

**植込型補助人工心臓にかかる
有害事象判定結果等について
(2014年 3月版)**

J-MACS 有害事象判定委員会

目次

| | |
|--|----|
| 1. はじめに | 1 |
| 2. 主要な感染 | 4 |
| 3. 神経機能障害 | 10 |
| 4. 大量出血 | 15 |
| 5. 装置の不具合 | 18 |
| 5.1 DuraHeart における装置の不具合について | 20 |
| 5.1.1 満充電バッテリー装着時の「バッテリー残量低下」警報の発生 | 21 |
| 5.1.2 データダウンロード時の「バッテリー故障」等の警報の発生 | 21 |
| 5.1.3 液晶表示の異常 | 22 |
| 5.1.4 両電源外れによる血液ポンプ停止 | 23 |
| 5.1.5 バッテリー内部基板損傷による充電不能 | 24 |
| 5.1.6 バッテリー熱遮断ヒューズのリード線破損による充電不能 | 25 |
| 5.1.7 経皮ケーブル内導線の断線又はその疑い | 25 |
| 5.1.8 過大なモータ電流による血液ポンプ一時停止 | 27 |
| 5.2 EVAHEART における装置の不具合について | 28 |
| 5.2.1 フィルタ目詰まりによる FPin 圧力の上昇 | 29 |
| 5.2.2 ダイアフラムポンプのネジの緩みによる水漏れ | 29 |
| 5.2.3 管路ブロックからの水漏れ | 30 |
| 5.2.4 リザーバポートからの水漏れ | 31 |
| 5.2.5 ダイアフラム耐久性低下による FPout 圧力の低下 | 33 |
| 5.2.6 リザーバ内浮遊物 | 33 |
| 5.2.7 クールシールユニット周囲の水滴 | 34 |
| 5.2.8 E-20 台、E-30 アラームの発生 | 35 |
| 5.2.9 バッテリー容量アラームの異常 | 35 |
| 5.2.10 モータ制御部品の故障 | 36 |
| 5.2.11 摺動面の回転抵抗増加による消費電力の上昇 | 37 |
| 5.2.12 通信系回路 IC 部品故障によるデータ通信機能の異常 | 38 |
| 5.2.13 時刻管理 IC 部品内部の接触不良による駆動状況データの欠落 | 38 |
| 5.2.14 データダウンロード中の通信途切れによる回転数設定値の意図しない変更 | 39 |
| 5.2.15 落下によるコントローラ外装ケースの破損 | 40 |
| 5.2.16 クールシールユニットの停止 | 40 |
| 5.2.17 バッテリーコネクタの L 字部の破損 | 40 |

| | | |
|--------|--------------------------------------|----|
| 5.2.18 | バッテリーのバックナット外れによる L 字コネクタ部の破損 | 42 |
| 5.2.19 | バッテリーのバックナットの締め付け不十分による外れ | 42 |
| 5.2.20 | クールシール流路狭窄による FPout 圧力の上昇 | 43 |
| 5.2.21 | メカニカルシール摺動部乖離によるクールシールユニットへの 血液漏れ | 44 |
| 5.2.22 | AC/DC アダプタのコネクタ部の破損 | 45 |
| 5.3 | HeartMate II における装置の不具合について | 46 |
| 5.3.1 | パワーモジュールのファンからの異音 | 47 |
| 5.3.2 | 装置内血栓 | 48 |
| 6. | 死亡 | 49 |
| 7. | おわりに | 57 |

別添一覧

| | |
|--|----|
| 別添 1-1 : J-MACS 有害事象判定委員会 設置要綱 | 59 |
| 別紙 : 有害事象判定委員会委員一覧 | 61 |
| 別添 1-2 : 有害事象評価判定等方針 | 62 |
| 別添 1-3 : 評価判定ツリー | 64 |
| 別添 5-1 : テルモ社製 DuraHeart®における有害事象について | 65 |
| 別添 6-1 : 植込型補助人工心臓の死亡症例における詳細情報提供のお願い | 67 |
| 別添 7-1 : Initial Analysis of Suspected Pump Thrombosis | 69 |

参考資料

| | |
|---|----|
| 参考資料 : DuraHeart®左心補助人工心臓システムの市販後における改良に関する報告 | 70 |
|---|----|

略語及び用語の定義一覧

| 略語・用語 | 正式名称または内容 |
|----------------|---|
| J-MACS | Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support |
| 委員会 | J-MACS有害事象判定委員会 |
| VAD | Ventricle Assist Device 人工心臓 |
| 事務局 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA) 安全第一部 医療機器安全課 |
| 2012年12月版報告書 | 植込型補助人工心臓にかかる有害事象判定結果等について(2012年12月版) |
| 一部変更承認 | 製造販売事項 一部変更承認 |
| サンメディカル | 株式会社サンメディカル技術研究所 |
| センチュリーメディカル | センチュリーメディカル株式会社 |
| テルモ | テルモ株式会社 |
| ニプロ | ニプロ株式会社 |
| DuraHeart | DuraHeart左心補助人工心臓システム |
| EVAHEART | 植込み型補助人工心臓EVAHEART |
| HeartMate II | 植込み型補助人工心臓HeartMate II |
| Jarvik2000 | Jarvik2000植込み型補助人工心臓システム |
| INTERMACS | Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support |
| LVAD | Left Ventricular Assist Device 左心補助人工心臓 |
| RVAD | Right Ventricular Assist Device 右心補助人工心臓 |
| BIVAD | Biventricular Assist Devices 両心補助人工心臓 |
| TIA | Transient ischemic attack 一過性脳虚血発作 |
| LDH | Lactate Dehydrogenase 乳酸脱水素酵素 |
| AST | Asparatate Aminotransferase アスパラギン酸アミノ基転移酵素 |
| ALT | Alanine Aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| DIC | Disseminated Intravascular Coagulation 播種性血管内凝固症候群 |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome 急性呼吸窮迫症候群 |
| MRSA | Methicillin-resistant Staphylococcus aureus メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 |
| PMX | Polymyxin B-immobilized fiber column directhemoperfusion エンドトキシン吸着療法 |
| Wedge thrombus | 脱血管周囲に形成された血栓 |

1. はじめに

J-MACS 有害事象判定委員会は、日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集事業（J-MACS）等を通じ、VAD 企業から薬事法に基づき報告された国内事象のうち、①主要な感染、②神経機能障害、③大量出血、④装置の不具合、及び⑤死亡に関する評価判定等を行う組織である。委員会の目的は、有害事象の判定及び判定等を通じた VAD の安全な使用の推進と患者選択の最適化を図るための助言であり、報告された有害事象に対する責任の所在を追求するものではない。

委員会は、VAD にかかる医工学・臨床医学に関する専門的な知識を有する委員（別添 1-1 別紙）で構成されており、必要に応じ該当する専門分野についての知識を有する者を評価判定に加えることができる。また、委員会の設置要綱を別添 1-1 に、有害事象評価判定等方針を別添 1-2 及び別添 1-3 に示す。

なお、委員会の事務局は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）安全第一部 医療機器安全課である。

委員会は、これまでに計 11 回開催されており、その概要を表 1-1 に示す。

表 1-1. これまでの開催概要

| 開催日 | | 内容 |
|-------|------------|---|
| 第 1 回 | 2010/07/28 | ・設置要綱、有害事象評価判定等方針の検討 |
| 第 2 回 | 2011/01/25 | ・設置要綱、有害事象評価判定等方針の検討・策定 |
| 第 3 回 | 2011/09/20 | ・委員長、副委員長の選出 ・J-MACS登録症例における有害事象の評価判定 |
| 第 4 回 | 2011/12/16 | |
| 第 5 回 | 2012/04/03 | |
| 第 6 回 | 2012/07/24 | |
| 第 7 回 | 2012/12/11 | ・J-MACS登録症例における有害事象の評価判定 ・治験又は臨床研究による継続植込み症例における有害事象の評価判定 など |
| 第 8 回 | 2013/04/09 | |
| 第 9 回 | 2013/07/23 | |
| 第10 回 | 2013/11/22 | |
| 第11 回 | 2014/03/28 | |

第3回～第7回の委員会において評価判定を行った植込型 VAD の有害事象については、「植込型補助人工心臓にかかる有害事象判定結果等について（2012年12月版）」においてすでに報告しているため、本報告書は第8回～第11回の委員会において評価判定を行った植込型 VAD の有害事象 596 件（117 症例）について、J-MACS 業務委員会へ報告するものである。

これまでに評価判定を行った有害事象については、その内訳を表 1-2 に示す。なお、参考として 2014 年 2 月末までの J-MACS への登録患者数の推移を図 1-1 に示す。2013 年 4 月よりニプロの HeartMate II、2014 年 1 月よりセンチュリーメディカルの Jarvik2000 の販売が開始されたことで、J-MACS の対象機器に追加されており、植込型 VAD の登録患者数の内訳は、DuraHeart 42 症例、EVAHEART100 症例、HeartMate II 73 症例、Jarvik2000 1 症例である。なお、Jarvik2000 については、第 8 回～第 11 回の委員会において評価判定が実施された事象はなかった。

表 1-2. 評価判定済み有害事象の内訳

| 有害事象 | J-MACS症例 | | | 治験又は臨床研究の継続症例 | | | 全体 |
|------------|----------|--------|---------------|---------------|--------|---------------|-------|
| | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | |
| 主要な感染 | 159 件 | 115 件 | 44 件 | 6 件 | — | 6 件 | 165 件 |
| 神経機能 障害 | 塞栓症 | 71 件 | 57 件 | 14 件 | — | — | 71 件 |
| | 頭蓋内出血 | 42 件 | 34 件 | 8 件 | 1 件 | — | 43 件 |
| | TIA | 9 件 | 8 件 | 1 件 | 1 件 | — | 10 件 |
| | けいれん | 6 件 | 6 件 | — | — | — | 6 件 |
| | その他 | 6 件 | 6 件 | — | — | — | 6 件 |
| 大量出血 | 45 件 | 34 件 | 11 件 | — | — | — | 45 件 |
| 装置の不具合 | 394 件 | 331 件 | 63 件 | 9 件 | 1 件 | 8 件 | 403 件 |
| その他 | 4 件 | 4 件 | — | 1 件 | — | 1 件 | 5 件 |
| 合計 | 736 件 | 595 件 | 141 件 | 18 件 | 1 件 | 17 件 | 754 件 |

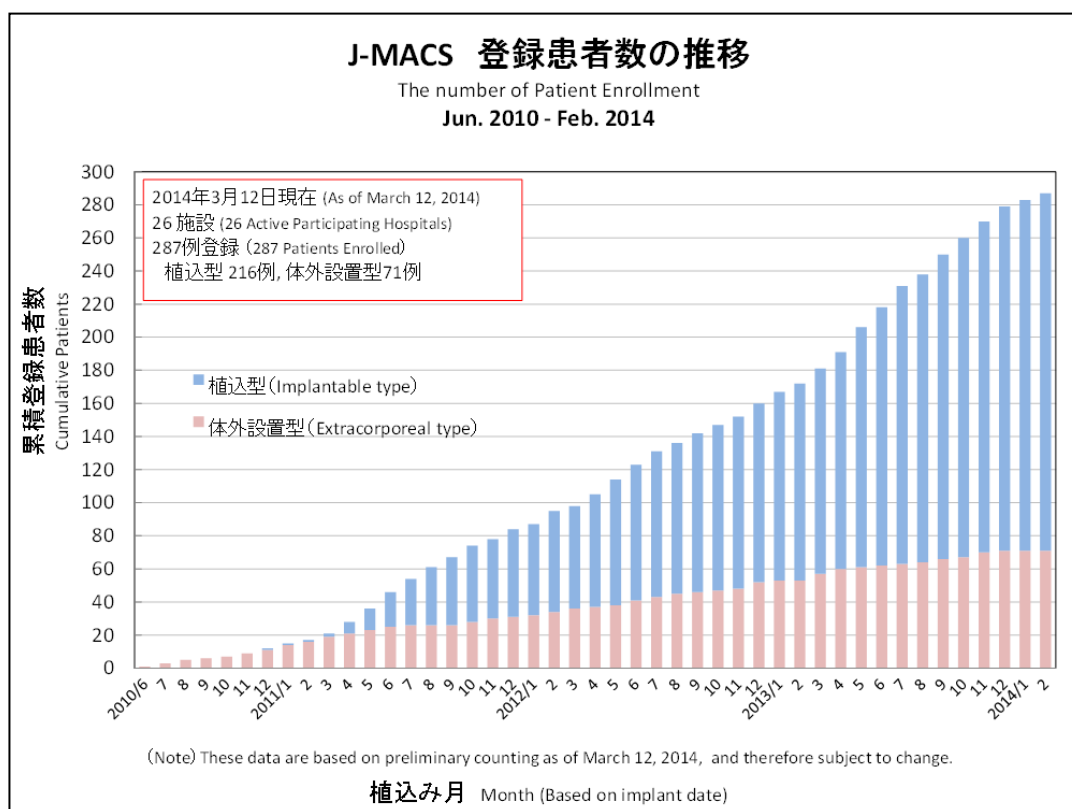


図 1-1 : J-MACS 登録患者数の推移

第 8 回～第 11 回の委員会において評価判定が行われた 117 症例のうち、116 症例が J-MACS 登録症例であり、その他 1 症例は治験又は臨床研究の継続症例である。治験又は臨床研究の継続症例においても市販後に発生した有害事象について、VAD 企業より薬事法に基づく報告が行われており、委員会の趣旨が市販後における VAD 植込み患者に発生した有害事象の評価を行うことであるため、評価判定の対象としている。

各有害事象における発生事象の詳細、評価判定結果等については、次項より報告する。

2. 主要な感染

主要な感染について、115件（62症例）の評価判定を行った。各装置別の内訳を表2-1に、感染部位などの詳細を表2-2（DuraHeart）、表2-3（EVAHEART）、表2-4（HeartMate II）に示す。

表2-1. 各装置の内訳

| 有害事象 | J-MACS症例 | | | | | | | | |
|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| | DuraHeart | | | EVAHEART | | | HeartMate II | | |
| | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 |
| 主要な感染 | 58件 (24症例) | 30件 (14症例) | 28件 (17症例) | 96件 (48症例) | 80件 (44症例) | 16件 (11症例) | 5件 (4症例) | 5件 (4症例) | — |

注1：（ ）内の症例数は、植込まれたLVADのポンプ台数に基づき算出
 注2：累計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではない。

