

博士論文概要

論文題目

シリコーン・ブレスト・インプラントの
社会問題の分析による
インプラント医療機器の
リスク管理に関する研究

Study on Risk Management of Implant
Medical Devices by Analyzing
Social Issues of Silicone Breast Implant

申請者

中崎	知道
Tomomichi	NAKAZAKI

共同先端生命医科学専攻 先端治療機器設計・開発評価研究

2019年3月

1990年代に米国で起こったシリコーン・ブレスト・インプラント（Silicone Breast Implant：SBI）に関する集団訴訟を契機に、我が国の部材や要素技術企業が、特にインプラント医療機器に対する部材や技術の供給を躊躇し、医療機器メーカーが部材供給を受けられない事例があった。これはシリコーンと自己免疫疾患の因果関係がメディアに取り上げられ、裁判では被告企業側が敗訴したことから、続いて集団訴訟に発展し、その企業が倒産した後に因果関係が否定されるという出来事であり、開発時には想定せず、実際には存在しなかったリスクにより裁判が争われたわけである。また、2011年にはフランスのPIP（Poly Implant Prothèse：PIP）社のSBIIを使用している患者が未分化大細胞リンパ腫（Anaplastic Large Cell Lymphoma：ALCL）によって死亡したことから、多くの国々で問題になり、WHO（World Health Organization：WHO）が全世界に注意喚起を行った。さらに、2019年にはアラガン社のテクスチャード・タイプのティッシュエキスパンダー（Tissue Expander：TE）とSBIが、スムーズ・タイプに比べてALCLの発生数が多いことを理由に、全世界で回収されることとなり、日本で唯一の承認品であるTEとSBIが回収になった。SBIのようなインプラント医療機器とは患者の体内に長期間に渡って植え込まれる医療機器である。そのため、短い開発期間では全ての有害事象のリスクを予測することは不可能であり、そのリスクを市販後により早く想定するための対応を検討することは、インプラント医療機器の安全性をより高めるために重要であると考えられる。本論文は第1章から第4章で構成される。

第1章では、本研究の背景として、SBIの形状・構造、承認・使用状況、基本要件、使用目的、承認条件を確認し、SBIの集団訴訟という社会問題化と終息の経緯を詳細に分析して、開発時には想定できない未知のリスクを評価する手法と時期について明らかにすることを目的としている。その結果より、主としてインプラント医療機器、最終的には全ての医療機器を開発する際の道しるべを作ることを期待している。

第2章では、SBIの歴史より、関係者がどのようにSBIの問題に関心を持ち、裁判におけるシリコーンと疾病の因果関係の判断に影響を与えたかについて学術論文、書籍、インターネットにより調査する。SBIの事例では、社会問題とは①1990年12月2日メディアがFDA非難を始め、②1990年12月18日議会在がSBIの安全性について公聴会を開催し、③1991年7月裁判で損害賠償金が535万ドルへと高騰し、④1992年1月6日FDAがSBIの自主出荷停止を公表した、一連の状況のことである。裁判においてシリコーンにより疾病が発生したという主張は、前後即因果関係という推論に基づいているが、科学的データが不足している限りにおいて医学専門家は結論を述べることはできず、非医学専門家の主張のみが強調され、裁判の陪審員は科学的に因果関係を判断する証拠を持たずに判断することとなる。一般国民やメディアはゼロディフェクトの考えを持つため、SBIのように当初は小さな判例が次第に大きな社会問題へ発展して行ったと思われる。全ての医学専門家がSBIの裁判において科学的証拠を示したわけではなく、判事により設置された委員会の報告という形式を取らなければ、疫学研究の結果は裁判結果にすぐに影響を与えることはなかったことよ

り、非医学専門家が科学的根拠を受け入れるには、かなりの時間を要することと考えられた。本 SBI の事例から、リスクが潜在的に確認された段階から迅速に、行政内に医学専門家等からなる科学委員会等を設置することは重要であると考えられる。

