３１医安第８７２号
令和元年11月21日

関係団体の長様

愛知県保健医療局長
（　公　印　省　略　）

ゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器植込み患者等に対する
情報提供文書の改訂について（通知）

令和元年11月11日付け薬生安発1111第2号で厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長から別添のとおりゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器植込み患者等に対する情報提供文書の改訂について通知がありましたので御承知ください。

担当　生活衛生部医薬安全課
監視グループ
電話　052-954-6344（ダイヤルイン）
ﾌｧｯｸｽ　052-953-7149

写

薬生安発 1111 第２号
令和元年 11 月 11 日

各 ｛都道府県／保健所設置市／特別区｝ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

ゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器植込み患者等に対する情報提供文書の改訂について
（周知依頼）

医療機器の安全対策については、平素から格別の御高配を賜り厚く御礼申し上げます。

ゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器植込み患者等に対する情報提供については、「ゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器植込み患者等に対する情報提供の徹底について（協力依頼）」（令和元年 10 月１日付け薬生安発 1001 第２号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）により、一般社団法人 日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会、一般社団法人 日本形成外科学会、一般社団法人 日本乳癌学会及び一般社団法人 日本美容外科学会（JSAPS）が、患者に向けた情報提供資料（以下「情報提供文書」という。）を改訂し公表したことについて、幅広い周知への協力をお願いしたところです。

今般、表面をスムーズ加工した新たなゲル充填人工乳房及び皮膚拡張器が承認されたことを踏まえ、上記の関連学会は情報提供文書を改訂し、別添のとおり公表しました。つきましては、貴職におかれましては、別添の改訂された情報提供文書を活用の上、各地方自治体の広報誌への掲載、SNS（ソーシャルネットワークサービス）を利用した情報提供等、幅広い周知にご協力をお願いいたします。

なお、改訂された情報提供文書は一般社団法人 日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会ホームページからも入手可能であることを申し添えます。

ＵＲＬ：http://jopbs.umin.jp/general/

愛知県
1.11.11
31医安第 872号

別添 1

2019 年 11 月 11 日

乳房再建用ティッシュエキスパンダーの手術を受け
乳房インプラント（ゲル充填人工乳房）による乳房再建を待機されている方へ

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会
日本形成外科学会
日本乳癌学会
日本美容外科学会（JSAPS）

現在、日本で流通していた乳房再建用ティッシュエキスパンダーと乳房インプラントは、メーカーによる自主回収により本年 7 月末より使用ができなくなっていました。
その理由として、近年、乳房再建術や豊胸術後に生じるまれな合併症として、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫（Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)）という疾患が知られてきたことがあります。この疾患はT細胞性のリンパ腫と呼ばれるもので、乳がんとは異なる悪性腫瘍です。主に表面の性状がザラザラなインプラントを使用した症例で発生します。日本国内で流通していたアラガン社のナトレル 410 も該当し、海外では約 2200－3300 人に1人に発生すると報告されています。
日本でも今年になって一人の発症が報告されています。
今回出荷停止となったアラガン社製品の代替品として、スムーズタイプ（表面がつるつるの性状）のティッシュエキスパンダー（133S ティッシュエキスパンダー）とインプラント（Inspira シリーズ）が 10 月 8 日に認可されました。いずれも米国・カナダで現在流通している製品です。

新たな代替品が認可されたことにより、現在ティッシュエキスパンダーが入っていて、インプラントの手術を待機されていた方には、下記の選択肢が想定されます。

1. 10 月 8 日に認可されたインプラント（アラガン社 Inspira シリーズ）を使用する
   Inspira シリーズは全てスムーズタイプ、ラウンド型です。BIA-ALCL のリスクは限りなく低くなります。
   日本人の一般的な乳房と形状が異なること、破損や被膜拘縮等の合併症に注意が必要です。従来のラウンド型インプラントと比べて充填率の高い（やや硬めで皺ができにくい）ゲルが選択できるようになりました。
   2020 年 1 月 27 日より全種類のインプラントの受注が開始される予定です。

   ※下記の限定出荷対象症例に該当される方は 11 月 26 日より受注が開始される予定です。
   ① 2019 年 3 月末までにティッシュエキスパンダー埋入手術を行った方
   ② 医学的緊急性のある方
   （サイズ、ゲルの種類は限定されます）