表2-2. 各事象の詳細（DuraHeart）

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 感染部位 | 判定結果* | No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 感染部位 | 判定結果* |
|-----|------|----|-----------------------|---------|-------|------|---------|-----|-----------------------|---------|-------|
| 1 | 10歳代 | 女 | 560日 | ドライブライン | 判定A | 9 | 10歳代 | 男 | 195日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 612日 | ドライブライン | 判定A | | | | 246日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 637日 | ドライブライン | 判定A | | | | 516日 | 送血管 | 判定A |
| 2 | 20歳代 | 男 | 8日 | ドライブライン | 判定A | 10 | 50歳代 | 男 | 73日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 306日 | ドライブライン | 判定A | | | | 96日 | 下腹部皮下 | 判定C |
| 3 | 30歳代 | 女 | 442日 | ドライブライン | 判定A | | | | 173日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 520日 | ドライブライン | 判定A | 325日 | ドライブライン | 判定A | | | |
| | | | 590日 | ドライブライン | 判定A | 511 | ドライブライン | 判定A | | | |
| 4 | 30歳代 | 男 | 336日 | ドライブライン | 判定A | 12 | 50歳代 | 男 | 353日 | 正中創 | 判定C |
| | | | 536日 | ドライブライン | 判定A | | | | 434日 | 創部 | 判定B |
| 5 | 40歳代 | 男 | 379日 | ドライブライン | 判定A | | | | 483日 | ポンプポケット | 判定A |
| 6 | 30歳代 | 女 | 20日 | ドライブライン | 判定A | 483日 | ドライブライン | 判定A | | | |
| | | | 472日 | ドライブライン | 判定A | 483日 | 縦隔 | 判定A | | | |
| 7 | 30歳代 | 男 | 444日 | ドライブライン | 判定A | 13 | 50歳代 | 男 | 759日 | 血液培養陽性 | 判定C |
| 8 | 30歳代 | 女 | 438日 | ドライブライン | 判定A | 14 | 30歳代 | 男 | 12日 | 尿路 | 判定D |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 2-3. 各事象の詳細 (EVAHEART)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 感染部位 | 判定結果* | No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 感染部位 | 判定結果* |
|-----|-------|----|-----------------------|-----------------------------|-------|-----|-------|----|-----------------------|------------------------|-------|
| 1 | 40 歳代 | 男 | 280 日 | ドライブライン | 判定A | 22 | 30 歳代 | 男 | 8 日 | 脳梗塞に伴う肺炎による肺炎 | 判定D |
| 2 | 30 歳代 | 男 | 724 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 10 日 | 感染部位不明 | 判定C |
| 3 | 40 歳代 | 男 | 495 日 | 尿路 | 判定D | | | | 118 日 | 右胸腔 | 判定D |
| 4 | 40 歳代 | 男 | 303 日 | ドライブライン | 判定A | 23 | 50 歳代 | 男 | 188 日 | 肺 | 判定D |
| | | | 535 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 220 日 | ライン敗血症 | 判定D |
| 5 | 40 歳代 | 女 | 476 日 | ライン敗血症 | 判定D | | | | 226 日 | 末梢 | 判定D |
| 6 | 30 歳代 | 男 | 295 日 | 上気道 感染部位不明 | 判定D | 24 | 30 歳代 | 男 | 240 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 316 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 2 日 | 体外式カニューレ挿入部位 ライン敗血症 | 判定C |
| 7 | 40 歳代 | 男 | 357 日 | ボンボケット | 判定A | 25 | 60 歳代 | 女 | 150 日 | ライン敗血症 | 判定D |
| | | | 351 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 176 日 | ライン敗血症 | 判定D |
| 8 | 40 歳代 | 男 | 371 日 | ドライブライン | 判定A | 26 | 40 歳代 | 男 | 12 日 | 血液培養陽性 | 判定D |
| | | | 589 日 | ドライブライン | 判定A | 27 | 30 歳代 | 女 | 35 日 | 尿路 | 判定D |
| 9 | 20 歳代 | 男 | 513 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 39 日 | 皮膚、神経 | 判定D |
| | | | 180 日 | 血液培養陽性 | 判定C | 28 | 20 歳代 | 男 | 217 日 | ドライブライン | 判定A |
| 10 | 30 歳代 | 女 | 296 日 | 喀痰、尿培養検査陽性 | 判定D | | | | 278 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 567 日 | 尿路 | 判定D | 29 | 30 歳代 | 男 | 7 日 | 感染部位不明 | 判定C |
| 11 | 50 歳代 | 女 | 117 日 | 血液培養陽性 | 判定C | | | | 227 日 | ドライブライン | 判定A |
| 12 | 50 歳代 | 男 | 389 日 | ドライブライン ボンボケット 血液培養陽性 | 判定A | 30 | 40 歳代 | 男 | 319 日 | 血液培養陽性 | 判定C |
| | | | 35 日 | 血液培養陽性 | 判定C | | | | 386 日 | 血液培養陽性 | 判定C |
| | | | — | 血液培養陽性 三尖弁輪 | 判定C | 31 | 50 歳代 | 男 | 19 日 | 尿路 | 判定D |
| 14 | 10 歳代 | 男 | 163 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 137 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 369 日 | 肺 | 判定D | 32 | 50 歳代 | 男 | 208 日 | 肺 | 判定D |
| 15 | 40 歳代 | 男 | 233 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 220 日 | 消化管 | 判定D |
| 16 | 50 歳代 | 男 | 93 日 | 感染部位不明 | 判定C | 33 | 10 歳代 | 女 | 17 日 | 血液培養陽性 | 判定C |
| | | | 132 日 | 尿路 | 判定D | 34 | 30 歳代 | 男 | 669 日 | ドライブライン | 判定A |
| 17 | 30 歳代 | 男 | 9 日 | 血液培養陽性 | 判定C | 35 | 50 歳代 | 男 | 7 日 | 敗血症 | 判定C |
| | | | 9 日 | 尿路 | 判定D | 36 | 50 歳代 | 男 | 15 日 | ベースメカ周囲 | 判定D |
| | | | 9 日 | 縦隔炎 | 判定B | | | | 267 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 53 日 | ライン敗血症 | 判定D | 37 | 30 歳代 | 男 | 101 日 | ドライブライン | 判定A |
| 18 | 40 歳代 | 男 | 24 日 | 感染部位不明 | 判定C | | | | 211 日 | 血液培養陽性 | 判定C |
| | | | 51 日 | 血液培養陽性 | 判定C | 38 | 50 歳代 | 男 | 86 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 272 日 | ドライブライン | 判定A | 39 | 60 歳代 | 男 | 438 日 | ドライブライン | 判定A |
| 19 | 40 歳代 | 男 | 10 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 538 日 | 肺 | 判定D |
| | | | 340 日 | ドライブライン | 判定A | 40 | 50 歳代 | 男 | 32 日 | 胆嚢 | 判定D |
| | | | 374 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 58 日 | 尿路 | 判定D |
| 20 | 20 歳代 | 男 | 115 日 | ドライブライン | 判定A | 41 | 60 歳代 | 男 | 2 日 | 肺、血液培養陽性 | 判定B |
| | | | 289 日 | ドライブライン | 判定A | 42 | 30 歳代 | 男 | 184 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 441 日 | ドライブライン | 判定A | | | | 343 日 | ドライブライン | 判定A |
| 21 | 30 歳代 | 男 | 70 日 | ドライブライン | 判定A | 43 | 10 歳代 | 男 | 18 日 | ドライブライン | 判定A |
| | | | 145 日 | ドライブライン | 判定A | 44 | 30 歳代 | 男 | 23 日 | ドライブライン ドレーン抜去部 | 判定A |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 2-4. 各事象の詳細 (HeartMate II)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 感染部位 | 判定結果* |
|-----|-------|----|---------------|---------|-------|
| 1 | 60 歳代 | 男 | 8 日 | 肺 | 判定D |
| 2 | 40 歳代 | 女 | 8 日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 37 日 | 尿路 | 判定D |
| 3 | 50 歳代 | 女 | 32 日 | ドライブライン | 判定A |
| 4 | 40 歳代 | 男 | 31 日 | ドライブライン | 判定A |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

主要な感染については、これまでの判定結果を踏まえ、以下の通り判定することとした。

- ① VAD 植込み部位の感染は、VAD を植え込まなければ発生することがない感染であることから、VAD との関連性は明らかにあると考え、「判定 A」。
- ② VAD 植込み部位以外の感染は、感染が限局している、または感染源の抜去 (CV カテーテル等) により感染が消失している等の場合は、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」。
- ③ 感染部位不明、血液培養陽性の感染は、過去に VAD と関連のある感染を発生している場合、その感染との因果関係が否定できないと考え、「判定 C」。また、過去に VAD と関連のある感染が発生していない場合でも、感染経路等が不明であり、限局した感染と考えられないことから、VAD との関連性は低いと否定できないとして、「判定 C」。

今回、評価判定を行った 115 件について、前述①により「判定 A」と評価判定したのはドライブライン、ポンプポケット、送血管の感染 62 件、②により「判定 D」と評価判定したのは尿路、ライン敗血症、上気道、肺、右胸腔、末梢、皮膚・神経、消化管、胆嚢、ペースメーカー周囲の感染 26 件、③により「判定 C」と評価判定したのは 15 件であった。また、①～③以外の感染 12 件の評価判定については、以下の通りである。

表 2-2、No.10 の症例における下腹部皮下の感染については、企業による詳細調査の結果、ドライブライン刺入部近傍の感染とのことであったが、担当医は約 20 日前に発生したドライブライン感染との関連性は不明との見解であり、VAD との関連性は低いと否定できないと考え、「判定 C」とした。

表 2-2、No.12 の症例における正中創の感染については、VAD 植込みから約 1

年後の発生であり、胸骨下への炎症も認められていないことから、VAD との関連性は低いと考え、「判定 C」とした。また、同症例における創部の感染については、企業による詳細調査の結果、ポンプポケット近傍の感染であったことから、VAD との関連性はおそらくあると考え、「判定 B」とした。さらに、同症例における縦隔の感染については、同日にドライブライン及びポンプポケットの感染も発生していることから、VAD との関連性は明らかにあると考え、「判定 A」とした。

表 2-3、No.10 の症例における喀痰、尿培養検査陽性の感染については、感染部位不明と報告されていたが、培養検査より呼吸器および尿路の限局した感染と考えられ、また患者の状態等によるものとの担当医の見解から、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

表 2-3、No.17 および表 2-4、No.2 の症例における縦隔の感染については、植込み術に関連して発生した可能性があり、人工血管の留置位置が近いことから、ポンプポケットやドライブラインの感染と同様に VAD との関連性は明らかにあるとも考えられた。しかし、植込み術に関連した大量出血の評価判定では、大量出血は植込み術において発生し得るリスクであり、VAD 装着のために行われた手術であるため、VAD との関連性はおそらくあると考え「判定 B」としていることから、植込み術に関連した感染についても同様に「判定 B」とした。

表 2-3、No.22 の症例における脳梗塞に伴う誤嚥による肺炎については、担当医より 3 日前に発生した脳梗塞に伴う誤嚥によるものとの見解が得られていることから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

表 2-3、No.25 の症例における体外式カニューレ挿入部位、ライン敗血症の感染については、体外式 VAD のカニューレ挿入部位の感染であることから、植込型 VAD との関連性はないとも考えられたが、植替え術以前に体外式カニューレ挿入部位に感染が認められていた場合、植替え術により、ポンプポケット等へ感染が拡大し、敗血症へ至った可能性が否定できないと考え、「判定 C」とした。このように、体外式 VAD による補助期間に、体外式カニューレ挿入部位に感染を発生することは多くあるため、今後、体外式 VAD から植込型 VAD への移行症例と植込型 VAD の新規植込み症例において、感染の発生状況を比較することも必要と考える。

表 2-3、No.26 の症例における血液培養陽性の感染については、企業による詳

細調査の結果、担当医よりカテーテル感染が疑われる術後合併症との見解が得られたことから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

表 2-3、No.35 の症例における敗血症については、担当医より、VAD に関連した感染所見は認められていないことから VAD との関連性はないとの見解が得られているものの、植込み術 1 週間後の敗血症であり、植込み術による可能性も否定できないと考え、「判定 C」とした。

表 2-3、No.41 の症例における肺、血液培養陽性の感染については、担当医は植込み術後の偶発的な合併症との見解であり、肺の感染に加え血液培養陽性であることから、VAD との関連性はおそらくあると考え、「判定 B」とした。

なお、血液培養等により検出された起因菌については、表 2-5 の通りであり、特段の傾向等は認められなかった。

表 2-5. 検出された起因菌

| 起因菌 | 感染部位 | 検出件数 | 起因菌 | 感染部位 | 検出件数 |
|--|--|------|------------------------------|--------------------------------------|------|
| Arthrobacter | ドライブライン | 1 件 | Klebsiella | ドライブライン | 1 件 |
| Bacillus species | 血液培養陽性、ライン敗血症 | 2 件 | Klebsiella ornithinolytica | 肺 | 1 件 |
| Candida | ライン敗血症 | 1 件 | Klebsiella pneumoniae | ドライブライン、尿路 | 3 件 |
| Candida albicans | ライン敗血症、 脳梗塞に伴う誤嚥による肺炎 | 2 件 | Morganella morganii | ドライブライン | 1 件 |
| Candida parapsilosis | 肺 | 1 件 | MRSA | ドライブライン、下腹部皮下、送血管、 ポンプポケット、血液培養陽性 | 14 件 |
| Candida tropicalis | ライン敗血症 | 1 件 | MRSE | 正中創、創部、縦隔 | 3 件 |
| Citrobacter | ドライブライン | 1 件 | MSSA | ドライブライン、血液培養陽性、肺 | 21 件 |
| Citrobacter koseri | 尿培養陽性 | 1 件 | Pseudomonas aeruginosa | ドライブライン、喀痰・尿培養陽性、 敗血症、肺、血液培養陽性 | 13 件 |
| Citrobacter freundii | ドライブライン | 2 件 | Serratia marcescens | ドライブライン、ポンプポケット | 7 件 |
| Coagulase negative staphylococcus (CNS) | 血液培養陽性 | 1 件 | Staphylococcus | ドライブライン | 1 件 |
| Corynebacterium | ドライブライン、正中創 | 6 件 | Staphylococcus aureus | ドライブライン、肺 | 10 件 |
| Corynebacterium jeikeium | ドライブライン | 1 件 | Staphylococcus capitis | ポンプポケット、ドライブライン、 縦隔 | 3 件 |
| Eikenella corrodens | ドライブライン | 1 件 | Staphylococcus caprae | ドライブライン | 1 件 |
| Enterobacter | 血液培養陽性、三尖弁輪 | 1 件 | Staphylococcus epidermidis | ドライブライン | 4 件 |
| Enterobacter aerogenes | ドライブライン、血液培養陽性、尿路 | 3 件 | Staphylococcus lugdunensis | ドライブライン、正中創 | 2 件 |
| Enterobacter cloacae | 肺 | 1 件 | Stenotrophomonas maltophilia | ドライブライン、尿路 | 3 件 |
| Enterobacter coecae | 敗血症 | 1 件 | Streptococcus agalactiae | ライン敗血症 | 1 件 |
| Enterococcus faecalis | ドライブライン、肺、ライン敗血症、 血液培養陽性 | 5 件 | Streptococcus bovis | 血液培養陽性 | 1 件 |
| Escherichia coli | ドライブライン、ライン敗血症、尿路、 消化管、体外式カニューレ挿入部位 | 7 件 | Group G Streptococcus | ドライブライン | 1 件 |
| Gram positive cocci | 肺 | 1 件 | α -Streptococcus | ドライブライン、 脳梗塞に伴う誤嚥による肺炎 | 3 件 |
| Haemophilus parahaemolyticus | 肺 | 1 件 | β -Streptococcus | ドライブライン | 1 件 |
| | | | Xanthomonas maltophilia | 肺 | 1 件 |

