

7.4 ソフトウェア変更のリスクマネジメント

7.4.1 医療機器ソフトウェアの安全性にかかわる変更の分析

製造業者は、医療機器ソフトウェア（SOUPを含む）の変更内容を分析して、次を確認する。

- a) 危険状態の一因となる潜在的原因が新たに生じていない。
- b) 新たなソフトウェアリスクコントロール手段が必要でない。

7.4.2 ソフトウェア変更が既存のリスクコントロール手段に与える影響の分析

製造業者は、ソフトウェアの変更（SOUPの変更を含む）を分析して、ソフトウェアの修正が既存のリスクコントロール手段の妨げとなる危険性がないかを確定する。

8 *ソフトウェア構成管理プロセス

8.1 *構成識別

8.1.1 構成アイテム識別手段の確立

製造業者は、プロジェクトのために管理すべき構成アイテム及びそのバージョンを、一意に識別するための仕組みを確立する。この仕組みには、他のソフトウェア製品又はSOUP及び文書などを含む。

8.1.2 システム構成文書の特定

製造業者は、ソフトウェアシステムの構成要素である構成アイテム及びそのバージョン一式を文書化する。

8.2 *変更管理

8.2.1 変更要求の承認

製造業者は、承認した変更要求に応じる場合に限り、構成アイテムを変更する。

8.2.2 変更の実装

製造業者は、変更要求で指定されているとおりに変更を実装する。製造業者は、変更の結果やり直しが必要なすべてのアクティビティを特定し、実装する。

8.2.3 変更の検証

製造業者は、変更によって無効になった検証のやり直しも含めて、変更を検証する。

検証には妥当性確認を含むこともある。

8.2.4 変更のトレーサビリティを実現する手段の提示

製造業者は、次を追跡できる監査証跡を作成する。

- a) 変更要求
- b) 当該問題報告
- c) 変更要求の承認

8.3 *構成状態の記録

製造業者は、システム構成を含む、管理している構成アイテムについて、検索可能な履歴記録を保存する。

9 *ソフトウェア問題解決プロセス

9.1 問題報告の作成

製造業者は、発見されたソフトウェア製品の問題ごとに問題報告を作成する。

9.2 問題の調査

製造業者は、次を実施する。

- a) 問題を調査し、可能であれば原因を特定する。

- b) ソフトウェアリスクマネジメントプロセス（箇条 7 参照）を用いて、その問題の安全性へのかかわりを評価する。
- c) 調査及び評価の結果を文書化する。
- d) 問題の是正に必要な処置のための変更要求を作成する，又は処置を行わない場合の正当な根拠を文書化する。

注記 問題が安全性に関連がない場合，製造業者は，ソフトウェア問題解決プロセスに従って問題を解決する必要はない。

9.3 関係者への通知

製造業者は，問題の存在を関係者に適宜通知する。

注記 問題は，リリースの前後及び製造業者の組織内外を問わず発見される可能性がある。製造業者は，状況に応じて通知先関係者を決定する。

9.4 変更管理プロセスの使用

製造業者は，変更管理プロセスの要求事項を遵守した上で，すべての変更要求を承認し，実行する（8.2 参照）。

9.5 記録の保持

製造業者は，問題報告の記録，及びその検証も含めた解決についての記録を保持する。

製造業者は，リスクマネジメントファイルを適宜更新する（7.4 参照）。

9.6 問題の傾向分析

製造業者は，問題報告を分析してその傾向を把握する。

9.7 ソフトウェア問題解決の検証

製造業者は，問題の解決を検証し，次の事項を判断する。

- a) 問題を解決し，問題報告を完了した。
- b) 好ましくない傾向を改善した。
- c) 変更要求を，適切なソフトウェア製品及びアクティビティに実装した。
- d) 新たな問題が発生していない。

以上

医療機器ソフトウェアの要求事項(案)

QMS指令	ISO 13485	IEC 62304 附属書C.2	新ガイドライン(案) (適用範囲)	QMS指令関連追加通知(案) この通知では、医療機器ソフトウェアについての要求事項を規定する。	改正MDD(2007)	QSR(1996)
第30条 設計開発計画			(引用規格) (用語及び定義)	この通知で、「医療機器ソフトウェア」とは、医療機器に組み込むことを目的として開発した、又はそれを意図したソフトウェアシステムをいう。		
第31条 設計開発に係る工程入力情報	7.3.1設計・開発の計画 7.3.2設計・開発へのインプット	5.1ソフトウェア開発計画 5.2ソフトウェア要求事項分析	(4-一般要求事項)	医療機器ソフトウェアの製造業者は、医療機器及び体外用診断医薬品の製造管理及び品質管理の基準に適合する指令に適合することを実証しなければならない。		
第32条 設計開発に係る工程出力情報	7.3.3設計・開発からのアウトプット	5.3ソフトウェアアーキテクチャの設計 5.4ソフトウェア詳細設計 5.5ソフトウェアユニットの実装及び検証 5.6ソフトウェア結合及び結合試験	(5.1ソフトウェア開発計画) (5.2ソフトウェア要求事項分析) (5.3ソフトウェアアーキテクチャの設計) (5.4ソフトウェア詳細設計) (5.5ソフトウェアユニットの実装及び検証) (5.6ソフトウェア結合及び結合試験)	医療機器ソフトウェアの開発に關しては適切な開発計画を確立する。 医療機器ソフトウェアに關しては適切な要求事項分析を行う。		
第33条 設計開発照査	7.3.4設計・開発のレビュー	5.7ソフトウェアシステム試験	(5.7ソフトウェアシステム試験)			
第34条 設計開発の検証	7.3.5設計・開発の検証	5.8ソフトウェアリリース	(5.8ソフトウェアリリース)	医療機器ソフトウェアに關する適切なリリース手続きを確立し、実施する。		
第35条 設計開発バリデーション	7.3.6設計・開発の妥当性確認			医療機器ソフトウェアに關する適切な試験を確立し、実施する。 医療機器ソフトウェアに關する適切なリリース手続きを確立し、実施する。	830.30 設計管理 12.1aソフトウェアを組み込んだソフトウェアバリデーションに言及。 ソフトウェアに對して、開発サイクル、リスクマネージメント、妥当性確認及び検証の原理を考慮し、最新技術に對してバリデーションを実施しなければならぬ。	
第36条 設計開発の変更管理	7.3.7設計・開発の変更管理	6.1ソフトウェア保守計画の確立 6.2問題及び修正の分析 6.3修正の実装	(6.1ソフトウェア保守計画の確立) (6.2問題及び修正の分析) (6.3修正の実装)	医療機器ソフトウェアに關する適切な保守計画を確立し、問題及び修正の分析を行う。 医療機器ソフトウェアの修正は、適切に確立したプロセスで実施する。		
第37条 設計開発の検証	7.3.8設計・開発の検証					
第38条 設計開発バリデーション	7.3.9設計・開発の妥当性確認	7.1危険性を引き起こすソフトウェアの分析 7.2リスクコントロール手段の検証 7.3リスクコントロール手段の検証	(7.1危険性を引き起こすソフトウェアの分析) (7.2リスクコントロール手段の検証) (7.3リスクコントロール手段の検証)			
第47条 識別	7.5.3識別及びトレーサビリティ	7.4ソフトウェア変更のリスクマネージメント 8.1構成識別	(7.4ソフトウェア変更のリスクマネージメント) (8.1構成識別)	医療機器ソフトウェアの構成に關しては適切な識別手段を確立する。 医療機器ソフトウェアの変更に關しては適切な管理を行い、変更の追跡可能性を確保する。		
第48条 追跡可能性の確保	7.5.4識別及びトレーサビリティ	8.2変更管理 8.3構成状態の記録	(8.2変更管理) (8.3構成状態の記録)			

