

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2017年 11月

アラガン・ジャパン株式会社

高度管理医療機器 ゲル充填人工乳房

ナトレル ブレスト・インプラント（インプラント）

ナトレル 410 ブレスト・インプラント（インプラント）

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品・医療機器につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。さて、この度、標記製品につきまして、【警告】、【禁忌・禁止】、【使用方法等】、【使用上の注意】、【臨床試験】の項の自主改訂を行いましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに、日数を要する場合がございますので、ご了承くださいようお願い申し上げます。また、患者説明文書につきましても、改訂し、後日提供させていただきます。

今後も本製品の適正使用に関する情報の収集・提供に努めてまいりますので、ご指導賜りますようお願い申し上げます。

謹白

【改訂内容】

(自主改訂) (ナトレル ブレスト・インプラントにおける改訂、該当部のみ抜粋)

| 改 訂 後 (下線部：変更部分)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 改 訂 前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【警告】</p> <p>1. 使用方法</p> <p>(1) <u>本品は関連学会の定める実施施設基準・実施医基準を遵守して使用すること。</u></p> <p>(2) 使用前に患者への説明文書を用いて本品及び手術の特性(利点とリスク)と共に、本品埋入後の定期的フォローアップが必要であることについて患者に十分に説明し、文書にて同意を取得した上で使用すること。また、患者の同意取得に際し、自己チェックシートを用いるなど理解度を確認すること。(【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項参照)</p> <p>【禁忌・禁止】</p> <p>1. 適用対象(患者)</p> <p>次の患者には使用しないこと。</p> <p>(1) <u>活動性の感染のある患者[感染悪化のおそれがある。]</u></p> <p>(2) <u>悪性新生物及び前癌状態があり、それに対して十分な処置を受けていない患者 [本品が処置の妨げとなるおそれがある。]</u></p> <p>(3) <u>局所再発の癌及びその疑いのある患者[本品が診断及び処置の遅延や妨げとなるおそれがある。]</u></p> <p>(4) <u>妊娠中又は授乳中の女性[本品の手術が妊娠又は授乳の安全性に影響するおそれがある。]</u></p> <p>【使用方法等】</p> <p>(略)</p> <p>(2) 腋窩、乳輪周囲、乳房下溝等の適切な挿入部位を消毒する。</p> <p>(3) 腋窩、乳輪周囲、乳房下溝等の適切な挿入部位を切開する。切開に際して本品を容易に挿入できるように、また損傷を防ぐために、切開部位を十分に広く取る。乳房ポケットの切開が十分でないと、本品の破裂と位置異常のリスクが増大する。</p> <p>(略)</p> <p>〈使用方法に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 本品の損傷を防ぐための注意</p> <p>(略)</p> <p>(6) 削除</p> <p>(略)</p> <p>(7) 臍周囲部からのアプローチをしないこと。 [<u>シエル損傷又は破裂の可能性がある。</u>]</p> <p>(9) 削除</p> <p>2. 手術時の注意</p> <p>(略)</p> <p>(2) 本品の選択</p> <p>(略)</p> <p>3) より大きなサイズの埋入、乳腺下への埋入、本品を覆う皮膚や組織の量が不十分な場合は、術後不自然に見</p> | <p>【警告】</p> <p>使用前に患者への説明文書を用いて本品および手術の特性(利点とリスク)と共に、本品埋入後の定期的フォローアップが必要であることについて患者に十分に説明し、文書にて同意を取得した上で使用すること。また、患者の同意取得に際し、自己チェックシートを用いるなど理解度を確認すること。(【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項を参照すること。)</p> <p>【禁忌・禁止】</p> <p>1. 適用対象(患者)</p> <p>次の患者には使用しないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の感染のある患者</li> <li>・悪性新生物および前癌状態があり、それについて十分な処置を受けていない患者</li> <li>・局所再発の癌およびその疑いのある患者</li> <li>・妊娠中または授乳中の女性</li> </ul> <p>【操作方法又は使用方法等】</p> <p>(略)</p> <p>2) 腋窩、乳輪周囲、乳房下溝の適切な挿入部位を消毒する。</p> <p>3) 腋窩、乳輪周囲、乳房下溝の適切な挿入部位を切開する。切開に際して本品を容易に挿入できるように、また損傷を防ぐために、切開部位を十分に広く取る。乳房ポケット切開が十分でないと、本品の破裂と位置異常のリスクが増大する。</p> <p>(略)</p> <p>〈使用方法に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 本品の損傷を防ぐための注意</p> <p>(略)</p> <p>(6) 本品をポビドンヨード溶液に浸漬してはならない。ポビドンヨード溶液を乳房ポケットに使用した場合、乳房ポケットに余剰溶液が残らないように、十分に洗浄されたことを確認すること。[製品の損傷を生じる可能性があるとの報告がある。]</p> <p>(略)</p> <p>(8) 臍周囲部からのアプローチをしないこと。[アラガン社の臨床試験では行われておらず、またシエル損傷の可能性があるため。]</p> <p>(9) 臍周囲から内視鏡下において本品を挿入するアプローチは、予備試験結果から本品のしぼみの発生率が高くシエルの損傷が疑われることが報告されている。</p> <p>2. 手術時の注意</p> <p>(略)</p> <p>(2) 本品の選択</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・より大きなサイズの埋入、乳腺下への埋入、本品を覆う皮膚や組織の量が不十分な場合は、術後不自然に見える恐れがある。</li> <li>・本品を覆う皮膚組織が十分であること。</li> </ul> |

