

	日常生活の改善	2.6 [1.0]	2.9 [1.1] (P<0.001)	2.8 [1.1] (P<0.001)	0.39
	健康状態の改善	NA (非該当)	NA (非該当)	NA (非該当)	

表 12 QOL 評価 (乳房再建術群)

		スコア 平均[S.D.]			効果量
		術前	術後		
			1年	2年	
全体的な健康状態	MOS-20 健康感	78.3 [18.2]	80.6 [17.7]	78.2 [19.1]	
	MOS-20 身体機能	76.8 [22.3]	82.1 [22.9] (P<0.001)	84.8 [21.7] (P<0.001)	0.24
	MOS-20 役割機能	82.3 [29.3]	87.9 [25.0]	87.3 [27.6]	
	MOS20 社会生活機能	90.7 [18.8]	93.9 [16.8]	95.1 [16.2]	
	MOS-20 心の健康	79.0 [15.4]	80.0 [14.7]	79.5 [14.3]	
	SF36 精神的問題による役割制限	80.8 [34.8]	86.1 [29.9]	86.9 [27.5]	
	SF36 身体的問題による役割制限	70.6 [39.1]	82.6 [33.4] (P<0.001)	78.9 [34.0] (P<0.001)	0.31
	SF36 全体的な健康状態	78.7 [16.8]	78.2 [18.0]	76.9 [18.1]	
	SF36 身体の痛み	77.7 [20.3]	82.8 [18.6]	80.6 [20.2]	
	SF36 社会生活機能	87.7 [19.3]	91.3 [16.3]	91.1 [18.7]	
	SF36 身体機能	87.1 [18.3]	90.2 [14.8]	88.7 [15.5]	
	SF36 活力	65.0 [18.8]	66.4 [18.9]	65.2 [19.0]	
	SF36 心の健康	79.8 [14.9]	80.7 [14.2]	80.7 [13.2]	
	SF36 健康面の変化	43.5 [30.9]	22.6 [24.7] (P<0.001)	41.2 [23.1]	0.68
自尊心	TSCS : 自己概念-身体的自己	69.8 [8.6]	70.0 [8.7]	68.9 [9.4]	
	Rosenberg の尺度 : 自尊心	35.0 [4.3]	35.3 [4.1]	34.9 [4.0]	
	SD test : 自己 vs 乳房の意味微分法テスト	0.0 [0.5]	-0.1 [0.5]	-0.1 [0.5]	
(Franzoi 尺度)	身体的自尊心-総合点	112.2 [20.0]	110.9 [20.2]	111.4 [21.3]	
	身体的自尊心-性的魅力	48.4 [7.8]	48.0 [7.9]	48.6 [8.1]	
	身体的自尊心-体重への関心	30.9 [8.8]	30.3 [8.9]	30.8 [9.3]	
	身体的自尊心-身体的状態	32.8 [6.7]	32.7 [6.2]	32.0 [6.9]	

乳房に対する満足度評価	個人生活に対する満足度	4.5 [0.9]	4.5 [0.9]	4.5 [0.9]	
	乳房に対する満足度	2.8 [1.2]	4.1 [0.9] (P<0.001)	4.0 [1.0] (P<0.001)	1.11
	乳房の適合性	2.8 [1.5]	4.6 [1.2] (P<0.001)	4.4 [1.3] (P<0.001)	1.22
	乳房の形に対する満足度	2.5 [1.2]	3.9 [1.1] (P<0.001)	3.7 [1.1] (P<0.001)	1.21
	乳房のサイズに関する満足度	2.6 [1.2]	4.0 [1.0] (P<0.001)	3.9 [1.0] (P<0.001)	1.23
	乳房の感覚と触感に対する満足度	2.5 [1.2]	3.7 [1.0] (P<0.001)	3.6 [1.1] (P<0.001)	0.99
Rowlandの尺度	自己イメージの改善	3.1 [0.8]	3.1 [1.0]	3.1 [1.0]	
	社会関係の改善	1.3 [0.7]	1.7 [1.1] (P<0.001)	1.7 [1.2] (P<0.001)	0.46
	日常生活の改善	3.3 [1.2]	2.9 [1.3] (P<0.01)	3.1 [1.3] (P<0.01)	0.30
	健康状態の改善	3.3 [1.2]	3.4 [1.1]	3.5 [1.2]	

表 13 QOL 評価 (リビジョン手術群)

		スコア 平均[S.D.]			効果量
		術前	術後		
			1年	2年	
全体的な健康状態	MOS-20 健康感	84.9 [16.9]	82.6 [19.5]	79.1 [21.8] (P<0.001)	
	MOS-20 身体機能	91.9 [17.5]	89.5 [20.0]	89.0 [22.9]	
	MOS-20 役割機能	92.4 [20.9]	91.1 [25.2]	88.6 [30.1]	
	MOS20 社会生活機能	95.5 [11.8]	93.2 [18.1]	90.9 [21.4]	
	MOS-20 心の健康	82.0 [12.1]	80.8 [16.0]	75.3 [16.7] (P<0.001)	
	SF36 精神的問題による役割制限	90.8 [22.3]	83.1 [32.4] (P<0.01)	79.1 [34.0] (P<0.01)	0.35
	SF36 身体的問題による役割制限	86.7 [28.4]	80.6 [35.2]	81.7 [34.9]	
	SF36 全体的な健康状態	84.3 [16.6]	81.5 [19.3]	79.7 [20.2]	

				(P<0.01)	
	SF36 身体の痛み	84.4 [18.4]	84.0 [20.4]	82.4 [23.0]	
	SF36 社会生活機能	93.4 [13.9]	89.0 [19.9] (P<0.001)	86.1 [22.6] (P<0.001)	0.31
	SF36 身体機能	94.2 [15.0]	91.0 [18.7]	91.7 [18.9]	
	SF36 活力	70.9 [18.5]	67.6 [20.1]	65.6 [20.1]	
	SF36 心の健康	83.2 [12.0]	80.8 [15.7]	77.9 [15.0] (P<0.001)	
	SF36 健康面の変化	40.3 [20.3]	42.9 [17.7]	45.9 [22.6]	
自己概念と自尊心	TSCS：自己概念－身体的自己	74.6 [7.6]	73.8 [8.8]	72.4 [8.4] (P<0.01)	
	Rosenberg の尺度：自尊心	35.9 [4.4]	35.5 [4.2]	34.7 [4.5] (P<0.001)	
	SD test：自己 vs 乳房の意味微分法テスト	0.0 [0.5]	0.0 [0.4]	0.0 [0.4]	
身体 の イ メ ー ジ (Franzoi 尺度)	身体的自尊心－総合点	119.8 [19.7]	119.5 [17.8]	117.7 [19.5]	
	身体的自尊心－性的魅力	49.9 [7.8]	50.9 [7.5]	50.4 [7.7]	
	身体的自尊心－体重への関心	33.5 [9.5]	33.1 [8.3]	32.6 [8.9]	
	身体的自尊心－身体的状態	35.2 [6.7]	34.2 [7.1]	33.4 [7.6] (P<0.01)	
乳房 に 対 す る 満 足 度 評 価	個人生活に対する満足度	4.7 [0.9]	4.8 [1.0]	4.7 [1.1]	
	乳房に対する満足度	2.5 [1.2]	4.1 [1.1] (P<0.001)	4.0 [1.1] (P<0.001)	1.35
	乳房の適合性	3.2 [1.6]	4.6 [1.3] (P<0.001)	4.5 [1.4] (P<0.001)	0.92
	乳房の形に対する満足度	2.3 [1.2]	3.9 [1.2] (P<0.001)	3.8 [1.3] (P<0.001)	1.28
	乳房のサイズに関する満足度	2.7 [1.2]	4.2 [1.0] (P<0.001)	4.0 [1.2] (P<0.001)	1.26
	乳房の感覚と触感に対する満足度	2.3 [1.2]	3.9 [1.2] (P<0.001)	3.7 [1.3] (P<0.001)	1.28
Rowland の 尺 度	自己イメージの改善	2.7 [0.7]	3.0 [1.0] (P<0.01)	3.0 [1.0] (P<0.01)	0.32
	社会関係の改善	1.3 [0.5]	1.4 [0.7] (P<0.001)	1.6 [0.9] (P<0.001)	0.36

	日常生活の改善	2.8 [1.1]	2.8 [1.1]	2.9 [1.2]	
	健康状態の改善	NA (非該当)	NA (非該当)	NA (非該当)	