2. すでに販売再開されているナトレル 10,20,40 のインプラントを使用する
   Inspira シリーズと同様にラウンド型スムーズタイプなので BIA-ALCL のリスクは限りなく低いものですが、Inspira シリーズよりもゲルの充填率が低く、皺ができやすいほか、破損や被膜拘縮等の合併症には注意が必要です。

3. 自家組織再建を検討する
   施設によっては他施設への紹介を伴います

4. 他社のミクロテクスチャードのインプラントが認可されるまで待機する
   ミクロテクスチャードとは、出荷停止となったアラガン社の表面がザラザラしたインプラントよりも表面積が小さい表面加工がなされているタイプで、BIA-ALCL 発生例の報告はあるもののリスクは格段に低くなります。
   かたちはアナトミカル型（しずく型）のものを認可に向けて対応中ですが時期は未定です。
   待機中は現在挿入しているティッシュエキスパンダーの破損に注意が必要です。

今後も関係省庁、企業と緊密に連絡をとって対処してまいりますので、ご理解のほどお願い申し上げます。

＊ 内容に関して不明点がありましたら,日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会事務局
（e-mail: jopbs-office01@shunkosha.com） までお問い合わせください。

別添２

2019 年 11 月 11 日

乳房インプラント（ゲル充填人工乳房）による乳房再建を希望されている方へ

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会
日本形成外科学会
日本乳癌学会
日本美容外科学会（JSAPS）

現在、日本で流通していた乳房再建用ティッシュエキスパンダーと乳房インプラントは、メーカーの自主回収により本年 7 月末より使用ができなくなりました。
その理由として、近年、乳房再建術や豊胸術後に生じるまれな合併症として、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫（Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)）という疾患が知られてきたことがあります。この疾患はT細胞性のリンパ腫と呼ばれるもので、乳がんとは異なる悪性腫瘍です。主に表面の性状がザラザラなインプラントを使用した症例で発生し、日本国内で流通していたアラガン社のナトレル 410 もこれに該当します。海外では約 2200－3300 人に1人に発生すると報告されており、日本でも今年になって一人の発症が報告されています。

本年 10 月 8 日に代替品として下記の製品が認可され、10 月 16 日に保険適用となりました。

■ 乳房再建用ティッシュエキスパンダー ナトレル 133S（アラガン社）
スムーズタイプ(表面がつるつる)、アナトミカル型（しずく型）、注入ポートが内包されています。
一部の種類に限定して、乳癌手術と同時にエキスパンダー挿入を行う方、および医学的緊急性のある方には 11 月 8 日から受注開始となり、乳癌手術後の変形に対して再建を行う方は 12 月 2 日から受注開始予定です。
1 月 27 日からは全種類通常受注を開始する予定です。

■ 乳房インプラント Inspira シリーズ（アラガン社）
全てスムーズタイプ、ラウンド型（おわん型）です。BIA-ALCL のリスクは限りなく低くなりますが、日本人の一般的な乳房とかたちが異なることや、破損や被膜拘縮などの合併症に注意が必要です。
従来のラウンド型インプラントと比べて充填率が高い（やや硬めで皺ができにくい）ゲルが選択できるようになりました。2020 年 1 月 27 日より通常受注開始の予定です。

乳房再建を希望されている方には下記の選択肢が想定されます。

【乳癌の手術を予定されている方】

1. <u>乳癌手術と同時に 133S ティッシュエキスパンダーを挿入する。</u>
   一部の種類に限定して 11 月 8 日から受注開始となりました。
   のちに自家組織移植かインプラントに入れ替えることになります。
   （エキスパンダーを使用せずに、乳癌手術と同時に Inspira シリーズのインプラントを挿入する場合には 11 月 26 日から種類を限定した受注開始となりますが、この再建方法はエキスパンダーを入れる場合よりも合併症の発生率が高くなります。）
2. <u>乳癌手術と同時に腹直筋や広背筋などを利用した自家組織による乳房再建を行う。</u>

【すでに乳癌の手術を受けられた方】

1. <u>ティッシュエキスパンダーを使用し 2 回の手術によって再建する方法をご希望の方は、ナトレル 133S を挿入する。</u>
   12 月 2 日から一部の種類に限定して受注開始予定です。
   のちに自家組織移植かインプラントに入れ替えることになります。
2. <u>一回の手術での自家組織再建をご希望の方は、腹直筋や広背筋などを利用した自家組織による乳房再建を行う。</u>