| 改訂後（下線部：変更部分）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 改訂前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>えるおそれがある。<u>本品を覆う皮膚組織が十分であること。</u></p> <p>(略)</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>(略)</p> <p>2. 重要な基本的注意<br/>〈術者が注意する事項〉</p> <p>1)、2) 削除</p> <p>(略)</p> <p>(5) <u>マンモグラフィーによる診断は、一般的なスクリーニング検査よりも多くの画像を用いて行うこと。</u></p> <p>(略)</p> <p>(9) <u>本品を埋入している患者における化学療法及び放射線療法の安全性及び有効性は確立していない。</u></p> <p>(10) <u>本品埋入後の再手術では本品のシェルの損傷する可能性があることに注意すること。</u></p> <p>4. 不具合・有害事象</p> <p>(1) 不具合</p> <p>本品の使用により以下の不具合の可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インプラントの破裂／損傷</li> <li>・インプラントの変形</li> <li>・ゲル破断</li> </ul> <p><u>米国アラガン社による CORE 臨床試験においてインプラントの破裂を MRI 検査で定期的に確認する MRI コホートに患者 264 例（再建群 51 例、乳房増大群 158 例及びリビジョン群 55 例）が登録された。インプラント埋入後 10 年間の Kaplan-Meier 法による破裂リスク率は、総患者数に対し 13.0%及び総インプラント数に対し 7.7%であった。MRI コホートのうち再建群及び乳房増大群の破裂リスク率は下表のとおり。</u></p> <p><u>表 1 Kaplan-Meier 法による患者別インプラントの破裂の初回発生リスク率 [%] (MRI コホート)</u></p> <p>(表略)</p> <p>(2) 有害事象</p> <p>本品の使用により、以下の有害事象の可能性があるが、これに限定されるものではない。</p> <p>1) <u>CORE 臨床試験において再建群 98 例及び乳房増大群 455 例が登録された。有害事象発生リスクは下表のとおり。</u></p> <p><u>表 2 Kaplan-Meier 法による患者別有害事象発生リスク率 [%] (1.0%以上)〈再建群〉(表略)</u></p> <p><u>表 3 Kaplan-Meier 法による患者別有害事象発生リスク率 [%] (1.0%以上)〈乳房増大群〉(表略)</u></p> <p><u>表 4 再手術の主な理由 (10 年間) (表略)</u></p> <p><u>表 5 インプラント摘出の主な理由 (10 年間) (表略)</u></p> <p>(略)</p> <p>3) インプラントと以下に挙げる症状との因果関係は解明されていないが、将来的には関連があると思われるリスクの可能性があるので注意すること。<br/><u>乳癌、癌（乳癌以外）、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）<sup>注）</sup>、結合組織疾患／自己免疫疾患、神経系疾患、自殺<sup>注）</sup>多くはテクスチャードタイプのインプラントで報告されている<sup>7,8</sup>。病変がインプラント周辺組織を超えて広がった症例のなかには、稀に死亡例の報告がある。検査方法については、関連学会のガイドラインを確認すること。</u></p> <p>(略)</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用</p> <p><u>妊娠中又は授乳中の女性に使用しないこと。</u></p> | <p>(略)</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>(略)</p> <p>2. 重要な基本的注意<br/>〈術者が注意する事項〉</p> <p>1) 乳房再建術又は乳房増大術に関連する十分な知識・経験を有し、本品に関する講習の受講等により本品の十分な知識を有する医師が使用すること。</p> <p>2) 本品の使用は、上記手術の実施体制が整った医療機関において行われること。</p> <p>(略)</p> <p>4. 不具合・有害事象<br/>〈不具合〉</p> <p>本品の使用により以下の不具合の可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インプラントの破裂／損傷</li> <li>・インプラントの変形</li> <li>・ゲル破断</li> </ul> <p>米国アラガン社による臨床試験（CORE臨床試験）に登録された初回再建患者（98例）および乳房増大患者（455例）において、本品（インプラント）埋入後2年、4年、7年次に発生したインプラントの破裂（MRIコホート）は、再建群で0.0%、0.0%、11.4%、乳房増大群で1.3%、3.3%、8.6%であった。</p> <p>〈有害事象〉</p> <p>本品の使用により、以下の有害事象の可能性があるが、これに限定されるものではない。</p> <p>1) CORE 臨床試験において、本品（インプラント）埋入後2年、4年、及び7年次に発生した有害事象は下表のとおりである。</p> <p>表1 患者別7年間の有害事象発生率(1.0%以上) 乳房増大術群 (表略)</p> <p>表2 患者別7年間の有害事象発生率(1.0%以上) 再建群 (表略)</p> <p>(略)</p> <p>3) インプラントと以下に挙げる症状との因果関係は解明されていないが、将来的には関連があると思われるリスクの可能性があるので注意すること。<br/>乳癌、癌（乳癌以外）、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、結合組織疾患／自己免疫疾患、神経系疾患、自殺（略）</p> |

