性の低いゲルは流動性がわずかながら高く、抽出量も多くなると考えられることから、凝集性の低いゲルの生物学的安全性の結果を凝集性の高いゲルの生物学的安全性へ外挿することは可能であると判断した。なお、本品のシリコーンゲルを試験検体とした細胞毒性試験においては、プロトタイプのゲルと同様に陰性であることを確認したので、その結果を提出する。

総合機構は、試験検体の妥当性について、本品に使用されているシリコーンゲルはプロトタイプより架橋剤を増量し、ゲルの流動性を低下させたものであることから、架橋剤に残留がないことが確認できれば流動性の低いゲルの生物学的安全性はプロトタイプの試験結果より外挿可能であると考え。申請者は本品の充填ゲル中に架橋剤は残留していないと回答しており、本シリコーンゲルの細胞毒性試験の結果が陰性であることも勘案し、架橋剤増量後の本品のシリコーンゲルの安全性を評価する上で試験検体の試験結果を外挿し

て評価することは許容可能であると判断し、これを了承した。

各試験は ISO10993 に準拠して実施されている。細胞毒性、感作性、刺激性（皮内反応）、急性全身毒性、遺伝毒性、埋植、発熱性、血液適合性、生殖／発生毒性、免疫毒性についてはいずれも結果は陰性であり、特に問題とする点は認められなかった。慢性毒性及び発がん性、体内動態試験について以下に述べる。

慢性毒性及び発がん性試験として、ラットを用いて 12 ヶ月間の皮下埋植を行った。埋植する被験物質ごとに、①標準シェル、バリアシェル、バリアレイヤーパッチ、②アウターレイヤーパッチ、ディスク／フィラープラグ、接着剤（個別に埋植）、③充填ゲルの 3 種の試験が実施された。

試験 1 では、それぞれの被験物質群と、共通の対照物質群（Sham）を埋植）及び Sham が設定された。被験物質 1 g は、100℃ 粉砕後 100℃ に加熱して 100℃ の 100℃ に 100℃ 下 100℃ にそれぞれ埋植した。被験物質としては、滅菌済みシリコーンゲルを 約 1 g、皮下 100℃ に注入した。動物数は各群 10 匹準備され、うち 10 匹後 10 及び 10 ヶ月での中間評価に 10 匹ずつ、10 ヶ月後の最終評価に 10 匹が準備された。ただし、試験 1 の 100℃ では 100℃ ヶ月後に最終評価予定であったが、以下の表に記載した病変の発現に伴う動物の死亡数増加のため 100℃ ヶ月後に最終評価を実施することとなった。また、術後 10 週で 100℃ に 10 例、試験 1 の 100℃ に 10 例、術後 10 週からは試験 1 の 100℃ にも 10 例の埋植部位における痂皮形成を認め、その例数は経時的に増加する傾向が見られた。同時に、術後 10 週からは埋植部位に潰瘍も観察された。そのため、術後 100℃ 匹も同様に切迫屠殺したが、動物の追加は行わなかった。結果として、最終評価時の動物数は当初予定の 100℃ 匹に達しなかった。

試験 2 については被験物質群計 10 群と Sham 群が設定されており、対照物質群は設定されていない。被験物質の埋植は、100℃ 粉砕 100℃ した 100℃ 各 1 g を準備し、100℃ の皮膚を 100℃ に 100℃ して 100℃ した皮下部位に 100℃ した。試験 2 でも 100℃ ヶ月後の最終評価に用いる主群と 100℃ 及び 100℃ ヶ月の時点で中間評価に用いるサテライト群が設定され、主群が各 10 匹、サテライト群が各 10 匹、その他に死亡動物の追加用として予備群が各 10 匹準備され、全例施術された。最終評価例数が減少しないように術後 10 週の段階で予備群から補充し、各群合計 100℃ 匹となるように設定したが、実際には 100℃ ヶ月時の評価には各群ごとに 10 匹が供され、最終評価例数が十分であるように調整された。①及び③の結果を表 3、②の結果を表 4 に示す。なお、試験動物の追加についてはプロトコールにも埋植後一定条件下において死亡した動物がある場合には必要に応じて追加する旨が定められていた。