■ 他社のミクロテクスチャードのインプラントについて
ミクロテクスチャードとは、出荷停止となったアラガン社の表面がザラザラしたインプラントよりも表面積が少ない表面加工がなされているタイプで、BIA-ALCL 発生例の報告はあるもののリスクは格段に低くなります。

かたちはアナトミカル型（しずく型）のものを認可に向けて対応中ですが時期は未定です。

現在、多大なるご心配ご迷惑をおかけしていることを深くお詫び申し上げます。
関係省庁、企業と緊密に連絡をとって対処しておりますので、ご理解のほどお願い申し上げます。

＊ 内容に関して不明点がありましたら,日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会事務局
（e-mail: jopbs-office01@shunkosha.com） までお問い合わせください。

別添３

2019 年 11 月 11 日

乳房インプラント（ゲル充填人工乳房）による乳房手術を受けた方へ

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会
日本形成外科学会
日本乳癌学会
日本美容外科学会（JSAPS）

近年、乳房再建術や豊胸術後に生じるまれな合併症として、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫（Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma（BIA-ALCL））という疾患が知られてきています。この疾患はＴ細胞性のリンパ腫と呼ばれるもので、乳がんとは異なる悪性腫瘍です。

現在わが国で認可され、乳房再建を目的として流通し臨床使用されてきたインプラントである、アラガン社のナトレル 410, 110, 115, 120 は Biocell（バイオセル）という表面構造を持ち、表面がザラザラしたテクスチャードタイプで、この疾患のリスクを有するタイプに該当します。
2019 年 7 月 24 日(現地時間)、米国の厚生労働省にあたる FDA の指導の下、アラガン社が全世界を対象として同社の Biocell を用いた製品の自主回収（リコール）を決定いたしました。これに伴い、日本国内でも自主回収が開始されました。

世界的には、このインプラントが挿入されている方のうち約 2200-3300 人に 1 人(0.030-0.045%)にこのリンパ腫が発生すると報告されています。日本でも今年になって 1 人の発症が報告されました。海外からの報告では、このリンパ腫は、インプラントを入れてから平均 9 年ほどで発生する可能性があり、症状としてはインプラント周囲に液体がたまり、大きく腫れることで始まることが多いとされています。

BIA-ALCL を発症しても、多くの場合はインプラントとその周囲の組織を切除することで治癒するとされています。一方で、発見が遅れた場合や切除しきれない場合には化学療法や分子標的薬、放射線治療等の追加治療が必要となり、死亡した例（世界での発症 573 例のうち 33 例・5.75%）も報告されています。

乳房インプラントが挿入されている方については、発症リスクは 0.030-0.045%と低く、摘出手術に伴う出血等のリスクが上回ると考えられるため、症状のない方に対する予防的なインプラントの摘出は必要ありません。腫れやしこりがないかをご自身でチェックするようお願いします。FDA やそれよりも前に流通停止を決定していた EU、カナダにおいても同様の見解です。

本学会では、インプラントの保険適用の際から、最低 10 年の定期的な診察と、2 年に 1 度の画像検査を推奨してまいりました（インプラントの破損や合併症の発見のため）。この BIA-ALCL においては、まれな疾患ですが早期発見が重要となりますので、10 年以降も引き続き、自己検診と医療機関での定期検診の継続をお願いいたします。また、異常を感じた場合にも受診をお願いいたします。

＊ 内容に関して不明点がありましたら日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会事務局（e-mail: jopbs-office01@shunkosha.com）までお問い合わせください。

別添４

2019 年 11 月 11 日

乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫(BIA-ALCL)についてよくあるご質問

日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会
日本形成外科学会
日本乳癌学会
日本美容外科学会（JSAPS）

Ｑ１：乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫　（以下 BIA-ALCL と略示)とは何ですか？

A:　BIA-ALCL は、乳房再建術または乳房増大（豊胸）術で乳房インプラント（ゲル充填人工乳房）を挿入された方に発症する可能性がある発症頻度の低い T 細胞性非ホジキンリンパ腫の型の一つです。乳腺組織から発生する癌(乳腺悪性腫瘍)とは異なるもので、インプラント周囲に形成される被膜組織から発生する増殖性の腫瘍です。ALCL は、他の人工物（整形外科用インプラント、歯科インプラント、注入ポート等）埋入症例でも報告されています。多くの場合、手術後に一定期間経過したにもかかわらずインプラント周囲に増生する貯留液や被膜の腫瘤形成などにより乳房が腫大する兆候がみられます。他の ALCL と異なり緩徐に進行し、手術後の適切な定期健診において確認された場合においては、外科的治療などにより十分治癒が見込めます。しかし、治療開始が遅延したことで化学療法や放射線治療が必要となる場合や、非常に稀ではありますが死亡に至った症例も報告されています。