医療機器ソフトウェアの要求事項(案)

(薬事法第2条第3項)	9ソフトウェア問題解決プロセス	9ソフトウェア問題解決プロセス	9ソフトウェア問題解決プロセス	9ソフトウェア問題解決プロセス	第1条2(6)「医療機器」とは、あらゆる計器、器械、用具、ソフトウェア、材料又はその他の品目であり、単独使用か組み合わせ使用かを問わず、製造業者が特に診断及び/又は治療の目的のために使用することを意図し、その適切な適用のために必要なソフトウェアを含み、次の目的のために製造業者がヒトへの使用を意図したものを意味する。	820.3 定義 ソフトウェアも医療機器のコンピュータの一つである。 ソフトウェアのバージョンが同じ医療機器をロット又はバッチと定義する。
(薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器(告示)及び薬事法第2条第81項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器(告示)の施行について(薬食発0720022号、平成16年)) 第2条定義					附属書B(クラス分類) 1.4 スタンドアロンソフトウェアは、能動医療機器とみなす。	
第45条製造工程等のバリデーション						820.70 生産・工程管理 生産または品質システムにコンピュータ又は自動データ処理システムを使用している場合は、コンピュータソフトウェアをバリデーションしなければならない。全てのソフトウェア変更もバリデーションしなければならない。 820.181 製造記録 機器仕様にはソフトウェアの仕様も含む。

注1)改正MDD:正式名称は“閣僚理事会指令 93/42/EEC、1993年6月14日、医療機器に関する指令”(2007年9月21日に第5回の改正がなされた。)
注2)QSR:CFR,Title 21,Chapter I,Subchapter H (Medical Device)/Part 820 (Quality System Regulation) (2007年4月9日に最終の改正がされている。)
なお、QSRはISO 13485とは異なる構成なので、必ずしもQMS省令とは対応しない。
また、ここでは、明示的に“software”と記述している項目のみ取り上げた。

Single Use Device(単回使用機器)

日本光電
内藤正章

1. はじめに

近年プリオン病感染症などの出現により、手術で使用する医療機器の消毒・滅菌にきわめて注目されるようになってきた。特に Single Use Device(単回使用機器)については、製造業者は滅菌などを考慮して、よりディスポ化をはかり、問題を解決しようとしてきた。

Single Use Device(単回使用機器)には、自動縫合器、吻合器、単回使用電気メス、カテーター検査用プローブ、ディスポの手術器具などがあげられる。

Single Use Device(単回使用機器)は、使用後に廃棄されることで再使用が不要となり、医療現場の作業効率が改善されるため、医療従事者にとっては利便性が高いものであり、普及が進んできた。

しかし医療における経済的な問題などにより、本来使い捨てであるはずの Single Use Device(単回使用機器)が再使用されるということが、現実の問題として発生している。日本における医療機器の製造販売は、薬事法によって規制されているが、Single Use Device(単回使用機器)にすべきかどうかの基準はなく、製造販売業者の判断により行うことが出来る。

また医療施設は、医療法により安全管理が義務付けられているが、具体的な基準が決められているわけでもない。

2. 米国の動き

Single Use Device(単回使用機器)は、米国で最も早く普及したので、この再使用の問題が、FDA(米国食品医薬品局)を中心にかなり早くから議論されてきた。

当初、医療施設、第三者施設(医療施設と契約)のより Single Use Device(単回使用機器)の再生処理が行われていたが、再使用のリスクが十分検討されていなかった。

2000年8月にFDAより、医療施設、第三者施設に対する Single Use Device(単回使用機器)の再生処理ガイダンスが発行された。

米国において医療機器はFDCA(Federal Food, Drug and Cosmetic Act,連邦食品薬品化粧品法)によって規制されている。2002年10月に医療施設、第三者施設に対する Single Use Device(単回使用機器)の再生処理に関して、法の改正が行われた。すなわち、法510(o) Reprocessed single-use devices が規定され、再生処理を行う医療施設、又は第三者施設にオリジナル製品の要求事項を守るとともに、製品ごとにバリデーションデータを提出することが義務付けられた。そのため、Single Use Device(単回使用機器)の再生処理を行う医療施設は少なくなったといわれている。

3. 欧州の動き

欧州における医療機器の規制は、3つの指令により加盟国の統一がとられている。医療機器指令(MDD, Medical Device Directive)では、Single Use Device(単回使用機器)の表示は要求しているが、Single Use Device(単回使用機器)の再使用の統一基準は、現在のところまだ制定されているわけではない。

2007年には、欧州委員会で再生処理のパブリックコメントを求めている。また2008年12月には、医療機器の再生処理のワークショップが開かれ、Single Use Device(単回使用機器)の再生処理が取り上げられ、科学的、法的、経済的、環境的側面の意見交換が行われた。