術後の乳房に対する満足度を評価する 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、乳房増大術群、乳房再建術群及びリビジョン手術群のいずれにおいても有意な上昇がみられ、効果量も 0.8 を上回り、臨床的に意味のある変化であることが示唆された。一方、全体的健康概念を表す SF-36 や MOS-20 (The Medical Outcome Study の 20 項目)、自己の価値や自尊心など自分自身を表す TSCS、Rosengerg の尺度、Franzoi の尺度や意味微分法 (SD Test) の結果については、ほとんどの項目が乳房増大術、乳房再建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か術前と比較して低下している項目も認められたが、いずれも効果量は 0.8 以下であり、臨床的に意味のある変化とまでは考えられない。

2) 有害事象・合併症

以下に示す有害事象・合併症のデータ解析は Kaplan-Meier 法により解析を行っている。術後 2 年目までの主な有害事象・合併症の発生率を表 14 に示す。

表 14 主な有害事象・合併症発生率 (術後 2 年目) (スタイル 153 を含む)

有害事象・合併症	発生率 (%) [95%信頼区間]		
	乳房増大術群 (n=494)	乳房再建術群 (n=221)	リビジョン手術群 (n=225)
インプラント破裂	0.9 [0.0, 1.7]	4.8 [1.7, 7.9]	2.7 [0.4, 5.0]
インプラントの摘出・交換 再手術	4.7 [2.8, 6.6]	17.2 [12.1, 22.2]	10.7 [6.4, 14.9]
腫脹	17.1 [13.7, 20.5]	36.9 [30.5, 43.4]	29.4 [23.3, 35.6]
被膜拘縮	6.8 [4.5, 9.0]	3.7 [1.2, 6.2]	6.8 [2.5, 8.7]
乳房疼痛	6.7 [4.5, 9.0]	13.5 [8.8, 18.1]	9.9 [5.8, 14.0]
乳頭感覚の喪失	5.0 [3.0, 6.9]	3.3 [0.9, 5.7]	6.8 [3.3, 10.3]
インプラントの位置異常	3.1 [1.6, 4.7]	0.0	0.0
左右非対照	2.5 [1.1, 4.0]	5.8 [2.6, 8.9]	4.4 [1.6, 7.3]
肥厚性瘢痕	2.1 [0.8, 3.4]	11.9 [7.5, 16.3]	5.0 [2.0, 8.1]
発疹	1.7 [0.5, 2.8]	2.4 [0.3, 4.5]	0.5 [0.0, 1.5]
他の乳頭関連症状	1.6 [0.5, 2.8]	1.4 [0.0, 2.9]	0.5 [0.0, 1.4]
乳房下垂	1.5 [0.4, 2.6]	4.4 [1.6, 7.3]	1.5 [0.0, 3.1]
皮膚感覚の喪失	1.3 [0.3, 2.4]	1.0 [0.0, 2.3]	0.5 [0.0, 1.4]
	1.2 [0.3, 2.2]	0.0	0.4 [0.0, 1.3]

挫傷	1.2 [0.3, 2.2]	1.4 [0.0, 2.9]	1.4 [0.0, 2.9]
他の異常癒痕	0.9 [0.0, 1.8]	1.0 [0.0, 2.4]	0.5 [0.0, 1.5]
発赤	0.8 [0.0, 1.6]	1.0 [0.0, 2.3]	0.0
血腫	0.8 [0.0, 1.6]	0.4 [0.0, 1.3]	0.9 [0.0, 2.1]
他の合併症 (※)	0.6 [0.0, 1.4]	2.3 [0.3, 4.4]	2.0 [0.1, 4.0]
創傷治癒の遅延	0.6 [0.0, 1.3]	2.3 [0.0, 4.3]	0.5 [0.0, 1.4]
インプラント触知可能	0.6 [0.0, 1.3]	0.4 [0.0, 1.3]	0.9 [0.0, 2.2]
漿液腫	0.6 [0.0, 1.3]	1.8 [0.1, 3.6]	4.7 [1.9, 7.6]
乳頭過敏	0.4 [0.0, 1.0]	0.0	0.0
乳頭感覚異常	0.4 [0.0, 1.0]	0.0	0.0
被膜石灰化	0.2 [0.0, 0.7]	0.0	0.0
リンパ節腫脹	0.2 [0.0, 0.7]	0.0	0.0
インプラントの突出	0.2 [0.0, 0.6]	0.5 [0.0, 1.4]	0.5 [0.0, 1.4]
リンパ水腫	0.2 [0.0, 0.6]	0.0	0.0
組織又は皮膚の壊死	0.2 [0.0, 0.6]	3.8 [1.2, 6.5]	1.9 [0.1, 3.8]
インプラント表面のしわ	0.2 [0.0, 0.6]	2.9 [0.6, 5.2]	2.9 [0.6, 5.2]
インプラントの可視	0.0	0.4 [0.0, 1.3]	0.5 [0.0, 1.4]
感染	0.0	2.3 [0.3, 4.3]	1.8 [0.1, 3.7]
刺激	0.0	0.0	1.0 [0.0, 2.3]
気胸	0.0	0.5 [0.0, 1.5]	0.0

※余分な皮膚の弛緩、切開線上の陥凹痩せ、炎症性のしわ、炎症性のひだ、(軽度～中等度の) 静脈うっ血、乳頭表皮剥離、しわ、シリコーン遊離、インプラント中央のしわ、残存の下降部位など

次に4年目以降のフォローの結果を表15及び16に示す。表15は術後4年目、表16は術後7年目の結果を示している。これらのデータにおいては、前述のとおりスタイル153を除く解析結果として示されている。また、この報告から米国FDAの指示により、リビジョン手術群を前処置別(乳房増大術に対するリビジョン手術か、乳房再建術に対するリビジョン手術か)に分類して示している。

表 15 主な有害事象・合併症の発生率（術後4年目）（スタイル153を除く）

有害事象・合併症	発生率（%）[95%信頼区間]			
	乳房増大術群 (n=455)	乳房再建術群 (n=98)	リビジョン手術群 (乳房増大術) (n=147)	リビジョン手術群 (乳房再建術) (n=15)
再手術	23.5 [19.5, 27.5]	40.9 [31.0, 50.8]	35.3 [27.3, 43.3]	33.3 [11.8, 61.6]
被膜拘縮	13.2 [10.0, 16.3]	14.1 [7.0, 21.2]	17.0 [10.7, 23.4]	6.7 [0.2, 31.9]
インプラントの摘出・交換	9.6[6.8, 12.4]	24.8 [15.9, 33.6]	13.3 [7.6, 19.0]	0.0
乳房疼痛	8.2 [5.6, 10.7]	3.1 [0.0, 6.5]	7.8 [3.3, 12.2]	6.7 [0.2, 31.9]
腫脹	7.8 [5.3, 10.2]	7.2 [2.1, 12.4]	6.4 [2.3, 10.4]	0.0
インプラントの位置異常	4.1 [2.3, 6.0]	3.3 [0.0, 7.0]	4.6 [1.0, 8.2]	13.3 [1.7, 40.5]
乳頭感覚の喪失	4.0 [2.2, 5.9]	0.0	0.0	0.0
肥厚性/他の異常瘢痕	3.7 [1.9, 5.5]	2.1 [0.0, 4.9]	6.1 [2.0, 10.1]	6.7 [0.2, 31.9]
左右非対照	3.2 [1.6, 4.9]	16.4 [8.7, 24.0]	5.1 [1.4, 8.8]	13.3 [1.7, 40.5]
血腫	1.6 [0.4, 2.7]	0.0	2.1 [0.0, 4.4]	0.0
漿液腫/体液貯留	1.3 [0.3, 2.4]	0.0	5.0 [1.4, 8.6]	6.7 [0.2, 31.9]
乳房下垂	1.2 [0.1, 2.2]	1.0 [0.0, 3.0]	3.1 [0.1, 6.2]	0.0
インプラント破裂	1.2 [0.2, 2.3]	1.2 [0.0, 3.6]	2.3 [0.0, 4.9]	6.7 [0.2, 31.9]
皮膚感覚の喪失	1.1 [0.1, 2.1]	0.0	0.7 [0.0, 2.1]	0.0
乳頭過敏/乳頭感覚異常	1.1 [0.1, 2.1]	1.0 [0.0, 3.0]	0.0	0.0
創傷治癒の遅延	0.9 [0.0, 1.8]	0.0	0.7 [0.0, 2.0]	6.7 [0.2, 31.9]
発赤	0.9 [0.0, 1.8]	1.1 [0.0, 3.3]	0.8 [0.0, 2.3]	0.0
発疹	0.9 [0.0, 1.8]	2.0 [0.0, 4.8]	0.7 [0.0, 2.1]	0.0
インプラント表面のしわ	0.7 [0.0, 1.5]	6.0 [0.8, 11.2]	3.9 [0.5, 7.3]	6.7 [0.2, 31.9]
インプラント触知可能・可視	0.7 [0.0, 1.4]	0.0	6.0 [2.0, 10.1]	6.7 [0.2, 31.9]
挫傷	0.7 [0.0, 1.4]	1.0 [0.0, 3.0]	2.1 [0.0, 4.4]	0.0
感染	0.5 [0.0, 1.2]	4.2 [0.2, 8.3]	1.4 [0.0, 3.3]	0.0
組織又は皮膚の壊死	0.5 [0.0, 1.1]	2.3 [0.0, 5.4]	0.0	0.0
他の乳頭関連症状	0.3 [0.0, 0.8]	0.0	0.0	0.0
インプラントの突出	0.2 [0.0, 0.7]	2.3 [0.0, 5.4]	0.0	0.0
他の合併症（※）	0.2 [0.0, 0.7]	0.0	0.7 [0.0, 2.1]	0.0
皮膚過敏/皮膚感覚異常	0.2 [0.0, 0.7]	0.0	0.7 [0.0, 2.1]	0.0