第3章では、SBI の社会問題に対する医学専門家(医療提供者及び医療関連の研究者)の役割を論文により調査する。本研究では、MEDLINE (PubMed-NCBI)のデータベースにおいて「Silicone Breast Implant」をキーワードとして 1963～2014 年の 2,826 報を分析対象とする。全ての文献を、①掲載雑誌の分類、②第一著者の国、③基本要件(安全性・有効性・品質)及び「社会性」の 4 つのカテゴリーによって分類し、SBI の歴史を① 1976 年:米国医療機器修正法による 510(k)承認、② 1981 年:米国 FDA によるクラス上げ(Ⅱ→Ⅲ)提案、③ 1987 年:米国 FDA によるクラス上げ(Ⅱ→Ⅲ)、④ 1991 年:製造業者による自主出荷停止、⑤ 2005 年:米国 FDA による市販前承認、⑥ 2010 年:米国 FDA の ALCL(未分化大細胞型リンパ腫)注意喚起、という出来事から 7 期に分割する。それぞれの期は「Ⅰ:初期導入期」「Ⅱ:510(k)期」「Ⅲ:第一リスク期」「Ⅳ:第二リスク期」「Ⅴ:第一危機期(シリコンと免疫疾患の因果関係)」「Ⅵ:PMA 期」「Ⅶ:第二危機期(PIP 問題)」と名付けている。各年または各期の文献数/年または平均文献数/期を比較することによって分析している。文献数は第Ⅴ時代が全体の 52%、第Ⅶ時代が 16%を占め、年平均文献数は各々 106、108 報/年と他の時代(8～69 報/年)と比較して多いことを明らかにした。危機と呼ぶ時代に医学専門家の関心が集まっていることを確認した。掲載雑誌別の平均文献数を比較すると、医学系雑誌では第Ⅴ、Ⅶ時代に大きなピークを示すが、外科系雑誌では第Ⅱ、Ⅴ時代に小さなピークを示すに過ぎない。さらに外科系雑誌の中では「Plastic and Reconstructive Surgery」、「Annals of Plastic Surgery」、「Aesthetic Plastic Surgery」が掲載数のトップ 3 であるが、前二雑誌がピークを示すのに比べて、美容外科系雑誌では市販前承認によって使用できるようになると文献数が増加している。外科系雑誌として平均文献数が大きなピークを示していないことから外科医は proactive に関心を持たないと考えられる。地域別では北米が全体の 53.2%を占め、小さなピーク(a)と大きなピーク(c)を示した。一方、欧州は全体の 29.6%を占め、小さなピーク(c)と大きなピーク(d)を示した。ピークはそれぞれの地域でどの事象に関心が高いかを示しており、米国はシリコンと免疫疾患の因果関係、欧州では PIP 問題に対して大きな関心を示していることが示唆される。それ以外の地域では欧米で発生した事象に関心があることを示すピークはなく、平均論文数は時代を経ながら徐々に増加している。基本要件と「社会性」のカテゴリー別平均論文数を見ると、第Ⅱ時代に安全性と有効性のカテゴリーが小さなピークを示している。また有効性のみが第Ⅴ時代にピークを示さず、それ以外のカテゴリーでは大きなピークが存在する。「社会性」のカテゴリーでピークを示すことは、シリコンと免疫疾患の因果関係及び PIP 問題が医学的な問題だけではなく、社会問題であると医学専門家が考えたことを示唆している。PIP の問題に関して、文献数のトップはイギリスの 35 件(44.9%)であり、2 位がフランスの 10 件(12.8%)である。総文献数 2,826 報の内、イギリス 7.0%、フランス 3.6%、米国 50.2%であることを比較すると、イギリスの医学専門家の関心は大変大きく、

米国の医学専門家はほとんど関心を示していないことが示唆される。フランスでは予防的に抜去する治療費を国が全額保証したので、医学的関心を持つ必要はなく、PIP問題を単なる犯罪として認識したと考えられる。その他の国ごとの論文数は少ないものの、合計すると29件あり、PIP問題がグローバルな問題であったことが示唆される。1990年代にSBIと自己免疫疾患の因果関係は疫学研究の結果により医学的に解決したものの、2011年からSBIとALCLの因果関係について再び社会問題化しており、長期に植え込まれるインプラント医療機器の疾病との因果関係は事前に評価することが困難であり、社会問題化を避けるためには、早期に疫学研究を始めることが良いと考えられる。なお、本研究は2015年5月1日時点で収集した論文を元にしたため、PIPとALCLの問題に対しては今後も分析を継続する必要がある。

