

医療機器の安全対策について

PMDA 安全管理監

森 和彦

薬事法上の「医療機器」

種類に応じて、リスクや使用実態が大きく異なる！

一般的なイメージ



インプラント機器



医療材料



不具合・健康被害の発生要因



1. 避けられない合併症
2. 品質不良、耐久性の問題
3. 機器の高度化・複雑化
4. 取扱いにかかる未習熟又は技術不足
5. 企業からの情報提供不足、曖昧な添付文書・マニュアル
6. 使用環境の未整備
7. 不適正な使用（適応外使用、禁忌・禁止行為、保守点検の未実施）
8. 機器同士又は医薬品との相互作用、組み合わせ不良 など

アクシデントの発生要因



- ✓品質不良
- ✓耐久性・操作性
- ✓情報提供の不足
- ✓相互作用

もの要因

- ✓マニュアルの未整備
- ✓事故防止システム
- ✓報告システム
- ✓院内周知システム

システム要因

環境要因

- ✓労働環境（時間・設備・作業）
- ✓人的環境（人間関係・責任分担）
- ✓教育環境（院内外の研修）

ヒューマン
ファクター

- ✓ストレス
- ✓コミュニケーション
- ✓思い込み・確認不足
- ✓理解度のレベル
- ✓技術不足

最大のハザード ⇒ 人間(使用者)

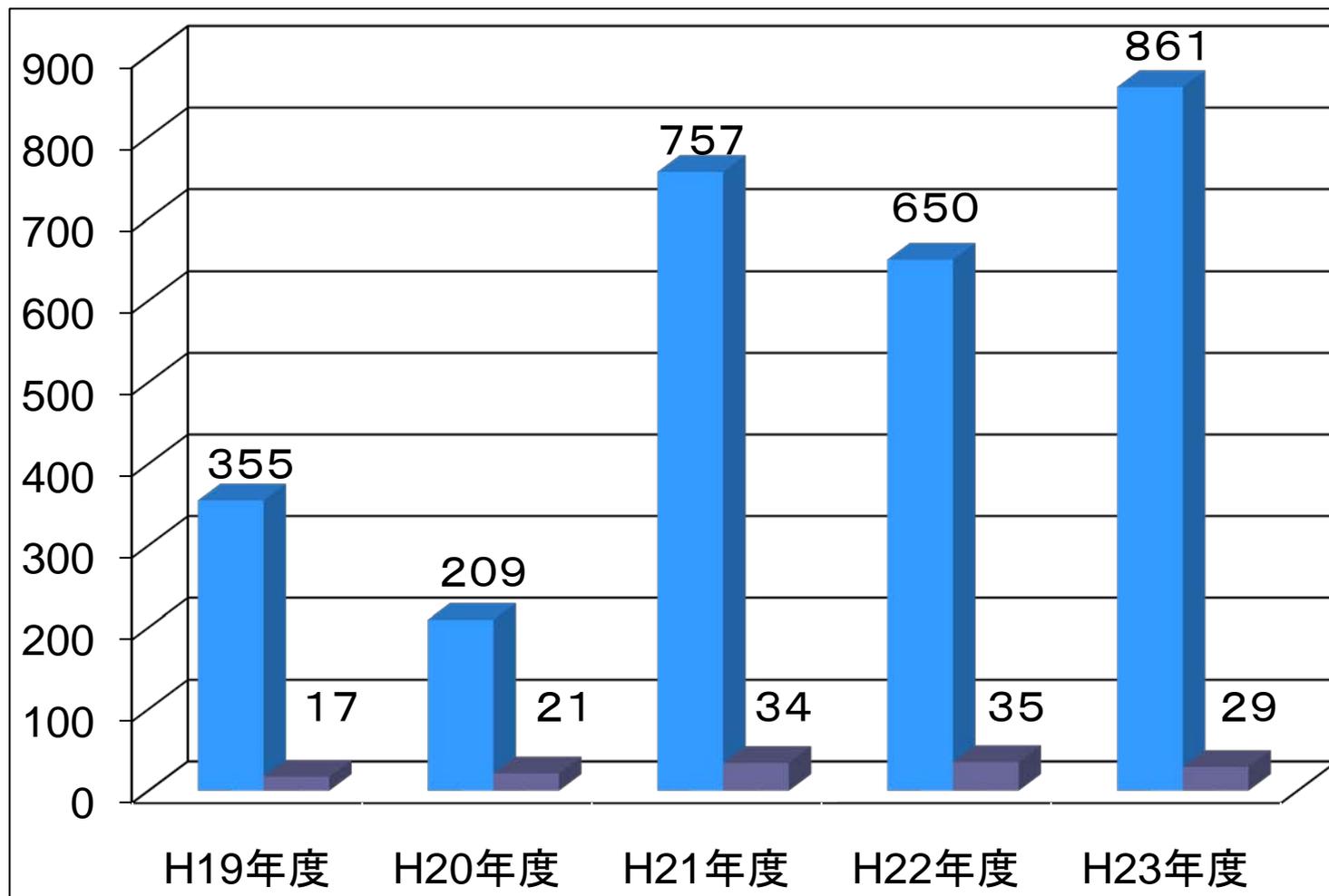
医療機器の治験中の不具合等報告件数（国内）



： 治験中の不具合等報告件数



： 新医療機器にあたる治験計画届数（治験プロトコール件数）



治験中の安全対策の流れ

不具合報告: 839件
措置報告: 11件
研究報告: 11件
(平成23年度)

不具合報告・措置報告・研究報告等
2~3件前後/日



何例目の事例?
重大な有害事象につながるかも?
製品構造上、問題があるかも?
品質に問題あるかも?



臨床医学担当が
中心となり対応検討

各担当者

企業面会
電話・メールでの確認

要 緊急対応

対応策決定

早急に企業に指示

治験の中止、変更等

企業に指示

適正使用の
徹底

経過観察

製造工程の改良

等



安全部との連携(既承認品に影響する場合)