Ｑ２：BIA-ALCL が疑われる場合、どのような症状がみられますか？

A：一般的には、乳房インプラントを挿入してから一定期間（平均 9 年）経過してから乳房が腫大する(乳房が大きくなる)兆候がみられます。その他、乳房や脇にしこりを触知する、乳房の変形や潰瘍形成がみられる、痛みを自覚するといった症状がみられることもあります。ほとんどの場合、画像検査でインプラント周囲に持続的な液体貯留が確認されます。

Ｑ３：BIA-ALCL が発症しやすくなる要因はありますか？

A:インプラントの表面性状が発症リスクに関与している可能性があります。これまでのところ、インプラント外殻の性状がテクスチャード(表面がざらざらした性状)タイプの使用例での発症が報告されている一方で、スムーズタイプ(表面がつるつるした性状)のインプラントしか埋入したことのない症例での報告はありません。しかしながら、これまでの情報ではスムーズタイプでの発症を完全には否定できるわけではありません。現時点で、免疫反応、遺伝的要因、インプラントを取り

囲む生体膜への細菌感染の関与も疑われていますが、はっきりとしたことは分かっておりません。

Ｑ４：BIA-ALCL は知っておくべき情報ですか？

A：すべての乳房インプラント手術を受ける前に正しい情報を知っておくことが必要です。 BIA-ALCL を発症することは稀ですが、正しい情報を知らなかったために、治療が遅延してしまう可能性があります。これにより、負担の大きい治療が必要となるケースや、場合によっては重篤な結果に至ることも考えられます。BIA-ALCL を疑う典型的な症状や手術後の定期診察の重要性を理解することは特に不可欠といえます。

Ｑ５：インプラントの性状の違いが発症率に影響しますか？

A：BIA-ALCL は、テクスチャードタイプのインプラントで発生しやすいようです。本年 7 月 24 日まで日本の保険診療内で使用されていた乳房インプラントはこれに含まれます（ただし現在は販売中止となっており使用できません。）。今日までに、スムーズタイプのインプラントしか埋入したことがない症例で BIA-ALCL の発生は報告されていません。

Ｑ６：どのような患者においてリスクが高くなりますか？

A：公表されたデータおよび研究に基づく BIA-ALCL の現在の危険因子は以下のように考えられております。
1.インプラントの表面タイプ
テクスチャードタイプのインプラントに発症しやすい傾向がみられます。
2.遺伝的素因
ある特定の遺伝子の変異が関与しているとする報告があります。また人種間で発症率が異なることも示唆されています。
3.炎症、感染、アレルギー反応
何らかの理由によって炎症、感染、アレルギー反応を生じやすい方に関与しやすいという見方がありますが、これについては確かなことはほとんど分かっておりません。
4.経過時間
BIA-ALCL は多くの場合、インプラントの留置から一定期間（平均 9 年間）経てから発生することが分かっています。

Ｑ７： BIA-ALCL の発生頻度を教えてください

A：現在発表されている海外における BIA-ALCL の発生頻度は、テクスチャードタイプ全体では約

2,200 - 86,000 人に 1 人の割合とされています。米国における生涯罹患リスクは 1/30,000 と推察され、オーストラリアおよびニュージーランドからは、1/1,000-1/10,000 と報告されております。今回問題となったアラガン社の製品に関しては約 2,200 - 3,300 人に 1 人の割合とされています。これまでにアジアでの報告は日本の 1 例を含めた 4 例のみで、この違いは、地理的・遺伝的傾向を示している可能性が示唆されています。

Ｑ８：BIA-ALCL の可能性が疑われた場合、どのような検査や処置が必要ですか？

A：BIA-ALCL であることを否定するために以下の流れで画像検査や穿刺細胞診、あるいは外科処置を行うことが勧められます。まずはインプラント周囲の貯留液と被膜の腫瘤形成の有無を超音波検査（もしくはその他の画像診断）で検索します。貯留液が確認されたら、医療用針を用いてこれを採取し、含有細胞の特殊検査を行います。腫瘤形成がみられた場合は、特殊な針を用いるか、外科的にその組織を採取し病理組織診断を行います。万が一 BIA-ALCL と診断された場合は、病気の広がりを検索する画像検査を行ったうえで、被膜を含むインプラントの外科的全切除、あるいはその他の補助療法を用いて治療を行います。

