

医療関係者各位

『ヨーロッパ市場でのテスチャードインプラント一部販売停止に係る日本国内の対応について』

テスチャードプレストインプラントおよびティッシュエキスパンダーについて CE マークの有効期限がきたことにより、ヨーロッパ市場において、販売を 2018 年 12 月 17 日から停止したことを、1 月 25 日に日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会を通じ当社よりお知らせしました（別紙 1）。今回、フランスの規制当局である医薬品保健製品安全庁（以下 ANSM; Agence Nationale de Sécurité du Médicament）が 2019 年 2 月 7 日及び 8 日、再建手術と形成手術におけるテスチャードインプラントの位置づけについての公聴会をパリで開催し、4 月 2 日に最終判断が通知され、4 日に公表されましたので、当社のテスチャードプレストインプラントに関する最新情報のお知らせと、医療関係者の皆様に対応のご案内をいたします。

1. フランスにおける ANSM の最終判断

2019 年 4 月 2 日、フランスの規制当局である ANSM は、Allergan および他のプレストインプラント製造業者に対して、フランスにおけるテスチャードプレストインプラントの使用に関する最終決定を公表したことを通知しました。

2 月 7 日と 8 日に開催された ANSM 公聴会における臨時専門委員会（CSST ; Comité Scientifique Spécialisé Temporaire）や、欧州委員会タスクフォース等の助言を経て、ANSM の決定が下されました。

- ANSM の決定は、フランスにおける当社製品を含む複数のメーカーの特定のマクロテスチャードおよびポリウレタンプレストインプラントの上市、流通、宣伝および使用を制限するものです。当社のマクロテスチャードである BIOCELL プレストインプラント※、ならびにフランスにおける他のメーカーのマクロテスチャードおよびポリウレタンプレストインプラント製品が影響を受けます。
- ANSM は既に埋入されているテスチャードインプラントの予防的摘出は推奨していません。

この決定はフランス国内のみで、公聴会での意見、ならびに他の規制当局と本邦への影響は次の通りです。

- テスチャードプレストインプラントの相対ベネフィット/リスクについて検討するため設置された欧州委員会タスクフォース（フランス除く）は、「テスチャードプレストインプラントは患者に対してプラスの臨床的、心理的アウトカムをもたらしているため、その使用を制限するには科学的エビデンスが十分ではない」と結論付けました。今回の ANSM の判断は矛盾したものでした。
- 公聴会に参加した他の規制当局や専門学会 [米国 FDA、カナダ保健省、イタリア保健省、英国美容形成外科学会（BAAPS）] は、情報に基づいた決定を行うには、さらにエビデンスが必要とし、ANSM と異なる立場を明確に示しました。これら規制当局及び学会は、テスチャードプレストインプラントの種類や製品全般に対して規制措置を行っていません。
- 今回の CE マークの有効期限切れによるヨーロッパにおける販売中止および ANSM の決定に関して、現状では本邦での販売・供給には影響はございません。

※本邦で販売されている「ナトレル® 410 プレスト・インプラント」および「ナトレル® プレスト・インプラントのテスチャードタイプ（2018 年 3 月販売終了）」は BIOCELL です。

2. 当社テクスチャードインプラントの BIA-ALCL 発症リスクについて

テクスチャードプレストインプラントはインプラント表面の開放孔構造により、組織との接着性がよいのが特徴であり、複数の非臨床試験、臨床試験において、テクスチャードの良好な組織付着性を確認しています。一方、スムーズプレストインプラントと比較した場合に、プレストインプラント関連未分化大細胞型リンパ腫（BIA-ALCL）の発症率が高いという結果が示されています。アラガンが 2018 年 9 月までに収集した BIA-ALCL 症例について発症率を推定したところ、発症率はテクスチャードプレストインプラントである MICROCELL、BIOCELL、スムーズプレストインプラントである Smooth で、それぞれ 0.73, 4.07 及び 0.18 per 1 million patient-years of exposure と推定されています。（表 1 参照）

表 1：表面加工種類別の BIA-ALCL 推測発症率

表面加工の種類	確定した BIA-ALCL 症例数	インプラント埋入患者数	インプラント埋入患者数 x 埋入期間（年）	推測発症率 (例/百万人 x 年)
総数	188	8,792,995	90,964,656	--
MICROCELL	7	1,007,298	9,595,730	0.73
BIOCELL	174	4,113,510	42,719,880	4.07
Smooth	7	3,672,187	38,649,047	0.18

- i. 2018 年 9 月までに Allergan 社の市販後情報として報告された症例すべてを含む。
- ii. インプラント表面加工の種類は診断時に使用されていたインプラントによって分類した。他の種類のインプラント表面加工製品の使用履歴がある例を含んでいる。
- iii. MICROCELL は、マクロテクスチャードには該当しません。

3. 医療関係者の皆様における対応について

BIA-ALCL の発症率が低いために解析できる症例数が限られており、テクスチャードプレストインプラントと BIA-ALCL の関連性を科学的に考察するためには、さらなる集積が必要と考えております。しかしながら、多くの場合はテクスチャードプレストインプラントを含むインプラント使用経験のある患者において発生しています。