治験中に取られた措置については、承認審査に反映

承認審査時の評価症例数

体内植込み型補助人工心臓

- **DuraHeart左心補助人工心臓システムの場合**

- ① 欧州治験(多施設前向きオープン試験): 4施設33例
- ② 国内治験(多施設前向きオープン試験): 4施設6例

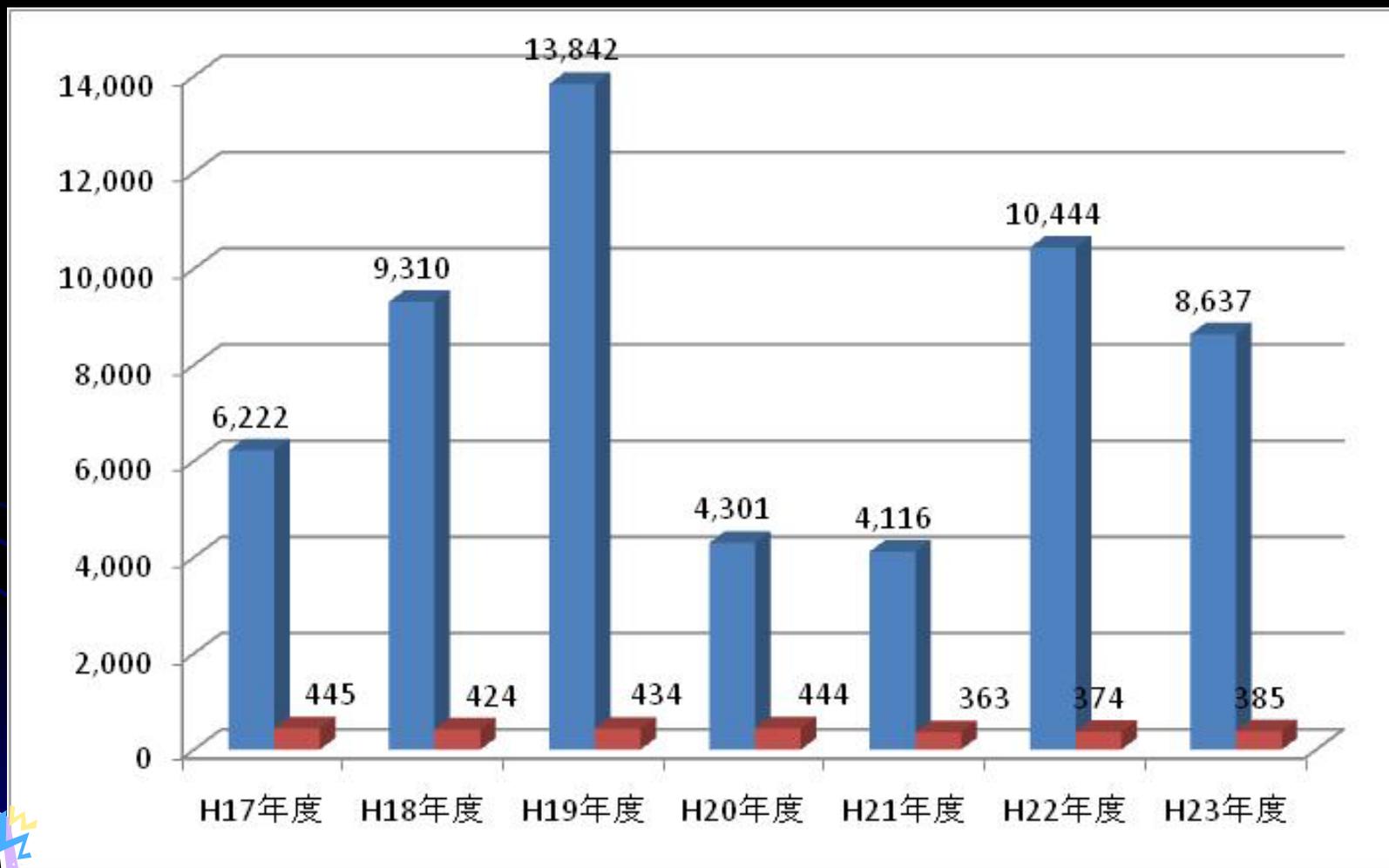
薬剤コーティングステント

- **TAXUSエクスプレス2ステントの場合**

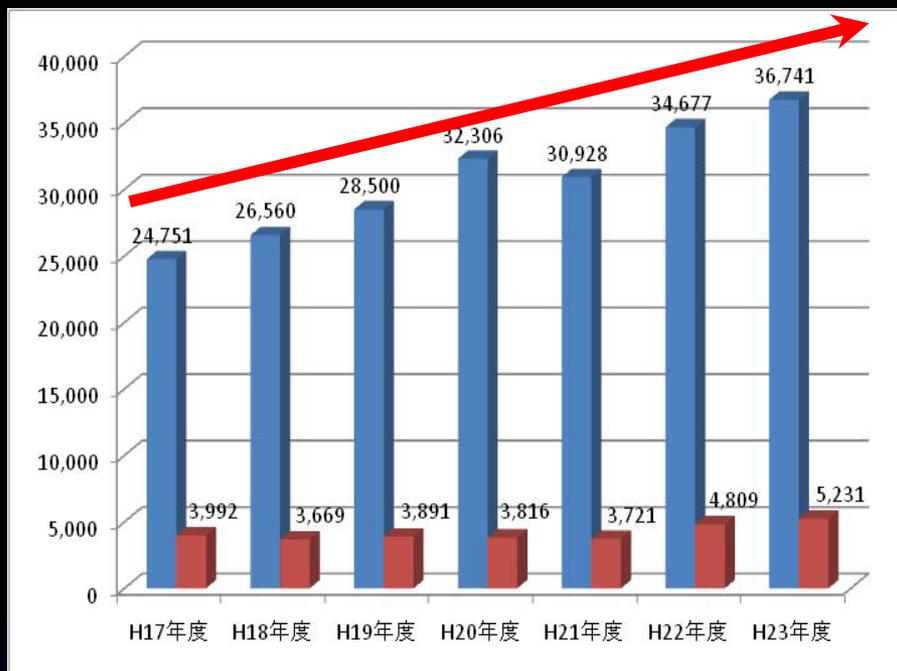
- ① 米国治験(多施設無作為比較臨床試験):
73施設、被験群662症例、対照群652症例
- ② 国内治験(多施設前向きオープン試験):
5施設40症例