3. 神経機能障害

神経機能障害について、111件（56症例）の評価判定を行った。各装置別の内訳を表3-1に、各事象の詳細を表3-2（DuraHeart）、表3-3（EVAHEART）、表3-4（HeartMate II）に示す。

表3-1. 各装置別の内訳

| 有害事象 | | J-MACS症例 | | | | | | | | |
|--------|-------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| | | DuraHeart | | | EVAHEART | | | HeartMate II | | |
| | | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 |
| 神経機能障害 | 塞栓症 | 9件 (8症例) | 4件 (3症例) | 5件 (5症例) | 62件 (29症例) | 53件 (28症例) | 9件 (6症例) | — | — | — |
| | 頭蓋内出血 | 5件 (4症例) | 1件 (1症例) | 4件 (3症例) | 34件 (27症例) | 30件 (24症例) | 4件 (3症例) | 3件 (3症例) | 3件 (3症例) | — |
| | TIA | 3件 (3症例) | 2件 (2症例) | 1件 (1症例) | 6件 (4症例) | 6件 (4症例) | — | — | — | — |
| | けいれん | 2件 (2症例) | 2件 (2症例) | — | 3件 (3症例) | 3件 (3症例) | — | 1件 (1症例) | 1件 (1症例) | — |
| | その他 | 4件 (1症例) | 4件 (1症例) | — | 2件 (2症例) | 2件 (2症例) | — | — | — | — |
| 合計 | | 23件 (12症例) | 13件 (8症例) | 10件 (6症例) | 107件 (30症例) | 94件 (44症例) | 13件 (8症例) | 4件 (4症例) | 4件 (4症例) | — |

注1：（ ）内の症例数は、含まれたLVADのポンプ台数に基づき算出

注2：合計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではない。

表3-2. 各事象の内訳（DuraHeart）

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 有害事象 | | 判定結果* |
|-----|------|----|-----------------------|-------|-------------|-------|
| 1 | 50歳代 | 男 | 597日 | TIA | 右半身麻痺 | 判定C |
| 2 | 40歳代 | 女 | 438日 | けいれん | 低酸素脳症 | 判定A |
| 3 | 10歳代 | 女 | 328日 | 機能的頭痛 | 頭痛 | 判定B |
| | | | 350日 | 機能的頭痛 | 頭痛 | 判定B |
| | | | 405日 | 機能的頭痛 | 頭痛、吐気 | 判定B |
| | | | 425日 | 機能的頭痛 | 頭痛、眩暈 | 判定B |
| 4 | 10歳代 | 男 | 56日 | 塞栓症 | めまい、右上肢筋力低下 | 判定C |
| 5 | 50歳代 | 男 | 660日 | 塞栓症 | 右半身筋力低下 | 判定B |
| | | | 719日 | 塞栓症 | 右半身麻痺 | 判定B |
| 6 | 30歳代 | 男 | 543日 | 塞栓症 | 吐気、眩暈 | 判定B |
| 7 | 50歳代 | 男 | 124日 | 頭蓋内出血 | 失語 | 判定B |
| | | | 313日 | TIA疑い | 視野異常 | 判定B |
| 8 | 30歳代 | 男 | 9日 | けいれん | 起立性低血圧 | 判定C |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 3-3. 各事象の内訳 (EVAHEART)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 有害事象 | 判定結果* | No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 有害事象 | 判定結果* | | | | |
|-------|-------|---------|---------------|-----------|-------------|-----|-------|-----------------|--------------------------|-------|-------|------------|-------|-------|---------|
| 1 | 30 歳代 | 男 | 700 日 | 塞栓症 | 右半身麻痺 | 判定B | 18 | 40 歳代 | 男 | 458 日 | 塞栓症 | 頭痛、嘔吐、しびれ | 判定C | | |
| | | | 729 日 | 塞栓症 | 右半身麻痺 | 判定B | | | | 19 | 50 歳代 | 男 | 57 日 | 頭蓋内出血 | 左半身筋力低下 |
| 2 | 40 歳代 | 男 | 438 日 | 塞栓症 | 昏睡 | 判定B | 20 | 40 歳代 | 男 | | | | 134 日 | 塞栓症 | 無症候 |
| 3 | 40 歳代 | 男 | 224 日 | 塞栓症 | めまい、浮遊感 | 判定B | | | | 50 日 | 塞栓症 | 上肢脱力、呂律障害 | 判定B | | |
| 4 | 40 歳代 | 女 | 425 日 | 頭蓋内出血 | 右半身筋力低下 | 判定B | 67 日 | 頭蓋内出血 | 頭痛、嘔吐、眼振 | 判定B | | | | | |
| 5 | 30 歳代 | 男 | 351 日 | 塞栓症 | 左半身協調運動障害 | 判定B | 68 日 | 塞栓症 | — | 判定B | | | | | |
| | | | 384 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B | 75 日 | 塞栓症 | 呂律障害、 左上下肢脱力 | 判定B | | | | | |
| 6 | 20 歳代 | 男 | 365 日 | 塞栓症 | 右上同名四半盲 | 判定B | 78 日 | 塞栓症 | 右上肢脱力、呂律困難 | 判定B | | | | | |
| | | | 613 日 | 塞栓症 | 構音障害 | 判定B | 118 日 | 塞栓症 | 嘔気、嘔吐、右目内転障害、 右顔面神経麻痺 | 判定B | | | | | |
| | | | 757 日 | 塞栓症 | 構音障害 | 判定B | 136 日 | けいれん | 左上下肢強直 | 判定B | | | | | |
| 7 | 50 歳代 | 男 | 512 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C | 137 日 | 頭蓋内出血 | 意識レベル低下 | 判定B | | | | | |
| 8 | 50 歳代 | 女 | 393 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C | 21 | 40 歳代 | 男 | 200 日 | 頭蓋内出血 | 右半盲 | 判定B | | |
| 9 | 50 歳代 | 男 | 350 日 | 頭蓋内出血 | 右半身麻痺 | 判定C | 22 | 20 歳代 | 男 | 219 日 | 頭蓋内出血 | 右同名半盲 | 判定B | | |
| 10 | 50 歳代 | 男 | 122 日 | 頭蓋内出血 | 右半身筋力低下 | 判定B | 23 | 30 歳代 | 男 | 305 日 | 頭蓋内出血 | 失語 | 判定B | | |
| | | | 264 日 | TIA | 構音障害 | 判定B | 24 | 30 歳代 | 男 | 5 日 | 塞栓症 | 眼振、嘔気、嘔吐 | 判定B | | |
| 46 日 | 頭蓋内出血 | 左半身筋力低下 | 判定B | 11 日 | 塞栓症 | 昏睡 | | | | 判定B | | | | | |
| 11 | 30 歳代 | 女 | 54 日 | 塞栓症 | 左半身筋力低下 | 判定C | 11 日 | 塞栓症 | 昏睡 | 判定B | | | | | |
| | | | 239 日 | 頭蓋内出血 | 視野障害 | 判定B | 16 日 | 頭蓋内出血 | 眼振 | 判定B | | | | | |
| 12 | 50 歳代 | 女 | 239 日 | 頭蓋内出血 | 視野障害 | 判定B | 16 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B | | | | | |
| 13 | 30 歳代 | 男 | 234 日 | 塞栓症 | 一過性眩暈 | 判定B | 30 日 | 塞栓症 | 昏睡 | 判定B | | | | | |
| 14 | 30 歳代 | 男 | 153 日 | 塞栓症 | 眩暈 | 判定B | 42 日 | 頭蓋内出血 | 痙攣 | 判定C | | | | | |
| 15 | 50 歳代 | 男 | 240 日 | 塞栓症 | 左半身麻痺 | 判定B | 25 | 30 歳代 | 男 | 297 日 | 頭蓋内出血 | 視野障害 | 判定B | | |
| | | | 302 日 | TIA | 右手母指が動かさにくい | 判定B | | | | 322 日 | 塞栓症 | 構音障害、眼瞼下垂 | 判定C | | |
| | | | 366 日 | TIA | 左半身筋力低下 | 判定C | 26 | 30 歳代 | 男 | 169 日 | 頭蓋内出血 | 左半身筋力低下 | 判定B | | |
| | | | 390 日 | 塞栓症 | 左半身麻痺 | 判定B | 27 | 50 歳代 | 女 | 391 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B | | |
| | | | 458 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C | 28 | 60 歳代 | 女 | 2 日 | 塞栓症 | 左半身麻痺 | 判定C | | |
| 498 日 | 塞栓症 | 左半身筋力低下 | 判定B | 29 | 30 歳代 | 女 | 21 日 | 塞栓症 | 呂律障害 | 判定B | | | | | |
| 11 日 | 塞栓症 | 症状なし | 判定B | | | | 29 日 | 塞栓症 | 左半身筋力低下 | 判定C | | | | | |
| 216 日 | 頭蓋内出血 | 頭痛、嘔吐 | 判定C | | | | 80 日 | 塞栓症 | 左半身麻痺 | 判定B | | | | | |
| 247 日 | 頭蓋内出血 | 頭重感 | 判定B | | | | 88 日 | 良性発作性 頭位めまい症 | 吐気、眩暈 | 判定C | | | | | |
| 17 | 30 歳代 | 男 | 10 日 | 塞栓症 | 右半身筋力低下 | 判定B | 30 | 50 歳代 | 男 | 46 日 | 塞栓症 | 構音障害、左顔面麻痺 | 判定B | | |
| | | | 96 日 | 頭蓋内出血 | 視野異常、頭痛 | 判定B | 31 | 20 歳代 | 男 | 5 日 | けいれん | 痙攣 | 判定C | | |
| | | | 97 日 | けいれん | 強直性痙攣 | 判定B | 32 | 50 歳代 | 男 | 37 日 | 塞栓症 | 精神状態の変調 | 判定B | | |
| | | | 111 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定B | 33 | 50 歳代 | 男 | 304 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B | | |
| | | | 117 日 | 頭蓋内出血 | 失語 | 判定B | 34 | 30 歳代 | 男 | 41 日 | 塞栓症 | 左半身筋力低下 | 判定B | | |
| | | | 282 日 | 塞栓症 | 左半身筋力低下 | 判定B | | | | 53 日 | 塞栓症 | 右半身筋力低下 | 判定B | | |
| | | | 383 日 | 視野障害拡大の疑い | 視野障害 | 判定B | | | | | | | | | |
| | | | 386 日 | 塞栓症 | 無症候性 | 判定C | | | | | | | | | |
| 394 日 | 頭蓋内出血 | 頭痛 | 判定B | | | | | | | | | | | | |

*：判定結果欄の記号は別添 1-2 参照

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 有害事象 | | 判定結果* |
|-----|-------|----|-----------------------|-------|---------------------|-------|
| 35 | 30 歳代 | 男 | 622 日 | 頭蓋内出血 | 軽度意識障害、 頭痛、嘔吐 | 判定B |
| | | | 832 日 | 塞栓症 | 構音障害 | 判定C |
| | | | 871 日 | TIA | 構音障害 | 判定C |
| 36 | 40 歳代 | 男 | 319 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B |
| 37 | 40 歳代 | 男 | 21 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C |
| 38 | 50 歳代 | 男 | 77 日 | 塞栓症 | 記憶力障害 | 判定B |
| | | | 100 日 | 塞栓症 | 見当識障害 | 判定B |
| | | | 301 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C |
| 39 | 10 歳代 | 女 | 31 日 | 塞栓症 | 右眼神経麻痺 | 判定B |
| | | | 41 日 | 塞栓症 | 左上肢筋力低下、 構語障害 | 判定B |
| | | | 125 日 | 塞栓症 | 右片麻痺、失語、 意識障害 | 判定C |
| 40 | 50 歳代 | 男 | 164 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定B |
| 41 | 60 歳代 | 男 | 27 日 | 頭蓋内出血 | 視野障害 | 判定C |
| 42 | 50 歳代 | 男 | 46 日 | 塞栓症 | 焦点が合わない | 判定B |
| | | | 52 日 | 塞栓症 | 失語 | 判定C |
| | | | 71 日 | TIA | 左半身麻痺 | 判定C |
| | | | 82 日 | 塞栓症 | 構音障害、 右顔面・上肢不全麻痺 | 判定C |
| | | | 169 日 | TIA | 記憶消失、眩暈、 心悸障害 | 判定B |
| 43 | 30 歳代 | 男 | 62 日 | 頭蓋内出血 | 左半身麻痺 | 判定B |
| 44 | 30 歳代 | 男 | 24 日 | 頭蓋内出血 | 左半身筋力低下 | 判定B |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 3-4. 各事象の内訳 (HeartMate II)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 有害事象 | | 判定結果* |
|-----|-------|----|-----------------------|-------|---------|-------|
| 1 | 60 歳代 | 男 | 55 日 | 頭蓋内出血 | 左片麻痺、傾眠 | 判定C |
| 2 | 60 歳代 | 女 | 16 日 | けいれん | — | 判定B |
| 3 | 50 歳代 | 男 | 153 日 | 頭蓋内出血 | 意識レベル低下 | 判定C |
| 4 | 60 歳代 | 男 | 9 日 | 頭蓋内出血 | 昏睡 | 判定C |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

神経機能障害については、これまでの判定結果を踏まえ、以下の通り判定することとした。

- ① INR 値から適切に抗凝固療法が実施されていたものの、神経機能障害が発生したと考えられるものは、VAD 装着に伴い抗凝固療法が必要となっていることから、VAD との関連性はおそらくあると考え、「判定 B」とした。
- ② INR 値から過抗凝固療法もしくは不十分な抗凝固療法により、神経機能障害が発生したと考えられるものは、抗凝固療法の管理による影響であり、①よりも VAD との関連性は低いと考え、「判定 C」とした。