BIA-ALCL は、国内において学会主導の患者レジストリーにて管理され、早期発見を可能とする体制が確立されていますので、医療関係者の皆様におかれては、継続して関連学会指針[※]に従っていただくと共に、患者様への使用・フォローアップについては、特に、以下を留意して対応頂きますようお願い致します。

- インプラントの使用にあたっては、これまで通りベネフィットと BIA-ALCL の発症を含むリスクについて、患者様に十分に説明し同意を得たうえでご使用ください。
- フォローアップにあたっては、使用要件基準に基づき、症例を必ず登録していただくとともに少なくとも 2 年に一度のフォローアップを継続してください。患者様には、日常的な自己検診を推奨し、疼痛、腫瘍、腫脹、非対称性、潰瘍などの異常を感じた場合はすぐに医療機関を受診するようご説明ください。

4. 当社の見解

当社プレストインプラント製品のベネフィット/リスクプロファイルは科学的エビデンスに基づき、依然として好ましいものです。当社は ANSM の決定に対し、強く異議を唱えます。それは、適切な科学的エビデンスが考慮されておらず、他の規制当

局および関連学会等が公表している見解とも異なります。

患者の安全と製品の品質が、当社の最優先事項です。

当社は、文献情報の精査を継続するとともに、今後も透明性を持って情報の提供に努めます。また学会、当局と協力し患者の定期的な診断促進、BIA-ALCL の監視体制をともに確立していくことにより、テクスチャードプレストインプラントのリスクを最小化し、ベネフィットを維持することが可能と考えています。

また各国の規制当局も、BIA-ALCL 関連情報を更新し注意喚起を図っています。2019 年 2 月 6 日に更新された FDA の医師向け情報サイトを下記に引用いたします。

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm630863.htm>

※関連学会指針

1. 乳癌および乳腺腫瘍術後の乳房再建を目的としたゲル充填人工乳房および皮膚拡張器に関する使用要件基準：日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会
<http://jopbs.umin.jp/medical/guideline/index.html>
2. 外傷・先天異常に対する乳房再建、ならびに乳房増大を目的としたゲル充填人工乳房および皮膚拡張器に関する使用要件基準：日本形成外科学会
<http://www.jsprs.or.jp/member/committee/detail.html?num=19>
3. プレスト・インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫について：日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会 日本形成外科学会 日本乳癌学会
http://jopbs.umin.jp/medical/guideline/docs/breast_implant_rinpashu_info.pdf

ご質問がございましたら、

アラガン・ジャパン メディカルインフォメーション；medinfo.japan@allergan.comまで直接お問い合わせをいただければ幸いです。

Charles Hugh-Jones
Chief Medical Officer
Allergan

アラガン・ジャパン株式会社
代表取締役社長 アグネス・リム

2019年1月

医療関係者各位

『ヨーロッパ市場でのナトレル製品一部販売停止について』

本邦での供給に影響はございませんが、弊社製品のテクスチャード型インプラント/ティッシュ・エキスパンダーに関する海外の情報をお知らせ致します。

Allergan は、ヨーロッパ（EU）における製品の認証制度である CE マーク[※]有効国において、テクスチャード型プレスト・インプラントおよびティッシュ・エキスパンダーの販売を 2018 年 12 月 17 日から停止しました。この販売停止は、当該製品の CE マークの有効期限が切れたことによるものです。また、EU 市場においては、製品の回収を開始しています（2018 年 12 月 18 日）。この回収の決定は、フランスの規制当局である Agence Nationale de Sécurité du Médicament(ANSM)からの回収要請に従って行われたものです。Allergan は、これらの製品の更新を 2018 年 8 月に CE マークの期限 12 月 16 日に先立って提出しています。しかし、Allergan は、2018 年 12 月 14 日金曜日、フランスの承認機関より、テクスチャード型インプラントおよびティッシュ・エキスパンダーの CE マークの定期審査および更新がまだ完了していないことを通知されました。その結果、これらの製品の CE マークは 2018 年 12 月 16 日に失効しました。

Allergan は ANSM の要請には納得していませんが、当局に全面的に協力することとしました。Allergan は、常にプレストインプラント製品のベネフィット/リスク プロファイルを注視しています。ANSM の要請、そしてこの措置は、新しい科学的証拠に基づいて行われたものではありません。さらには、ANSM はインプラントを埋入した女性に対する緊急性を要するリスクを確認していません。

この決定は本邦のテクスチャード型インプラントの供給には、影響はありません。

患者の安全と製品の品質は Allergan の最優先事項です。我々は、すべての規制要件、厳格な科学的根拠及び製品の業界基準を遵守することを約束します。

テクスチャード型インプラントの安全性は周知されているとおりであり、抜去による既知のリスクを鑑みても、上記の情報のみでインプラントの外科的な抜去は推奨されることが重要です。

Allergan は、この状況を非常に真摯に受け止め、この情報に関する更新があり次第、逐次情報を提供致します。ご質問がございましたら、下記までお問合せください。よろしくお願い申し上げます。

アラガン・ジャパン株式会社
代表取締役社長 アグネス・リム

【問い合わせ先】

アラガン・ジャパン株式会社

メディカルインフォメーション：medinfo.japan@allergan.com

※EU 市場での医療機器販売には、機器登録義務の一部として CE マーク認証が必要で、5 年ごとの更新が義務化されています。