表 3 慢性毒性試験および発がん性試験①③成績 最終評価時（ヵ月）成績における埋植物との関連が疑われる、埋植部位の腫瘍性病変発現頻度

組織／診断 (埋植部位)	群	対照物質群	被験物質 群*	被験物質 群
ヵ月時観察動物数				
計画屠殺数				
～ ヵ月目の切迫屠殺と死亡動物数				
合計観察動物数				
ヵ月時観察動物のうち、埋植部位において腫瘍発現が見られた動物数（発現動物数：うち、計画屠殺動物に見られた発現数）				
線維腫				
線維肉腫				
悪性線維性組織球腫				
骨肉腫				
肉腫、未分化				

*：被験物質群①の最終計画屠殺は ヵ月後に実施した。

表 4 慢性毒性試験および発がん性試験②成績 最終評価時（ヶ月）における埋植物との関連が疑われる、埋植部位の腫瘍性病変発現頻度

組織／診断 (埋植部位)	群	群**	群**	群**
ヶ月時観察動物数				
計画屠殺数				
～ ヵ月目の切迫屠殺と死亡動物数				
合計観察動物数				
ヵ月時観察動物のうち、埋植部位において腫瘍発現が見られた動物数（発現動物数：うち、計画屠殺動物に見られた発現数）				
線維腫				
線維肉腫				
悪性線維性組織球腫				
骨肉腫				
肉腫、未分化				

**：アウターレイヤーパッチ、ディスク／フィラープラグ、接着剤と同一原材料から成る被験物質

総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

慢性毒性及び発がん性試験において、異常が認められた動物を屠殺して動物を追加して

いる。その原因を分析するとともに、そのような方法で本試験の評価が可能であることを説明すること。また、本品のシェルを検体とした慢性毒性試験及び発がん性試験では異物反応が誘発され、線維性肉腫等の悪性腫瘍が確認されたことについて、シェル等の安全性に問題ないか考察すること。

申請者より以下のごとく回答が得られた。

シェルを検体とした慢性毒性試験及び発がん性試験では異物反応が誘発され、線維性肉腫が確認されているが、埋植部位で本品埋植群に見られた腫瘍の組織像は、病理所見から通常の組織球性肉腫や一般的に齧歯動物に不活性物質を皮下埋植した後に見られる線維性肉腫と類似した組織像であり、偽処置対照群と本品埋植群に差異が認められなかった。

齧歯動物における異物性発がんの現象は、Oppenheimer などによって報告⁷⁻¹⁵されており、異物性肉腫は異物の構成成分による化学反応ではなく、異物の存在自体が腫瘍形成の原因とされている。

総合機構は、本試験では異常所見が見られた個体を処分し新たに動物を追加する試験条件となっていることは適切ではないと考えた。一方、慢性毒性試験及び発がん性試験において、埋植部位線維肉腫については対照物質群においても同等の発現率であることから、齧歯類に観察される異物性肉腫の可能性が高いと判断した。異物性肉腫については、埋植する物質の大きさ、形状、表面性状等が大きく影響すると考えられており、動物とヒトとの種差等を踏まえ、本試験からヒトでのリスクを評価することは困難と考える。従って、本品の慢性毒性及び発がん性のリスクについては臨床試験成績に関する項において議論することとした。

体内動態試験は、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡。以下、「36 号」という。）においては特に実施すべき試験法として例示されていないが、シリコーンゲルがシェルの破裂等により漏出した場合を考慮し、シリコーンゲルを組織に注入した後の分布、動態を確認するために実施された。