今回、評価判定を行った 111 件について、前述①により「判定 B」と評価判定したものは 80 件であり、脳卒中が 77 件（塞栓症：41 件、頭蓋内出血：27 件、一過性脳虚血発作：4 件、機能的頭痛：4 件、視野障害拡大の疑い：1 件）、けいれんが 3 件であった。②により「判定 C」と評価判定したものは 30 件であり、脳卒中が 28 件（塞栓症：16 件、頭蓋内出血：7 件、一過性脳虚血発作：4 件、良性発作性頭位めまい症：1 件）、けいれんが 2 件であった。また、①、②以外の神経機能障害 1 件の評価判定については、以下の通りである。

表 3-2、No.2 の症例における神経機能障害（けいれん）については、装置に接続された 2 個の電源が両方とも外れ、血液ポンプが一時的に停止したために発生したものであり、装置の不具合に伴う神経機能障害であることから、VAD との関連性は明らかにあると考え、「判定 A」とした。

これまでに評価判定を行った神経機能障害の累計（第 3 回～第 11 回委員会）は 136 件であり、評価判定を行っている有害事象の中でも発生件数が多かった。また、本報告書において報告した神経系機能障害 111 件のうち、企業が推奨する至適 INR 値で管理されながらも神経機能障害が発生したと評価判定されたもの（上記①）が 80 件であったことから、今後、抗凝固療法の管理状況を確認し、その結果を踏まえ、より適切な抗凝固療法のあり方、神経機能障害の発生要因について検討する必要があると考える。

なお、EVAHEART においては、Wedge thrombus が神経機能障害の原因と推察され、これを回避するために形状変更された新たな脱血管が 2013 年 8 月に一部変更承認された。今後は、新たな脱血管における神経機能障害の発生状況について、委員会において注視することとしたが、これまでに神経機能障害が発生した症例において、実際に Wedge thrombus が確認されたかどうかは明確でないため、今後、死亡症例については剖検等により Wedge thrombus の有無の

確認等を行う必要があると考える。

4. 大量出血

大量出血について、34件（22症例）の評価判定を行った。各装置別の内訳を表4-1に、各事象の詳細を表4-2（DuraHeart）、表4-3（EVAHEART）、表4-4（HeartMate II）に示す。

表4-1. 各装置の内訳

| 有害事象 | J-MACS症例 | | | | | | | | |
|------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | DuraHeart | | | EVAHEART | | | HeartMate II | | |
| | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 |
| 大量出血 | 9件 (6症例) | 3件 (2症例) | 6件 (5症例) | 19件 (11症例) | 14件 (10症例) | 5件 (2症例) | 17件 (10症例) | 17件 (10症例) | — |

注1：（ ）内の症例数は、植込まれたLVADのポンプ台数に基づき算出

注2：合計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではない。

表4-2. 各事象の詳細（DuraHeart）

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 出血部位 | 判定結果* |
|-----|------|----|-----------------------|------------|-------|
| 1 | 30歳代 | 女 | 871日 | 右大腿 | 判定C |
| 2 | 30歳代 | 女 | 1日 | 縦隔、ポンプポケット | 判定B |
| | | | 7日 | 胸壁 | 判定B |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表4-3. 各事象の詳細（EVAHEART）

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 出血部位 | 判定結果* |
|-----|------|----|-----------------------|-------------|-------|
| 1 | 40歳代 | 男 | 431日 | 左大腿部筋肉内血腫 | 判定C |
| 2 | 40歳代 | 女 | 464日 | 下部消化管 | 判定D |
| 3 | 20歳代 | 男 | 1日 | 胸腔 | 判定B |
| 4 | 30歳代 | 男 | 37日 | 縦隔血腫 | 判定B |
| 5 | 40歳代 | 男 | 401日 | 外傷性脾破裂 | 判定C |
| | | | 405日 | 外傷性脾破裂後の再出血 | 判定C |
| | | | 420日 | 外傷性脾破裂後の再出血 | 判定C |
| 6 | 30歳代 | 男 | 39日 | 鼻出血 | 判定D |
| 7 | 20歳代 | 男 | 4日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 11日 | 閉胸手術に伴う輸血 | 判定B |
| | | | 37日 | 呼吸器 | 判定D |
| 8 | 60歳代 | 女 | 158日 | ポンプポケット | 判定B |
| 9 | 40歳代 | 男 | 14日 | 胸腔 | 判定B |
| 10 | 50歳代 | 男 | 15日 | 胸壁 | 判定D |

*：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 4-4. 各事象の詳細 (HeartMate II)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 出血部位 | 判定結果* |
|-----|-------|----|---------------|---------------|-------|
| 1 | 50 歳代 | 男 | 0 日 | 縦隔、ポンプポケット、胸腔 | 判定B |
| 2 | 50 歳代 | 男 | 3 日 | 縦隔 | 判定B |
| 3 | 60 歳代 | 男 | 22 日 | 胸腔 | 判定B |
| 4 | 30 歳代 | 女 | 0 日 | ポンプポケット、胸骨 | 判定B |
| 5 | 10 歳代 | 男 | 1 日 | 流入・流出グラフト、胸骨 | 判定B |
| 6 | 60 歳代 | 女 | 1 日 | ポンプポケット | 判定B |
| 7 | 50 歳代 | 男 | 1 日 | 胸壁 | 判定B |
| 8 | 40 歳代 | 女 | 16 日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 19 日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 24 日 | 縦隔、呼吸器 | 判定B |
| | | | 35 日 | 縦隔、胸壁 | 判定B |
| | | | 39 日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 48 日 | 縦隔 | 判定B |
| | | | 53 日 | 縦隔、胸壁 | 判定B |
| 9 | 50 歳代 | 男 | 1 日 | 胸壁 | 判定B |
| 10 | 60 歳代 | 男 | 0 日 | 縦隔、胸壁 | 判定B |
| | | | 1 日 | 縦隔 | 判定B |

*: 判定結果欄の記号は別添1-2参照

大量出血については、これまでの判定結果を踏まえ、以下の通り判定することとした。

- ① VAD 植込み術または植替え術に関連した出血は、VAD 装着において避けられない事象であることから、VAD との関連性はおそらくあると考え、「判定 B」。
- ② INR 値から適切に抗凝固療法が実施されていたものの、抗凝固療法の影響によるものと考えられる出血は、VAD 装着に伴い抗凝固療法が必要となっていることから、VAD との関連性はおそらくあると考え、「判定 B」。
- ③ INR 値から過抗凝固療法によるものと考えられる出血は、抗凝固療法の管理による影響であり、②よりも VAD との関連性は低いと考え、「判定 C」。
- ④ 気管切開等のその他の処置に関連した出血は、抗凝固療法の影響も少なからずあると考えられるが、VAD 植込み部位以外への処置に関連していると考えられることから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」。

今回、評価判定を行った 34 件について、前述①により「判定 B」と評価判定したものは縦隔、ポンプポケット、胸壁、胸腔、胸骨、流入・流出グラフトの出血、および閉胸手術に伴う輸血 22 件、②により「判定 B」と評価判定したものはポンプポケット、胸腔の出血 3 件、③により「判定 C」と評価判定したものは左大腿部筋肉内血腫、右大腿の出血 2 件、④により「判定 D」と評価判定したものは気管支鏡検査等の処置による鼻出血、ドレーン留置による胸壁の出血 2 件であった。また、①～④以外の出血 5 件の評価判定については、以下の通りである。

表 4-3、No.2 の症例における下部消化管の出血については、事象発生時の INR 値も適正に管理されており、VAD と関係のない部位からの出血であることから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

表 4-3、No.5 の症例における外傷性脾破裂および再出血については、事象発生 9 日前、患者が脱水及び血管迷走神経反射により意識消失、転倒しており、転倒した際に血液ポンプと床の間に脾臓が挟まったために外傷性脾破裂となった可能性が推察され、その後の再出血についても外傷性脾破裂に関連した出血であることから、VAD との関連性は否定できないと考え、「判定 C」とした。

表 4-3、No.7 の症例における呼吸器の出血については、企業による詳細調査の結果、口腔内、気管の出血であり、出血部位に病変または疾患の既往があったことから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

5. 装置の不具合

装置の不具合について、332件（62症例）の評価判定を行った。各装置別の内訳を表5-1に、発生事象の内訳を表5-2（DuraHeart）、表5-3（EVAHEART）、表5-4（HeartMate II）に示す。

表 5-1. 各装置の内訳

| 有害事象 | J-MACS症例 | | | | | | | | |
|--------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| | DuraHeart | | | EVAHEART | | | HeartMate II | | |
| | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 |
| 装置の不具合 | 60件 (24症例) | 30件 (10症例) | 30件 (16症例) | 331件 (54症例) | 298件 (48症例) | 33件 (20症例) | 3件 (3症例) | 3件 (3症例) | — |

| 有害事象 | 治験又は臨床研究の継続症例 | | | | | | | | |
|--------|---------------|-------------|---------------|----------|--------|---------------|--------------|--------|---------------|
| | DuraHeart | | | EVAHEART | | | HeartMate II | | |
| | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 | 累計 | 第8～11回 | (参考) 第3～7回 |
| 装置の不具合 | 9件 (8症例) | 1件 (1症例) | 8件 (8症例) | — | — | — | — | — | — |

表 5-1. DuraHeart における装置の不具合の内訳

| 不具合発生部位 | 発生事象 | 件数 |
|----------|-----------------------------------|-----------|
| 外部コントローラ | 満充電バッテリー装着時の「バッテリー残量低下」警報の発生 | 2件（2症例） |
| | データをUSBへダウンロードする際に「バッテリー故障」警報等の発生 | 3件（3症例） |
| | 液晶表示の異常 | 2件（2症例） |
| | 両電源外れによる血液ポンプ停止 | 1件（1症例） |
| 外部バッテリー | 内部基板損傷による充電不能 | 1件（1症例） |
| | 熱遮断ヒューズのリード線破損による充電不能 | 1件（1症例） |
| ポンプ駆動部 | 経皮ケーブル内導線の断線（疑いを含む） | 18件（6症例） |
| | 過大なモータ電流による血液ポンプ一時停止 | 3件（1症例） |
| 合計 | | 31件（11症例） |

注1：（ ）内の症例数は、挿込まれたLVADのポンプ台数に基づき算出

注2：合計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではない。

表 5-2. EVAHEART における装置の不具合の内訳

| 不具合発生部位 | 発生事象 | 件数 |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| クールシールユニット | フィルタ目詰まりによるFPin圧力の上昇 | 28 件（13 症例） |
| | ダイアフラムポンプのネジの緩みによる水漏れ | 1 件（1 症例） |
| | 管路ブロックからの水漏れ | 1 件（1 症例） |
| | リザーバポートからの水漏れ | 3 件（3 症例） |
| | ダイアフラム耐久性低下によるFPout圧力の低下 | 7 件（5 症例） |
| | リザーバ内浮遊物 | 1 件（1 症例） |
| | クールシールユニット周囲の水滴 | 1 件（1 症例） |
| 外部コントローラ | E-20台、E-30アラームの発生 | 216 件（21 症例） |
| | バッテリー容量アラームの異常 | 1 件（1 症例） |
| | モータ制御部品の故障 | 4 件（4 症例） |
| | 摺動面の回転抵抗増加による消費電力の上昇 | 9 件（2 症例） |
| | 通信系回路IC部品故障によるデータ通信機能の異常 | 1 件（1 症例） |
| | 時刻管理IC部品内部の接触不良による駆動状況データの欠落 | 1 件（1 症例） |
| | データダウンロード中の通信途切れによる回転数設定値の意図しない変更 | 1 件（1 症例） |
| | 落下による外装ケースの破損 | 1 件（1 症例） |
| | クールシールユニット停止 | 1 件（1 症例） |
| 外部バッテリー | コネクタL字部の破損 | 13 件（9 症例） |
| | バックナット外れによるL字コネクタ部の破損 | 1 件（1 症例） |
| | バックナットの締め付け不十分による外れ | 1 件（1 症例） |
| 血液ポンプ | クールシール流路狭窄によるFPout圧力の上昇 | 3 件（2 症例） |
| | メカニカルシール摺動部乖離によるクールシールユニットへの血液漏れ | 1 件（1 症例） |
| AC/DCアダプタ | コネクタ部の破損 | 2 件（2 症例） |
| 合計 | | 298 件（48 症例） |

注1：（ ）内の症例数は、含まれたLVADのポンプ台数に基づき算出

注2：合計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではない。

表 5-3. HeartMate II における装置の不具合の内訳

| 不具合発生部位 | 発生事象 | 件数 |
|----------|----------|------------|
| パワーモジュール | ファンからの異音 | 1 件 (1 症例) |
| 血液ポンプ | 装置内血栓 | 2 件 (2 症例) |
| 合計 | | 3 件 (3 症例) |

注1： () 内の症例数は、挿込まれたLVADのポンプ台数に基づき算出

注2：合計欄の症例数は、合計件数に対する症例数であり、各有害事象の症例数を合計したものではありません。

5.1 DuraHeart における装置の不具合について

DuraHeart については、装置に関する 8 事象の不具合が発生しており、その詳細について以下に述べる。なお、DuraHeart のシステム全体については図 5-1 に示す。