医療機器の市販後の不具合報告件数（国内）

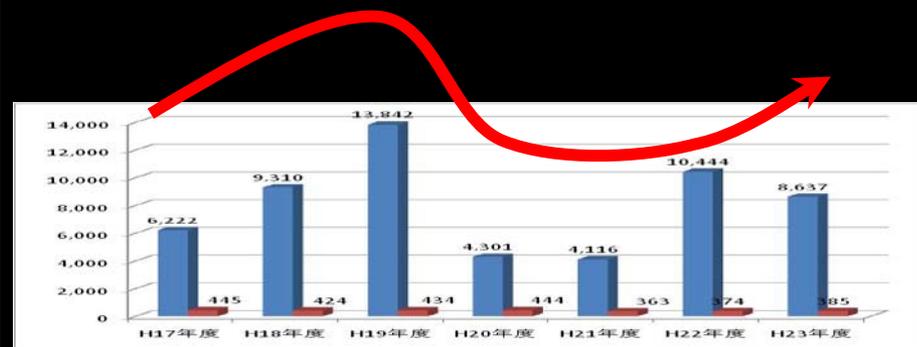
- 企業報告
- 医療機関報告

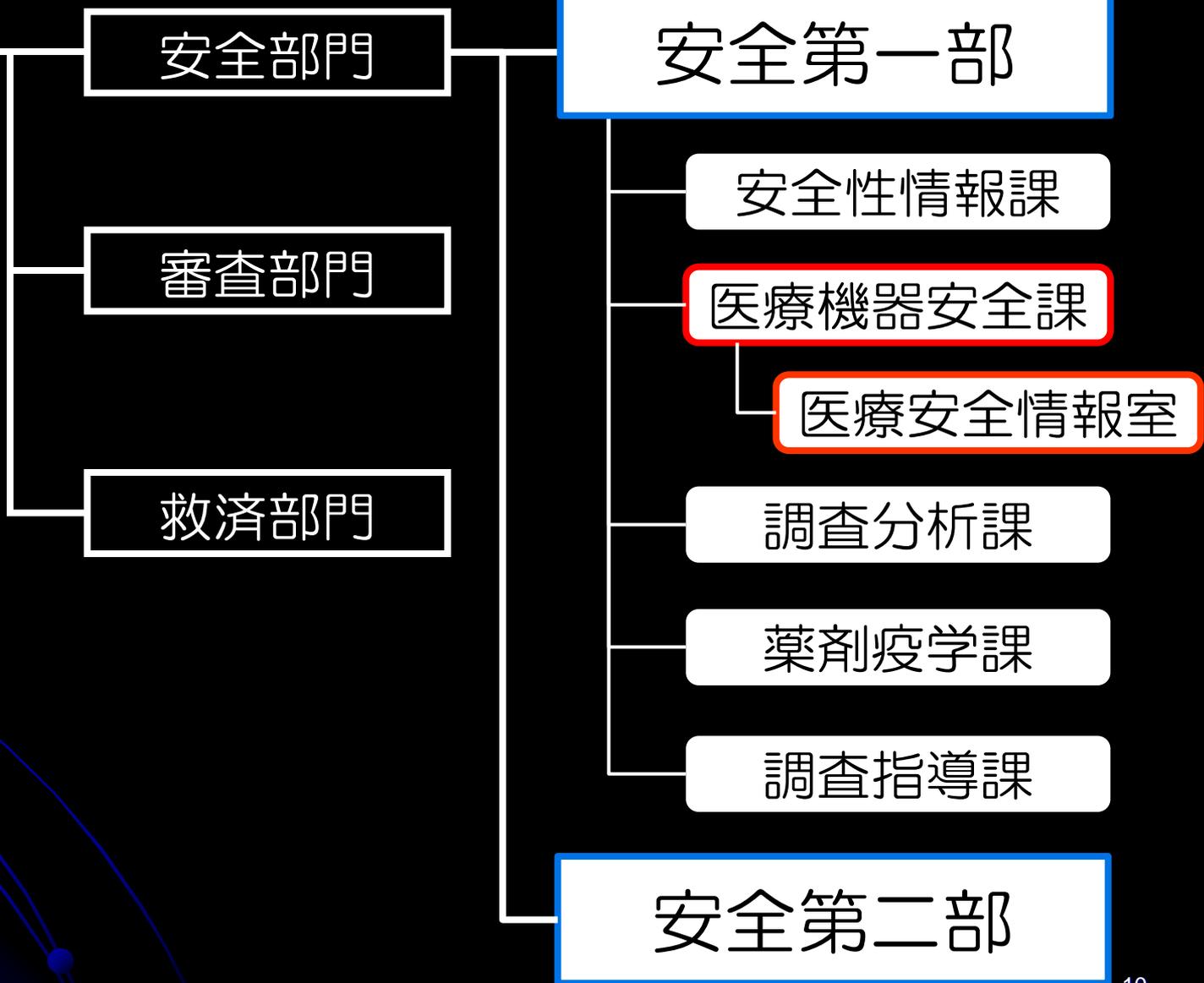


医薬品の副作用と医療機器の不具合とは異なる特徴がある



■ : 企業報告
■ : 医療機関報告



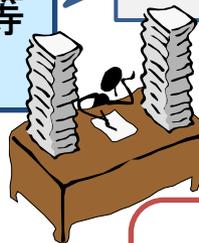


医療機器安全対策業務の流れ（その1）



不具合報告・措置報告・研究報告等
200件前後/日

不具合報告： 16,068件
措置報告： 1,060件
研究報告： 2件
(平成23年度)



症例検討会で対応検討
毎日・課員全員(10名)

何例目の事例？
重大な有害事象につながるかも？
製品構造上、問題があるかも？
品質に問題あるかも？

各担当者

企業面会
電話・メールでの確認

要緊急対応

対応策決定

早急に企業に指示

回収・改修

企業に指示

添付文書改訂
情報提供

経過観察

製品改良



広く情報提供が必要と判断

審査部との連携

医療機器安全課の対応

製品群全体の
添付文書改訂指示

PMDA医療安全情報
作成

医療機器安全対策業務の流れ（その2）

医療機器安全課の対応

製品群全体の
添付文書改訂指示

PMDA医療安全情報
作成

同様製品は、いくつある？
現行の添付文書の記載内容は？

業界全体への調査

専門家の意見聴取

医療現場での使用状況は？
対応策は、妥当かどうか？

調査結果案

PMDA医療安全情報案

専門協議（約6週毎開催）

調査結果報告数： 4件
（平成23年度）

発行数： 7本
（平成23年度）

調査結果（添付文書改訂案）
報告

PMDA医療安全情報
発行

通知発出数： 4件
（平成23年度）

厚生労働省の対応

添付文書改訂通知発出



市販後の事例から

使用患者数が多い例 —冠動脈ステント—

DESにかかる安全対策（1）

—DESの承認条件（2004年3月）—

- 海外での臨床試験結果を毎年報告すること。
- 市販後調査（2,000例）により長期予後を観察し、毎年報告すること。
- 国内において亜急性血栓症及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を報告すること。

● 平成16年7月30日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知

「Cypherステントの適正使用について」

「チクロピジン製剤の適正使用について」

当時はステント血栓症より
チクロピジンの副作用を懸念

ステント血栓症抑制のためのチクロピジン製剤の服用遵守とチクロピジン製剤による血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現防止のため

DESにかかる安全対策

- 平成20年2月27日 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知
「薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について」

遅発性ステント血栓症の発生により、DESの添付文書【警告】欄に遅発性ステント血栓症の発生と、出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の状況に応じて抗血小板剤の投与期間延長の必要性について明記。またクロピドグレル承認による適応の明確化。

- 平成23年7月20日 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知
「冠動脈ステントに係る使用上の注意の改訂等について」

保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に適用すること。

糖尿病患
枝病変を
りながら適
ト治療は、冠動脈バイパス手術に比べ、十分な治療効果が得られないとの報告がある。]