※下方、側方ずれ、自動車事故後のヘルニア

表 16 主な有害事象・合併症の発生率（術後 7 年目）（スタイル 153 を除く）

有害事象・合併症				
	乳房増大術群 (n=455)	乳房再建群 (n=98)	リビジョン手術群 (乳房増大術) (n=147)	リビジョン手術群 (乳房再建術) (n=15)
再手術	30.1 [26.0, 34.7]	53.3 [43.3, 63.9]	40.5 [32.8, 49.3]	40.0 [16.3, 67.7]
被膜拘縮	15.5 [12.3, 19.3]	17.1 [10.6, 26.8]	20.4 [14.4, 28.4]	6.7 [0.2, 31.9]
乳房疼痛	11.4 [8.6, 14.8]	4.8 [1.8, 12.6]	10.6 [6.4, 17.4]	6.7 [0.2, 31.9]
インプラント摘出（交換あり）	11.0 [8.4, 14.4]	23.7 [16.1, 34.2]	20.9 [14.8, 29.0]	6.7 [0.2, 31.9]
腫脹	9.2 [6.8, 12.3]	7.1 [3.5, 14.4]	8.4 [4.7, 14.8]	0.0
乳頭合併症	6.7 [4.7, 9.5]	3.3 [1.1, 9.8]	0.7 [0.1, 4.9]	0.0
インプラント破裂	5.2 [3.4, 8.0]	8.2 [3.5, 18.6]	1.6 [0.4, 6.3]*	0.0*
インプラントの位置異常	5.2 [3.5, 7.7]	3.9 [1.3, 11.9]	6.1 [3.1, 11.9]	13.3 [1.7, 40.5]
肥厚性／異常瘢痕	3.7 [2.3, 6.0]	4.5 [1.7, 11.5]	6.0 [3.0, 11.6]	0.0
左右非対照	3.3 [1.9, 5.5]	22.8 [15.3, 33.3]	3.7 [1.5, 8.6]	13.3 [1.7, 40.5]
インプラント摘出（摘出のみ）	3.1 [1.8, 5.5]	7.7 [3.5, 16.4]	4.3 [1.8, 10.1]	0.0
乳房下垂	2.2 [1.2, 4.2]	0.0	4.8 [2.2, 10.5]	0.0
乳房及び皮膚感覚の変化	1.6 [0.8, 3.3]	0.0	2.2 [0.7, 6.8]	0.0
血腫	1.6 [0.7, 3.2]	1.5 [0.2, 10.4]	2.1 [0.7, 6.3]	0.0
インプラント触知可能・可視	1.6 [0.8, 3.4]	4.1 [1.3, 12.1]	6.8 [3.6, 12.6]	6.7 [0.2, 31.9]
漿液腫／体液貯留	1.6 [0.7, 3.2]	0.0	6.1 [3.1, 12.0]	6.7 [0.2, 31.9]
インプラント表面のしわ	1.2 [0.5, 2.9]	9.1 [4.4, 18.4]	4.6 [2.1, 10.0]	6.7 [0.2, 31.9]
創傷治癒の遅延	1.1 [0.5, 2.7]	1.0 [0.1, 7.2]	0.7 [0.1, 4.8]	0.0
発疹	0.9 [0.3, 2.3]	2.0 [0.5, 7.9]	0.7 [0.1, 5.0]	6.7 [0.2, 31.9]
感染	0.8 [0.2, 2.3]	3.2 [1.0, 9.5]	1.4 [0.4, 5.5]	0.0
挫傷	0.7 [0.2, 2.1]	1.0 [0.1, 7.1]	3.0 [1.1, 7.9]	6.7 [0.2, 31.9]
発赤	0.7 [0.2, 2.0]	2.1 [0.5, 8.3]	0.8 [0.1, 5.3]	0.0
インプラントの突出	0.2 [0.0, 1.6]	1.0 [0.1, 7.1]	0.0	0.0
リンパ水腫	0.2 [0.0, 1.6]	0.0	0.0	6.7 [0.2, 31.9]
他の合併症（※）	0.2 [0.0, 1.6]	1.0 [0.1, 7.1]	0.7 [0.1, 4.9]	0.0
組織又は皮膚の壊死	0.2 [0.0, 1.6]	2.3 [0.6, 8.8]	0.0	0.0

※胸筋屈曲に伴う乳輪下の変形、乳房上側の三日月型変形（インプラントサイズ不適切）、自動車事故後のヘルニア

*インプラント破裂の発生率について、術後 4 年時点での発生率（例：リビジョン手術群（乳房増大術）において 2.3% [0.0%, 4.9%]）が術後 7 年時点での発生率（1.6 % [0.4%, 6.3%]）

よりも高い。破裂については破裂が疑われた症例をカウントに含めて Kaplan-Meier 法により発生率を算出しているが、4年時点で破裂の疑いが認められた症例であっても、その後の MRI 検査等により 7年時点で破裂していないことが確認された症例が含まれていたことから(具体的には4年時点では破裂の疑いが3例確認されていたが、7年時点において3例中、2例は破裂ではないことが MRI で確認されている)発生率の低下が起こっている。リビジョン手術群(乳房再建術)における発生率低下も同様の理由による。

MRI 検査の有無によるインプラント破裂発生率

CORE 臨床試験には対象選択基準に、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ず、検査を受ける症例は MRI 検査の適格者であること、とあるように術後 1 年目から 2 年ごとに MRI 検査を受けることを求められる症例を CORE 臨床試験では MRI コホート群として登録している。登録された MRI コホート群は、乳房増大術群で 158 例、乳房再建術群で 51 例、リビジョン手術群で 55 例であった。表 14~16 に示したインプラント破裂の発生率は MRI 検査の有無に拘わらず全ての症例を対象として算出されている。表 17 に術後 7 年での症例全体におけるインプラントの破裂率及び MRI コホート群のインプラント破裂率を示す。

表 17 全体及び MRI コホート群におけるインプラント破裂率(術後 7 年目)

	乳房増大術群 (n=455)	乳房再建術群 (n=98)	リビジョン手術群 (乳房増大術) (n=147)	リビジョン手術群 (乳房再建術) (n=15)
全体	5.2 [3.4, 8.0]	8.2 [3.5, 18.6]	1.6 [0.4, 6.3]	0.0
MRI コホート	乳房増大術群 (n=158)	乳房再建術群 (n=51)	リビジョン手術群 (n=55)	
	8.6 [5.0, 14.7]	11.4 [4.9, 25.3]	0.0	

7年間の経過観察時点での有害事象・合併症のうち、再手術、インプラントの摘出、インプラント破裂を除く有害事象・合併症については、その大半(乳房増大術群、再建群、リビジョン群(乳房増大術)、リビジョン群(再建術)の各群いずれも 55%以上、乳房増大術群では 80%以上)が消失していた。また、消失した有害事象・合併症の多くが治療又は外科的処置を受けることなく消失した(乳房増大術群、乳房再建術群、リビジョン手術群(乳房増大術)、リビジョン手術群(乳房再建術)の各群で少なくとも 65%以上)。従って、表に示された有害事象・合併症は比較的高率な発生が認められるものの、再手術、インプラントの摘出、インプラント破裂を除く事象については、大半は転帰として消失しており、治療又は外科的処置を受けることなく消失する合併症も多いことが確認された。なお、再手術、インプラントの摘出、インプラント破裂のリスクについては後述する。