現在も、この検討が継続されており、欧州委員会では2010年9月5日を目標に報告書をまとめ、欧州議会、及び欧州理事会宛に提出する予定である。将来、医療機器指令の改定を考慮している。

4. 日本

最初に述べたように、日本における医療機器の製造販売は、薬事法によって規制されているが、Single Use Device(単回使用機器)にすべきかどうかの基準はなく、製造販売業者の判断により行うことが出来る。また医療施設は、医療法により安全管理が義務付けられているが、具体的な基準が決められているわけでもない。医科器械学会などではSingle Use Device(単回使用機器)の再使用に関する議論がされているが、行政ベースでの検討はされていない。この問題は医療施設側の基準であり、薬事法の枠内で検討することは難しいかもしれない。また、Single Use Device(単回使用機器)としての保険収載も再利用を難しくしている。もう少し正確なSingle Use Device(単回使用機器)の再使用に関する現状分析を行う必要があると考えられる。

5. 国際的には

業界のグローバルなコミュニケーションの場である GMTN(Global Medical Technology Network)の今後の課題として、Single Use Device(単回使用機器)問題が取り上げられており、Eucomed が取りまとめることになっている。まだドラフトが提示されていないが、将来、各国の業界の合意が得られれば White paper として出される予定である。

ISO/TC210/WG3 では国際標準を検討しており、Single Use Device(単回使用機器)の図記号(下図)が ISO 15223 のなかに規定された。この図記号は、これに先立ち、欧州では EN 980 として、すでに 1996 年に制定されている。再利用が出来ないことを示す図記号で、これは JIS T 0370 にも収載されており、国際的に認知されたものとなっている。



再使用不可

6. 今後

日本における Single Use Device(単回使用機器)の再生処理についての検討は、まだ十分に行われているとはいえない。欧米に比べると、その検討が最も遅れている。産・官・学を巻き込んで、もっと積極的にこれらのテーマを取り上げ、科学的、技術的、公衆衛生学的、法的、経済的、及び環境的側面の意見交換を行っていく必要がある。

以上

参考資料

1. Reusing Disposable Medical Devices, FDA
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ReprocessingofSingle-UseDevices/ucm121465.htm>
2. Reprocessing of Single-Use Devices, FDA,
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ReprocessingofSingle-UseDevices/default.htm>
3. Reuse of medical products: the case of cardiac catheters, Comis J; International Society of Technology Assessment in Health Care. Meeting., Abstr Int Soc Technol Assess Health Care Meet. 1992; 34.
4. Risky Reuse of Medical Equipment Is on Rise Health care:
http://www.hcvets.com/data/transmission_methods/reprocessed_devices.htm
5. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008, William A. Rutala, Ph.D., M.P.H.1,2, David J. Weber, M.D., M.P.H.1,2, and the Healthcare, Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)
6. Process for controlling the misuse of disposable medical products,
<http://www.freepatentsonline.com/6454162.html>
7. Reuse of disposable medical devices in Canadian hospitals,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3674536>
8. Is it safe to reuse disposable laparoscopic trocars?,
<http://www.springerlink.com/content/pfy25nktu4pkadxy/>
9. CSA Z314.8, Decontamination of reusable medical devices,2008
10. THE REUSE OF SINGLE-USE MEDICAL DEVICES, BIBLIOGRAPHY,
<http://www.hrt.org/carecha2bib.html>

11. Reprocessing and reuse of single-use medical devices, Health Canada,
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/announce-annonce/reprocessing_md_retraitement_mm_let-eng.php
12. Single use devices (SUDs) and the reuse of SUDs,
<http://www.tga.gov.au/devices/argmd-drsud.pdf>
13. Re-use of Single Use Medical Devices, Wandsworth Teaching Primary Care Trust
May 2008
14. AORN guidance statement: reuse of single-use devices,
http://goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199-6023651/AORN-guidance-statement-reuse-of.html
15. Eucomed White Paper on the reuse of single use devices, December 15, 2009
16. デイスボ製品をめぐる諸問題、医機学、Vol.79, No.5 (2009)

非視力補正コンタクトレンズをはじめとした着色レンズに関する報告
微小磁化に関する情報について

財団法人 先端医療振興財団 クラスター推進センター
医療機器サポートプラザ
総括・中小相談担当 調査役 吉川 典子

はじめに

視力補正を目的としない、いわゆるおしゃれ用コンタクトレンズについては、その健康被害の深刻さから、薬事法上の医療機器として、規制対象となった。この規制においては、コンタクトレンズ承認基準をもとにした製品の審査が行われている。

一方、磁気共鳴診断装置を用いる医療現場において、持ち込まれる医療機器やそうでないものに由来する事故は絶えず報告されていることから、様々な製品に対して磁気共鳴診断装置の環境下での使用に対して安全性を評価する必要性が高まっている。磁気共鳴医学会安全性委員会において、その評価のため様々な活動を行っている中で、おしゃれ用コンタクトレンズには、様々な色素が使われているなど、高磁場における影響があることが懸念され、評価の対象とすることになった。

この評価の初期段階として、高磁場環境下で、複数のおしゃれ用コンタクトレンズの磁性について評価した結果をまとめたので報告する。

方法

対象となるレンズについては、下記の一覧の通り、おしゃれ用コンタクトレンズであり、様々な着色が施されているものである。入手にあたっては、インターネットでの購入など、一般消費者が容易にアクセスできる方法と同じものを採用した。入手時期は、平成21年冬期が中心である。

サンプル一覧

商品名	色	材質	製造元/輸入元
1) BORN BORN Contact Lens	青黒	ポリカーボネート	MI Contact
2) ANGEL EYE	青黒	ポリカーボネート	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
3) Blue Eyes 2	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
4) Blue Freedom	青黒	ポリカーボネート	製造元: フジビジュアル(株) 代理: 株式会社 フジビジュアル
5) Espasolens	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
6) Big Eye 2	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
7) FOUR EYEZ	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
8) プラチナコン	黒	シリコンハイドロゲル	Ocular Linx Inc
9) FOUR EYEZ-UVV	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
10) FOUR EYEZ-UVV	青黒	不明	製造元: OGI/F (株) 代理: 株式会社 OGI
11) アムビオブルーレンズ	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
12) Fresh Lens Colors	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson

商品名	色	材質	製造元/輸入元
13) Fresh Lens Colors (ブルー)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
14) Fresh Lens Colors (グリーン)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
15) Fresh Lens Colors (オレンジ)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
16) Fresh Lens Colors (ピンク)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
17) Fresh Lens Colors (紫)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
18) Fresh Lens Colors (白)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
19) Fresh Lens Colors (黒)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
20) Fresh Lens Colors (透明)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson
21) Fresh Lens Colors (グレー)	青黒	不明	製造元: Johnson and Johnson

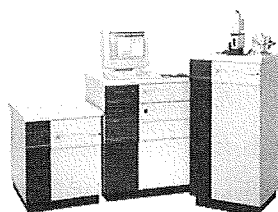
材料名可能な限り
明らかにする

これらを、磁化率の測定のため、SQUID磁束計を用いて計測を行った。

方法

- ・測定装置 超伝導量子干渉(Superconducting QUantum Interference Device, SQUID)磁束計(MPMS, Quantum Design Japan Inc., Tokyo)
- ・破壊せずレンズ単体をそのまま測定
- ・2次微分コイルによる信号検出

- ・産業技術総合研究所エレクトロニクス
研究部門量子凝縮物性グループにて測定

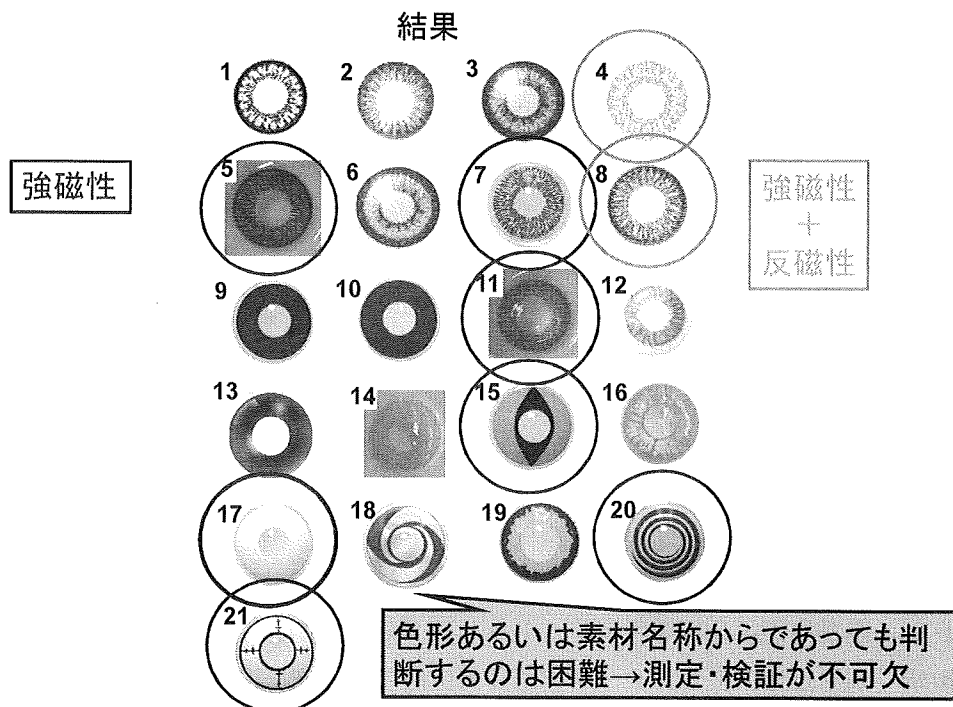


磁束計を用いた磁化率の測定については、磁性の特性をうかがい知るよい方法である。変位力、回転力を推定することになる。また、これ以外に、発熱や、画像診断装置等にアーチファクトとしてデータの乱れが起きる。これらの磁性の特性については、すでに、アメリカにおいては、ASTMとして4つの規格として定められ、医療機器の評価に活用されている。日本においては、一部の医療機器を対象に、製造販売承認申請の留意事項として、磁気共鳴画像診断時の安全性について評価をするように求めているところである。

- ASTM F2052 変位力
- ASTM F2213 回転力(トルク)
- ASTM F2182 発熱
- ASTM F2119 アーチファクト

結果

別添のとおり、対象となったおしゃれ用レンズにより、磁性から反磁性までのばらつきが存在した。興味深いことに、見た目の華やかさとは一致しない結果となった。



考察

測定の対象としたおしゃれ用コンタクトレンズには、医療機器としての規制が始まる前に製造され、その製造方法について明らかではなく、また、製造者も販売者も、医療機器に関する薬事法上の業態を取得していなかった。従って、現行のコンタクトレンズ承認基準への適合性についても疑わしいものである。

このような背景の中、様々な模様のために、安全性の確認できていない各種色素が使用されていることは想像に難くない。これらの色素によって、高磁場環境下で磁性を帯びると予想されるが、柄のデザインではなく、使用されている色素によって、磁性の強さ、性質が変わるものと想像される。

なお、このような磁性があった場合に、発熱性をはじめとした生体への影響があるかどうかについては、これから、できるだけ臨床現場のあり方を考慮した測定によって明らかにする予定である。

おしゃれ用コンタクトレンズに限らず、視力補正用コンタクトレンズにおいても、わずかながら着色が施されているものは多く、その扱い易さから好まれることがある。これらについても、問題がないのか、検討する必要があるだろう。さらなる測定の結果、高磁場環境下で生体に影響があると推定される色素については、使用を禁ずるなどの対策が必要になる可能性がある。

現在のところ、磁気共鳴画像診断装置を用いた診断においては、その入室前に、コンタ

クトレンズなどは装着しないように、医療従事者から患者さんに注意を促しているが、強度の近視であるなどを理由として、はずすことに抵抗のある患者さんも多い。このことから、高磁場環境においても、安全に使用できるコンタクトレンズの開発が望まれ、また、その安全性について、適正な評価が望まれる。

謝辞

本報告については、磁気共鳴医学会 安全性委員会のメンバーの協力によって、実現しました。特に測定にあたっては、下記の皆様から情報をいただきました。また、平成21年10月1日の第37回学会大会シンポジウムにて、発表が行われています。