ハートチームの重要性！

中小企業の小さな部品の例 —ジャクソンリリース回路—

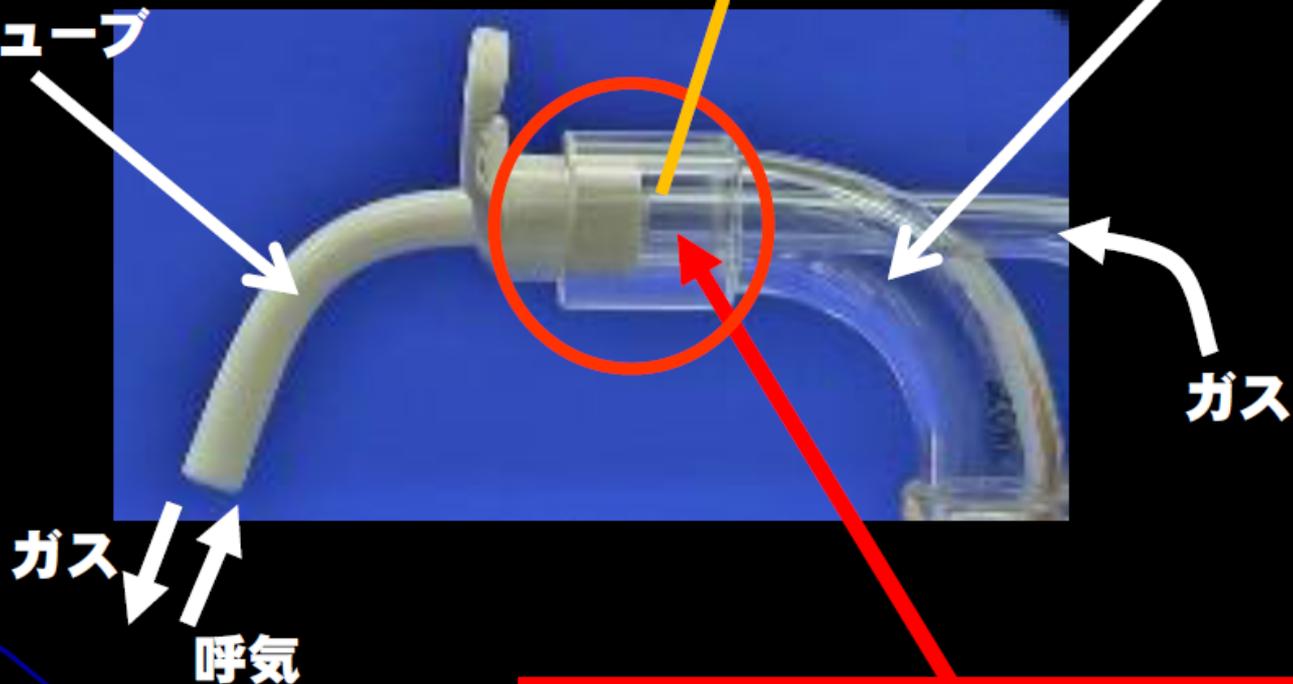


ジャクソンリース回路 閉塞事例

当時、この回路は届出品！

**A社製 小児用・新生児用
気管切開チューブ**

B社製 ジャクソンリース回路



ガス供給のための内管が突き出しており、
組み合わせた機器と完全に密着

患者は呼気を吐く隙間がなくなる。
(一方的にガスだけが肺に供給される)

他社製品同士の
組み合わせ

これまでの経緯

発生日など	場所	年齢	傷害度	機器の組み合わせ
平成9年5月	千葉	3歳	肺損傷	J回路／CO2アダプター
平成9年5月	愛媛	10ヶ月	呼吸困難	J回路／人工鼻
平成9年5月	愛媛	2ヶ月	呼吸困難	J回路／人工鼻
平成10年6月	栃木	新生児	肺損傷	J回路／気管切開チューブ
平成11年6月	兵庫	6ヶ月	死亡	J回路／気管切開チューブ
平成12年11月	東京	11ヶ月	死亡	J回路／気管切開チューブ
平成13年3月	東京	3ヶ月	死亡	J回路／気管切開チューブ
平成13年5月	厚生労働省「医薬品・医療用具等安全性情報No.166」に掲載			
平成13～14年	一部（4社）のジャクソンリース回路の自主回収			
平成20年10月	石川	6ヶ月	肺損傷	J回路／人工鼻

再発の問題（回収もれ）

企業側

- 関係企業がその医療機関に情報提供しなかった？
- 販売業者が廃業・倒産し、情報が伝わらなかった？

医療機関側

- 医療機関が厚生労働省の回収要請を見なかった？
- 医療機関が当時のマスコミ報道などを知らなかった？

医療機関側の
リスクマネジメント

企業
リスクマニ



回収を拒んだ
だったが、病



その後、**ゴロゴロ**発見



ハイテク埋込み医療機器 —補助人工心臓—

単純な部品が大問題になる？

「DuraHeart左心補助人工心臓システム」

世界で初めて販売承認を得ている第3世代・磁気浮上型遠心ポンプ
左心補助人工心臓（承認日：2010年12月8日、販売開始日：2011年4月）



「DuraHeart左心補助人工心臓システム」 新規植込み見合わせ（2011年12月22日）

➤ 不具合の発生状況

ポンプの通常の回転モード（磁気浮上方式）が維持されない不具合が全世界で30件発生

➤ 主たる原因

ケーブル内の**磁気センサーの導線が一部断線し**
動圧モードへ移行



< 不具合の発生状況 >

日本 : 5人 7件 (46症例)

米国 : 8人 10件 (96症例)

欧州 : 12人 13件 (66症例)

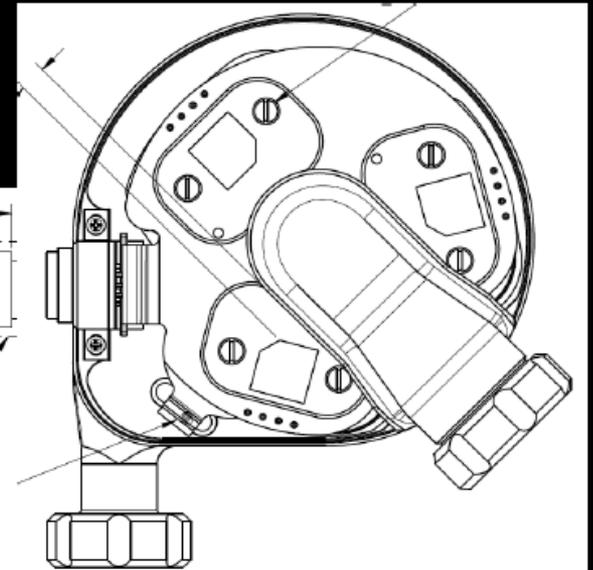
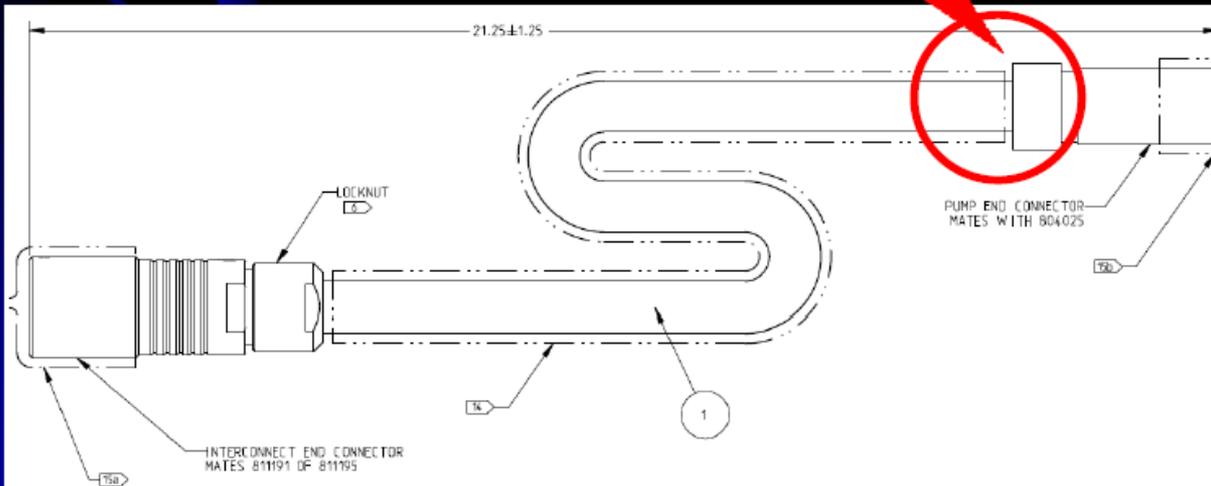
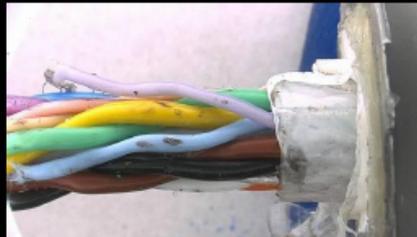
動圧モード作動の原因