動態試験は、雌ラットの背側腰部の脊椎両側を切開後、 $\blacksquare$ cm のポケットを作ったのちに¹⁴C ラベルした原料から製造したシリコーンゲルを注入し、試験期間 $\blacksquare$ 日の間にラットから糞尿（ $\blacksquare$ 日まで）、呼気（ $\blacksquare$ 時間まで）、血液（ $\blacksquare$ 日まで）を採取し、放射化学分析を実施する。また、 $\blacksquare$ 日目の試験終了時には臓器を採取し、同様に放射性化学分析を行うことで組織に注入した後のシリコーンゲルの動態を評価するものである。試験の結果、極微量は糞尿中（糞中に投与量の $\blacksquare$ %、尿中に投与量の約 $\blacksquare$ %）に排泄されたものの、投与部位は被膜化されており、投与した放射性物質のほとんどが埋植部位にとどまり、被

験物質の著しい蓄積は認められなかったことから、シリコーンゲルは注入部位からは移行しないことが示唆された。

総合機構は、投与された放射性物質のほとんどが埋植部位にとどまり、糞尿中の移行は少量であること、他に蓄積部位がないこと、生体内でシリコーンポリマーは科学的に不活性であり、分解等は生じないことを勘案し、シェルの破裂等によりシリコーンゲルが生体内に漏出した場合であっても、シリコーンゲルによる全身への影響は小さいと考え、申請者の回答を了承した。

以上、総合機構は、本品の生物学的安全性に関する資料について審査した結果、臨床試験等の結果も含めて総合的に評価し、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

シリコーンゲルがシェルを通して漏出する量を確認するために実施されたシリコーンゲル漏出試験及びシェルの耐久性能を確認するために実施された疲労試験の結果が提出された。

漏出試験は FDA ガイダンスの推奨試験及び ASTM F703 の試験方法に準拠して実施されており、1)シリコーン・エラストマー・ディスクを用いた 1 週間のシリコーンゲル漏出試験及び 2)37℃ウシ血清中における漏出試験の成績が示された。1)の漏出試験においては、スムーズタイプとテクスチャードタイプの両者からそれぞれシェルの厚みが最も薄いタイプがワーストケースの試験検体として選択されている。2)の漏出試験においては、1)の漏出試験において、漏出量の多かったタイプが試験検体として選択されている。疲労試験についても FDA ガイダンスに示された試験方法に準拠し、650 万サイクルの負荷に対する耐久限界が確認されている。なお、インプラントの破裂に関しては臨床試験成績でも論述する。

総合機構は、機械的安全性試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品を乳房再建術、乳房増大術に用いたとき、効能を示すことを検証するための適切なモデルは存在していないことから、本項の資料は提出されていない。このため、「チ. 臨床試験成績に関する資料」及び臨床評価に関する資料と合わせて評価した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の使用方法については、日本人女性の乳房再建症例においても本品が使用できることについての評価結果が提出された。詳細は「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項にて論述する。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971:2003 に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。また、本品の適応のうち、乳房増大術は乳房再建術と異なり、主に健常人を対象とすることから、乳房増大術患者におけるリスク・ベネフィット分析に関する資料についても提出された。乳房増大術を含む本品の臨床使用におけるリスク・ベネフィットについては臨床試験成績に関する項において詳細に論述する。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応が求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、滅菌方法に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

添付資料として、CORE 臨床試験（非盲検の前向き試験）が提出された。また、参考資料として、補足臨床試験（5 年間の自由登録前向き試験）、回収試験の結果が提出された。以下に、主な臨床試験成績を記載する。

【CORE 臨床試験（ピボタル試験）】

（1）試験計画・概要

CORE 臨床試験は、乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術の患者を対象に、本品を埋入したときの有効性と安全性を評価することを目的として海外で行われた非盲検の前向き試験である。有効性の主要評価項目は術後 2 年目の医師満足度評価（1（全く不満足）から 5（非常に満足）までの 5 段階評価）及び患者満足度評価（5 段階）である。有効性の副次的評価項目は①QOL 評価（術前及び術後 1 年目、2 年目の QOL 比較、評価法については表 5 に示す）、②乳房増大術の場合は、術前後の乳房の大きさ（ブラカップサイズ）の変化についても評価項目とした。安全性については有害事象・合併症、インプラントの破裂、インプラントの摘出、交換、再手術を評価した。使用目的ごとの評価項目を表 6 に、各評価項目及びその観察時期を表 7 に示す。