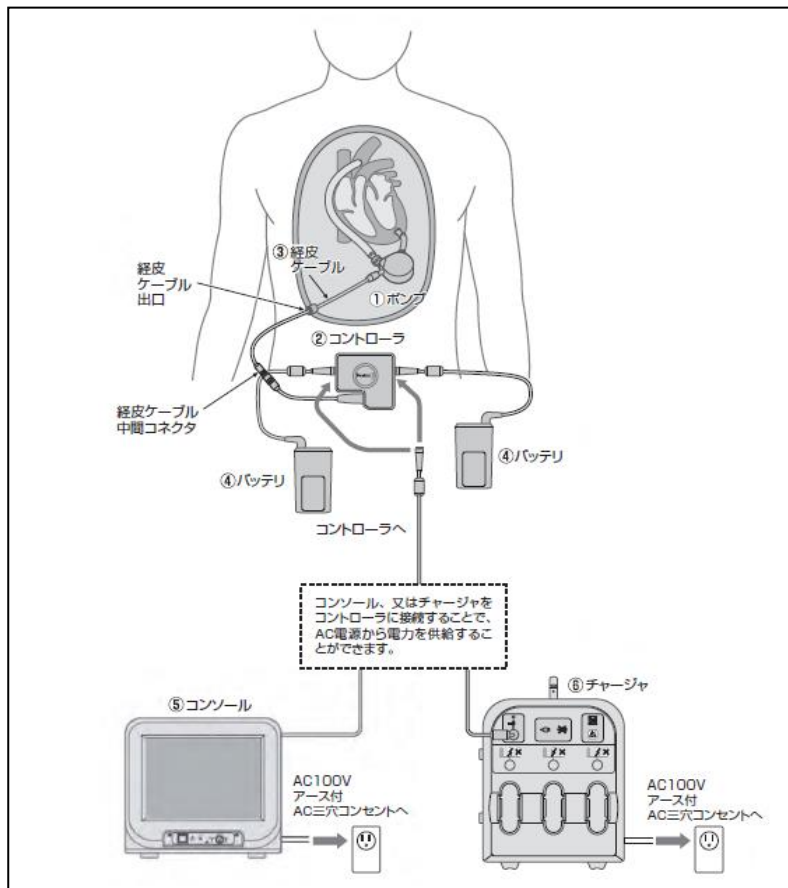


図 5-1 : DuraHeart システム

5.1.1 満充電バッテリー装着時の「バッテリー残量低下」警報の発生

・発生事象

当該事象については2件(2症例)の評価判定を実施しており、バッテリー交換の際に、満充電されたバッテリーをコントローラへ接続したにも関わらず、コントローラから「バッテリー残量低下」警報が発生したため、バッテリー交換やコントローラ交換を行ったものである。

・調査結果と対応等

当該事象は、バッテリーとコントローラの通信エラーにより、コントローラが交換前の消耗したバッテリーの情報を誤って認識してしまったものと推察されており、この通信エラーは、承認後の製品に搭載されたソフトウェアにおいて、治験時の製品に搭載していたソフトウェアよりもバッテリーとコントローラ間の通信量を増加させたことに起因している可能性が否定できないとのことであった。当該事象については、2012年12月版報告書において、テルモでは、承認後の製品に搭載されているソフトウェアについて点検を実施し、是正措置を検討しているところと報告したが、その後、修正したソフトウェアについて2013年7月に一部変更承認を取得し、採用施設へ情報提供を実施したとのことである。

なお、当該事象2件については、修正前のソフトウェアにおいて、発生したものである。

・評価判定結果

当該事象は、当該装置のソフトウェアに起因した事象であると推察されていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.1.2 データダウンロード時の「バッテリー故障」等の警報の発生

・発生事象

当該事象については3件(3症例)の評価判定を実施しており、コントローラをコンソールへ接続し、データをUSBメモリへダウンロードしようとした際に、コントローラから「バッテリー故障」等の電源に関連する警報が発生し、警報がクリアできない状態となったため、コントローラのリセットやコントローラ交換が行われたものである。

・調査結果と対応等

当該事象については、承認後の製品に搭載されたソフトウェアにおいて、治験時の製品に搭載されたソフトウェアからエラー検出方法を変更したことにより、メモリデータ障害が発生していた可能性が推察された。2012年12月版報告書において、テルモでは、次回のソフトウェアのバージョンアップにおいて対策を講じる予定と報告したが、その後、修正したソフトウェアについて2013年7月に一部変更承認を取得し、採用施設へ情報提供を実施したとのことである。

なお、当該事象3件については、修正前のソフトウェアにおいて発生したものである。

・評価判定結果

当該事象は、当該装置のソフトウェアに起因した事象であることから、「判定Ⅱ」とした。

5.1.3 液晶表示の異常

・発生事象

当該事象については2件(2症例)の評価判定を実施しており、1件はコントローラの液晶表示が点滅、もう1件は液晶表示の上半分が黒くなり、下半分の表示が消失したため、コントローラが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該事象により交換されたコントローラを分析した結果、機能に異常は認められず、液晶表示の異常も再現されなかったことから、一時的な電氣的ノイズの影響を受けた可能性も否定できないとのことであるが、原因は不明とのことである。

・評価判定結果および指摘事項等

当該事象は、装置そのものに起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とした。また、当該事象が2件発生していることから、事務局を通じ、テルモに対して、使用されているIC部品の製造時期等の共通性や電氣的ノイズに対する電磁感受性の再検討の必要性について検討するべきとの指摘を行った。(第10回委員会(2013年11月22日開催))

これに対し、テルモより、当該事象が発生したコントローラに使用された IC 部品について、製造ロット等の共通性は認められないとの回答であった。また、電磁感受性については、国際規格 (IEC60601-1-2) に適合しているものの、使用環境等により想定を上回る電氣的ノイズが加わった場合には、システムの作動に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないと考えるが、当該事象が発生した場合であっても、血系ポンプ駆動に影響は認められておらず、リスク分析の結果、電磁感受性の再検討は不要と考え、今後の状況を注視したいとのことであった。

5.1.4 両電源外れによる血液ポンプ停止

・発生事象

当該事象については 1 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、当該装置はコントローラに 2 個の電源が接続されているが、この 2 個の電源が両方とも外れたためにポンプが一時的に停止したものである。発生状況は、患者がバッテリー交換をした際に、コントローラから片側のバッテリーを外した後、誤って反対側のバッテリーも外してしまったため、両電源が喪失したものとログから推察された。なお、両電源喪失後、直ちにコントローラをチャージャ及びバッテリーに接続し、ポンプ駆動が再開されたため、健康被害には至っていない。

・調査結果と対応等

当該事象については、欧州及び国内の治験時においても発生が認められていたことから、承認の際に、両電源喪失に対するリスク低減及び仕様変更について検討するよう指示されていたものであった。また、第 3 回の委員会 (2011 年 9 月 20 日開催) においても、電源の接続はずれを防ぐフェールセーフ、またはフルプルーフ等の構造的な対策 (改良) を検討すべきであるとの指摘を行ったものである。

テルモでは、電源の取扱いに関する教育用冊子作成によるトレーニングの強化、コントローラへの注意ラベルの貼付 (図 5-2) を実施したものの、その後も当該事象が発生したことから、電源の接続外れを防ぐ構造的な対策 (改良) として、図 5-3 のようなプロテクトカバー、コネクタロックを 2012 年 11 月に一部変更承認を取得し、供給している。

なお、当該事象 1 件については、プロテクトカバー等が供給される以前に発生したものである。



図 5-2：電源接続に関する注意ラベル

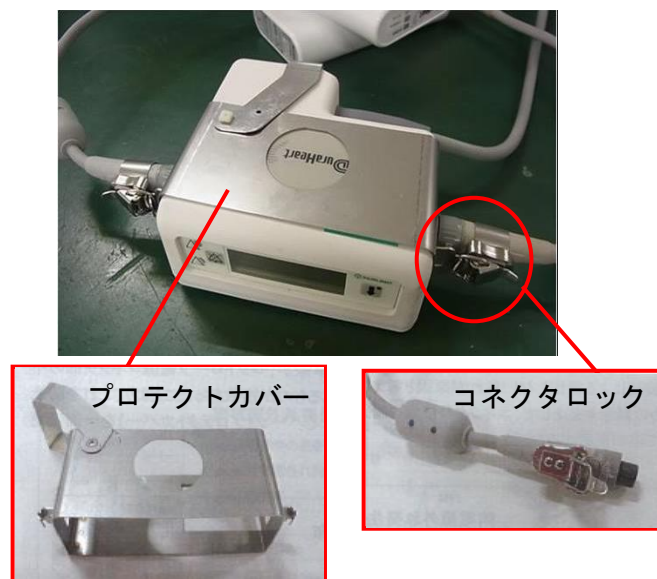


図 5-3：プロテクトカバーとコネクタロック

・ 評価判定結果

当該事象は、電源に関する取扱い上のエラーであると考え、「判定 I」とした。

5.1.5 バッテリ内部基板損傷による充電不能

・ 発生事象

当該事象については 1 件（1 症例）の評価判定を実施しており、バッテリーが充電不能となったため、バッテリーが交換されたものである。

・ 調査結果と対応等

当該バッテリーを分析した結果、内部基板に物理的な損傷（ダイオードの外れ）が確認されており、通常の手配において外れる部品ではないこと、またこれまでに同様の事例が発生していないことから、落下等の物理的な衝撃により破損した可能性が考えられるとのことであった。しかしながら、バッテリーのケースに損傷等は認められておらず、落下の有無等の取扱い状況についても不明との

ことであった。

・評価判定結果

当該事象は、落下等の物理的な衝撃が原因と推察されたものの、明確な原因は特定されておらず、取扱い上の問題も報告されていないことから、装置そのものに起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とした。

5.1.6 バッテリ熱遮断ヒューズのリード線破損による充電不能

・発生事象

当該事象については1件（1症例）の評価判定を実施しており、バッテリーを充電しようとしたところ、バッテリーの警報ランプが点灯し、充電不能となったため、バッテリーが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該バッテリーを分析した結果、熱遮断ヒューズとリード線の境界部が破断していることが確認された。熱遮断ヒューズは、バッテリー内の過度な温度上昇を防ぐために設置されており、バッテリーの充電量が著しく減少した状態で充電を行うと温度が上昇しやすいことから、当該バッテリーが過放電に近い状態で充電されたために熱遮断ヒューズが破損した可能性が考えられるとのことであった。また、当該バッテリーは約9ヶ月間使用されていたことから、落下による振動等により、熱遮断ヒューズとリード線の接合部に負荷がかかり、破断した可能性も推察されるとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、過放電状態での充電、落下による振動等が原因と推察されたものの、明確な原因は特定されておらず、また取扱い上の問題も報告されていないことから、装置そのものに起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とした。

5.1.7 経皮ケーブル内導線の断線又はその疑い

・発生事象

当該事象については18件（6症例）の評価判定を実施しており、浮上エラーの発生を繰り返した後、動圧モードへ移行し、ポンプ交換やコントローラ交換等が行われたものである。なお、6症例中5症例が市販後に植え込まれた症例（J-MACS症例）であり、1症例が治験又は臨床研究の継続症例であった。

なお、動圧モードとは、インペラの磁気浮上に異常が認められた場合に、血流の力でインペラを浮上させるものであり、コントローラからの警報発生等によって、動圧モードへの移行が確認できる。

・評価判定結果

当該事象は、①経皮ケーブル内の導線を固定するためのポッティング剤（エポキシ樹脂）の過充填（製造工程上の問題）、②体内での心拍動などによる繰返し応力による、経皮ケーブルへの負荷に起因している可能性が推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

・調査結果と対応等

当該事象は、第4回の委員会（2011年12月16日開催）において、今後も新たな断線症例が早期に発生すると考えられ、モータ電流用の導線が断線する可能性も否定できないことから、補助継続中の患者の十分な観察等の必要性を含め、植込み施設に対し最新の発生状況について情報提供を行うと共に、当該事象の原因究明及び経皮ケーブルの構造や耐久性などの改善が必要と考え、当面の間、当該装置の新たな臨床使用を一時停止することが望ましいとの結論に至り、当委員会終了後、直ちに J-MACS 運営委員会及び業務委員会へ報告した（別添 5-1）。この検討結果は、同時に事務局からテルモにも伝達され、テルモでは 2011 年末に新規植込みを原則見合わせた。

2012 年 12 月版報告書において、原因①については既に生産工程の改善を実施し、原因②については、体内での心拍動等による繰返し応力を想定した屈曲試験系を構築の上、試験を行った結果から、経皮ケーブルのストレインリリースの形状変更を今後実施するとのことであると報告したが、その後、補助人工心臓治療関連学会協議会において DuraHeart 有害事象検討委員会及び特例使用適応検討委員会が設置され、有害事象検討委員会において当該事象の原因解明および経皮ケーブルの改良に関する検討がテルモを含めて行われた¹⁾。その結果、経皮ケーブルのポンプ側のストレインリリースの形状を 8mm から 38.1mm へ変更する改良が実施され、2013 年 7 月に一部変更承認を取得し、DuraHeart の植え込みが再開となっている。

なお、当該事象 18 件については、改良前の経皮ケーブルにおいて発生したものである。

1) 補助人工心臓治療関連学会協議会 DuraHeart 有害事象検討委員会・特例使用適応検討委員会：DuraHeart 左心補助人工心臓システムの市販後における改良に関する報告，人工

5.1.8 過大なモータ電流による血液ポンプ一時停止

・発生事象

当該事象については 3 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、「モータ電流過大」警報が発生したために、血液ポンプが一時停止となったものである。3 件は 1 症例で発生しているが、当該症例では、以前にも当該事象が 3 件 (計 6 件) 発生している。自宅にて警報が発生し、外来にてコントローラのログを確認したところ、当該事象 (1 件目) が確認されたため、入院し経過観察となったが、入院中に当該事象が 2 回 (2、3 件目) 発生し、2 回目の当該事象発生時にコントローラ交換が行われた。

・調査結果と対応等

モータ電流過大警報が発生した場合、安全機構として一時的に血液ポンプを停止させ、5 秒後に自動復帰する仕様となっている。当該コントローラを分析した結果、異常は認められなかったが、心臓移植時に抜去された血液ポンプを分析した結果、経皮ケーブルのポンプ接続部から約 10mm の位置で 3 本の導線の絶縁被膜が損傷しており、導線の外側を覆う編組シールドと導線が接触し、ショートしたために、血液ポンプが一時停止したものと推察されることであった。

経皮ケーブル内の導線が断線した原因は、断線が血液ポンプ近傍で発生していることから、術前や術中の経皮ケーブルの取扱い、体内への植込み状態、植込み後の体動等による繰返し負荷等の可能性が考えられることであった。なお、テルモでは、経皮ケーブル内の導線が断線により動圧モードへ移行する事象 (5.1.7 参照) を受け、経皮ケーブルの改良を実施している。

なお、当該事象 1 件については、改良前の経皮ケーブルにおいて発生したものである。

・評価判定結果

当該事象は、装置そのものに起因した事象と推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2 EVAHEART における装置の不具合について

EVAHEART については、22 事象の装置の不具合が発生しており、その詳細について以下に述べる。なお、EVAHEART のシステム全体については図 5-4 に、コントローラ内のクールシールユニットの構造については図 5-5 に示す。