その他、結合組織疾患（以下、「CTD」という。）、乳がん、良性乳房疾患、授乳に関する問題、妊娠に関する問題について、術後 7 年間までの経過観察で確認された有害事象を表 18 に示す。

表 18 その他の有害事象（術後 7 年間）

有害事象・合併症	臨床データ所見			
	乳房増大術群 (n=455)	乳房再建術群 (n=98)	リビジョン手術群 (乳房増大術) (n=147)	リビジョン手術群 (乳房再建術) (n=15)
CTD	4 例	2 例		
乳がん、 良性乳房疾患	61 例 (13.4%) (※1)	21 例 (21.4%) (※2)	19 例 (12.9%) (※3)	2 例 (13.3%) (※4)
授乳に関する問題	16 例 (3.5%) (※5)	0	6 例 (4.1%) (※6)	0
妊娠に関する問題	29 例 (6.4%) (※7)	2 例 (2.0%) (※8)	5 例 (3.4%) (※9)	0

1 症例あたり、複数回答（有害事象・合併症）があるため、以下の報告件数（件）の内訳は表中の症例数（例）を上回る場合がある。

症例、報告の内訳

※1 61 例：（悪性）3 例、（良性）53 例、（未確定）5 例

※2 21 例：（悪性）8 例、ただし、8 例全てに術前から悪性乳房疾患があったことが確認されていた。（良性）13 例

※3 19 例：（悪性）1 例、（良性）18 例

※4 2 例：（良性）1 例、（未確定）1 例

※5 16 症例に 21 件の報告：授乳量不十分（17 件）、乳腺症（1 件）、授乳量減少（1 件）、乳房腫脹（1 件）、乳児の体調不良（1 件）

※6 6 症例に 6 件の報告：授乳量不十分（5 件）、疼痛（1 件）

※7 29 症例に 38 件の報告：自然流産（18 件）、不妊（10 件）、中絶（3 件）、子宮外妊娠（2 件）、死産（1 件）、子宮内膜症（1 件）、卵巣嚢胞（1 件）、子宮摘出（1 件）、胎児の染色体異常（1 件）

※8 2 症例に 2 件の報告：中絶（1 件）、無月経（1 件）

※9 5 症例に 10 件の報告：不妊（6 件、重複報告あり）、自然流産（4 件）

【補足臨床試験】

参考資料として補足臨床試験の結果が提出されている。

(1) 試験デザイン

本試験は、乳房再建術及びリビジョン手術の症例を対象に実施された自由登録の前向き

試験である。イ項【起原又は発見の経緯】のとおり、FDA の決定にもとづき、CORE 臨床試験のみならず、乳房再建を求める女性に継続提供し、多数の症例で安全性を評価する目的で、乳房再建術及びリビジョン手術を対象として、5年間の自由登録前向き試験として実施された。補足臨床試験のプロトコールは19■■年■■月■■日に米国FDAから承認され、当該プロトコールによる患者の組入れは19■■年■■月から開始された。本試験に参加した患者は医学的理由から乳房再建術または既に埋入してあるインプラントのリビジョン手術を求める患者である。以下の患者は試験から除外している。

除外患者：妊娠中又は授乳中の患者、乳がんがあり乳房切開をしていない患者、前悪性と考えられる乳房繊維嚢胞病に罹患し皮下乳房切開していない患者、膿瘍又は感染症のある患者、乳房形成術に適さない組織特性を持つ患者（放射線による組織の損傷、血管増生不全又は潰瘍形成など）、外科的リスクを負う可能性のある状態の患者、狼そう又は強皮症の患者、手術に適さない心理的特性を有する患者、医学的必要が生じた場合にリビジョン手術のための追加手術を受けたがらない患者。

術後1,3,5年目に定期検査が行われ、安全性の評価は合併症と再手術の発生率をもとにして行われる。有効性の評価については術後1,3,5年目の定期検査時に患者による満足度、医師による満足度が5段階（1（全く不満足）から5（非常に満足）まで）で評価された。

(2) 試験結果

本試験には20,792人の乳房再建術患者、22,988人のリビジョン手術患者が、3,615個所の医療施設の1,880人の治験責任医師を通じて登録された。

本試験で得られた安全性の結果を表19に示す。なお、発生率は適応別のKaplan-Meier法による合併症の初回発生までの累積リスク率として算出している。

表19 術後5年間の合併症の発生率

	乳房再建術		リビジョン手術	
	症例別 (n=20,792)	インプラント別 (n=37,184)	症例別 (n=22,988)	インプラント別 (n=43,634)
再手術	49.8 [47.4, 52.2]	34.2 [32.5, 35.8]	41.9 [40.0, 43.9]	31.7 [30.3, 33.0]
インプラントの摘出・交換	33.9 [31.3, 36.5]	20.8 [19.3, 22.4]	30.9 [28.9, 32.8]	23.0 [21.7, 24.3]
被膜拘縮	24.4 [21.5, 27.2]	13.9 [12.4, 15.5]	30.1 [27.9, 32.2]	20.5 [19.2, 21.9]
左右非対照	19.0 [16.4, 21.5]	NA	15.4 [13.7, 17.1]	NA
インプラント触知可能・可視	13.6 [11.1, 16.0]	8.0 [6.7, 9.2]	17.9 [16.1, 19.7]	12.7 [11.6, 13.8]
インプラントの位置異常	11.2 [8.9, 13.6]	5.7 [4.6, 6.8]	9.2 [8.0, 10.5]	5.6 [4.9, 6.2]
乳房疼痛	10.6 [8.4, 12.9]	5.5 [4.4, 6.6]	11.6 [10.1, 13.1]	7.1 [6.2, 7.9]
インプラント表面のしわ	9.0 [7.3, 10.8]	5.2 [4.3, 6.0]	13.3 [11.9, 14.8]	9.4 [8.5, 10.3]
乳頭感覚の喪失	7.5 [5.9, 9.1]	4.8 [4.0, 5.6]	5.5 [4.6, 6.5]	4.1 [3.5, 4.7]

乳頭過敏	4.3 [3.1, 5.4]	2.7 [2.1, 3.3]	3.1 [2.4, 3.8]	2.2 [1.7, 2.6]
被膜石灰化	3.9 [2.4, 5.4]	2.0 [1.3, 2.6]	4.2 [3.3, 5.1]	2.7 [2.2, 3.2]
肥厚性瘢痕	3.8 [2.7, 4.9]	2.4 [1.9, 2.9]	2.7 [2.1, 3.3]	2.0 [1.6, 2.3]
皮膚過敏	3.5 [2.2, 4.8]	2.0 [1.4, 2.7]	3.4 [2.5, 4.2]	2.2 [1.7, 2.6]
腫脹	2.2 [1.3, 3.0]	1.2 [0.8, 1.6]	2.8 [1.9, 3.6]	1.7 [1.2, 2.1]
インプラントの破裂	2.0 [0.7, 3.3]	0.9 [0.4, 1.4]	1.7 [1.0, 2.4]	1.0 [0.6, 1.4]
発赤	1.7 [0.6, 2.7]	0.7 [0.2, 1.1]	0.9 [0.6, 1.1]	0.5 [0.4, 0.6]
他の合併症 (※)	1.4 [0.5, 2.2]	0.8 [0.4, 1.1]	1.1 [0.6, 1.6]	0.7 [0.4, 1.0]
感染	1.1 [0.3, 1.8]	0.5 [0.2, 0.8]	0.9 [0.5, 1.4]	0.5 [0.3, 0.7]
インプラントの突出	0.8 [0.2, 1.4]	0.4 [0.1, 0.6]	0.4 [0.2, 0.5]	0.3 [0.2, 0.3]
発疹	0.6 [0.0, 1.2]	0.4 [0.0, 0.8]	0.3 [0.1, 0.5]	0.2 [0.1, 0.3]
創傷治癒の遅延	0.5 [0.3, 0.7]	0.3 [0.2, 0.4]	0.6 [0.4, 0.9]	0.3 [0.2, 0.5]
挫傷	0.5 [0.2, 0.8]	0.2 [0.1, 0.4]	0.5 [0.3, 0.6]	0.3 [0.2, 0.4]
組織又は皮膚の壊死	0.5 [0.0, 0.9]	0.2 [0.0, 0.4]	0.4 [0.0, 0.7]	0.2 [0.0, 0.4]
刺激	0.4 [0.1, 0.8]	0.2 [0.0, 0.3]	1.2 [0.6, 1.7]	0.6 [0.3, 0.9]
血腫	0.4 [0.3, 0.6]	0.2 [0.1, 0.3]	0.7 [0.3, 1.0]	0.3 [0.1, 0.5]
漿液腫	0.3 [0.1, 0.4]	0.1 [0.1, 0.2]	1.1 [0.5, 1.7]	0.5 [0.2, 0.8]
気胸	0.3 [0.0, 0.7]	0.1 [0.0, 0.3]	0.4 [0.0, 0.8]	0.2 [0.0, 0.4]
リンパ節腫脹	0.1 [0.0, 0.2]	0.1 [0.0, 0.2]	0.4 [0.1, 0.8]	0.3 [0.1, 0.5]