黒田 輝 東海大学大学院工学研究科情報理工学専攻
先端医療振興財団神戸医療機器開発センター

白川直樹 産業技術総合研究所エレクトロニクス研究部門量子凝縮物性グループ

吉田良行 産業技術総合研究所エレクトロニクス研究部門量子凝縮物性グループ

中井敏晴 国立長寿医療センター研究所長寿医療工学研究部脳機能画像開発研究室

1. はじめに

Breast Implants(人工乳房)とは、流動性のある内容物を外被(シェル)の中に充填したもので、大別して2つの目的で使用され、一つは乳がんによる乳房切除後の乳房再建術(Breast Reconstruction)であり、二つめは豊胸術(Breast Augmentation)である。

米国では2000年に生理食塩水を充填した Breast Implants が、2006年にはシリコンゲルを充填した Breast Implants が FDA から承認された。Breast Implants は FDA が承認する遙か以前の1960年代から使用され始め、1980年代には植え込みが盛んに行われ、1990年までには100万人以上の女性が Breast Implants 植え込み術を受けたとされている。2008年には30万人以上が豊胸術で、約8万人が乳房切除後の乳房再建術で Breasts Implants の植え込みを受けた。乳がん患者の30%以上が乳房再建術を受けている。

一方、日本においては薬事承認を得た Breast Implants がなく、更には国産の Breast Implants が存在しないのが現状である。乳がん患者が乳房再建術を受ける割合は数パーセントと言われており、Breast Implants の植え込みは年に僅か3,000人前後と推定される。

日本で乳房再建術が普及しない理由には幾つかの要因が考えられるが、薬事承認を得たものがなく保険適応外であることもその大きな要因と言える。現在、日本では乳がん治療において6割が温存療法であるが、今後「乳房全摘+乳房再建」が見直され普及すると予測されている。

そのためにも薬事承認を得た Breast Implants が望まれており、Breast Implants の歴史、利用の現状、安全性などについて調査し、日本における Breast Implants の在り方についてまとめた。

2. Breast Implants の歴史

1960年頃に Frank Gerow と Thomas Cronin の二人の形成外科医がシリコンゲルを充填した Breast Implants を開発し、1962年に最初の植え込みが行われた。その後、シェルと内容物にいろいろな工夫が加えられ、様々な Breast Implants が製品化されて行った。

1976年に食品、医薬品、化粧品などの安全性、有効性確認と承認を行う機関として FDA が設立されたが、既に Breast Implants は最初の植え込みから15年が経過して新しい規制に対する既得権を持ち、1982年まで FDA から安全性データ提出を要求されることはなかった。

1980年代には Breast Implants の植え込みが盛んに行われるようになったが、1977年には破裂とその手術に伴う痛みに関する損害賠償の訴訟がダウコーニング社を相手に起き、1980年代に入ると Ralph Nader's Public Citizen Health Research Group が Breast Implants の発ガン性の警鐘を鳴らし始めた。これを受けて1982年に FDA は Breast Implants をクラスⅢ医療機器とすることを提案し、6年後の1988年に正式にクラスⅢ医療機器に分類され、1991年6月までに薬事申請(PMA)手続きを行うことが義務づけられた。これに対してダウコーニングは1991年6月に329症例のデータを FDA へ提出した。

1990年12月には議会においてシリコン Breast Implants の安全性に関する聴取が行われた。

1991年10月に FDA は提出された資料からはシリコン Breast Implants が安全であるか危険であるかを判断するには不十分として、更なるデータ提出を求めた。

1991年11月に FDA は一般及び形成外科医療機器パネルを設置し、形成外科学、腫瘍学、疫学、内科学、免疫学、放射線学、病理学、婦人科学、毒物学、社会学、心理学、医用材料学の専門家と企業及び消費者からなるグループにより、製造企業が提出した安全性データの検討を開始した。この間、Breast Implants の植え込みは最小限に止めるようパネルは勧告を出した。

1992年1月に FDA は新しいデータを得るために新規に Breast Implants を植え込むボランティアを募った。またパネルは安全性調査中は乳房再建術などのみに植え込みを限定することを勧告

した。

1992年2月にダウコーニング社は多数の内部資料を公開し、3月には Bristol-Myers Squibb 社、Bioplasty 社と同様に Breast Implants 事業からの撤退を決めた。また安全性に関する更なる研究を行うための基金を設立した。

1993年末までには、全米で 12,359 人がダウコーニング社を相手取って個人訴訟を起こした。

1994年5月にダウコーニング社が中心となり、集団訴訟に決着が付けられ、歴史上最大の集団訴訟和解となり、シリコン Breast Implants と自己免疫疾患との間には科学的な因果関係はないが明確な病状の女性に対しては無条件に補償を支払うと言うものであった。

1994年6月 New England Journal of Medicine に、Breast Implants を植え込んでいる人において、結合織疾患のリスクを増大させる要因は見当たらないとする論文が発表された。また 1995年に米国リウマチ病学学会から、これまでの検討結果は、植え込みが一連の疾患の原因ではないと言わざるを得ないとの見解を発表した。1995年末までに国内外で 20 以上のケーススタディやアブストラクトが発表されたが、何れもシリコン Implants と様々な自己免疫関連疾患との間に原因となる関係性はないとするものであった。

1995年5月にダウコーニング社は 2 万件の訴訟と 41 万件の請求の可能性を抱え、破産手続きを申請した。

1996年4月にニューヨーク州連邦判事がパネルに対して Breast Implants 訴訟を科学的に見直すように命じたことを契機に、1996年9月にカリフォルニア上訴裁判所が 1,800 件のダウコーニング社に対する訴訟の棄却決定を支持し、12月にはオレゴン州連邦判事が原告は Breast Implants が疾患を引き起こすことを科学的に証明出来なかったとして 70 の請求を棄却した。

1997年1月に米国神経学会はこれまでのシリコン Implants スタディはシリコン Breast Implants と神経性疾患との因果関係を示すものではないとした。また 3月にミシガン州判事はダウコーニング社に責任はないとする判決を下した。

1997年8月にニューヨークタイムズは Implants 製造企業は 80%の裁判で勝訴したと報じたが、最初の集団訴訟の州陪審はダウコーニング社はシリコン Implants に関する安全性情報を隠し、故意に女性達を欺いたとした。一方、国立がん研究所は Breast Implants は乳がんを発症させないとする結論を発表した。