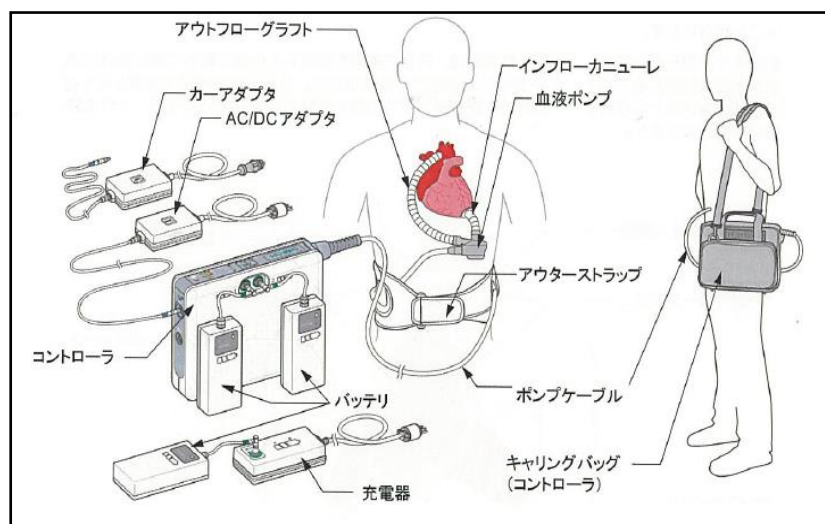


図 5-4 : EVAHEART システム

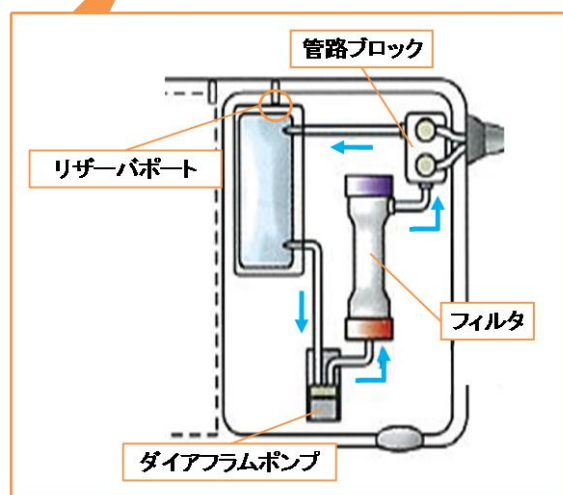
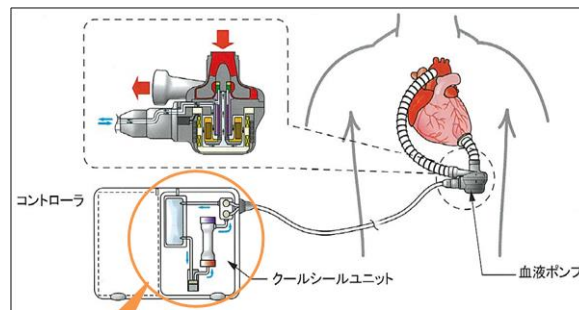


図 5-5 : クールシールユニットの構造

5.2.1 フィルタ目詰まりによる FPin 圧力の上昇

・発生事象

当該事象については 28 件（13 症例）の評価判定を実施しており、クールシールユニット内のフィルタ（図 5-5 参照）入口側の圧力（FPin 圧力）が上昇し、予定外にクールシールユニットの交換が必要となったものである。クールシールユニットの定期交換は 3 ヶ月毎であるが、28 件全て定期交換より早期に発生したものであった。

・調査結果と対応等

フィルタを分析した結果、フィルタには血漿成分中のたんぱく質、脂質が確認されており、血液中の血漿成分が血液ポンプの摺動部分からクールシール液流路側にしみ込み、フィルタが目詰まりしたために FPin 圧力が上昇したとのことであった。初期の膜間差圧（FPin 圧力－FPout 圧力）が大きい中空糸では血漿成分を補足しやすく、フィルタの早期目詰まりとなっていたとのことであり、2012 年 12 月版報告書において、サンメディカルでは、クールシールユニットのフィルタとして適切な性能となるよう、対策を検討しているところと報告したが、その後、3 ヶ月間使用可能なフィルタとなるよう仕様範囲内でのフィルタの変更を実施したとのことである。

なお、当該事象 28 件については、変更前のフィルタにおいて発生したものである。

・評価判定結果

当該事象は、クールシール液にしみ込んだたんぱく質等を補足するというフィルタ本来の機能を果たしているが、クールシールユニットの定期交換を 3 ヶ月毎と設定していることから、予定外にクールシールユニットの交換が必要となった当該事象を装置の不具合として取扱うこととし、「判定Ⅱ」とした。

5.2.2 ダイアフラムポンプのネジの緩みによる水漏れ

・発生事象

当該事象については 1 件（1 症例）の評価判定を実施しており、コントローラから E-42 アラームが発生し、クールシールユニット内のダイアフラムポンプ（図 5-5 参照）上部のカバーを止めているネジ部から水漏れしていることが確認され、クールシールユニットが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該クールシールユニットを分析した結果、クールシールユニット内のダイアフラムポンプ上部のカバーを止めている4箇所ネジのうち、1箇所のネジが緩んでいたことが確認された。製造時にネジが緩んでいたために、使用中のダイアフラムポンプ内の拍動で緩みが増し、水漏れに至ったものと推察されている。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、製造工程におけるダイアフラムポンプの駆動検査時に、ネジ部からの水漏れがないことを全数検査する対策を実施したとのことである。

なお、当該事象1件については、対策実施前のクールシールユニットにおいて発生したものである。

・評価判定結果

当該事象は、ネジの緩みが製造時の組立に起因した不具合と推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.3 管路ブロックからの水漏れ

・発生事象

当該事象については1件(1症例)の評価判定を実施しており、クールシールユニット内の管路ブロック(図5-5参照)から水漏れが確認され、クールシールユニットが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該クールシールユニットを分析した結果、管路ブロックに亀裂が生じたために水漏れが発生したものである。この亀裂は、管路ブロックの流路作製工程時の樹脂による溶着作業において、溶着後の冷却時の体積変化が大きかったために、溶着部に残留応力がかかり、亀裂が生じやすくなっていたとのことであった。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、残留応力を低減させるため、これまでの溶着作業後に、溶着部を電気ゴテにより再度溶かし、緩やかに冷やす作業を追加する対策を実施したとのことである。なお、当該事象1件については、対策実施前のクールシールユニットにおいて発生したものである。

また、第6回の委員会(2012年7月24日開催)において、樹脂による溶着工程そのものを見直すことができないか指摘をしていたが、これに対して株式

会社サンメディカル技術研究所は、樹脂による溶着なしで製造することは困難であるが、次世代製品においては同一構造の管路ブロックを使用しない設計とするとの回答があった。その後、新しく小型化されたコントローラ（以下、C02シリーズ）（図 5-6 参照）が 2013 年 2 月に販売開始となっており、C02 シリーズのクールシールユニットでは、管路ブロックを含まない設計となっているとのことである。



図 5-6 : C02 シリーズのコントローラ

・ 評価判定結果

当該事象は、管路ブロックの製造工程が原因と推察されていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.4 リザーバポートからの水漏れ

・ 発生事象

当該事象については 3 件（3 症例）の評価判定を実施しており、リザーバポート（図 5-5 参照）から水漏れが確認され、クールシールユニットが交換されたものである。

・ 調査結果と対応等

当該クールシールユニットを分析した結果、リザーバポートに亀裂が生じたために水漏れが発生したことが判明した。リザーバポートは、クールシール液を貯留するリザーバと採液ポートを接続する部品であり、リザーバポートの内側に採液ポートが挿入されるが、内側に挿入された採液ポートから外側のリザーバポートに向けて継続的に力がかかったことで亀裂が生じたものと推察されている（図 5-7 参照）。

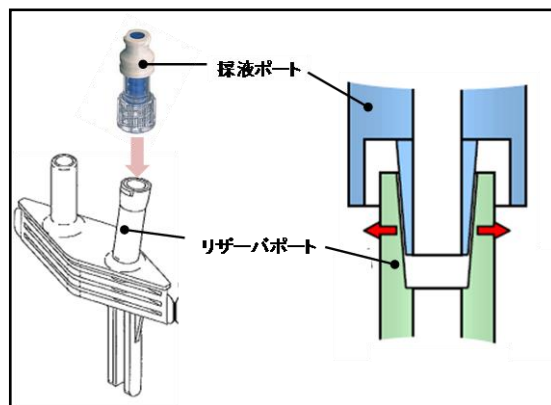


図 5-7 : リザーバポートと採液ポートの位置

これまでの同様事例の発生を受け、サンメディカルでは、採液ポートとリザーバポートの間に接着剤を塗布する対策を実施していたが、3件中2件がこの対策後に発生したものであった。対策後にも2件発生したことを受け、サンメディカルでは、採液ポートをリザーバポートへ接続する際の締め付けトルクの見直し、接着剤の塗布範囲の拡大、樹脂製ホースクリップによる補強（図 5-8 参照）を追加で実施したとのことである。



図 5-8 : リザーバポートの補強

・ 評価判定結果

当該事象は、リザーバポートと採液ポートの組立に起因した不具合と推察されていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.5 ダイアフラム耐久性低下による FPout 圧力の低下

・発生事象

当該事象については7件(5症例)の評価判定を実施しており、コントローラからE-42アラームが発生し、クールシールユニット内のダイアフラムポンプ(図5-5参照)が停止していることが確認され、クールシールユニットが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該事象は、C02シリーズのクールシールユニットにおいて発生したものであり、クールシール液を循環させるためのダイアフラムポンプにおいて、使用開始後にダイアフラムと駆動伝達部の接合部が分断したために、ダイアフラムが十分に駆動せず、クールシール液の圧力が低下、E-42アラームが発生したものである。サンメディカルによると、当該事象の原因は、ダイアフラムの製造において、成型条件が真空下から大気雰囲気下に変更されていたことにより、ダイアフラムの耐久性が低下していたとのことであった。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、2013年5月にC02シリーズのクールシールユニット(2013年2月21日～2013年5月16日までに出荷した37個)を自主回収するとともに、ダイアフラムの成型条件を真空下に戻し、製造ロット毎の強度試験を追加する対策を実施したとのことである。

・評価判定結果

当該事象は、ダイアフラムの製造工程が原因とされていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.6 リザーバ内浮遊物

・発生事象

当該事象については1件(1症例)について評価判定を実施しており、クールシールユニットのリザーバ内に浮遊物が確認され、クールシールユニットが交換されたものである。

・調査結果と対応等

リザーバ内の浮遊物を分析した結果、血漿たんぱく成分であることが判明し、血液ポンプのシール摺動部からしみ込んだ血漿たんぱく成分がクールシール液流路内で固形化し、リザーバ内に流出したものとあったが、血漿たんぱく成分が固形化した原因は不明とのことであった。

・ 評価判定結果

当該事象は、血液ポンプの摺動部を洗浄するというクールシールユニットの機能を果たしているものの、装置の仕様に起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とした。

5.2.7 クールシールユニット周囲の水漏

・ 発生事象

当該事象については1件(1症例)の評価判定を実施しており、コントローラからE-30アラームが発生し、クールシールユニットのFPout圧力が低下、周囲に水滴が認められたことから水漏れと判断され、クールシールユニットが交換されたものである。

・ 調査結果と対応等

当該クールシールユニットを分析した結果、水漏れは認められず、駆動にも問題はなかったことから、クールシール液が血液ポンプのシール摺動部から血液ポンプ内に流入したためにFPout圧力が低下したと推察されたが、水滴が発生した原因は不明とのことであった。また、E-30アラームの発生については、FPout圧力が低下したことにより、血液ポンプのシール摺動部に抵抗変動が生じやすい状態となったためと推察されるとのことであった。

・ 評価判定結果および指摘事項等

当該事象は、水滴の発生原因が不明であるものの、装置のそのものに起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とした。また、事務局を通じて、サンメディカルに対して、コントローラ内のクールシールユニット周囲に水滴が生じた原因として、外気温との温度差による結露である可能性も考えられるため、その可能性について検討するよう指摘を行った。(第11回委員会(2014年3月28日開催))

これに対し、サンメディカルより、当該事象ではクールシールケース外側のコントローラケースとの間に水滴が認められているが、コントローラケースおよびクールシールケース内は密閉されておらず、外気温と温度差が生じるとは考えにくいことから、結露による水滴との判断に至らないとの回答であった。なお、クールシールケース内側に組み付けられている、クールシール液流路を構成する部品(リザーバ、管路ブロック、ダイアフラムポンプ、フィルタ、カプラ、各接続チューブ)については、密閉されている箇所であることから、外

気温との温度差が生じ、結露が発生する可能性が否定できないと考えられると
のことであった。

5.2.8 E-20 台、E-30 アラームの発生

・発生事象

当該事象については 216 件（21 症例）の評価判定を実施しており、E-20 台、
E-30 アラームが多発したために、クールシールユニットの流路洗浄やコントロ
ーラの交換が行われたものである。

・調査結果と対応等

当該事象は、血液ポンプのシール摺動部に血液たんぱく成分が付着したこと
により回転障害が発生し、一時的に回転数が上限異常もしくは下限異常となっ
た場合は E-20 台アラームが発生、自動復帰機構が作動した場合は E-30 アラ
ームが発生したものと推察されており、付着した血液たんぱく成分を除去するた
めに、クールシールユニットの流路洗浄等が実施されている。

当該事象が多く報告されていることを受け、サンメディカルでは、C02 シリ
ーズのコントローラにおいて、血液ポンプの回転障害が発生しにくくなるよう
ソフトウェア上の対策を実施しているとのことである。

・評価判定結果

当該事象は、本来はクールシールユニットにより除去されるべき血液タンパ
クが摺動面に付着したことにより当該事象が発生したと推察されることから、
「判定Ⅱ」とした。

5.2.9 バッテリ容量アラームの異常

・発生事象

当該事象については 1 件（1 症例）の評価判定を実施しており、バッテリー容量
の消費状態が、バッテリー交換必要時と不要時の状態を繰り返していることを示
す様なアラームが発生したため、コントローラ及びバッテリーの交換が行われた
ものである。

・調査結果と対応等

当該コントローラ及びバッテリーを分析した結果、異常は認められなかったこ
とから、バッテリーの残量表示が切り替え直前の状態の際に、消費電力が大きく

変動したことにより、偶発的に発生したものと推察されるとのことであった。なお、消費電力の変動については、血液ポンプのシール摺動部に血液たんぱく成分が付着し、摺動面の抵抗が変動したために発生したとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、装置のそのものに起因した事象と推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.10 モータ制御部品の故障

・発生事象

当該事象については4件(4症例)の評価判定を実施しており、コントローラからのE-20台、E-30アラームの発生やトレンドデータの確認において異常が認められたことから、コントローラの故障と判断され、コントローラが交換されたものであり、当該事象発生時の状況は以下の通りである。