表 5 QOL 評価

評価法	評価対象
MOS-20(The Medical Outcome Study-20)、SF-36	全体的な健康観
TSCS (テネシー自己概念尺度)	外見、能力、性的魅力に対する自己の考え (5段階評価)
Rosenberg の尺度	自己の価値、自己の容認性に関する感覚 (4段階評価)
Franzoi の尺度	性的魅力、体重への関心、身体の状態
意味微分法 (SD Test)	自身の乳房、自分自身の身体的イメージを測定し、イメージ調和を高めるかどうか判断
Rowland の尺度	術前の期待度と術後の満足度

表 6 評価項目

使用目的 (対象)	評価項目
乳房増大術	主要評価項目：術後 2 年での医師満足度、患者満足度 副次的評価：QOL 評価、乳房の大きさ (ブラカップサイズ)
	安全性：有害事象・合併症、インプラントの破裂、インプラントの摘出、交換、再手術
乳房再建術	主要評価項目：術後 2 年での医師満足度、患者満足度 副次的評価：QOL 評価
	安全性：有害事象・合併症、インプラントの破裂、インプラントの摘出、交換、再手術
リビジョン手術 (埋入済みインプラントとの交換)	主要評価項目：術後 2 年での医師満足度、患者満足度 副次的評価：QOL 評価
	安全性：有害事象・合併症、インプラントの破裂、インプラントの摘出、交換、再手術

表 7 評価項目及び観察時期

評価項目	0 週	0～4 週	6 ヶ月	1 年	2 年
合併症※	○	○	○	○	○
インプラントの破裂※	○	○	○	○	○
インプラントの摘出、交換※	○	○	○	○	○
乳房変化（ブラカップサイズ）	○		○	○	
患者満足度	○	○	○	○	○
医師満足度	○	○	○	○	○
QOL	○			○	○

※定期検査の他、発生報告時には随時観察。2 年以降、4, 6, 8, 10 年後にも行う。

本試験の対象選択基準は以下のとおりとされた。

- ① 年齢が 18 歳以上の女性
- ② インプラントを覆うための十分な組織があること。
- ③ 全ての試験の必要条件に従う意思のあること。全ての必要な経過観察を受けること、発生の可能性のあるリスクを受け入れることに術前に同意書に署名と日付を記入することで同意をしていること。
- ④ 乳房増大術：初回の乳房増大術を受ける症例であり、以下の状態の一つ以上に当てはまる。
 - 1) 乳房のサイズや形に対する不満がある
 - 2) 左右非対称
 - 3) 乳房下垂
 - 4) 乳房形成不全
- ⑤ 乳房再建術：初回の乳房再建処置を受ける症例であり、以下の状態の一つ以上に当てはまる。
 - 1) 乳がん切除
 - 2) 予防的乳房切除
 - 3) 外傷性障害による乳房切除
- ⑥ リビジョン手術：リビジョン手術を受ける症例であり、以下に適合する。
 - ・過去にシリコーンゲル充填乳房インプラント又は生理食塩液充填人工乳房インプラントによる乳房増大術又は乳房再建術をうけたことがある。
- ⑦ MRI 指定を受けた施設の症例の少なくとも 50%は 1,3,5,7,9 年目の追跡検査時に MRI 検査を受けることを承諾しなくてはならない。また、検査を受ける症例は MRI 検査の適格者であること（例：金属や金属製器具を埋入していないこと、極度の閉鎖恐怖症がないこと等）。