| 改訂後（下線部：変更部分）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 改訂前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【臨床成績】</b></p> <p>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（埋入済みインプラントとの交換）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り、経過観察期間は10年である。症例数は、再建群（乳癌等の原因による乳房切除後の乳房再建）221例、乳房増大群 494例、リビジョン群 225例の合計 940例である。</p> <p>有効性の主要評価項目である術後2年の医師満足度評価は4.6～4.9（5段階評価）、患者満足度評価は4.4～4.9と高かった。また、これらの主要評価項目を術前・術後で客観的に評価するために患者のQOLの変化を3点（基準値となる術前、術後1年目、2年目）において各QOL尺度について評価解析を行った。その結果、患者の乳房に対する満足度評価（例：乳房の形、サイズ、感覚）において術後は術前と比較して大きく上昇した。これは、臨床的に意味のある変化であり、医師による満足度評価及び患者による満足度評価とよく合致し、有効性を示唆するものであった。</p> <p>安全性については、有害事象として被膜拘縮、インプラント位置異常、再手術、インプラント摘出、インプラントの破裂等が観察された。乳房増大群及びリビジョン群の患者で10年間の経過観察中に3例の自殺の報告があり、3例のうち1例の患者は抗うつ剤の服用歴があった。<u>10年間の経過観察中に授乳に関連する問題では、授乳量不十分(24例)、加療を必要とする乳腺症(2例)、授乳時の疼痛(1例)、医学的に問題とはならない程度の授乳量の減少(1例)、授乳後に子供の具合が悪くなる(1例)、乳腺炎ではない充血(1例)が報告された。また、妊娠・出産の問題では、自然流産(24例)、不妊(19例)、子宮外妊娠(2例)、医学的問題を治療する理由を含む妊娠中絶(4例)、以下1例ずつ：死産、子宮内膜症、卵巣嚢胞、子宮摘出、胎児の染色体異常、無月経であった。</u></p> <p><b>【主要文献及び文献請求先】</b><br/>（略）</p> <p>7) <u>Brody GS, Deapen D, Taylor C et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases. Plast Reconstr Surg; 2015; 135(3) 695-705</u></p> <p>8) <u>Loch-Wilkinson A, et al. 2017 Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand-high surface area textured implants are associated with increased risk. Plast. Reconstr. Surg. Epub Ahead of Print</u></p> <p>9) <u>社内資料</u></p> | <p><b>【臨床成績】</b></p> <p>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（埋入済みインプラントとの交換）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り、経過観察期間は10年である。症例数は、乳房増大術群：494例、再建群（乳癌等の原因による乳房切除後の乳房再建）：221例、リビジョン群：225例の計：940例である。</p> <p>有効性の主要評価項目である術後2年の医師満足度評価は4.6～4.9（5段階評価）であり、また症例満足度評価は4.4～4.9と高かった。また、これらの主要評価項目を術前・術後で客観的に評価するために症例のQOLの変化を3点（基準値となる術前、術後1年目、2年目）において各QOL尺度について評価解析を行った。その結果、症例の乳房に対する満足度評価（例：乳房の形、サイズ、感覚）において術後は術前と比較して大きく上昇した。これは、臨床的に意味のある変化であり、医師による満足度評価および症例による満足度評価とよく合致し、有効性を示唆するものであった。</p> <p>安全性については、有害事象として被膜拘縮、インプラント位置異常、再手術、インプラント摘出、インプラントの破裂等が観察された。乳房増大術およびリビジョン群の患者で7年間の経過観察中に3例の自殺の報告があり、3例のうち2例の患者がうつ病を患っていた。加療を必要とする乳腺症(1例)、授乳量不十分(22例)、授乳時の疼痛(1例)、医学的に問題とはならない程度の授乳量の減少(1例)、授乳後に子供の具合が悪くなる(1例)、乳腺炎ではない充血(1例)が報告された。また、妊娠・出産の問題では、自然流産(22例)、不妊(16例)、子宮外妊娠(2例)、医学的問題を治療する理由を含む妊娠中絶(4例)、以下1例ずつ：死産、子宮内膜症、卵巣嚢胞、子宮摘出、胎児の染色体異常、無月経、であった。</p> <p><b>【主要文献及び文献請求先】</b><br/>（略）</p> |