1998年7月に原告団はダウコーニング社の 32 億ドルの支払い提案に合意した。

1999年6月に 13 人の科学者からなる独立した委員会が 400 ページの報告書を発表し、シリコン Breast Implants は限局的には乳房組織の硬化や傷の原因になり得るものの、重大な疾患や自己免疫性疾患を引き起こすことはない結論した。

2000年5月に Mentor 社と McGhan 社(後に Inamed 社から Allergan 社)の生理食塩水を充填した Breast Implants が FDA から承認された。

2006年11月に Mentor 社と Allergan 社のシリコンゲルが充填された Breast Implants が FDA から初めて承認された。その使用については、22 歳以上であることやリスクを理解した上で、などの制約がついている。

3. Breast Implants 利用の現状

1) 米国での利用の現状

2007年における米国での乳がん患者数 178,480 人であった。この中で、乳房再建術を受けたのは 57,102 人で乳がん患者の 32%であった。

一方、豊胸術を受けた女性は 2007年には 347,524 人であった。Breast Implants の利用としては、豊胸術が乳房再建術の約 6 倍であった。

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
乳がん患者数	182,800	192,200	203,500	211,300	215,990	211,240	212,920	178,480
乳房再建術件数	80,908	81,729	74,090	68,521	62,930	57,778	56,176	57,102
豊胸術件数	212,500	219,883	236,888	254,140	264,041	291,350	329,396	347,524

米国における乳がん患者数、乳房再建術件数、豊胸術件数の推移

2) 日本での利用の現状

2003 年における日本の乳がん患者数は 45,716 人で、乳房再建術を受ける人は数パーセントと言われており、5%と仮定して約 2,200 人で米国での乳房再建術数の 1/20 にも満たない。

一方、日本における豊胸術については統計的データが全くないが推定で年間数万例と見られる。

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
乳がん患者数	37,389	40,675	41,960	45,716				
乳房再建術件数								
豊胸術件数								

日本における乳がん患者数、乳房再建術件数、豊胸術件数の推移

日本で Breast Implants による乳房再建術が普及しないのは、薬事承認された Breast Implants がなくて保険適用がきかず、植え込む Implants が自己負担であることが最大の原因と考えられるが、その他にも乳腺外科医と形成外科医との連携(多くの場合、実際に植え込むのは形成外科医)の必要性や、「面倒くさい」「別の場所に傷がつくのは嫌だ」など患者自身の尻込みする気持ちによるところもある。

4. Breast Implants の不具合と報告

安全性や不具合に関する多数のスタディ報告があるが、その中の幾つかを紹介する。

1) 一般的なリスク

Breast Implants の植え込み及びその手術に関連して特有な訴えがしばしばある。一般的な訴えは、感染、乳房の慢性的な痛み、乳房や乳首の麻痺、Implants の収縮、Implants の破裂、Implants 内容物の漏れ、皮膚の壊死、形に対する審美的不満や問題などがある。

生理食塩水充填 Implants、シリコンゲル充填 Implants の植え込みに関して製造企業が行ったスタディでは、植え込み後 3 年以内に、乳房再建術施行例の約 3/4、豊胸術施行例の約半分に少なくとも一つの、痛み、感染、硬化などの特有な訴えがあるとしている。

乳房再建術施行における訴えの例

- ・シリコンゲル充填 Implants の 46%、生理食塩水充填 Implants の 21%は 3 年以内に 1 回以上の再手術を行った。
- ・シリコン充填 Implants の 25%、生理食塩水充填 Implants の 8%は Implants の摘出を行った。
- ・シリコン充填 Implants の 6%、生理食塩水充填 Implants の 16%は乳房の痛みを経験した。

豊胸術施行における訴えは少ないが、実体としては存在する。FDA はこれらの訴えをまとめた写真入りの消費者ハンドブックを掲載している。

2) Implants が破裂した時のリスク

全ての Breast Implants は破裂の可能性があるが、何年くらい持つかについては良く判っていない。シリコン Breast Implants のスタディでは7~12年は持つとされているが、中には数ヶ月や数年で破裂するものがある一方、15年以上も持っているものもある。

FDA が行ったスタディでは多くの女性が11年以内に少なくとも1回の破裂を経験しており、植え込んでからの年数が経る毎に破裂数が増加している。21%の女性は内容物のシリコンが組織内に漏れていたが、多くの人にはそれに気が付かなかった。

製造企業が行ったスタディでは、生理食塩水 Implants の3~9%が3年以内に、シリコン Implants の3~20%が3年以内に破裂の可能性があるとした。

デンマークが行ったスタディでは、シリコン Implants の殆どは10年以上は持ち、11~20年で殆どは破裂し、20年以上持つものは僅かであるとした。

液状シリコンは体温と同じ暖かさで漏れても気が付かず、MRI 検査が漏れの検出に最も適している。マンモグラフィによる圧迫は Implants を破裂させ、シリコンゲルを漏出させる可能性がある。漏出したシリコンはリンパ節や他の臓器に拡散し、肺に拡散したものは咳との因果関係が指摘されている。

3) 再手術と Breast Implants 破裂に関するスタディ報告

2000年5月18日にFDAが第6回世界バイオマテリアル会議で、米国アラバマ州バーミングハムのスタディ結果を発表。

- ・1988年以前に植え込んだ患者を対象としたスタディ。
- ・移動、破裂、収縮、拘縮、感染、痛みについて調査。
- ・シリコンが充填されたものの破裂は、シリコンが組織内に広がり、その影響については未知である。
- ・調査した907人の中の303人が除去または植え替えを受け、303人の中の103人が不具合が原因であった。
- ・303人の中の92人はシリコンの安全性に関する危惧が理由で除去した。
他はインプラントに関連した疾患、症状で除去した。(例:組織がつっぱる、希望の大きさでない)
- ・303人の中の73人は乳房、胸部、上半身の痛みによる破裂の自覚症状で医師を受診した。
- ・303名が最初の植え込みから、除去または植え替えを受けるまでの平均期間は11.5年であった。

4) マンモグラフィ検査中の Breast Implants 破裂の不具合報告

FDA が行ったマンモグラフィ検査中の Breast Implants 不具合のスタディが、2003年4月に開催されたFDA 科学フォーラムで発表され、2004年5月の Women's Health 誌に掲載された。