除外基準は以下のとおりとされた。

- ① 進行した乳房繊維製嚢胞で、皮下乳房切除を伴わない前がん状態
- ② 乳房切除を行っていない既往の乳がんがある。
- ③ 登録時に膿瘍又は感染がある。
- ④ 妊娠中又は授乳中
- ⑤ コントロールできない糖尿病など創傷治癒に影響を与えることが临床上知られている疾病
- ⑥ 放射線による組織の変性・損傷、不十分な組織、血流障害、潰瘍に起因する組織の損傷など乳房形成術に临床上不適な組織
- ⑦ 临床上安全性が確認されていない条件下にある症例（例：不安定な心臓や肺の疾患など）にあるか、その治療中
- ⑧ 不適切な態度や動機など、外科的処置やプロテーゼに適合しない心理的性質
- ⑨ 医学的に必要性がある場合に、リビジョン手術を行う意思がない

(2) 試験結果

総症例数は 940 例であった。年次ごとの症例の内訳、試験期間及び試験施設数を表 8 に示す。対象はすべて女性であり、人種別では白人が 85.7% (806/940) を占め圧倒的に多く、ヒスパニック系が 5.4% (51/940)、アジア系が 2.8% (26/940)、アフリカ系が 0.14% (13/940)、その他/不明が 5.4% (51/940) であった。なお、4 年次以降の結果において、「リビジョン手術群（乳房増大術）」とは乳房増大術に対するリビジョン手術群、「リビジョン手術群（乳房再建術）」とは乳房再建術に対するリビジョン手術群を指す。

表 8 CORE 臨床試験の症例数等

		観察項目	症例数	試験期間	施設数
術後 2 年 (2 年次)	乳房増大術群	有効性 安全性	494	1999.01.06 ～ 2002.12.16	23
	乳房再建群	有効性 安全性	221	1999.02.09 ～ 2002.12.16	34
	リビジョン手術群	有効性 安全性	225	1999.01.19 ～ 2002.12.16	27
術後 4 年 (4 年次)	乳房増大術群	安全性	455	1999.01.06 ～ 2005.06.30	23
	乳房再建術群		98	1999.02.17 ～ 2005.06.30	34
	リビジョン手術群 (乳房増大術)		147	1999.01.19 ～ 2005.06.30	27

	リビジョン手術群(乳房再建術)		15	1999.03.15 ～ 2005.06.30	
術後 7 年 (7 年次)	乳房増大術群	安全性	455	1999.01.06 ～ 2007.09.12	23
	乳房再建術群		98	1999.02.17 ～ 2007.09.12	34
	リビジョン手術群(乳房増大術)		147	1999.01.19 ～ 2007.09.12	27
	リビジョン手術群(乳房再建術)		15	1999.03.15 ～ 2007.09.12	

有効性の解析対象及び 2 年次までの安全性の解析対象の総症例数が 940 例であるのに対し、4 年次以降の安全性の解析対象の総症例数が 715 例になっている理由は、2 年次までは本品には含まれないスタイル 153 の使用症例を含めた解析結果として示しているためである。

スタイル 153 は米国における申請時には構成品として含まれていたが、術後 4 年間の経過観察において、その特徴的な二重膜構造から不適切な忍容性（破裂発生率の高さ）により安全性の懸念が指摘された。スタイル 153 の破裂率の高さは、当該スタイルのみに限定した二重膜構造の接着部位に起因しており、内側のインプラントが外側のインプラントに接する部分で起きる鋭利な孔の発生によることが判明した。これにより、米国で承認される際にはスタイル 153 は構成品から削除されており、本申請にもスタイル 153 は含まれていない。米国において 4 年次の経過観察においてスタイル 153 を申請品目から削除することで米国 FDA と合意し、4 年次以降の解析結果についてはスタイル 153 を除外したデータとして米国 FDA に提出し、承認されている。

1) 有効性

主要評価項目の結果を表 9 に示す。術後の医師による評価は 5 段階評価の平均値で 4.6～4.9、患者による評価は 4.4～4.9 であった。

表 9 満足度評価

		医師満足度	患者満足度
乳房増大術群	0～4 週	4.9±0.3	4.9±0.3
	6 ヶ月	4.8±0.6	4.8±0.6
	1 年	4.9±0.5	4.8±0.7
	2 年	4.8±0.6	4.8±0.7