Ｑ９：BIA-ALCL の治療と予後について教えてください。

A：多くの場合は、挿入されているインプラントを、インプラント周囲に形成される被膜組織とともに切除します。周囲にしこりがあれば一緒に切除します。BIA-ALCL の予後は腫瘍のステージによって変わります。ステージとは腫瘍の進行度を分類したもので、以下のようにＩからⅣまで分かれます。

ステージＩ　　腫瘍が被膜内にとどまるもの
ステージ II　　被膜を超えて広がる、またはリンパ節転移を認めるもの
ステージ III　　被膜を超えて広がり、かつリンパ節転移を認めるもの
ステージ IV　　遠隔転移を認めるもの

ステージＩで腫瘍が完全切除された場合、再発は少なく、治癒が期待できます。一方完全切除できなかった場合やステージⅡ以上では、化学療法や放射線治療が必要になり、この場合の予後は進行度に応じて不良となります。全ステージを含めた５年生存率は 91%と報告されています。

Ｑ１０：BIA-ALCL に関する国内外の動向を教えてください。

A：世界で多くの症例で使用されてきたテクスチャード(表面がざらざらした)タイプのインプラントが徐々に BIA-ALCL の発症に関与していることが明らかになってきました。日本で使用しているアラガン社のテクスチャードタイプのインプラントおよびティッシュエキスパンダーもこれにもれず、他社の製品と比較して BIA-ALCL の発生リスクが 6 倍になるなどの FDA(アメリカ食品薬品局)

の情報から、2019 年 7 月 25 日未明に FDA の要請により自主回収、販売停止となりました。このため日本においても同社の該当製品が使用できない状況となっております。ただしスムーズ(表面がつるつるした)タイプのインプラントについては BIA-ALCL 発症との関与を疑うような証拠は見つかっておらず、現在これを使用できます。スムーズタイプのティッシュエキスパンダーも 2019 年 10 月 8 日に承認を受け、2020 年 1 月 27 日に通常受注が開始される予定となっております(ただし一部の緊急性、必要性の高い症例においては 2019 年 11 月 8 日より受注できる予定です。)。

Ｑ１１: BIA-ALCL による死亡例はありますか？

A: 現時点において FDA は、世界で 573 例の BIA-ALCL 発症が疑われ、そのうち死亡例が 33 例あったと公表しています。日本では死亡例はありません。

Ｑ１２：乳房インプラントによる乳房再建を受けましたが、インプラントを予防的に除去すべきですか？
A：症状のない患者さんに対するインプラントの予防的除去は現時点では必要ありません。世界的にみても、症状のない方に対する予防的なインプラントの摘出を現時点で推奨している国はありません。

Ｑ１３：乳房インプラントによる乳房再建を受けましたが、BIA-ALCL の検査を受けるべきですか？

A：症状のない患者さんでは、BIA-ALCL を発見するための確立された検査方法はありません。手術を受けた医療機関で定期的に診察を受けてください。一方、症状、特に乳房の腫れやしこりがある患者さんはすぐに主治医に相談してください。

Ｑ１４：乳房インプラントによる乳房再建を受けましたが、どのような間隔で医療機関に行けばいいですか？
A：手術を受けた医療機関で主治医の指示のもと定期的に診察や検査を受けてください。乳房インプラントを用いた乳房再建を施行した患者さまは、10 年以上の経過観察を行い、定期的な診察とともに約 2 年に 1 回は MRI や超音波検査を施行することが推奨されます。

Ｑ１５：乳房インプラントによる乳房再建を受けましたが、何か気をつけることはありますか？

A: BIA-ALCL の発症に関しては、早期発見が最も重要なカギとなります。よって 10 年以降も引き続き、入念な自己検診と医療機関の定期検診を継続してください。また、乳房に違和感あるいは異常を感じた場合は、迷わず外来主治医に相談することをお勧めします。

内容に関するお問い合わせは日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会事務局
（e-mail: jopbs-office01@shunkosha.com） までご連絡ください。