| 改 訂 後 (下線部：変更部分)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 改 訂 前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【警告】</p> <p>1. 使用方法</p> <p>(1) <u>本品は関連学会の定める実施施設基準・実施医基準を遵守して使用すること。</u></p> <p>(2) 使用前に患者への説明文書を用いて本品及び手術の特性（利点とリスク）と共に、本品埋入後の定期的フォローアップが必要であることについて患者に十分に説明し、文書にて同意を取得した上で使用すること。また、患者の同意取得に際し、自己チェックシートを用いるなど理解度を確認すること。（【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項参照）</p> <p>【禁忌・禁止】</p> <p>1. 適用対象（患者）</p> <p>次の患者には使用しないこと。</p> <p>(1) <u>活動性の感染のある患者〔感染悪化のおそれがある。〕</u></p> <p>(2) <u>悪性新生物および前癌状態があり、それに対して十分な処置を受けていない患者〔本品が処置の妨げとなるおそれがある。〕</u></p> <p>(3) <u>局所再発の癌及びその疑いのある患者〔本品が診断及び処置の遅延や妨げとなるおそれがある。〕</u></p> <p>(4) <u>妊娠中または授乳中の女性〔本品の手術が妊娠又は授乳の安全性に影響するおそれがある。〕</u></p> <p>【使用方法等】</p> <p>(略)</p> <p>〈使用方法等に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 本品の損傷を防ぐための注意</p> <p>(略)</p> <p>(6) 削除</p> <p>(略)</p> <p>2. 手術時の注意</p> <p>(略)</p> <p>(2) 本品の選択</p> <p>(略)</p> <p>3) より大きなサイズの埋入、乳腺下への埋入、本品を覆う皮膚や組織の量が不十分な場合は、術後不自然に見える恐れがある。<u>本品を覆う皮膚組織が十分であること。</u></p> <p>(略)</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>(略)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>〈術者が注意する事項〉</p> <p>1)、2) 削除</p> <p>(略)</p> <p>(5) <u>マンモグラフィーによる診断は、一般的なスクリーニング検査よりも多くの画像を用いて行うこと。</u></p> <p>(略)</p> <p>(10) 本品を埋入している患者における<u>化学療法及び放射線療法の安全性及び有効性は確立していない。</u></p> <p>(11) <u>本品埋入後の再手術では本品のシエルを損傷する可能性があることに注意すること。</u></p> | <p>【警告】</p> <p>使用前に患者への説明文書を用いて本品および手術の特性（利点とリスク）と共に、本品埋入後の定期的フォローアップが必要であることについて患者に十分に説明し、文書にて同意を取得した上で使用すること。また、患者の同意取得に際し、自己チェックシートを用いるなど理解度を確認すること。（【使用上の注意】2 重要な基本的注意の項を参照すること。）</p> <p>【禁忌・禁止】</p> <p>1. 再使用禁止</p> <p>2. 適用対象（患者）</p> <p>次の患者には使用しないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・活動性の感染のある患者</li><li>・悪性新生物および前癌状態があり、それについて十分な処置を受けていない患者</li><li>・局所再発の癌およびその疑いのある患者</li><li>・妊娠中または授乳中の女性</li></ul> <p>【操作方法又は使用方法等】</p> <p>(略)</p> <p>〈使用方法等に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 本品の損傷を防ぐための注意</p> <p>(略)</p> <p>(6) 本品をポビドンヨード溶液に浸漬してはならない。ポビドンヨード溶液を乳房ポケットに使用した場合、乳房ポケットに余剰溶液が残らないように、十分に洗浄されたことを確認すること。〔製品の損傷を生じる可能性があるとの報告がある。〕</p> <p>(略)</p> <p>2. 手術時の注意</p> <p>(略)</p> <p>(2) 本品の選択</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・より大きなサイズの埋入、乳腺下への埋入、本品を覆う皮膚や組織の量が不十分な場合は、術後不自然に見える恐れがある。</li><li>・本品を覆う皮膚組織が十分であること。</li></ul> <p>(略)</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>(略)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>〈術者が注意する事項〉</p> <p>1) 乳房再建術又は乳房増大術に関連する十分な知識・経験を有し、本品に関する講習の受講等により本品の十分な知識を有する医師が使用すること。</p> <p>2) 本品の使用は、上記手術の実施体制が整った医療機関において行われること。</p> <p>(略)</p> <p>11) 本品を埋入している患者における放射線療法の生体内の影響は確立していない。</p> |