※乳房下垂、乳頭突起、乳房のしこり、サイズの不満など。

本試験で得られた有効性の結果を表 20 に示す。

表 20 術後 1,3,5 年時での満足度評価

		医師満足度	患者満足度
乳房再建術	1 年	4.5 ± 0.9 (n=7780)	4.4 ± 0.9 (n=7918)
	3 年	4.5 ± 0.9 (n=2058)	4.5 ± 0.9 (n=2087)
	5 年	4.5 ± 0.9 (n=411)	4.5 ± 0.9 (n=417)
リビジョン手術	1 年	4.4 ± 1.0 (n=8410)	4.3 ± 1.1 (n=8612)
	3 年	4.3 ± 1.0 (n=2735)	4.3 ± 1.0 (n=2786)
	5 年	4.4 ± 1.0 (n=743)	4.3 ± 1.0 (n=759)

【回収試験】

参考資料として回収試験の結果が提出された。

本試験は CORE 臨床試験及び補助臨床試験で使用されたシリコーンゲル充填人工乳房インプラントで、Inamed 社（現アラガン社）に返却されたインプラントを分析し、手術中及び埋植後両方におけるシリコーンゲル充填人工乳房インプラントの不具合形態を同定・調査するために実施されている。回収プログラムに基づき、医師と患者の協力を得て、インプラントを摘出した場合、返却することとしており、返却されたインプラントを調査した。不具合形態の分析は、製品設計、製造工程及び製品ラベルの改善に繋げることを意図している。本試験では、本申請には含まれていないスタイル 153 についても回収・調査の対象とされているが、以下にはスタイル 153 に関する結果を除き示す。

19■■年から 20■■年■■月■■日までの間に、266 個のインプラントがアラガン社に返却されたが、そのうち、177 個のインプラントは無傷で機能に問題はなく、14 個にはゲル関連の所見が、75 個にはシェルに関連した不具合が確認された。ゲルに関連した所見は、シェルに破裂、亀裂等が確認されるものではなくシェルの完全性が損なわれていないため充填ゲルは流出していないので、インプラントの不具合とは見なされなかった。このため、返却されたインプラントのうち、72% ((14+177) / 266) は無傷であると判断された。また、不具合のあった残り 28%のうち、66.7%は外科的な損傷によるものと判断された。シェルに関連した不具合の内訳を表 21 に示す。不具合の所見から、外科的な手術手技に由来するものがもっとも多く (66.7%、(45+5) / 75)、術者の認識及び訓練の重要性を示唆する結果が得られた。

表 21 シェルに関連する不具合の内訳 (75 個)

不具合	不具合の詳細	個数
折り畳み傷不具合	シェルが折れ曲がった部位で、シェル自体の摩耗によりシェルが菲薄化した結果生じる開口	1
構造上の欠陥	製品の破裂に至る可能性があると同定された、製造上の特徴で、シェルの内側の削れ、シェルの部分的欠損など	2
外科的損傷	外科器具が引き起こしたと考えられるシェルの開口	45
外科的影響	移植手技中に局所的応力が加わり、引き起こされたと考えられるシェルの開口	5
鋭角縁開口	原因が明確に特定できなかったシェルの開口	8
分析不可能	シェルの一部が返却されなかった等の理由により分析を完了できなかった製品	14
合計		75

【承認後臨床試験】

総合機構は、現在米国において実施している市販後臨床試験の途中経過について資料の提出を求めたところ、参考資料として、Allergan シリコーンゲル充填乳房インプラントの安全性に関する 10 年観察試験の 2011 年の年次報告（報告日 2011 年 11 月 11 日）が提出された。

(1) 試験デザイン

承認後臨床試験は、以下に掲げる検討項目に関して、Allergan シリコーンゲル充填人工乳房インプラントを生理食塩液充填人工乳房インプラント又は全国標準と比較することを目的としている。有害事象の発生率が、100,000 人・年あたり 2.85 件から 10,000 人・年あたり 1.2 件の事象に関しては、全国標準を対照とし、全国標準（一般集団）における安全性転帰の割合に基づく。

(検討項目)

1. 長期安全性
 - 結合組織疾患（CTD）
 - リウマチの徴候及び症状
 - 神経学的疾患
 - がん（脳、肺、乳房、子宮頸部／外陰部）
 - 自殺又は自殺未遂
 - 局所合併症及び再手術の必要性
2. 生殖、妊娠転帰、授乳
 - 妊娠転帰
 - 母乳育児を考えている被験者における授乳に関連する問題
 - 産児に発生する検討対象有害事象
3. マンモグラフィーに及ぼす影響
 - 乳がんの検出
 - 破裂率
4. MRI 推奨事項の遵守
 - MRI に伴う破裂
5. 乳房に対する満足度及び生活の質への影響

(試験期間)

20 年 月 日開始、試験期間はインプラントを挿入してから 10 年間

(被験者数)

登録参加者：56,943 例（シリコーンゲル充填製品（シリコーン）：41,301 例、生食充填製品（生食）15,642 例）

CTD の既往症は無く年齢基準を満たしている登録参加者：54,876 例（シリコーン：39,886 例、生食：15,010 例）

登録対象：54,630 例（シリコーン：39,390 例、生食：15,240 例）

(2) 試験結果（2011 年時報告）

2011 年の年次報告では、術後 1 年の結果から Allergan 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て重大な問題は示されず、埋入後に乳房に対する満足度及び社会心理学的幸福度に大きな改善があった。

被験者について

シリコーン群において、72.3%は乳房増大術、14.6%が乳房増大術のリビジョン手術、11.4%が乳房再建術、1.7%が乳房再建術のリビジョン手術であった。生食群は大半（92.3%）が乳房増大術で、6.2%が乳房増大術の修正、乳房再建術（1.2%）及び乳房再建術の修正（0.3%）は少数であった。92.9%は表面がスムーズタイプであった。

既往歴にも 2 群間に有意差があり（ $p < 0.0001$ ）、年齢及びがんの状態（再建症例）の差を反映している。ベースライン時に、シリコーン群の 1.6%及び生食群の 1.0%に CTD の既往があり、シリコーン群の 0.8%及び生食群の 0.5%に神経学的疾患の既往があった。これらの差はがんの既往において最も顕著であり、シリコーン群の 15.6%及び生食群の 4.2%にがんの既往があった。最も多くみられた診断は乳がんで、シリコーン群の 11.6%、生食群の 1.5%でみられた。被験者の 4 分の 3 以上（81.1%）に試験登録前の妊娠経験があり、平均で出産児 2.1 人、流産 0.4 人であった。授乳について最も多くみられた問題は、産乳量が不十分（15.8%）、乳腺炎（12.3%）であり、両者ともシリコーン群の方がより高頻度で発生していた。

有効性について

100 点 BREAST-Q スケールにおいて、乳房に対する満足度スコアの中央値は、ベースライン時はシリコーン群及び生食群ともに 33.3 であったが、1 年目で両群とも 94.4 に改善した。ベースライン時の社会心理学的幸福度スコアの中央値は、シリコーン群が 66.7、生食群が 58.3 であったが、1 年目に両群とも 97.2 に改善した。

安全性について

5 年目まで仮説の検定は行わないが、記述の結果及び発生率の信頼区間（CI）では非常にまれな検討対象有害事象の多くは母集団の標準の範囲内であった。子宮頸部／外陰部がん

は、シリコーン群で観察された3年間の発生率が全国標準の90%CI内に入っていなかった非常にまれな有害事象であった。シリコーン群と生食群で比較した検討対象有害事象について、相対リスク(RR)(生食群を基準として)がより高い事象も、より低い事象もあったが、唯一有意であった有害事象は乳がんであり(90%RR CIは1を含まなかった)、これはベースライン時のがん状態を考慮すると予想されることであった。インプラント埋入後に妊娠した約4分の3が生児出産に至り(シリコーン群が71.9%、生食群が76.5%)、シリコーン群の18.2%及び生食群の14.3%の妊娠が流産に終わった。先天性異常は、シリコーン群の1.5%、生食群の1.1%の児で報告されていた。最も多くみられた授乳に関する問題は産乳量が不十分であることであった(シリコーン群が14.6%、生食群が15.6%)。産児の対象有害事象の報告は少なかった(発生率はシリコーン群が1,000出生児・年あたり0.74件、生食群が1.17件)。