磁気浮上系故障発生により「動圧モード」作動

原因: ケーブル断線

(浮上位置センサケーブル・電磁石電流ケーブル)

ポンプ側根元部(40mm以内)に集中



経皮ケーブル内導線の断線

テルモ プレスリリース

PRESS RELEASE



人にやさしい医療へ

2011年12月22日

植込み型補助人工心臓システム 「DuraHeart 左心補助人工心臓システム」 新規植込み見合わせについて

テルモ株式会社（本社：東京都渋谷区、社長：新宅 祐太郎）は、植込み型補助人工心臓システム「DuraHeart左心補助人工心臓システム」（以下、本製品という）におきまして、ポンプの通常の回転モード（磁気浮上方式^{※1}）が維持されない不具合が発生したため、植込み型補助人工心臓手術の認定医療機関（12施設^{※2}）に対し、2011年12月20日より本製品の新規植込みを原則として見合わせいただくようお願いしております。

これまでに同様の不具合が全世界で30件発生しております。主たる原因は、ケーブル内の磁気センサーの導線が一部断線したことによるものです。

なお、通常の回転モードが維持されない場合でも、セーフティ機構が働くことから、これまでのところポンプ停止に至った事象はございません。

弊社といたしましては、本製品を使用されている患者様の安全を最優先に考え、医療機関12施設へ本事象の詳細をお伝えし、患者様へご説明をしていただきました。なお、患者様のフォロー体制につきましては医療機関において万全の体制を取っていただくようお願いしております。改善策につきましては既に検討を開始しており、一日も早い再開ができるよう全力で取り組んでまいります。

患者様やそのご家族、医療機関の皆様にも多大なるご迷惑をお掛けしておりますこと、心よりお詫言申し上げます。

- ※1 磁気浮上方式：遠心ポンプ内部の羽根車を磁力で浮上させ回転させる方式
- ※2 植込み実績のある6施設と、植込み対応可能な6施設の合計

■補足

<植込み型補助人工心臓システム「DuraHeart左心補助人工心臓システム」>

- 用途：心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用されるものです。
- 医療機器承認番号：22200BZX00940

<国内での使用状況について>

本製品の植込み実績のある医療機関は6施設、現在ご使用中の患者様は36名です。

<不具合の発生状況について>

- | | | |
|----|-----|--------------|
| 日本 | 5人 | 7件（植込み46症例） |
| 米国 | 8人 | 10件（植込み66症例） |
| 欧州 | 12人 | 13件（植込み96症例） |
- なお、今回の不具合による死亡症例はございません。

厚生労働省 プレスリリース



Press Release

平成23年12月22日
 医薬食品局 安全対策課 安全使用推進室
 (担当・内柳 室長 渡邊 伸一 (2755)
 室長補佐 湯岡 学 (2751))
 (電話代表) 03(5253)1111
 (直通) 03(3595)2435
 (FAX) 03(3508)4364

報道関係者 各位

テルモ(株)製埋め込み型補助人工心臓の 不具合への対応について

テルモ(株)が製造販売する埋め込み型補助人工心臓(※)で、ケーブル内の導線の一部断線又はその疑いの不具合が報告され、本日、テルモ(株)は、原因の究明、対策の検討を行う間、当面の新規患者への埋め込みの原則見合わせを行うことを発表しましたので、お知らせします。

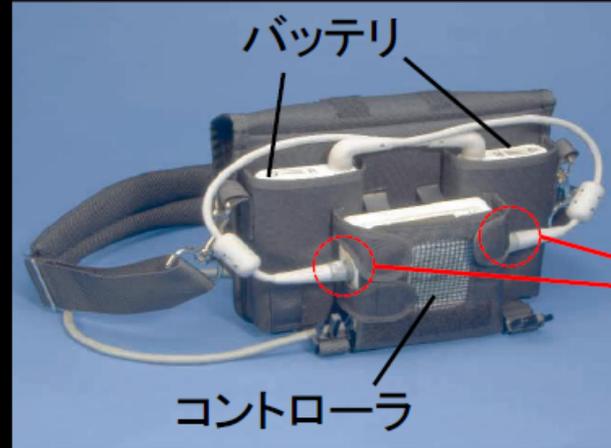
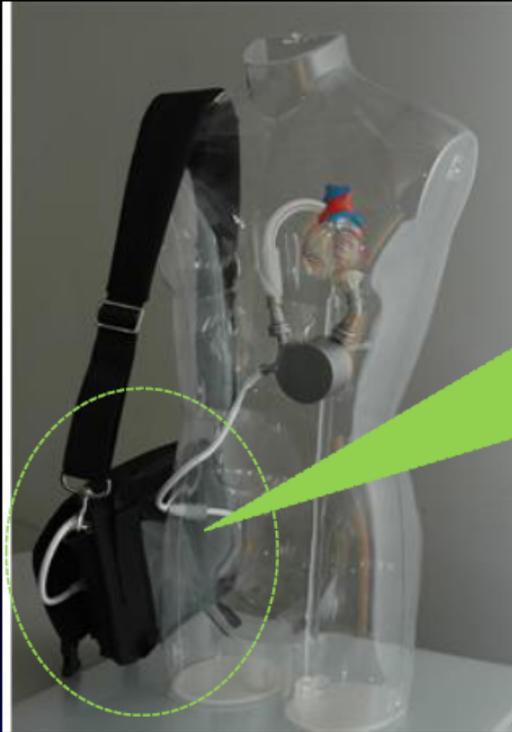
事象の概要は以下のとおりです。

- 製品は、「DuraHeart 左心補助人工心臓システム」(平成22年12月8日承認)。
- これまでに、治験、臨床研究及び製造販売後を含めて国内でのべ46人に埋め込まれ、36人で使用継続されている。埋め込み例のうち5人(7件)にケーブル内の導線の一部断線又はその疑いの不具合が発生している。
- これまでの事例では、この不具合が発生してもポンプのセーフティ機構が働き、人工心臓そのものの機能が停止することはない。
- 使用継続中の36人には医療機関から不具合事象について説明済み。なお、患者のフォローについては、医療機関において万全の対応がとれる体制である。
- 現在、同一製品が欧州では市販され、米国では治療使用されている。同様の断線又はその疑いの例は、欧州での埋め込み例のべ66人中12人(13件)、米国での埋め込み例のべ66人中8人(10件)が報告されている。
- 不具合の原因についてはテルモ(株)で調査中であり、今後製品の改良を行う予定。