乳房再建術群	0～4 週	4.8±0.4	4.8±0.6
	6 カ月	4.7±0.7	4.6±0.9
	1 年	4.6±0.8	4.5±0.9
	2 年	4.6±0.8	4.5±0.9
リビジョン手術群	0～4 週	4.9±0.5	4.8±0.5
	6 カ月	4.7±0.6	4.6±0.8
	1 年	4.6±0.9	4.4±1.1
	2 年	4.6±0.9	4.4±1.1

副次的評価項目の結果を以下に述べる。乳房増大術群においては、乳房の大きさ（ブラカップサイズ）と QOL 評価、乳房再建術群及びリビジョン手術群においては QOL 評価が副次的評価項目として測定されている。乳房の大きさ（ブラカップサイズ）の変化の結果を表 10 に示す。測定対象は、術前術後にブラカップサイズを測定した 408 症例である。

表 10 乳房の大きさ（ブラカップサイズ）の変化

ブラカップサイズの変化	症例数	割合 (%)
－2 カップ	1	0.3
－1 カップ	1	0.3
変化なし	22	5.4
＋1 カップ	165	40.4
＋2 カップ	185	45.3
＋3 カップ	33	8.1
＋4 カップ	1	0.3
計	408	100.0

※ブラカップサイズが 1 カップ大きくなる毎に、アンダーバストとトップバストの差が 2.5cm 大きくなる。

ブラカップサイズが減少した 2 症例については、次のとおりである。乳房増大術群の症例には乳房を大きくすることを目的とした症例以外にも、左右非対称を改善する症例も登録されている。ブラカップサイズが減少した 2 症例には、左右非対称、下垂がみられ、その改善のために併存手術として乳房縮小術が行われており、ブラカップサイズが減少している。また、ブラカップサイズに変化が見られなかった症例については、以下の理由による。CORE 臨床試験において乳房の大きさを測定するに際して、女性はホルモンバランスの変化に伴い乳房の状況が変化し、客観的かつ正確に乳房の大きさを測定することには困難が伴うことから、ブラジャーサイズを収集することにより乳房の大きさを測定しているが、

ブラジャーは伸縮性のある素材から作られていることが多く、着用するに従い伸びてしまうことがあること、また、多少小さいサイズのブラジャーを着用することにより乳房を寄せて盛り上げられるという効果もあるため、どのようなきつさで着用するかについては個人の好みの問題も関係するため、見かけ上、ブラカップサイズに変化がないという結果が得られることがある。

QOL 評価の要約を表 11（乳房増大術群）、12（乳房再建術群）、13（リビジョン手術群）に示す。解析は分散分析（ANOVA 検定法）を行い、群間に有意差があれば Tukey の多重比較法を用いていずれの群間に有意差があるのかを分析した。また、統計的に有意な結果が得られた場合は、QOL スコアにおける臨床的に意味のある変化を特定するために効果量を計算している。効果量は Kazis らの報告¹⁶をもとに、以下の計算式のとおり、術前のスコア（平均）と 1 年経過後のスコア（平均）の差を術前の標準偏差（S.D.）で割ることにより計算されたものである。なお、Cohen¹⁷はひとつの指標として、中等度の効果量を 0.50、大きな効果量を 0.8 以上であると述べており、本試験においてもこの指標に照らして考察している。

$$\text{効果量} = \{(\text{術前スコア (平均)}) - (\text{術後 1 年スコア (平均)})\} / (\text{術前の S.D.})$$