第4章では、本研究の成果、意義、展望についてまとめる。

本研究では、米国におけるSBIの社会問題の経緯について調査し、その本質がSBIを使用した後に自己免疫疾患になったという単なる前後即因果の誤謬であることを明らかにした。1977年の時点で疫学研究を開始していれば1984年の裁判では疫学研究による科学的根拠を示すことができたであろう。すでに、1982年にはFDAがBreast ImplantのクラスⅡからⅢへの引き上げ提案している。つまりBreast Implantというインプラント医療機器はリスクが高いと理解されていたのであるから、FDAの諮問委員会の医学専門家が疫学研究を学会で指導していれば、この社会問題が発生することは無かったと思われる。2019年にはBIA-ALCLの罹患数が高いというメタアナリシスの論文が出たため、アラガン社はSBIの回収を開始しており、米国ではBIA-ALCLのリスクに対して集団訴訟が起きているものの、原告はALCLを発症しておらず、今後どの程度の社会問題化するか注目される。

本研究はインプラント医療機器の社会問題のみを検討したものであり、今後以下の研究を行うことが必要であると考えられる。

- ① 他の医療機器の社会問題について、SBIと同じ手法を用いた研究
- ② 医療機器の社会問題について、より有用な研究手法の研究
- ③ 医療機器の社会問題に対するより効果的な対応策の研究
- ④ 医療機器の社会問題化を回避するための取り組みの研究

早稲田大学 博士 (生命医科学) 学位申請 研究業績書

氏名 中崎 知道 印

(2020年 2月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
1. 論文 原著○	<u>Tomomichi Nakazaki</u> , Koji Ikeda, Kiyotaka Iwasaki, Mitsuo Umezu, Regulatory Science of New Technology - Tendency of Medical Professionals' Interest on Silicone Brest Implant. Journal of Artificial Organs (投稿中)
原著	Toru Matsumoto, Keisuke Matsumoto, <u>Tomomichi Nakazaki</u> , Hiroshi Iseki, Ken Masamune, Assessment of Regulatory Compliance Issues involving Reprocessing of Single Use Devices in the United States. Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science. 2015;46(11):788-799
原著	Yamashita S, Mochizuki A, Nakazaki T, Seita Y, Sawamoto J, Endo F, Yui N, Ogata N, Kataoka K, Okano T, Sakurai Y. A new blood compatible and permselective hollow fiber membrane for hemodialysis. ASAIO J. 1996 Nov-Dec;42(6):1019-26.
2. 講演 講演	<u>中崎知道</u> 、品質管理マネジメント・生命倫理、2019年度医工連携事業化推進事業 医工連携セミナー、東京、2019年12月19日
講演	<u>中崎知道</u> 、設計検証とリスクマネジメント、2019年度医工連携事業化推進事業 医工連携セミナー、東京、2019年12月13日
講演	<u>中崎知道</u> 、「リスクとベネフィットのバランス」を考える、医療機器開発人材育成講座 特別セミナー、第3回実践に基づく医療イノベーション研究会、東京、2019年6月7日
講演	<u>中崎知道</u> 、第8講:使用成績評価と市販後安全管理、レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、東京、2019年2月6日
講演	<u>中崎知道</u> 、Who killed QMS in Japan?、医療機器人材育成講座 教育コース(ARIA)、福岡、2018年11月23日
講演	<u>中崎知道</u> 、認証制度の歴史的必然性に関する考察、若手シンポジウム「僕たちはどう生きるか～認証システムの導入を参考に～」、第2回実践に基づく医療イノベーション研究会、東京、2018年6月30日
講演	<u>中崎知道</u> 、市販前に実施された非臨床試験及び臨床試験の限界、可能性について、シンポジウム4「非臨床試験の限界、臨床試験の限界」第2回実践に基づく医療イノベーション研究会、東京、2018年6月30日
講演	<u>中崎知道</u> 、第11講:使用成績評価と市販後安全管理、レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、東京、2018年2月7日