- ①：E-30アラームが繰り返し発生し、患者の意識消失、血液ポンプの駆動音の消失が認められたことから、バックアップコントローラへ交換された。モータを制御する部品の故障により、モータ通常駆動中に突然アライン動作(モータの磁石の位置を初期化する動作)が割り込まれ、自動復帰機構が作動する事象が繰り返し発生したため、E-30アラームの頻発したものである。また、自動復帰機構が繰り返されたために、血液ポンプの一時停止状態が継続し、患者の意識が消失した。バックアップコントローラへの交換により、血液ポンプは正常駆動し、患者の意識消失も回復している。
- ②：トレンドデータより、血液ポンプの回転数の変動に消費電力が追従していないことが確認され、回転数の計測系の不具合が疑われたため、コントローラが交換された。モータ制御部品の回転計測管理をする機能が故障しており、回転数の計測に誤差が生じていたものであるが、実際の血液ポンプの回転数は設定通りに駆動しており、患者の状態に変化はなかった。
- ③：E-23アラームが断続的に発生し、消費電力及び血液ポンプの回転数の上昇が認められたため、バックアップコントローラへ交換された。患者には、血圧上昇、左心室の狭小化が認められたが、血液循環は維持されていたとのことである。モータ制御部品内部の信号の出力部が故障しており、血液ポンプの回転数測定値に従った制御ができなかったものである。

④：E-21 アラームが発生し、外部モニタにより駆動状況を確認したところ、血液ポンプ回転数の最大値と最小値の幅に増加傾向が認められたことから、コントローラの故障が疑われたため、コントローラが交換された。患者の状態に変化はなく、コントローラ交換により、血液ポンプは正常駆動したとのことである。モータ制御部品の回転位置を検出する機能が故障していたものである。

・ **調査結果と対応等**

サンメディカルによると、血液ポンプのモータ制御部品の故障であるものの、4件は異なる部品の故障であることから、偶発的に発生した部品故障であると推察されるとのことであった。

・ **評価判定結果**

当該事象は、コントローラ内の部品故障が原因であることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.11 摺動面の回転抵抗増加による消費電力の上昇

・ **発生事象**

当該事象については9件（2症例）の評価判定を実施しており、消費電力の上昇が認められ、クールシールユニットの流路洗浄が行われたものである。

・ **調査結果と対応等**

当該事象は、血液ポンプのシール摺動部に血液たんぱく成分が付着したことにより回転抵抗が増大したため、回転数を一定に保つために消費電力が上昇したもののことであった。

・ **評価判定結果**

当該事象は、本来はクールシールユニットにより除去されるべき血液たんぱくが摺動面に付着したことにより当該事象が発生したと推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.12 通信系回路 IC 部品故障によるデータ通信機能の異常

・発生事象

当該事象については、1 件（1 症例）の評価判定を実施しており、外部モニタによりデータ通信チェックを行ったところ、コントローラから外部モニタへのデータ転送が度々途絶したため、コントローラの通信機能に異常が疑われ、コントローラが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該コントローラを分析した結果、コントローラと外部モニタ間の通信系回路 IC 部品の故障したことが判明している。当該部品の故障については、報告された 1 件以外に同様事象の発生はなく、偶発的に発生した部品故障であると推察されるとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、コントローラ内の部品故障が原因であることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.13 時刻管理 IC 部品内部の接触不良による駆動状況データの欠落

・発生事象

当該事象については、1 件（1 症例）の評価判定を実施しており、コントローラ内に保存されている血液ポンプの駆動状況を示すデータが欠落していたため、コントローラが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該コントローラを分析した結果、時刻管理を行っている IC 部品内部に接触不良があったために、当該部品よりデータを保存するタイミングを取得できず、データが欠落したとのことであった。また、当該 IC 部品に温度がかかった場合、記録用 IC 部品への通信が行われないことが判明し、この原因は部品の吸湿性のばらつきと、部品が吸湿した水分に半田付け工程で加わる熱が作用することにより部品内部の配線の接触が不安定になったこと、並びに使用時における周囲の環境温度が影響して発生したものと推察された。

当該事象については、報告された 1 件以外に同様事象の発生はなく、偶発的に発生した故障であると推察されるとのことであったが、当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、IC 部品の吸湿性のばらつきを抑えるため、IC 部品の乾燥処理を追加する対策を実施したとのことである。

・評価判定結果および指摘事項等

当該事象は、コントローラ内の部品故障が原因であることから、「判定Ⅱ」とした。また、事務局を通じて、サンメディカルに対して、当該 IC 部品の故障により、駆動状況データの欠落以外の事象が発生する可能性があるのか、また他の IC 部品を使用することは検討できないのか指摘を行った。(第 11 回委員会 (2014 年 3 月 28 日開催))

これに対し、サンメディカルより、時刻管理を行っている当該 IC 部品はリアルタイムクロックと呼ばれる小型密集集積回路部品であり、当該 IC 部品の機能は時刻管理のみであることから、血液ポンプの駆動や各種アラームの検知および発報に影響することはないとの回答であった。また、当該 IC 部品は、消費電力等の設計要求事項を満たすものであり、様々な電子デバイスに広く使用されているものであることから、採用に至っているとのことであった。

5.2.14 データダウンロード中の通信途切れによる回転数設定値の意図しない変更

・発生事象

当該事象については、1 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、コントローラから E-22 アラームが連続発生したため、コントローラ故障が疑われ、コントローラが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該事象は、C02 シリーズのコントローラにおいて、外部モニタへイベント・トレンドデータをダウンロード中に外部モニタの接続ケーブルの外れ、電源の途絶により通信が途切れた場合、血液ポンプの設定回転数が意図せず不正な値に変更されてしまうことが判明したとのことであった。また、設定回転数が変更されてしまったとしても、回転数は必ず不正な値に変更されることから、実際の回転数は変更前のものが維持されており、E-22 (血液ポンプ回転数偏差下限異常) アラームが発生するとのことであった。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、当該事象の発生を防止するため、データダウンロード作業中に外部モニタの接続ケーブルの外れ、電源途絶が発生しないよう注意喚起を実施した。また、ダウンロード中に通信が途切れた場合においても当該事象が発生しないよう、ソフトウェアを修正し、新たに供給を開始したとのことである。

・評価判定結果

当該事象は、当該装置のソフトウェアに起因した事象であることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.15 落下によるコントローラ外装ケースの破損

・発生事象

当該事象については1件(1症例)の評価判定を実施しており、自宅において階段を昇降中に誤ってコントローラを落下させてしまい、落下の衝撃により外装ケースが破損したため、コントローラが交換されたものである。

・評価判定結果

当該事象は、コントローラの取扱い上のエラーであると考え、「判定Ⅰ」とした。

5.2.16 クールシールユニットの停止

・発生事象

当該事象については1件(1症例)の評価判定を実施しており、コントローラからE-42アラームが発生し、クールシールユニットが停止していることが確認され、コントローラが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該コントローラを分析した結果、クールシールユニットに電力を供給している回路内のコンデンサの故障が判明した。当該コンデンサの故障については、報告された1件以外に同様事象の発生はなく、偶発的に発生した部品故障であると推察されるとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、コントローラ内の部品故障が原因であることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.17 バッテリコネクタのL字部の破損

・発生事象

当該事象については13件(9症例)の評価判定を実施しており、バッテリコ

ネクタの L 字接合部が剥離し（図 5-9）、ぐらつきが認められたため、バッテリーが交換されたものである。

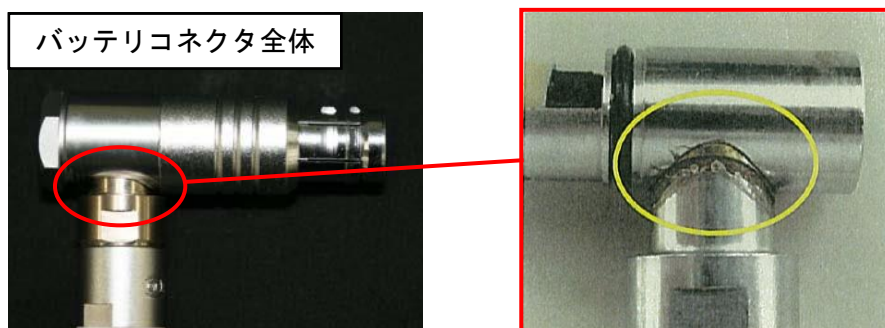


図 5-9 : 溶着が剥離したバッテリーコネクタ L 字部

・ 調査結果と対応等

当該装置のバッテリーのコネクタ L 字部は溶着接合されているが、当該事象が発生したバッテリーを分析した結果、L 字部に繰り返し負荷がかかることで徐々に疲労破壊が進み、接合部の剥離に至ったものと推察された。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、バッテリーコネクタの L 字部の接合方法を溶着から組み込みに変更し、繰り返しの負荷に対して破損し難い構造とする対策を実施し、新たに供給を開始したとのことである。

なお、当該事象 13 件については、対策前のバッテリーにおいて発生したものである。

・ 評価判定結果および指摘事項等

当該事象は日常操作での繰り返し負荷によるとのことであるが、破損までのバッテリー使用期間が通常のバッテリー交換よりも早期であることから、「判定Ⅱ」とした。また、事務局を通じ、サンメディカルに対して、対策後のバッテリーが供給されているにもかかわらず、対策前のバッテリーが使用されている限り、今後とも当該事象の発生が予想されることから、対策前のバッテリーを予備的な使用にする等の対策が実施できないか、指摘を行った。（第 8 回委員会（2013 年 4 月 9 日開催））

これに対して、サンメディカルより、当該事象の発生を防止するため、バッテリーの取扱いに関する注意喚起を行っており、また、当該事象が発生した場合であっても、予備のバッテリーを携帯していることから安全に対応可能であり、バッテリー消耗等による対策後のバッテリーへの交換、及び C02 シリーズのコントローラへの切り換え促進することで対応するとの回答があった。

5.2.18 バッテリーのバックナット外れによる L 字コネクタ部の破損

・発生事象

当該事象については 1 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、バッテリーの L 字コネクタ部が破損したため、バッテリーが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該バッテリーは、バックナット (図 5-10 参照) が外れ、コネクタ部が分解された状態でサンメディカルへ返却されたとのことであったが、分析の結果、バックナットには緩み防止剤が塗布されていたことが確認されたことから、自然に緩むとは考え難く、使用者がバックナットを緩めた可能性が推察されるとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、使用者による取扱い上のエラーと推察されるものの、取扱い状況の詳細が不明であることから、装置そのものに起因すると考え、「判定Ⅱ」とした。

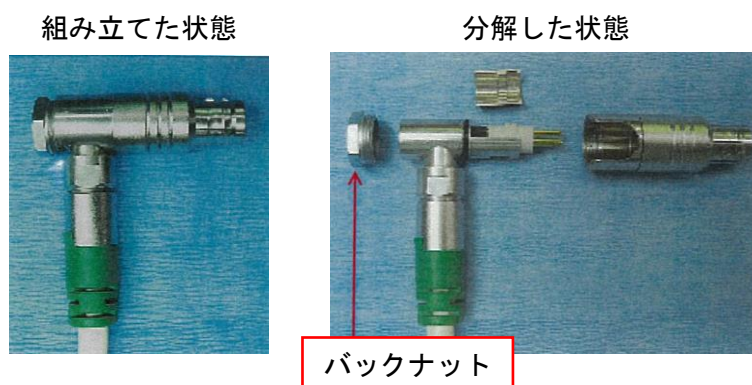


図 5-10 : バッテリーのコネクタ部

5.2.19 バッテリーのバックナットの締め付け不十分による外れ

・発生事象

当該事象については 1 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、患者からバッテリーのバックナット (図 5-10 参照) が外れたとの申し出があり、バッテリーが交換されたものである。

・ 調査結果と対応等

当該バッテリーを分析した結果、バックナットには緩み防止剤が塗布されていたものの、バックナットの締め付けが不十分であったことが判明しており、締め付け部が使用中に繰返し動くことで、緩み防止剤が剥がれ、バックナットの外れに至ったとのことであった。なお、当該バッテリーは対策後のバッテリー(5.2.17参照)であったが、バックナットの締め付け及び緩み防止剤の塗布については、対策前後に変更はないとのことであった。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、バックナットの締め付けが十分となるトルクを設定し、組立て後にコネクタに緩みがないことを確認する対策を実施した。

・ 評価判定結果

当該事象は、バッテリーのコネクタの組立てに起因した不具合と推察されていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.20 クールシール流路狭窄による FPout 圧力の上昇

・ 発生事象

当該事象は3件(2症例)の評価判定を実施しており、コントローラからE-41アラーム(FPout 上限異常)が発生し、FPin 圧力の上昇が認められたため、クールシールユニットの流路洗浄が行われたものである。

・ 調査結果と対応等

当該事象は、血液ポンプのシール摺動部からしみ込んだ血液たんぱく成分が、血液ポンプ内のクールシール流路内で固形化し、付着したためと推察されることであるが、血液たんぱく成分が固形化した原因については不明とのことであった。

・ 評価判定結果

当該事象は、本来は除去されるべき血液たんぱく成分が固形化したことにより発生したと推察されることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.21 メカニカルシール摺動部乖離によるクールシールユニットへの血液漏れ

・発生事象

当該事象については1件(1症例)の評価判定を実施しており、クールシールユニットの定期交換時に流路洗浄を行った際、クールシール液流路内に血液の漏出が認められたものである。漏出した血液により、クールシールユニット内のフィルタが詰まったため、クールシールユニットの流路洗浄及び交換が行われたものである。

・調査結果と対応等

当該事象は、流路洗浄に推奨サイズのシリンジ(50mLシリンジ)より少量サイズのシリンジが用いられたために、シール摺動部に大きな力がかかり、乖離し、固形化した血液たんぱく成分等の異物が挟まったために、血液がクールシール液流路側へ漏出したと推察されるとのことであった。

クールシールユニットの流路洗浄方法は、50mLシリンジを使用し、注射用水50mLを10～20秒程度かけて流すことが推奨されており、株式会社サンメディカル技術研究所によると、メカニカルシール摺動部を乖離させずに、十分な洗浄効果が得られる条件が限られていることから、現行の洗浄方法を推奨しているとのことであった。

当該事象の発生を受け、サンメディカルでは、推奨よりも少量サイズのシリンジを使用した場合、当該事象が発生するおそれがあること、及び推奨の洗浄方法について情報提供を実施した。

・評価判定結果および指摘事項等

当該事象は、流路洗浄に50mLシリンジを使用することは推奨方法であるが、少量サイズのシリンジの使用を禁止するという注意喚起がされていなかったことから、「判定Ⅱ」とした。また、事務局を通じ、株式会社サンメディカル技術研究所社に対して、以下の指摘を行った。(第10回委員会(2013年11月22日開催))