- ・66例の不具合中の62.1%がマンモグラフィ検査中に破裂した。
- ・破裂はシリコン充填 Implants と生理食塩水充填 Implants の両方で発生した。
- ・不具合の中には、Implants の拘縮によるマンモグラフィ検査実施不能、Implants に関連する痛み、Implants が原因の発ガンなどが含まれる。
- ・22~83%が Implants が原因で組織画像が不鮮明化し、画像の鮮明化には特別な技術が必要であった。
- ・Implants 患者の発ガン率は一般の人の発ガン率と変わりなかった。

5) Breast Implants 破裂の MRI 検査に関するスタディ報告

2000年5月18日にFDAが第6回世界バイオマテリアル会議で、米国アラバマ州バーミングハムでのスタディ結果を発表。

- ・シリコン Breast Implants を植え込んだ907人の中から無作為に344名を抽出し、687の Implants について MRI 検査を行った。
- ・3名の放射線医が診断し、3人中2人以上が破裂していると判断したのは687の Implants 中の378(55%)であった。
- ・シリコンゲルが Implants 周囲の線維組織に浸潤していると放射線医が診断したのは、687の Implants 中の85(12%)で、344人中の73人(21%)が片方又は両方の乳房でシリコンゲルが漏れていた。

5. 欧州における合意宣言

欧州各国の形成外科医代表によって European Committee on Quality Assurance and Medical Devices in Plastic Surgery (EQUAM) が結成され、Breast Implants の他、生体材料やデバイスに関する審議、情報交換を行い、2002年にオランダで開催された会議において以下のような合意宣言を採択した。

- 1) シリコンは従来幅広く使用されており、日常生活に欠くことが出来ない材料である。シリコンに代わる、より優れた材料はない。内科、外科のあらゆる分野においても依然として必要不可欠で、今後も使い続けられるであろう。
- 2) その他の医学的研究は、シリコンゲル Implants と従来の自己免疫疾患や膠原病、がん、その他の悪性疾患との如何なる関連性をも証明していない。これらの研究は以前のデータを再確認するものである。
- 3) シリコンゲル Implants は、従来の如何なる自己免疫疾患や膠原病をも引き起こすものではないと言う科学的、臨床的、免疫学的、疫学的な新たな最終データが存在する。
- 4) シリコンアレルギー、シリコン中毒、非定型的疾患、“新シリコン病”といったものが存在すると言う科学的証拠はない。如何なる種類の Implants に対しても通常の異物反応は生じるが、これは免疫疾患ではない。
- 5) シリコンゲル Implants は、妊娠、胎児の発育、授乳、母乳育ちの子供の健康に悪影響を及ぼすものではない。シリコン Breast Implants の患者は、定期的なフォローアップと、もし必要であれば適切な画像診断を受けるべきである。
- 6) シリコンを検出するためのラボラトリー検査に臨床的意義はない。シリコンに対する特定の抗体は検出されていない。
- 7) シリコン Implants やシリコンゲル Implants と神経疾患や症候を関連づける確実な科学的証拠はない。
- 8) EQUAM は、シリコン Breast Implants それ自体が内科的ないしは手術的治療を必要とする重大な局所的合併症を引き起こしかねないリスクがあるとする米国 Institute of Medicine の意見に賛同する。
- 9) 患者に豊胸術や乳房再建術の利点を説明するのと同じく、障害やリスクについても説明することは非常に重要である。従って、EQUAM は患者との話し合いに使用する“患者向け情報”、“同意書”を用意している。
- 10) シリコン Breast Implants に関する、適用範囲が広い、合意の得られた欧州独自の基準が必要とされている。EQUAM はシリコン Breast Implants 統一評価のためのガイドラインを支持する。
- 11) EQUAM は、シリコン Breast Implants の破裂率に関するより正確な情報や、シリコンゲルや生理食塩水、その他の充填材料の寿命に関して、より正しい定義を提供するために、継続的な臨

- 床研究、基礎研究を必要としている。
- 12) シェル拘縮や破裂などの短期的合併症に関する情報を収集し、またシリコン Breast Implants に関する長期的な調査のためのデータベースを提供するために、欧州さらには世界的な患者登録が重要である。そのような患者登録を成功させるには、機密保持の原則及び患者のプライバシー保護が保たれなければならない。
- 13) 客観的な報道は患者を安心させる。EQUAM は今後もメディアに対し、シリコン Breast Implants や形成外科における新しい技術に関して最新の情報を提供してゆく。
- 14) 現在のデータを評価した結果、EQUAM は英国医薬品管理庁が発した大豆油充填 Implants の廃止勧告を支持する。現在の知見に基づき、シリコンゲル Implants 及び生理食塩水 Implants 使用の安全性を確認している。

6. Breast Implants 製品

FDA 承認品として、Mentor 社、Allergan 社のシリコン充填 Breast Implants、生理食塩水充填 Breast Implants がある。

1) Mentor 社製

Mentor 社は 2006 年 11 月 17 日にシリコンゲル Breast Implants の薬事承認を FDA から得た。2009 年 1 月に Johnson & Johnson の傘下に入った。Mentor 社製品には以下のものがある。

a) シリコンゲル Breast Implants 商品名 Memory Gel Breast Implants

円形の Round Style と涙形の Counter Shaped の 2 種類があり、それぞれに高さ、大きさの異なるものがある。

b) Adjustable シリコンゲル Breast Implants 商品名 Round Spectra Adjustable Gel Implants

シリコンゲル袋と生理食塩水袋の二重になっており、生理食塩水によって大きさを調節可能なものとなっている。

c) 生理食塩水充填 Breast Implants

円形の Round Style と涙形の Counter Shaped の 2 種類があり、それぞれに高さ、大きさの異なるものがある。

2) Allergan 社製

それまで Breast Implants 製品を製造販売していた Inamed 社が 2005 年 12 月に Allergan 社に買収され、Allergan 社も Mentor 社と同時の 2006 年 11 月 17 日に Inamed のシリコンゲル Breast Implants の薬事承認を FDA から得た。商品名 Natrelle のシリコンゲル Breast Implants と生理食塩水充填 Breast Implants の製品を持っている。