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	中崎知道、医師が適正使用を行うために必要な情報はいつ必要なのか？、ARIA-RS のあり方研究会コラボレーション企画「医療機器の治験・臨床試験を実施する前に知っておきたいこと」(ARIA)、福岡、2017年11月24日
講演	中崎知道、科学哲学と社会システム、第1回レギュラトリーサイエンスのあり方研究会、仙台、2017年6月24日
講演	中崎知道、ニーズ始考とシステムズ思考、第7回豊橋ライブ、豊橋、2017年5月26日
講演	中崎知道、第11講：市販後安全管理、レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、東京、2017年3月1日
講演	中崎知道、システム思考と回収事例、「MD&M WEST 2017」ジャパン・パビリオン出品者説明会講演、日本貿易振興機構、東京、2016年12月1日
講演	中崎知道、「品質保証」、「市販後〇〇」、医療機器人財育成教育セミナー イン 九州(ARIA)、福岡、2016年11月30日
講演	中崎知道、QMS、QSR 入門、第6回豊橋ライブ、豊橋、2016年5月28日
講演	Tomomichi Nakazaki、National Health Insurance System、フランス大使館、東京、2015年10月13日
講演	松本徹、松本啓介、中崎知道、伊関洋、正宗賢、米国における単回使用機器の再生処理のレギュレーション評価、第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京、2015年9月4日
講演	中崎知道、JMDN の概念と運用、中国医療機器一般名称交流会、2015年6月24日
講演	松本徹、松本啓介、中崎知道、伊関洋、正宗賢、米国における単回使用機器の再生処理のレギュレーション評価、第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2015年9月4日
講演	松本徹、松本啓介、中崎知道、伊関洋、正宗賢、米国における単回使用機器の再生処理のレギュレーションに関する考察、日本生体医工学会 第9回レギュラトリーサイエンス専門別研究会、東京、2015年2月28日
講演	中崎知道、市販後管理とリスクマネジメント、医機連 QMS エキスパートセミナー、2014年12月12日
講演	中崎知道、医療機器ビジネスを成功させるための情報、富山県新世紀産業機構・とやま医薬工連携研究会事業に係るセミナー、2014年10月8日
	その他 14 件

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
3. 著書 執筆	<u>中崎知道</u> 、医療機器の開発から品質管理までを学ぶ 第 5 回 医療機器のリスクマネジメント、PHARM TECH JAPAN 2013 年 3 月号
執筆	佐久間 一郎、三澤 裕、鎮西 清行、鄭 雄一、松岡 厚子、村垣 善浩、志賀明、塚本 忠博、 <u>中崎 知道</u> 、森永 修平、METIS 医療機器レギュラトリーサイエンスガイドブック、2012 年 7 月
執筆	R A P S（ <u>中崎知道</u> 他）、薬事法の基礎 第 1 版、2010 年 1 月 <u>中崎知道</u> 、2012 GHTF 総会と今後の国際活動について、医機連ニュース第 77 号、2012 年 4 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、今後の医療機器業界の国際活動に対する私的考察、医機連ニュース第 75 号、2011 年 10 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、国際活動の現状と課題－GHTF 委員会、医機連ニュース第 70 号、2010 年 7 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、JMDN と GMDN との紐付けについて、医機連ニュース第 67 号、2009 年 10 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、2008 GHTF-SG 1 ワシントン会議報告、医機連ニュース第 61 号、2008 年 4 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、医療用具におけるリスクマネジメント発動編、医機連ニュース第 60 号、2008 年 1 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、医療用具におけるリスクマネジメント接触編、医機連ニュース第 59 号、2007 年 10 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、JMDN 制定の経緯と医機連の取り組み、医機連ニュース第 59 号、2007 年 10 月
執筆	<u>中崎知道</u> 、医療機器におけるリスクマネジメント、医機連ニュース第 58 号、2007 年 7 月