なお、報道に際しては、現在使用継続中の患者に対し、不安を与えないよう、細心の注意を払っていただきますよう、十分ご配慮いただくようお願いいたします。

※埋め込み型補助人工心臓：重症心不全で心臓移植後に救命が困難と考えられる患者に心臓移植までの循環改善に使用される医療機器。体内にポンプを埋め込み、ケーブルで体外に置く制御装置とポンプ駆動用の電池が接続される。

両電源外れによるポンプ一時停止



コントローラへ2個の電源を接続して使用

バッテリー交換等の際に2個の電源が両方とも外れる

ポンプ停止

コントローラへ接続する電源

チャージャ
(AC電源)



コンソール
(AC電源)



バッテリー



両電源外れによるポンプ一時停止

● 市販後の発生状況

市販後（2012年8月現在）において、10件発生。
うち、5件（死亡：1件、心肺停止：1件、一時的な意識消失：3件）に健康被害あり。

● これまでの対応

- ①電源接続に関する教育用冊子を別途作成
- ②当該事象に対する注意事項等について添付文書を改訂
- ③コントローラへの注意ラベルの貼付 など



コントローラへ貼付された注意ラベル

両電源外れによるポンプ一時停止

●両電源外れの対策

プロテクトカバー/コネクタロック

対策品



プロテクトカバー/コネクタロック

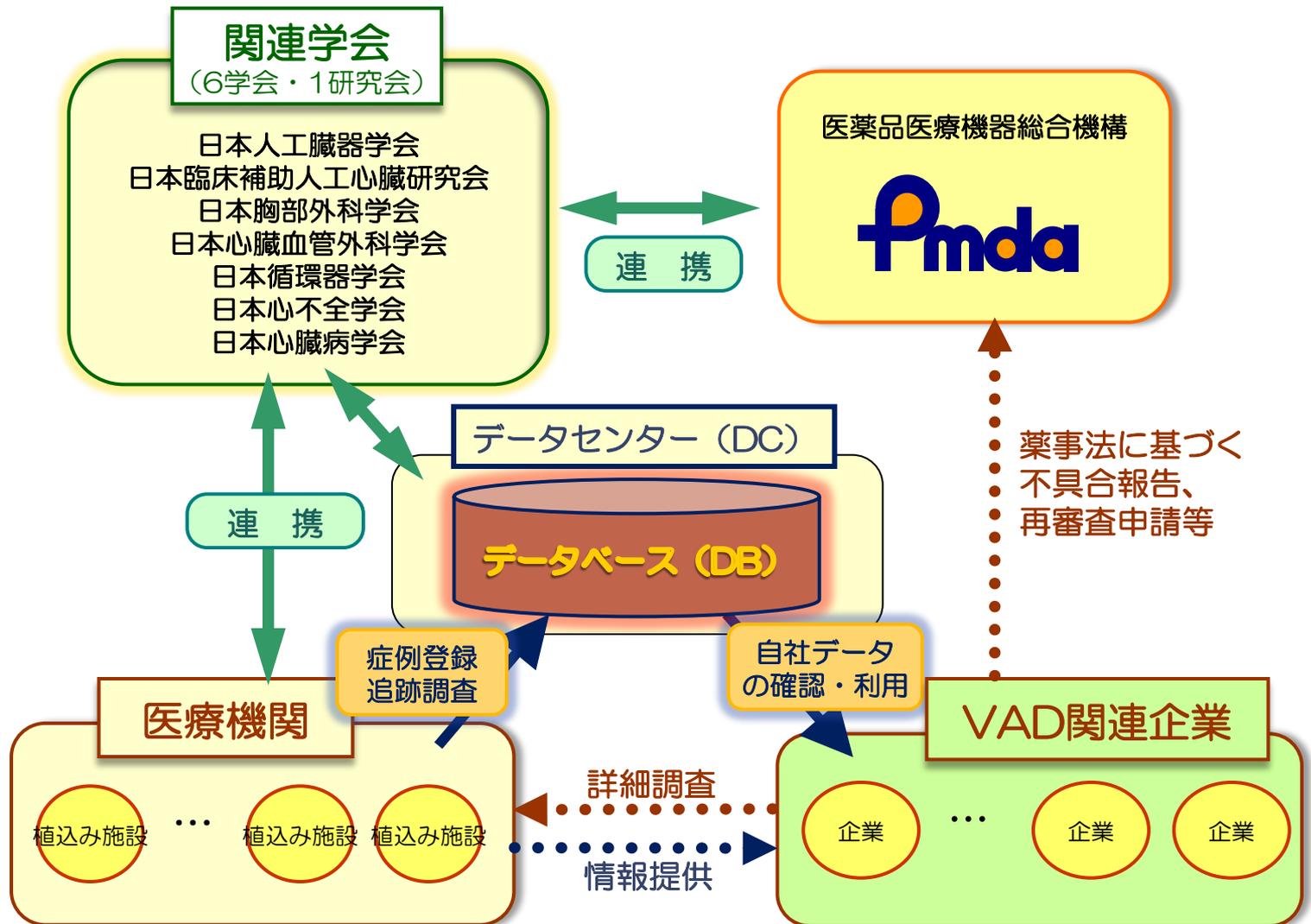
図のようなプロテクトカバー、コネクタロックを作製し、一部変更承認申請（2012年9月11日）を行い、承認（2012年11月7日）を得て、2012年11月12日より出荷開始。11月末時点において、植込み医療機関への説明、及びトレーニングを終えており、補助継続中の28名中、9名へ装着が行われた。なお、他19名についても、12月中に装着される予定。

植込み型補助人工心臓の 臨床導入と市販後レジストリー



J-MACS
Japanese registry for Mechanically
Assisted Circulatory Support

J-MACS の体制



J-MACS の組織

管理機構

運営委員会

Steering Committee (SC)

- 委員の構成：
6学会・1研究会、専門家、参加施設・業界の各代表者
- 役割：
業務委員会の報告を受けて主に臨床的、科学的な観点から検討・提言

業務委員会

Operating Committee (OC)

- 委員の構成：
主任・副主任研究者、参加施設・企業
- 役割：実施計画、調査・検討、業務管理

中央支援機構

運営事務局

データセンター

調査実施主体

医療機関

施設代表者（責任医師）
施設管理者（主担当医師）
入力担当者（人工心臓管理技術認定士ら）

VAD関連企業

監視機構

観察研究モニタリング委員会

Observational Study Monitoring Board
(OSMB)

- 委員の構成：
心不全・植込み型医療機器、生物統計学、臨床試験等の有識者及びマスコミ関係者
- 役割：
主にデータの質、患者の安全性の観点から、実施計画、運営・実績の評価、必要に応じ提言等

有害事象判定委員会

- 役割：
収集された重篤な有害事象の因果関係評価等

J-MACS 参加施設 (H24.12現在)

【H24年度 新規認定施設】

秋田大学医学部附属病院
医療法人徳洲会名古屋徳洲会総合病院
大分大学医学部附属病院
久留米大学病院
自治医科大学さいたま医療センター
千葉大学医学部附属病院
鳥取大学医学部附属病院
長崎大学病院
長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院
日本大学医学部附属板橋病院
琉球大学医学部附属病院