術後3年間、再手術のリスクは、試験責任医師の報告によるとシリコーン群が23.8%、生食群が19.5%であり、症例の報告によると、シリコーン群が14.1%、生食群が9.2%であった。最も多くみられた各群の再手術の理由は、サイズ又はスタイルの変更希望であった。3年間の交換を伴うインプラント摘出のリスクは、試験責任医師の報告ではシリコーン群が9.4%、生食群が14.5%であったのに対し、症例の報告ではシリコーン群が4.3%、生食群が3.6%であった。3年間の交換を伴わないインプラント摘出のリスクは、試験責任医師の報告では、シリコーン群が1.8%、生食群が0.5%であり、症例の報告では、シリコーン群が2.2%、生食群が0.9%であった。各群における最も多くみられたインプラント摘出の理由は、サイズ又はスタイルの変更希望であった。

3年間に、シリコーンの破裂率は試験責任医師の報告では0.8%、症例報告では1.2%であったのに対し、生食の収縮発生率は、試験責任医師では1.4%、症例報告では5.0%であった。3年間の被膜拘縮率は、試験責任医師の報告では、シリコーン群が5.6%で、症例報告では、シリコーン群が11.0%、生食群が5.7%であった。

予想どおり、ベースラインの年齢及びがん状態のために、死亡のリスクはシリコーン群の方がより高かった(リスク比3.8)。

現在アラガン社の製品で、米国において承認されているインプラントは本品のみであるが、欧州等で販売されているインプラントには、本品のようなラウンドタイプ(円形、お椀形状)で充填ゲルがレスポンシブタイプ(架橋度が比較的低く、軟らかいタイプ)のインプラントだけではなく、アナトミカルタイプ(紡錘状)で充填ゲルがコヒーシブタイプ(架橋度が比較的高く、固めのタイプ)のインプラントがある。総合機構は、本品よりもアナトミカルタイプでコヒーシブタイプの充填ゲルのインプラントの方が日本人の乳房再建患者においては望ましいとの専門家の意見を踏まえ、ラウンドタイプであり、かつレスポンシブタイプのゲルが充填された本品であっても日本人女性の乳房再建患者に使用でき

ることを説明するよう申請者に求めた。

申請者より以下のごとく回答が得られた。

CORE 臨床試験に登録された 715 症例（乳房増大術群 455 例、乳房再建術群 98 例、リビジョン手術群（乳房増大術）147 例、リビジョン手術群（再建術）15 例）のうち、アジア人は 24 例（乳房増大術群 18 例、乳房再建術群 3 例、リビジョン手術群（乳房増大術）3 例）であった。CORE 臨床試験ではアジア人群として目標症例数を決めて登録するように設計されておらず、また、アジア人の特定の民族情報まで収集されなかったため、24 症例のうち、日本人がどの程度登録されていたのかは不明である。乳房再建術群におけるアジア人が 3 例のみであったため、アジア人での意味のある結果を抽出できるだけのデータではなく、層別解析は実施しなかった。日本人女性の乳房再建術にラウンドタイプが使用できるかどうかについては CORE 臨床試験の成績からだけでは不明であるため、追加資料として JAMP 研究の結果を提出した。

JAMP 研究の結果概要と本品との関連を表 22 に示した。



このことから、本品（ラウンドタイプ、かつレスポンス）は日本人女性の乳房再建患者に対しても適応があることが示唆される。

表 22 JAMP 研究の結果概要と本品との関連

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

総合機構は、提出された回答について次のとおり考える。

本品の使用目的は体内埋入により乳房の形状を修復または形成することであり、特に乳がん治療後の乳房再建術においては、元のサイズ、形状の乳房に修復することが主たる目的である。CORE 臨床試験では、乳房再建術群における患者の手術目的は乳がんによる乳房切除（204/221 例、92.3%）、がん予防のための乳房切除（16/221 例、7.2%）などによる乳房再建術となっており、修復すべき乳房のサイズ、形状については、人種差が認められ得ることを考慮することが必要である。ただし、同一人種であっても個人差、また、同一個人であっても加齢等による乳房形状の変化もあり、人種差だけではなく、これらの要因にも留意することが必要である。

CORE 臨床試験の結果から、本品は乳房再建術に用いることができること、主要評価項目である満足度についても良好な成績であることが示された。また、申請者から追加で提出された JAMP 研究の結果概要における本品使用例の分析結果（表 22）から、ラウンドタイプであり、レスポンシブタイプのシリコーンゲルが充填された本品が日本人女性の乳房再建患者にも使用可能であることが示唆されると考えた。現状では本邦において薬事承認されたインプラントが存在しないことから、本品を医療現場に導入する意義はあるものと考ええる。

一方、JAMP 研究の結果からも、より多くの症例で本品ではなくアナトミカルタイプのインプラントが乳房再建術に用いられていること、さらに専門委員からの指摘もあったように、日本人の乳房形態で丸い人は少なく、また加齢により乳房は下垂し、本品では健側との対称性が取れないという意味においては、現在申請されている製品ラインアップでは網羅できない乳房再建患者もいることが想定される。本邦における乳房再建患者のニーズを十分に満たすためには、本品だけではなく、アナトミカルタイプであり、かつ本品よりも硬いシリコーンゲル（コヒーシブタイプ）が充填されたインプラントについても速やかに本邦に導入されることが不可欠である。総合機構は、医療現場のニーズを踏まえ、より多くの症例に使用できるようアナトミカルタイプかつコヒーシブタイプの製品の開発を早急に進めるよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

本品のリスク・ベネフィットのバランスに関して、総合機構は、以下の点について申請者に見解を求めた。

1. 乳房増大術については、ベネフィットとして個人の価値観が大きく影響し、乳房再建術と比較してベネフィットの見積もりが困難であり、乳房再建術と同様にリスク・ベネフィットを論じることができないことについて
2. 本品の安全性について、有害事象の中でも発生率の比較的高い再手術（インプラントの摘出、交換含む）、インプラントの破裂リスクが許容可能と判断できることの説明。また、発生率は非常に低いものの、米国 FDA からその他のがんと区別をして注意喚起することが求められた未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）のリスク^注について
（注）ALCL のリスクについては、米国 FDA が 2011 年 1 月に ALCL と乳房インプラントとの関連性について取りまとめた調査結果¹⁸において言及されている。ALCL と乳房インプラントとの間の関連性があり得ることを米国 FDA は指摘しており、また乳房インプラントの埋入が僅かではあるものの ALCL のリスク（ALCL 自体がごく稀な疾患ではあるが）を上昇させる可能性についても認識している。ただし、現在のところ人工乳房インプラントの特定のタイプ（シリコーンゲル充填／生理食塩液充填タイプ）や、適応（乳房再建術／乳房増大術）、シェル表面構造（テクスチャード／スムーズ）により、そのリスクの高低が異なるかどうかについては十分な情報がない。

申請者より以下のごとく回答が得られた。

1. 乳房増大手術のリスクは手術によるリスクとインプラントに関連したリスクがあり、手術に係わる侵襲、インプラントによる皮膜拘縮の発現率や皮膚等組織の壊死の発現率は、再建やリビジョンのそれに比し少ないものの、起こりうる全ての合併症がリスクになり得ると考える。一方、ベネフィットについて最も重要なのは身体的な改善による精神面での改善にあり、患者の QOL 向上である。
乳房増大術の場合、乳房再建術と異なり、健常人を対象とすることからリスクの評価については、患者自身が個人差や環境差等を踏まえ各個人がリスク評価を的確に行うことが必要である。米国 FDA の承認においては乳房増大術では再建に比して、リスク・ベネフィットバランスが異なることから、米国 FDA のガイダンス¹⁹において小児を 21 歳までとして定義されていることを踏まえ、成人として 22 歳以上の女性を対象とされた。本邦においてもリスク・ベネフィットバランスの観点から米国同様、22 歳以上の女性を対象とすることが妥当と判断し、使用目的の乳房増大術の年齢制限に係る記載を整備した。また、患者自身が自己のリスク評価を確実に行えるよう、患者自身に十分な分かりやすい内容にてリスク情報を提供するために医師向けの説明資料の他に、患者への説明文書、自己チェックシート付きの患者同意説明文書を添付すると共に、

添付文書の【使用方法に関連する使用上の注意】に注意事項として、患者への説明文書を渡し、リスクについて十分説明すること、及び患者の同意取得に際しては自己チェックシートを用い乳房増大術手術に関する理解度を確認し、文書にて同意を取得する旨を記載し、使用前に注意喚起を図ることとした。同意説明文書、添付文書における注意喚起等については乳房増大術のみならず、乳房再建術についても同様とする。