| 改訂後（下線部：変更部分）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 改訂前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4. 不具合・有害事象</p> <p>(1) 不具合</p> <p>本品の使用により以下の不具合の可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インプラントの破裂／損傷</li> <li>・インプラントの変形</li> <li>・ゲル破断</li> </ul> <p><u>米国アラガン社による PIVOTAL 臨床試験においてインプラントの破裂を MRI 検査で定期的に確認する MRI コホートに患者 306 例（再建群 86 例、乳房増大群 150 例及びリビジョン群 70 例）が登録された。インプラント埋入後 10 年間の Kaplan-Meier 法による破裂リスク率は、総患者数に対し 16.4%及び総インプラント数に対し 9.7%であった。MRI コホートのうち再建群及び乳房増大群の破裂リスク率は下表のとおり。</u></p> <p><u>表 1 Kaplan-Meier 法による患者別インプラントの破裂の初回発生リスク率 [%] (MRI コホート)</u><br/>(表略)</p> <p>(2) 有害事象</p> <p>本品の使用により、以下の有害事象の可能性があるが、これに限定されるものではない。</p> <p>1) <u>PIVOTAL 臨床試験において再建群 225 例及び乳房増大群 492 例が登録された。有害事象発生リスク率は下表のとおり。</u></p> <p><u>表 2 Kaplan-Meier 法による患者別有害事象発生リスク率 [%] (1.0%以上) &lt;再建群&gt; (表略)</u></p> <p><u>表 3 Kaplan-Meier 法による患者別有害事象発生リスク率 [%] (1.0%以上) &lt;乳房増大群&gt; (表略)</u></p> <p><u>表 4 再手術の主な理由 (10 年間) (表略)</u></p> <p><u>表 5 インプラント摘出の主な理由 (10 年間) (表略)</u><br/>(略)</p> <p>3) インプラントと以下に挙げる症状との因果関係は解明されていないが、将来的には関連があると思われるリスクの可能性があるので注意すること。乳癌、癌（乳癌以外）、<u>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) <sup>注)</sup></u>、結合組織疾患／自己免疫疾患、神経系疾患、自殺</p> <p><u><sup>注)</sup> 多くはテクスチャードタイプのインプラントで報告されている 7, 8。病変がインプラント周辺組織を超えて広がった症例のなかには、まれに死亡例の報告がある。検査方法については、関連学会のガイドラインを確認すること。</u></p> <p>(略)</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用</p> <p><u>妊娠中又は授乳中の女性に使用しないこと。</u></p> <p>【臨床成績】</p> <p>PIVOTAL 臨床試験は、乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術（埋入済みインプラントとの交換）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り、経過観察期間は 10 年である。症例数は、再建群（乳癌等の原因による乳房切除後の乳房再建）225 例、乳房増大群 492 例、リビジョン群 224 例の合計 941 例である。</p> <p>有効性の主要評価項目である術後 7 年次において、再建群では患者の 95.3%、乳房増大群では患者の 96.3%が「満足」と回答している。また、術後 7 年次において、リビジョン-再建群では患者の 93.0%、リビジョン-乳房増大群では患者の 91.1%が「満足」と回答している。乳房増大群のみで測定した術前、術後のブラカップサイズの変化では、</p> | <p>4. 不具合・有害事象</p> <p>〈不具合〉</p> <p>本品の使用により以下の不具合の可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インプラントの破裂／損傷</li> <li>・インプラントの変形</li> <li>・ゲル破断</li> </ul> <p>米国アラガン社による臨床試験（PIVOTAL 臨床試験）に登録された初回再建群の患者（225 例）および乳房増大群の患者（492 例）において、本品（インプラント）埋入後 7 年間に発生したインプラントの破裂（MRI コホート）は、再建群で 10.3%、乳房増大群で 11.3%であった。</p> <p>〈有害事象〉</p> <p>本品の使用により、以下の有害事象の可能性があるが、これに限定されるものではない。</p> <p>1) PIVOTAL 臨床試験において、本品（インプラント）埋入後 7 年間に発生した有害事象は下表のとおりである。</p> <p>表 1 患者別 7 年間の有害事象発生率 (1.0%以上)<br/>(表略)<br/>(略)</p> <p>3) インプラントと以下に挙げる症状との因果関係は解明されていないが、将来的には関連があると思われるリスクの可能性があるので注意すること。</p> <p>乳癌、癌（乳癌以外）、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、結合組織疾患／自己免疫疾患、神経系疾患、自殺<br/>(略)</p> <p>【臨床成績】</p> <p>PIVOTAL 臨床試験は、乳房再建術、乳房増大術及びリビジョン手術（埋入済みインプラントとの交換）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り、経過観察期間は 10 年である。症例数は、乳房増大群：492 例、再建群（乳癌等の原因による乳房切除後の乳房再建）：225 例、リビジョン群：224 例の合計 941 例である。有効性の主要評価項目である術後 7 年次において、乳房増大群では患者の 96.3%が、再建群では、95.3%の患者が「満足」と回答している。また、術後 7 年次において、リビジョン-乳房増大群では 91.1%の患者が、リビジョン-再建群では 93.0%の患者が「満足」と回答している。乳房増大群のみで測定した術前、術後のブラカップサイズの変化ではブラカ</p> |