計 23 施設

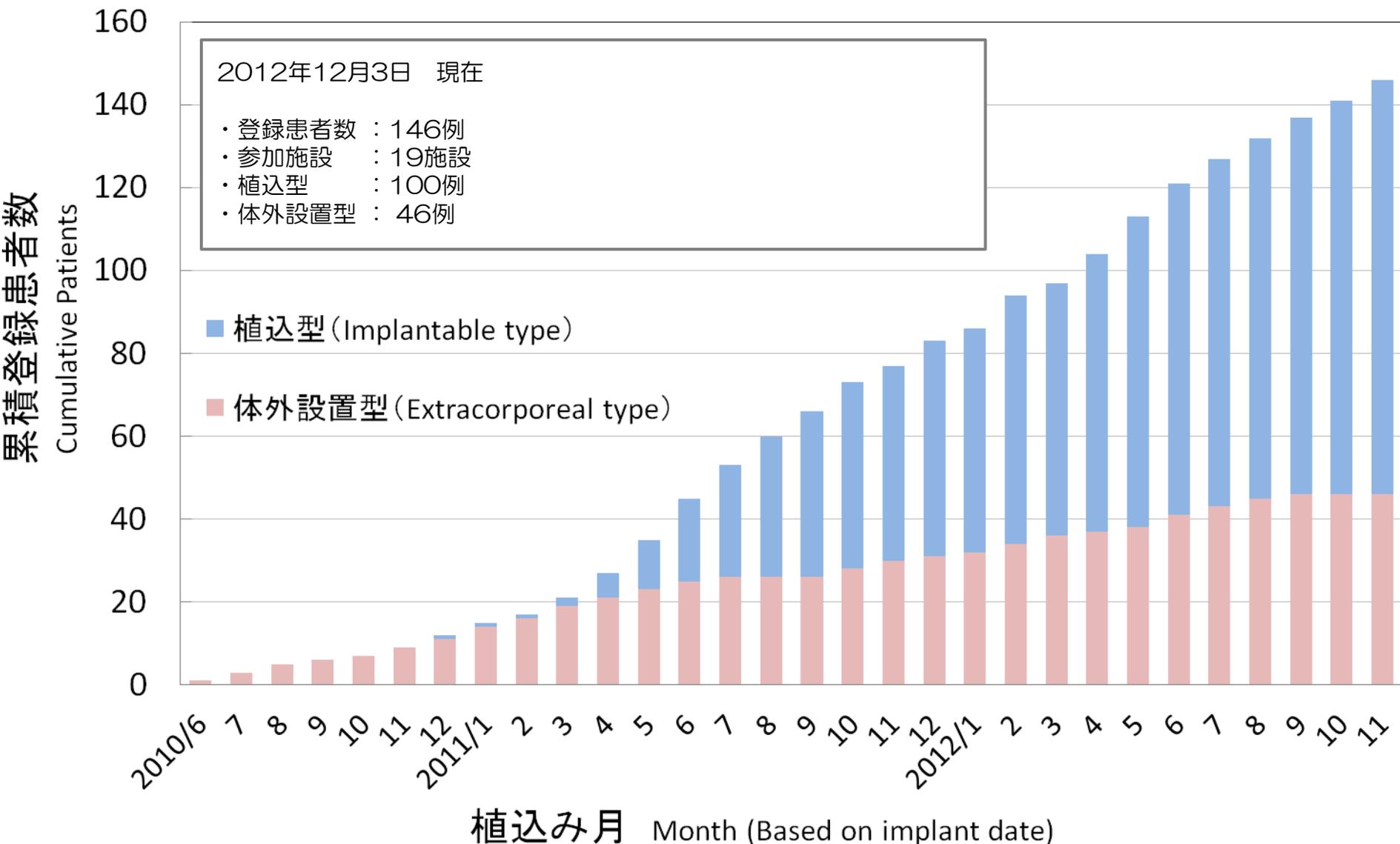


東北大学病院
東京大学病院
東京女子医科大学病院
国立循環器病研究センター
大阪大学病院
九州大学病院
埼玉医科大学国際医療センター
北海道大学病院
東京医科歯科大学病院
兵庫医科大学病院
群馬県立心臓血管センター
桜橋渡辺病院

J-MACS 登録患者数の推移

The number of Patient Enrollment

Jun. 2010 - Nov. 2012



(Note) These data are based on preliminary counting as of December 3, 2012, and therefore subject to change.

INTERMACS (米国の補助人工心臓市販後レジストリ)

Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support



National Institutes of Health
National Heart Lung and Blood Institute



Food and Drug Administration



Centers for Medicare & Medicaid Services

Centers for Medicare and Medicaid Services



The University of Alabama at Birmingham

INTERMACS のHP

<http://www.uab.edu/intermacs/>



2006年6月開始
2012年11月12日現在
参加医療機関: 144施設
登録患者数: 8,163人

Home

Administration

Enroll

Research

Meetings

Manual of Operations

PediMACS

MedaMACS

Contact Us

Latest News

History of INTERMACS

Scheduled Events

FAQ

Search

Links

Welcome to INTERMACS™!

The **I**nteragency Registry for **M**echanically Assisted Circulatory Support is a North American registry established in 2005 for patients who are receiving mechanical circulatory support device therapy to treat advanced heart failure. INTERMACS™ was established as a joint effort of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), the Food and Drug Administration (FDA), clinicians, scientists and industry representatives in conjunction with Dr. James K. Kirklin and the University of Alabama at Birmingham.

INTERMACS™ is a prospective registry that collects clinical data, including follow up, essentially as it happens. Post implant follow up data is collected at 1 week, 1 month, 3 months, 6 months and every 6 months thereafter. Major outcomes after implant, e.g. death, explant, rehospitalization and adverse events, are entered as they occur and also as part of the defined follow-up scheduled intervals.

Announcements

Training in the INTERMACS Web Based Data Entry system is available for new and existing participating sites.

Please contact Kathryn Hollifield at Kathryn@uab.edu for more information.