2. (1)再手術

米国で実施された CORE 臨床試験において確認された 7 年間の全ての再手術の発生率について、再手術を行った理由をを区別（審美的理由と非審美的理由に区別）したうえで表 25 に示す。審美的理由にもとづく再手術とは、乳房の審美的外観に関連する手術で医学合併症とはみなされない事象による再手術を指し、非審美的理由にもとづく再手術とは、本質的に完全に審美的とはいえない事象（医学合併症等）による再手術を指す。

表 25 再手術の理由で区別した再手術の発生率（7年間）

乳房増大術群（N=455 例）		乳房再建術群（N=98 例）	
審美的理由にもとづく再手術	10.8%	審美的理由にもとづく再手術	28.5%
非審美的理由にもとづく再手術	23.5%	非審美的理由にもとづく再手術	40.7%

※発生率の解析は Kaplan-Meier 法による。

さらに再手術の理由はシリコン乳房インプラント特有の理由（被膜拘縮、インプラントの破裂等）とインプラントや乳房固定術、生検または患者によるインプラントのサイズや形状変更の選択など外科的手技と関連性の低い理由に分類することができることから、形成外科と乳房再建術に関する Spear の定義（2008）²⁰に基づき、インプラントに関連する再手術のみに限定してその発生率を再計算した結果を表 26 に示す。

表 26 乳房増大術群と乳房再建術群における機器に関連する再手術率（7年間）

乳房増大術群（N=455 例）		乳房再建術群（N=98 例）	
機器関連の再手術のリスク率	15.3%	機器関連の再手術のリスク率	28.5%
機器関連の再手術の理由		機器関連の再手術の理由	
被膜拘縮	52.2%	インプラントの位置異常	35.9%
インプラントの位置異常	26.7%	左右非対称	30.8%
インプラントの破裂	14.4%	被膜拘縮	25.6%
左右非対称	6.7%	インプラントの破裂	7.7%

CORE 臨床試験の術後 7 年間における全体的な再手術率は、短期的、周術期事象（例：血腫、血清腫）及びインプラントとは無関係の事象（例：生検、乳頭の手技）が含まれていることから、比較的高い再手術率となっている。

この他、競合他社である Mentor 社が類似医療機器を米国 FDA 申請のために実施したピボタル臨床試験の結果によれば、6 年間のデータでは各群において 19~36%という類似の再手術率が示された。また、2011 年の Hvilson らの文献報告²¹によると、デンマーク乳房整形手術患者レジストリ（Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast）に登録されている 559 例の二期乳房再建術を受けた患者データを検討し、再手術の累積発生率が 5 年次において 34.1%、10 年次において 38.6%であり、これらの再手術率は表 19 の Spear の定義に基づく機器に関連する再手術率と同等だった。

以上を踏まえると、本品の再手術のリスクについては類似機器等と比較して特段高いものではなく、許容可能な範囲である。

(2)破裂

術後 7 年におけるインプラントの破裂率は乳房増大術群で 5.2%、乳房再建術群 8.2%であった。また、それぞれで破裂率には、破裂が確認された症例と破裂の疑いがある症例を含むものとして算出されている。それぞれで破裂が確認された症例数は乳房増大術群で 12 例、乳房再建術群で 2 例であり、これをもとに被験者一人あたりの破裂率を算出した場合、乳房増大術群 2.6% (12/445)、乳房再建術群 2.0% (2/98) で両群ともほぼ同等の結果となっている。

さらに文献調査におけるインプラントの破裂率は報告により様々であり、一定の数値が共有されているものではない。これは報告ごとに症例の背景、インプラントの製造時期（シエル改善の有無）、製造業者、製品タイプが異なっていることなどが理由として考えられる。本品以外も含むが、米国アラガン社のインプラント埋植後 11 年の破裂率が 8.0%であったとの報告²²がある。破裂率だけでなく、インプラントが破裂した患者への影響について検討した結果、ほとんどの患者は破裂後の変化に気づいておらず、症状がない。また気づいた場合でも、僅かな変化（断続的な疼痛、形状とサイズが変化した柔らかい乳房）が認められただけであったとの報告があり、「ほとんどの場合、インプラントの破裂は、重大な臨床症状を引き起こしたり、体液性免疫系を活性化したりすることはほとんどないと考えられる無害な事象である」²³と結論づけられている。なお、インプラント破裂の原因は、被膜拘縮、乳房への過度の負荷又は外傷、インプラント挿入時の外科的手技による損傷又は圧迫などにより発生すると考えられているが、回収試験の不具合の所見から、インプラント破裂の大部分は外科的な手術手技に由来することが示唆されており、術者の認識及び訓練によりリスクを低減することが必要である。

(3)未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)

ALCLは米国女性10万人につき1年あたり0.2例という非常に希なリンパ腫の珍しいサブタイプであり、ALCLが乳房で検出されるのは更に稀である。非ホジキンリンパ腫の年間約10,000症例のうち、約70例がALCLで、そのうち約1.2例が人工乳房インプラントの埋植を問わず、女性の乳房に発生している。人工乳房インプラントを挿入した患者のALCLに関する報告では、病因は不明となっている。ほぼ50年間にわたる人工乳房インプラントの使用において、2011年12月1日現在で、世界中のあらゆる情報源からこれまで乳房インプラントと関連づけられるALCL患者が約70例存在していることを把握しているが、これはインプラントへの曝露100万人年あたり約1.9例という推定報告率になる。この情報は文献発表された症例報告、アラガン社に対する自主的な報告及びアラガン社が実施した経過観察によって発覚した症例が含まれるが、これらの症例にはアラガン社以外のメーカーが製造した人工乳房インプラントの症例が含まれる。

アラガン社は米国FDA及び世界中の規制当局とALCLについて継続的に情報収集及び提供を行っており、現時点では人工乳房インプラントの安全性に重大な懸念を生じる事案ではないと判断している。ALCLの発生率の低さによらず、人工乳房インプラントを埋植した患者のALCLのいかなる情報についても真摯にモニターし、症状または他の異常のない患者に予防的に人工乳房インプラントの摘出を推奨しないようにアラガン社は医師に助言している。患者の定期的な医療ケアを変更することなく、マンモグラムによる定期的スクリーニングを継続し、異常が疑われる場合には医師に相談するべきであると考えている。

総合機構は、これらの提出された回答について、次のとおり考える。

1. 本品の安全性、リスクの許容可能性について

本品のリスクについて、特に再手術、インプラントの摘出、被膜拘縮等の発生率は2年間までのフォローにおいても比較的高く、このことは米国FDAの公表資料²⁴において本品及び類似医療機器(Mentor社製品)の長期(10年間)フォローアップの成績が公表されているが、海外で使用されている類似品目と同等であるものの比較的高率である。一方、再手術の理由においては手術に伴う一般的な有害事象である感染等の発生率は特に高いとは言えず、また、多くが異物をヒト組織に埋入固定することに伴う合併症(被膜拘縮等)と考える。これらの原因としてインプラントだけでなく、手術手技によることなども勘案すると、本品のリスクを最小化するために、必要な設備・環境を有する医療機関において、本品に関する十分な知識及び経験を有する適切な医師によって本品が使用されること、また、本品を必要としている患者が十分にそのリスク等を理解した上で使用されるべきと考える。

本品の申請において添付された臨床試験成績は海外における結果であり、日本人での長期間の観察期間において確認される合併症等の成績については直接確認することができな

い。本品の安全性については、長期間のフォローにおいて比較的高率に合併症が発生することが想定されており、合併症の種類や頻度等については今後、的確に情報収集する必要がある。また、ALCLのように関連性は指摘されていながら、因果関係が必ずしも明らかではない有害事象も認められ、これらの有害事象は発生頻度が比較的低率であることから中長期の安全性については未知の点が認められる。総合機構は、市販後の使用成績調査において、長期フォローアップ及び適切な情報収集を行いながら、必要に応じて措置を講じることも検討するべきであると考える。