| 改訂後（下線部：変更部分）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 改訂前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>左右非対称の修正や形状の変更によりブラカップサイズに変化がない又は減少した患者が 2.8%あったが、他の 97%以上が主に 1 カップから 2 カップの増大があった。QOL において、再建群及び乳房増大群ともに改善があったものは、乳房に関する満足度、乳房の適合性、乳房の形状、乳房のサイズ、乳房の感覚と触感でいずれの項目においても術前に比べ有意（<math>p&lt;0.001</math>）に改善していた。この他、再建群では MOS-20 の社会生活機能、SF-36 の身体の痛み、Rowland による期待度の健康状態（<math>p&lt;0.001</math>）が改善していた。乳房増大群においては、MOS-20 の健康感及び身体機能、自己概念（TSCS）、Franzoi の身体的自尊心-総合点、性的魅力、Rowland による自己イメージ、社会関係、日常生活に改善（いずれも <math>p&lt;0.05</math>）があった。</p> <p>安全性については、有害事象として再手術（インプラントの摘出、交換）、破裂、被膜拘縮、位置異常等が観察された。再建群、乳房増大群、リビジョン-再建群、リビジョン-乳房増大群において発生した事象に偏りはなかった。</p> <p>10 年間の経過観察中に授乳に関連する問題では、加療を必要とする乳腺炎（7 例）、授乳量不足（6 例）が報告された。また、妊娠・出産の問題では、自然流産（16 例）、子宮摘出（3 例）、不妊（1 例）、子宮外妊娠（1 例）、卵巣嚢胞（1 例）、胎児の染色体異常（1 例）であった。</p> <p>【主要文献及び文献請求先】<br/>（略）</p> <p>7) <u>Brody GS, Deapen D, Taylor C et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases. Plast Reconstr Surg; 2015; 135(3) 695-705</u></p> <p>8) <u>Loch-Wilkinson A, et al. 2017 Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand-high surface area textured implants are associated with increased risk. Plast. Reconstr. Surg. Epub Ahead of Print</u></p> <p>9) <u>社内資料</u></p> | <p>ップサイズに変化がない患者が 2.8%あったが、他の 97%以上が 1 カップから 2 カップの増大があった。QOL において、再建群及び乳房増大群ともに改善があったものは、乳房に関する満足度、乳房の適合性、乳房の形状、乳房のサイズ、乳房の感覚と触感でいずれの項目においても術前に比べ有意（<math>p&lt;0.001</math>）に改善していた。この他、再建群では MOS-20 の社会生活機能、SF-36 の身体の痛み、Rowland による期待度の健康状態（<math>p&lt;0.001</math>）が改善していた。乳房増大群においては、MOS-20 の健康感及び身体機能、自己概念（TSCS）、Franzoi の身体的自尊心-総合点、性的魅力、Rowland による自己イメージ、社会関係、日常生活に改善（いずれも <math>p&lt;0.05</math>）があった。安全性については、有害事象として再手術（インプラントの摘出、交換）、破裂、被膜拘縮、位置異常等が観察された。乳房増大群、再建群、リビジョン-乳房増大群、リビジョン-再建群において発生した事象に偏りはなかった。加療を必要とする乳腺炎（7 例）、授乳量不足（6 例）が報告された。また、妊娠・出産の問題では、自然流産（16 例）、不妊（1 例）、子宮外妊娠（1 例）、卵巣嚢胞（1 例）、子宮摘出（3 例）、胎児の染色体異常（1 例）であった。</p> <p>【主要文献及び文献請求先】<br/>（略）</p> |