表 11 QOL 評価（乳房増大術群）

		スコア 平均[S.D.]			
		術前	術後		効果量
			1 年	2 年	
全体的な健康状態	MOS-20 健康感	92.4 [9.8]	89.5 [13.7] (P<0.001)	87.3 [16.3] (P<0.001)	0.29
	MOS-20 身体機能	96.6 [12.3]	95.7 [13.0]	95.1 [13.4]	
	MOS-20 役割機能	97.6 [12.7]	96.6 [15.9]	96.2 [15.8]	
	MOS20 社会生活機能	98.6 [7.7]	97.2 [12.5]	96.9 [13.4]	
	MOS-20 心の健康	83.1 [10.5]	81.5 [12.6] (P<0.001)	80.5 [13.4] (P<0.001)	0.16
	SF36 精神的問題による役割制限	95.7 [16.8]	90.8 [23.3] (P<0.001)	91.3 [24.5] (P<0.001)	0.29
	SF36 身体的問題による役割制限	96.7 [14.3]	94.4 [19.4]	89.9 [25.8] (P<0.001)	
	SF36 全体的な健康状態	90.9 [10.3]	88.3 [13.4] (P<0.001)	86.5 [15.5] (P<0.001)	0.25
	SF36 身体の痛み	91.5 [13.5]	91.8 [14.1]	90.4 [15.6]	

	SF36 社会生活機能	97.4 [8.1]	94.8 [12.3] (P<0.001)	93.7 [14.4] (P<0.001)	0.31	
	SF36 身体機能	98.1 [7.1]	97.6 [9.9]	96.9 [9.5]		
	SF36 活力	75.6 [13.8]	70.5 [17.8] (P<0.001)	70.1 [17.9] (P<0.001)	0.37	
	SF36 心の健康	84.5 [10.3]	82.6 [13.0] (P<0.001)	81.8 [13.0] (P<0.001)	0.18	
	SF36 健康面の変化	36.3 [20.7]	43.0 [17.9] (P<0.001)	45.0 [18.0] (P<0.001)	0.32	
尊 心	自己概念と自	TSCS：自己概念－身体的自己	74.4 [6.8]	75.4 [7.8]	75.0 [8.4]	
		Rosenberg の尺度：自尊心	36.5 [3.8]	36.2 [4.2]	36.1 [4.3]	
		SD test：自己 vs 乳房の意味微分法テスト	0.0 [0.5]	0.0 [0.3]	0.0 [0.4]	
身 体 の イ メ ー ジ (Franzoi 尺度)	身体的自尊心－総合点	120.9 [18.2]	123.2 [19.7] (P<0.05)	123.0 [20.0] (P<0.05)	0.12	
	身体的自尊心－性的魅力	49.1 [7.4]	52.2 [7.9] (P<0.001)	52.3 [8.0] (P<0.001)	0.42	
	身体的自尊心－体重への関心	34.8 [8.3]	34.6 [8.5]	34.9 [8.8]		
	身体的自尊心－身体的状態	37.3 [5.6]	36.5 [6.3] (P<0.001)	35.9 [6.8] (P<0.001)	0.13	
乳 房 に 対 す る 満 足 度 評 価	個人生活に対する満足度	4.9 [0.9]	4.8 [0.9]	4.8 [0.9]		
	乳房に対する満足度	1.9 [0.8]	4.5 [0.7] (P<0.001)	4.5 [0.8] (P<0.001)	3.45	
	乳房の適合性	3.9 [1.2]	5.2 [1.0] (P<0.001)	5.2 [1.0] (P<0.001)	1.05	
	乳房の形に対する満足度	2.4 [1.1]	4.4 [1.0] (P<0.001)	4.4 [0.9] (P<0.001)	1.74	
	乳房のサイズに関する満足度	1.9 [0.8]	4.5 [0.8] (P<0.001)	4.5 [0.8] (P<0.001)	3.27	
	乳房の感覚と触感に対する満足度	3.1 [1.2]	4.4 [1.0] (P<0.001)	4.3 [1.1] (P<0.001)	1.05	
Rowland の尺度	自己イメージの改善	3.0 [0.8]	3.4 [0.9] (P<0.001)	3.4 [1.0] (P<0.001)	0.43	
	社会関係の改善	1.2 [0.4]	1.5 [0.7] (P<0.001)	1.6 [0.9] (P<0.001)	0.59	