2. 乳房再建術及び乳房増大術のリスク、ベネフィットバランスについて

乳がんによる乳房喪失など、乳房整容性の問題は、精神面から女性の社会進出への意欲につながり無視できない要素である。乳房整容性への関心度や人工乳房インプラントに対する意識は時代とともに変化すると思われるものの、人工乳房インプラントに対する一定の社会的ニーズはあることは事実である。乳がんに対する乳房温存術が行われているが、術後の整容性は必ずしも満足のいくものではない。また、乳がん患者数の増加、若年化²⁵に伴い、乳房喪失は単なる機能的形態的变化に留まらず、自身の価値や能力に対する喪失感にもつながり精神的な苦痛は無視できない。従って、本品の使用は整容性の向上に関心をもつ女性の QOL の改善や積極的な社会進出に寄与する点において意義があると考えられる。一方、本品のリスクについては、1.に述べたとおり合併症の発生率は比較的高率であり、本品の使用に際しては、リスク・ベネフィットが慎重に判断され、適切な施設で知識と経験を有する医師により適正使用されることが不可欠である。

一方、本品のリスクは一定程度存在することから、患者にとって本品を使用することで想定されるリスク、不利益について、患者は術者から術前に十分な説明を受けるなどして、その内容を理解しておくことが必要である。そのようなリスク、不利益を理解したうえでなお、本品を使用することを患者が望む場合に限り、本品は使用されるべきであり、申請者はこのことを確保するために必要な措置を講じる必要がある。このため、医療関係者に対する詳細な資料の提供、本品のリスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向けインフォームドコンセント用文書等の作成、さらに製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考えられる。

乳房増大術への適応については、乳房再建術と異なり、通常、健常人を対象として実施されることから、リスクとベネフィットの見積もりをより慎重に検討したうえでなされるべきである。リスクについては乳房再建術において発生する合併症と同様のリスクが存在しているが、本品を埋入することにより得られるベネフィットは、特に精神面での改善（患者満足度）、患者の QOL 向上が重要な評価指標となり、価値観まで含めた個人の状態、背景に強く影響を受けるため、事前に推定することが困難である。このため、患者自身により使用する上でのリスクを理解し、同意した上で十分な知識及び経験を有する適切な医師

により使用されるべきであり、インフォームドコンセントが確保されることが必要である。従って、乳房増大術での使用は同意能力なども考慮して成人女性とすべきと考え使用目的を整備することとした。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法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機構は判断した。

【QMSに係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は乳房再建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り、シリコーン製のシェルに凝集性のシリコーンゲル（レスポンシブタイプ）が充填されている。本品の審査における論点は、(1)本品が日本の乳房再建患者に対しても使用可能であることの検証、(2)本品の安全性についてリスクの許容性の評価、(3)本品の乳房再建術又は乳房増大術への適応に関するリスク・ベネフィットバランス、であった。以上の論点を含め、専門協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- (1) 本品が日本の乳房再建患者に対して使用可能であることは JAMP 研究の結果から示唆されるものの、日本人における長期成績は十分に得られていないことから、市販後一定期間の長期フォローが必要と考え、承認条件3を付すこととした。また、現在申請されている製品ラインアップでは網羅できない乳房再建患者もいることが想定されることから、本邦における乳房再建患者のニーズを十分に満たすためには、専門委員の指摘にもあったとおり、本品だけではなく、アナトミカルタイプであり、かつ本品よりも硬いシリコーンゲル（コヒーシブタイプ）が充填されたインプラントについても速やかに本邦に導入されることが不可欠と判断し、より多くの症例に使用できるようアナトミカルタイプかつコヒーシブタイプの製品の開発を早急に進めるよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

- (2) 本品の安全性について、臨床試験の成績から合併症、有害事象の発生率が比較的高いことが明らかである。特に再手術、インプラントの摘出、交換、被膜拘縮等の発生率が高く、これらの合併症は、発生頻度や発生までの期間は患者の臨床的背景や手術手技によっても異なると考えられるが、埋入期間が長くなるにつれて大部分の症例に発生しうる事象であり、これを低減するための対策が必要である。本品を用いて乳房再建術及び乳房増大術を実施する医療機関や医師については関連学会が作成するガイドライン等によって、本品を用いた手術を行う上で必要な設備・環境を有する医療機関において、十分な知識及び経験を有する医師によって本品が使用されることによりリスクの低減化が図られるものと考え、承認条件1を付すこととした。また、発生率は極めて低いが、米国FDAにおいても人工乳房との関連性が示唆されているALCLについては、継続的な情報収集の必要があると考え、承認条件1を付した。さらに、申請者は医療従事者に対する研修を徹底するなど十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努める必要があることから、承認条件2を付すこととした。さらに、。
- (3) (2)に掲げるような方策により、リスクが最小化された場合にあっても本品のリスクは一定程度存在することから、申請者は本品を使用することで想定されるリスク、不利益に関する情報を整理し、インフォームドコンセントのために必要な書類として提供することが必要であると考え。また、患者にとって本品を使用することで想定されるリスク、不利益について、術前に十分な説明を受け、内容を理解、同意した上で実施する必要があることから、承認条件4を付すこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下の承認条件を付したうえで、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

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。

<指示事項>

アナトミカルタイプかつコヒーシブタイプの製品の開発を早急に進めること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当であると考えられる。また、生物由来材料及び特定生物由来材料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. Varga J., Schmacher HR, Jimenez SA. ; Systematic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants., *Ann. Inter. Med.*, 1989, 111(5):377-383
2. Weisman MH., Vecchione TR., Albert D., Moore LT., Muleller MR. ; Connective-tissue disease following breast augmentation: a preliminary test of the human adjuvant disease hypothesis.: *Plast. Reconstr. Surg.*, 1988.,82(4):626-630
3. Okano Y., Nishikai M., Sato A., Scleroderma, primary biliary cirrhosis, and Sjogren's syndrome after cosmetic breast augmentation with silicone injection: a case report of possible human adjuvant disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1984, 34(3)520-522
4. Kumagai Y., Abe C., Hirano T., Fukuda Y., Shiokawa Y., Mixed connective tissue disease after breast augmentation which terminated in scleroderma kidney. An autopsy case report of human adjuvant disease. 1981, 21(suppl):171-176
5. Williams C., Aston S., Rees TD., The effect of hepatoma on the thickness of pseudosheaths around silicone implants. 1975, 56(2):194-198
6. Spear SL. Parikh PM., Goldstein JA. History of Breast Implants and the Food and Drug Administration. *Clin Plast Surg.* 2009, 36:15-21
7. Brischoff, F and Bryson, G. : Carcinogenesis Through Solid State Surfaces.: *Orogr. Exp. Tumor Res.* 5:85-133 (1964)
8. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P.: Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 67:33-34 (1948)
9. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P. and Danishefsky, I.: Malignant tumors resulting from embedding plastics in rodents. *Science* 118:305-306 (1953)
10. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P., Danishefsky, I. and Eirlich, F.R. : Malignant tumors and high polymers. *Science* 118:783-784 (1953)
11. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P. and Danishefsky, I. and Eirlich, F.R. : Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res.* 15: 333-340 (1955)
12. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Danishefsky, I. and Stout, A.P.: Carcinogenic effect of metals in rodents. *Cancer res.* 16: 439-441 (1956)
13. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P., Danishefsky, I. and Willhite, M. : Studies of the mechanism of carcinogenesis by plastic films. *Acta Un. Int. Cancer.* 15:659-662 (1959)
14. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P., Willhite, M. and Danishefsky, I. : The latent period in carcinogenesis by plastic in rats and relation to the precancerous stage. *Cancer. Philadelphia* 11:204-215 (1958)
15. Brand, K.G., Buoen, L.C., Johson, K.H. and Brand, I. : Etiological factors, stages, and role of the foreign body tumororigenesis: a review. *Cancer Res.* 35:279-286 (1975)
16. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect size for interpreting changes in health status. *Medical Care* 1989, 27, S178-S179
17. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1988
18. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Woman with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses (January 2011) , CDRH FDA <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM240003.pdf>
19. Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices (issued on May 14, 2004) , CDRH CBER FDA <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089742.pdf>
20. Spear S., Redifining Reoperations. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 122(4), 1279-1280
21. Hvilson G, Holmich L, Steding-Jessen M, Frederiksen K, Henriksen T, Lipworth L, et al. Delayed breast implant reconstruction: Is radiation therapy associated with

- capsular contracture or reoperations? Ann Plast Surg 2011 In Press
22. Henden P, Nava M, van Tetering J, Magalon G, Fourie LR, Brenner RJ, et al.,
Prevalence of rupture in Inamed silicone breast implants. Plast Reconstr Surg 2006,
118, 303-308
 23. Holmich L, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, Hoier-Madsen M, Frezek J, et al.,
Untreated silicone breast implant rupture. Plast Reconstr Surg 2004, 114, 204-214
 24. FDA update on the Safety of Silicone Gel-Filled Breast Implants (June 2011) ,
CDRH FDA
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM260090.pdf>
 25. 国立がん研究センターがん対策情報センター 部位別がんの統計情報
<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>