**Administrative Change and
PediMACS Informed Consent**

As of November 12, 2012:
144 Active Participating Sites
8163 Subjects Enrolled

● QMSによる安全確保

医療機器の品質管理。QMSによる安全確保

医療機器品質管理の特徴

製造工程の最初から最後までを管理。原材料の品質確認、中間製品から最終製品に至る製造工程全体を対象に設備、機器等のハードウェア及び従業員、工程管理システムなどのソフトウェアの両面から一貫して管理する。

QMSとは

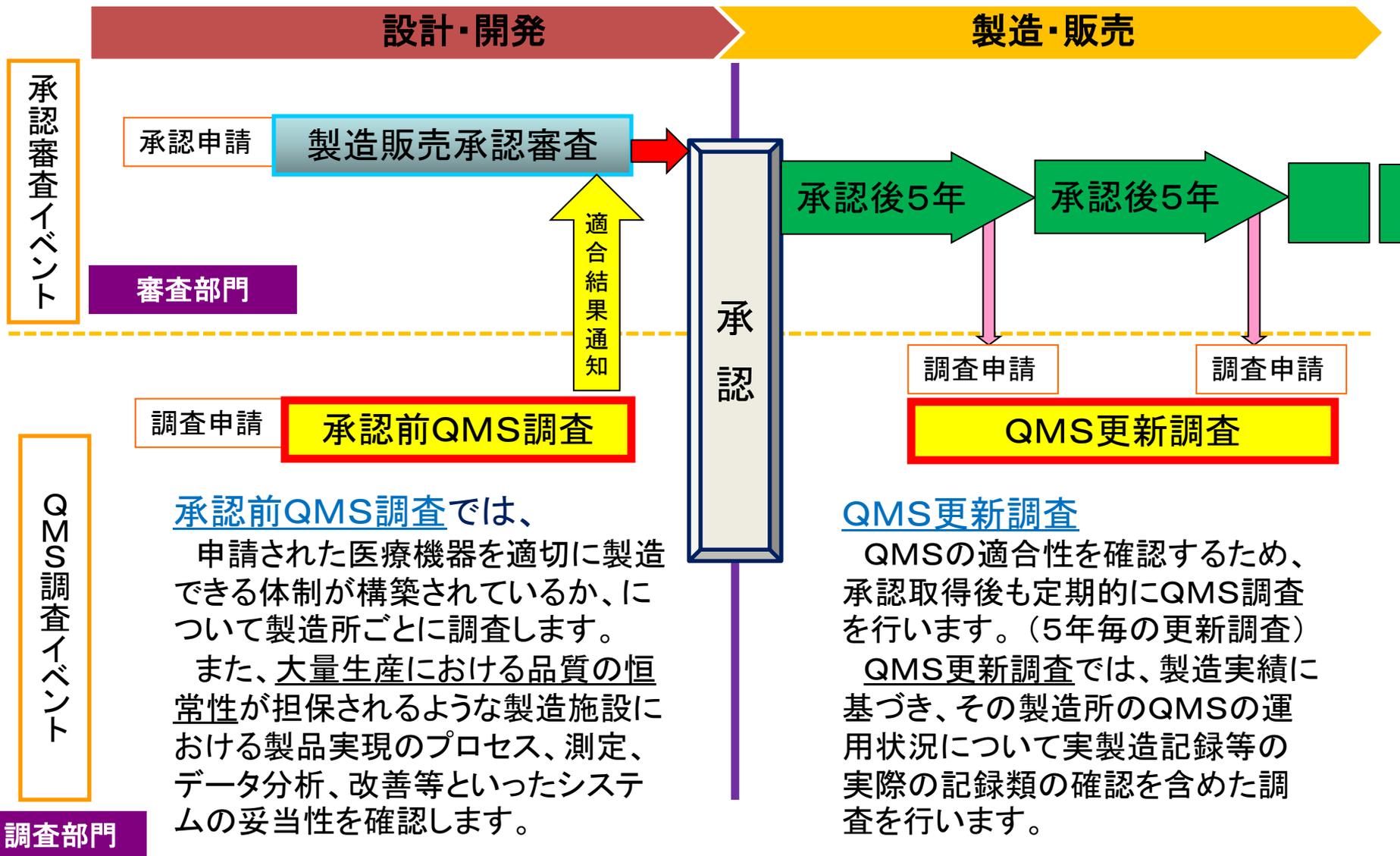
製造管理等の製品実現プロセスのほか、設計・開発、製造、付帯サービス等、広くプロセス全般を対象に品質管理を中心とした組織活動により品質確保を行うもの。

「管理監督」「設計管理」「製品」「製造」「是正措置及び予防措置」「購買管理」「文書記録」及び「製品受領者」の8つのサブシステムで構成される。

QMSによる安全確保

製造工程の管理を主とした医薬品GMPに対し、医療機器では組織全体にQMSという管理体制を敷き、製品の品質確保、トラブルの再発防止、改善、予防等を含めた安全確保を行っている。

製造販売承認とQMS調査における確認との関係



QMS上の不備が不具合、回収につながった例

1. AED(自動体外式除細動器)の動作不良(国内例、海外製造所)

- ・品質規格を満たさない電気部品が使用されたため、経時的な品質劣化がおり、いざ必要となった時に動作しなかった。
- ・部品納入者に対し、適切な購買管理を行っていなかった。また、納入品に対し要求事項が満たされていることの確認を適切に行っていなかった。

2. コンタクトレンズによる健康被害(国内例、海外製造所)

- ・製造工程の変更により安全性にかかる製品要求を満たさない製品が製造され、健康被害が発生した。
- ・リスク検証を含めた設計管理、変更管理が適切に実施されないまま、製造装置を含めた工程変更が行われていた。

3. 放射線照射装置の過量照射(海外での事例)

- ・照射量を算出するソフトウェアに問題があり、想定以上の照射が行われた。
- ・ソフトウェアは設計管理の対象とされておらず、設計検証、バリデーション等による妥当性確認が行われていなかった。

❁ 安全対策の特徴と課題

- 受動サーベイランス
 - 自発報告、症例報告

薬事法はここだけ！

- 積極的サーベイランス
 - 能動的報告、定点観測
 - レジストリ

- 比較観察研究

- ケースコントロール研究、コホート研究 など

- 記述的研究

- 治療実施状況 など

市販後調査を取り巻く課題

- 医師のモチベーション
 - under-reportingになりやすい多忙な日常
 - 研究的意義（新規性）が必ずしも高くない
- 承認取得後の企業の調査意欲
- 一般保険診療下での適用外使用情報収集の限界
- データの信頼性と解析上の限界
 - 治験と比較して厳格なモニターが困難
 - 施設間格差、報告者間格差等によるデータの質のバラツキ
 - 非ランダム化、後ろ向き解析の限界
- 調査コスト
 - レジストリ、大規模データベース、運営と解析のコスト
- 年単位の長期フォローアップの困難さ
 - 患者の同意と調査への協力
 - データセンターの設置と運営の継続



医療機器の特性を踏まえた安全対策が必要

医療機器の不具合発生には、機器自体による要素に加え、使用する医師や患者側の要素等も常に存在し、不具合報告の評価はそれらの影響も考慮が必要

低リスクとされている医療機器や医療機器の部品でも、不具合発生のTPOにより重大な健康被害が発生

経年変化等により長期に徐々に発生するイベントと、製造・品質問題など特定の時期・製品で急に発生するイベントとがあり、どちらも見逃せない

医療機器自体の構造・機能に問題がある場合、健康被害と医療機器使用との因果関係が明確なケースが多く、再発防止策や軽減策の検討・実施が最優先

特に植込み医療機器における課題としては……

植込み医療機器は、使用開始から年余の期間が経過して初めて判明する安全性上の問題がある

問題発生が判明した時に容易に抜去出来ない現実がある(患者への情報提供は、迅速かつ慎重を要する)

再生医療製品も含めて、使用患者を長期フォローできるレジストリーの構築が望まれるが、安定した運営体制の確保や医療現場及び関係学会の緊密な協力が必要不可欠

医療機器は「**育てる発想**」が大事！
開発から市販後まで、関係者皆で
日々改善に取り組みましょう！