## 【改訂理由】

【警告】、【禁忌・禁止】は、新記載要領に従い、関連学会の定める実施施設基準及び実施医基準の遵守の記載箇所を変更し、また記載の根拠を追記しました。

【使用方法等】〈使用方法に関連する使用上の注意〉におけるポビドンヨード溶液の使用につきましては、ポビドンヨードはシェルを損傷することなく、むしろその使用により感染リスクを最小化し被膜拘縮の発現を大幅に減少するとの報告があること、また、Allergan 社が行ったシェルの耐久性確認試験において、ポビドンヨード溶液で浸漬を行った場合と行わなかった場合で統計学的に同等の結果が確認されていること、ポビドンヨードの有効性から医療現場では従来から使用実績があることから削除することとし、米国の添付文書改訂とも整合を図りました。

【使用上の注意】不具合、有害事象につきましては、ナトレル®ブレスト・インプラントは CORE 臨床試験、ナトレル®410 ブレスト・インプラントは PIVOTAL 臨床試験の 7 年中間成績から、10 年最終報告の成績にそれぞれ更新しました。ALCL につきましては、日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会、日本形成外科学会及び日本乳癌学会の HP 掲載の BIA-ALCL に対する注意喚起に整合させ、米国の添付文書に準じてテクスチャード型インプラントで BIA-ALCL 報告が多いこと、その注意喚起について文献を引用して添付文書に記載しました。

【臨床成績】につきましてもそれぞれ CORE 臨床試験、PIVOTAL 臨床試験の 7 年中間成績から 10 年最終報告の成績に更新致しました。また、併せて、「ナトレル®410 ブレスト・インプラント」の添付文書の記載に統一致しました。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医療機器に関する情報」  
(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/devices/0091.html>) に掲載しております。