7. Breast Implants の機能評価、安全性評価

Breast Implants の評価としては、機能性評価と安全評価が必要である。

1) 機能性評価

乳房を代替する Breast Implants としては次の事柄は重要である。

- ・形状、見た目の美しさ
- ・柔らかさ

2) 安全性評価

a) 機械的強度

豊胸術を受けた人は勿論のこと、乳房再建術を受けた人もがん再発の有無を見るための検査が必要であり、Breast Implants はマンモグラフィ検査に耐えるだけの機械的強度が要求される。従来の Breast Implants は 600Kg の圧に耐えるとされているが、マンモグラフィ検査の方法、袋の材質の物理的強度の経年的劣化などを考え合わせて、必要な機械的強度と有効期限を明確にすべき

である。

b) 生物学的安全性

袋の材質及び充填内容物の生物学的安全性と充填内容物が漏出し組織へ浸潤した時のリスクについて、明確にする必要がある。

8. Breast Implants のグローバルハーモナイゼーション

2003年3月31日の参議院決算委員会において、人工乳房に関する質問が山根隆治議員から出され国会で議論されたことがある。そこでの指摘は、薬事承認されたものがないために保険適用がきかず、人工乳房を用いた乳房再建術の普及を阻害しており、国産品の開発、開発に対する国の支援が必要であると言うものであった。機能性における見た目の美しさ、大きさなどにおいては日本女性に適した国産人工乳房の製品化が望まれる。

一方、生物学的安全性についてはダウコーニング社のシリコン Breast Implants に関連して行った、FDA などの長期間にわたる膨大なスタディがあり、日本人と欧米人の種差に影響されるデータ以外は日本における薬事申請において使用を認めるべきである。

9. 医師へのヒアリング結果

1) 慶応大学外科専任講師神野浩光先生 実施期日 2009年12月24日

a) 植込みについて

- ・形成外科に依頼して植え込んで貰っている
- ・乳房再建は年間5~10件
- ・癌による全摘後に人工乳房の植込みを勧めても、もう歳だからとか、今育児中だから、などの理由で断ることが多い。若い女性でも余り植え込まない。全摘患者の5%程度ではないか。

b) 薬事承認品がないことについて

- ・薬事承認品が欲しい、あれば保険で植え込むことが出来る
- ・現在は、植え込む人工乳房は患者が購入している。植込みの手技料は瘢痕拘縮形成手術の名目で得ている。

c) マンモグラフィ検査について

- ・人工乳房を植込んでいる患者の場合は、インプラントを除けて挟めば何ら問題はない。

d) 評価について

- ・何と言っても見た目が最大のポイント
- ・生物学的な安全性、機械的安全性は当然である

e) その他

- ・豊胸術で植え込む件数の方が、乳房再建での件数より遙かに多いと思う。

2) 川崎医科大学前学長名誉教授植木宏明先生、乳腺甲状腺外科教授園尾博司教授

実施日 2010年2月1日

a) 植込みについて

- ・年約30症例で一次的再建で乳房再建術を形成外科と協力して行っている。

b) 薬事承認品がないことについて

- ・Breast Implants そのものは6万円程度だが、保険適用が認められていず、全体で約80万円の自己負担となっている。薬事承認品の出現と保険適用を強く望む。
- ・薬事承認品が出れば、混合診療による先進医療の適用も可能になる。

c) 評価について

- ・シリコンもアスベストと同じで、塵肺の危険性が考えられる。

- ・30年以上の長期間の植込み評価が必要である。
- ・動物での評価には限界があり、ヒトでの植込み評価が必須である。また人種差も考慮すべき。

d) その他

- ・学会と連携して Breast Implants の国産化の必要性について訴えて行きたい。

3) 国際医療福祉大学形成外科教授酒井成身先生 実施日 2010年2月3日

a) 植込みについて

- ・Breast Implants も用いているが、乳房皮膚に傷がある場合には植込んでも傷口から出て来てしまうことが多く、広背筋などの自家組織を用いた乳房再建の方を多く手掛けている。
- ・豊胸術件数については推定で年数万例と考えられる。
- ・欧米の製品でも最も小さいものを選べば、日本人の体型でも問題はない。

b) 薬事承認品がないことについて

- ・Breast Implants は医師個人の責任で輸入して使用しており、入手に数週間を要し、安定供給面でも問題がある。

c) マンモグラフィー検査について

- ・Breast Implants が植込まれているか注意をする必要がある。植込まれている場合は、Breast Implants をよけて挟むなどの工夫をすれば問題は少ない。

d) 評価について

- ・生物学的安全性について日本人のデータをまとめ始めたことがあったが、ダウコーニング問題が発生し、中断してしまった。やはり人種差の問題をクリアするデータは必要と考える。
- ・物理的機械的強度については現在の製品で十分と考える。

e) その他

- ・薬事承認品が現れ、保険適用が出来るように早くして欲しい。
- ・豊胸術を受ける人の中には、審美的目的以外に疾患に近い形成異常的理由の人もある。また性同一性障害により乳房形成術を受ける人も最近では多く、それらの患者に対しては保険適用が望まれる。

10. まとめ

2006年4月から保険点数改定により乳がん術後の乳房再建が新規に認められるようになったが、Breast Implant は薬事承認されたものが現在でもないために全て自己負担である。乳がん患者数は年を経る毎に増えており、今後、乳房全摘を行っての乳房再建、摘出術と同時にを行う一次的乳房再建が増加すると予測され、日本女性の身体、体型に適した形状、大きさの国産 Breast Implants の出現が望まれる。

また日本において乳房再建が普及するためには、乳腺外科医と形成外科医の緊密な連携、乳がん患者への啓蒙、Breast Implants の保険適用が必要である。

これまでシリコンゲル充填の Breast Implants は内容物が組織内へ漏洩した時の健康への影響が懸念されたが、最近では求肥のようなコヒーシブタイプのもも現れ、より安全性の高いものとなっている。シリコンについては、これまで FDA をはじめ、世界的にも膨大な生物学的安全性に関するスタディがあり、それらを参考にし、人種差が影響する試験については日本独自のスタディを実施し、日本人における生物学的安全性確認を行うべきである。機械的強度については、マンモグラフィー検査、使われ方などに応じ、リスクマネージメントの考え方を含めて、要求される特性を設定すべきである。

科学的な評価スタディを経て、一日も早く日本女性のための安全で美しい国産 Breast Implants が誕生することを期待する。