1点目として、当該事象の発生により注意喚起が実施されているが、推奨よりも少量サイズのシリンジを使用することにより当該事象が発生するおそれがあることについて、取扱説明書に記載し継続的な情報提供を行うよう指摘を行った。

これに対し、サンメディカルより、次回の取扱説明書の改訂時に、当該事象について追記することとするとの回答であった。

2点目として、推奨の洗浄方法はシール部にかかる圧力や注射用水を流す速度の調整が使用者に頼るものであることから、自動で圧力等を調整可能となるような洗浄装置等の装置側の改良も検討してはどうか、指摘を行った。

これに対し、サンメディカルより、現在のクールシールユニットの構成を利用し、洗浄作業中の圧力をモニタリングする方法として、クールシールユニットの圧力センサを使用する方法を検討したものの、流路洗浄時に接続箇所が増えることにより、作業手順が複雑化すること、コンタミネーションや感染のリスクが増加することが懸念されることから、臨床現場等との検討が必要であり、実用化には課題があるとの回答であった。また、正確な流路洗浄の実施回数のデータは存在しないものの、EVAHEART使用の全医療機関における流路洗浄キットの使用数から1400回程度は流路洗浄が実施されたと推察されるが、当該事象の発生は1件のみであり、現行の洗浄方法であっても、医療機関において適切な流路洗浄作業が実施されていると考えるとのことであった。

5.2.22 AC/DC アダプタのコネクタ部の破損

・発生事象

当該事象については2件（2症例）の評価判定を実施しており、AC/DCアダプタ（図5-4参照）の取扱いによりコネクタ部が破損したため、AC/DCアダプタが交換されたものである。なお、当該事象発生時の状況は以下の通りである。

- ①：コントローラにAC/DCアダプタを接続する際に、まっすぐ接続しなかったために、コネクタ内のピンが折れた。
- ②：コントローラに接続されたAC/DCアダプタのコードに足が引っかかり、コネクタ部に外力がかかり破損した。

・評価判定結果

当該事象は、AC/DCアダプタの取扱い上のエラーであると考え、「判定I」とした。

5.3 HeartMate II における装置の不具合について

HeartMate II については、2 事象の装置の不具合が発生しており、その詳細について以下に述べる。なお、HeartMate II のシステム全体については図 5-11 及び図 5-12 に示す。

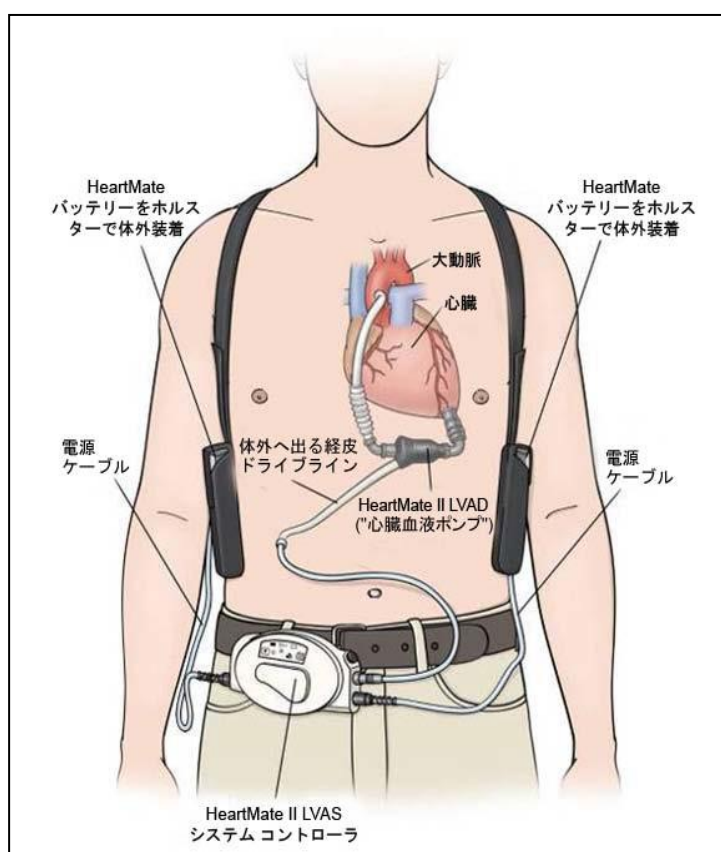


図 5-11 : HeartMate II システム (バッテリー駆動時)

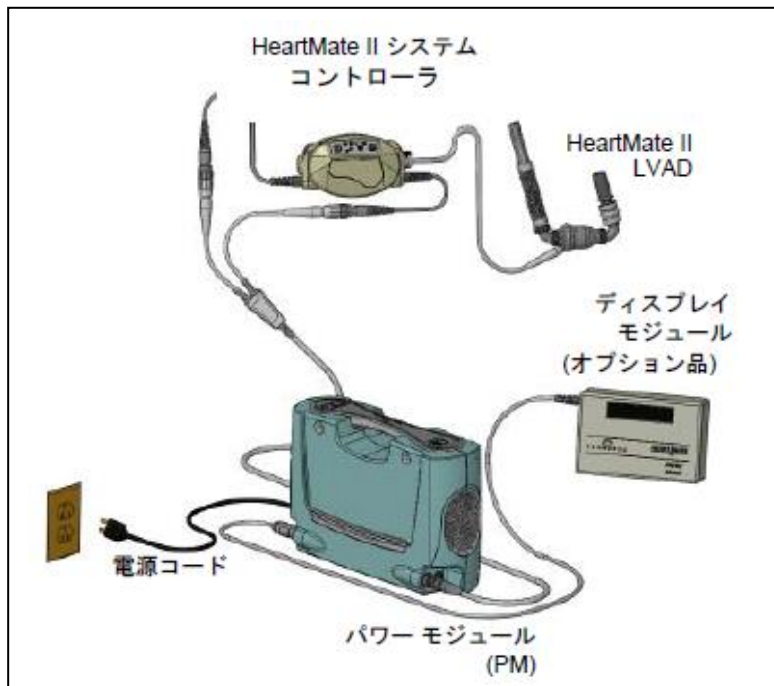


図 5-12 : HeartMate II システム (AC 電源駆動時)

5.3.1 パワーモジュールのファンからの異音

・発生事象

当該事象については 1 件 (1 症例) の評価判定を実施しており、パワーモジュール (図 5-12 参照) 使用中に異音が確認され、パワーモジュールが交換されたものである。

・調査結果と対応等

当該パワーモジュールを分析した結果、ファンから異音が発生していることが判明したが、機能的な異常は認められなかった。ファンからの異音の原因については不明とのことであったが、当該事象を含むパワーモジュールのファンの異常については、発生率が $0.0004 \text{ event / patient year}$ とのことであり、今後も当該事象の発生率を注視していくとのことであった。

・評価判定結果

当該事象は、パワーモジュールの故障であることから、「判定 II」とした。

5.3.2 装置内血栓

・発生事象

当該事象については2件(2症例)の評価判定を実施しており、LDH上昇等から装置内血栓が疑われ、血液ポンプが交換されたものである。なお、症例数はLVADのポンプ台数に基づき算出しているため、当該事象は2症例で発生しているが、同一患者での発生である。

・調査結果と対応等

当該患者においては、HeartMate II(以下、当該ポンプ①)装着、約1ヵ月後に腎機能低下、LDH上昇、低血圧、低拍出量症候群様の症状、高ビリルビン血症が認められたため、装置内血栓が疑われHeartMate II(以下、当該ポンプ②)へのポンプ交換が実施された。なお、当該ポンプ①を使用中、脱血コンデュエットの位置及び送血グラフトのキンクの有無が確認されているが、異常は認められなかったとのことである。さらに、当該ポンプ②への交換の約1ヵ月半後、左心補助不全、LDH高値が認められたため、装置内血栓が疑われDuraHeartへのポンプ交換が実施された。

当該ポンプ①を分析した結果、脱血側軸受周囲に血栓が認められ、また回転子ブレード及び送血側固定子に堆積物が認められたとのことであったが、血栓及び堆積物の分析結果から、脱血側軸受周囲の血栓及び回転子ブレードの堆積物は、駆動中に血液ポンプ内に存在したと推察され、LDH上昇等に関与したと考えられるとのことであった。

また、当該ポンプ②を分析した結果、脱血側軸受に血栓が認められ、血栓の分析結果から、駆動中に形成されたものと考えられるとのことであった。

・評価判定結果

当該ポンプ①の装置内血栓については、血液ポンプ使用中に送血グラフトのキンクがないことが確認されており、植込み術等の手技的要因による血栓形成の可能性はないと考えられることから、「判定Ⅱ」とした。

当該ポンプ②の装置内血栓については、血液ポンプ使用中に送血グラフトのキンクの有無について確認されておらず、植替え術の際に送血グラフトをキンクさせてしまい血栓形成に至った可能性も否定できないと考えられたが、手技的要因に関する情報が不足しているため判定困難とし、「判定Ⅲ」とした。

6. 死亡

VAD 装着後の死亡について、14 症例の評価判定を行った。各装置の内訳を表 6-1 に、各症例の詳細を表 6-2 (DuraHeart)、表 6-3 (EVAHEART)、表 6-4 (HeartMate II) に示す。

表 6-1. 各装置の内訳

| 有害事象 | J-MACS症例 | | |
|------|-----------|----------|--------------|
| | DuraHeart | EVAHEART | HeartMate II |
| 死亡 | 2 症例 | 9 症例 | 3 症例 |

表 6-2. 各事象の詳細 (DuraHeart)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 有害事象 | 判定結果* |
|-----|-------|----|-----------------------|---|--------------|
| 1 | 30 歳代 | 男 | 2 日 | 装置の不具合 (外部コントローラ) | 判定 I |
| | | | 59 日 | 主要な感染 (肺) | 判定 D |
| | | | 80 日 | 主要な感染 (ポンプポケット) | 判定 A |
| | | | 80 日 | 主要な感染 (縦隔) | 判定 A |
| | | | 479 日 | 多臓器不全 (254 日 : DuraHeart → 体外式遠心ポンプへ移行) | 判定 D 判定 イ |
| 2 | 20 歳代 | 男 | 444 日 | 腎機能障害 | 判定 C 判定 イ |

* : 判定結果欄の記号は別添 1-2 参照

表 6-3. 各事象の詳細 (EVAHEART)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象 発生までの 補助期間 | 有害事象 | 判定結果* |
|-----|---------------------|-----|-----------------------|--|------------|
| 1 | 40 歳代 | 男 | 7日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 26日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 28日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 35日 | 主要な感染 (血液培養陽性) | 判定C 判定イ |
| | | | 35日 | 装置の不具合 (血液ポンプ) | 判定Ⅱ |
| | | | 38日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 43日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 116日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 120日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 123日 | 装置の不具合 (血液ポンプ) | 判定Ⅱ |
| | | | 127日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 134日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 140日 | 装置の不具合 (外部コントローラ) | 判定Ⅱ |
| | | | 150日 | 装置の不具合 (外部コントローラ) | 判定Ⅱ |
| | | | 156日 | 装置の不具合 (外部コントローラ) | 判定Ⅱ |
| | | | 161日 | 装置の不具合 (外部コントローラ) | 判定Ⅱ |
| 不明 | 主要な感染 (血液培養陽性、三尖弁輪) | 判定C | | | |
| 2 | 40 歳代 | 男 | 2日 | 装置の不具合 (クールシールユニット) | 判定Ⅱ |
| | | | 50日 | 神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 上肢脱力、呂律障害) | 判定B |
| | | | 67日 | 神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 頭痛、嘔吐、眼振) | 判定B |
| | | | 68日 | 神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症)) | 判定B |
| | | | 75日 | 神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 呂律障害、左上下肢脱力) | 判定B |
| | | | 78日 | 神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 右上肢脱力、呂律困難) | 判定B |
| | | | 118日 | 神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 嘔気、嘔吐、右目内転障害、右顔面神経麻痺) | 判定B |
| | | | 136日 | 神経機能障害 (けいれん : 左上下肢強直) | 判定B |
| | | | 137日 | 神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 意識レベル低下) | 判定B 判定イ |

* : 判定結果欄の記号は別添1-2参照

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 有害事象 | 判定結果* |
|-----|------|----|---------------|--------------------------------|------------|
| 3 | 30歳代 | 男 | 5日 | 神経機能障害 (脳卒中(塞栓症):眼振、嘔気、嘔吐) | 判定B |
| | | | 8日 | 主要な感染(脳梗塞に伴う誤嚥による肺炎) | 判定D |
| | | | 11日 | 神経機能障害(脳卒中(塞栓症):昏睡) | 判定B |
| | | | 11日 | 神経機能障害(脳卒中(塞栓症):昏睡) | 判定B |
| | | | 16日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):眼振) | 判定B |
| | | | 16日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):昏睡) | 判定B |
| | | | 30日 | 神経機能障害(脳卒中(塞栓症):昏睡) | 判定B |
| | | | 42日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):痙攣) | 判定C 判定イ |
| 4 | 50歳代 | 男 | 10日 | 主要な感染(感染部位不明) | 判定C |
| | | | 118日 | 主要な感染(右胸腔) | 判定D |
| | | | 188日 | 主要な感染(肺) | 判定D 判定イ |
| | | | 220日 | 主要な感染(ライン敗血症) | 判定D |
| | | | 226日 | 主要な感染(末梢) | 判定D |
| 5 | 60歳代 | 女 | 2日 | 神経機能障害(脳卒中(塞栓症):左半身麻痺) | 判定C |
| | | | 2日 | 主要な感染 (体外式カニューレ挿入部位、ライン敗血症) | 判定C |
| | | | 86日 | 右心不全 | 判定C 判定イ |
| | | | 150日 | 主要な感染(ライン敗血症) | 判定D |
| | | | 158日 | 大量出血(ポンブポケット) | 判定 |
| | | | 176日 | 主要な感染(ライン敗血症) | 判定D 判定イ |
| 6 | 40歳代 | 男 | 319日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):昏睡) | 判定B 判定イ |
| 7 | 50歳代 | 男 | 32日 | 主要な感染(胆嚢) | 判定D |
| | | | 58日 | 主要な感染(尿路) | 判定D |
| | | | 164日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):昏睡) | 判定B 判定イ |
| 8 | 50歳代 | 女 | 6日 | 装置の不具合(クールシールユニット) | 判定II |
| | | | 391日 | 神経機能障害(脳卒中(頭蓋内出血):昏睡) | 判定B 判定イ |
| 9 | 50歳代 | 男 | 7日 | 主要な感染(敗血症) | 判定C 判定イ |
| | | | 14日 | 多臓器不全 | 判定C |

*:判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 6-4. 各事象の詳細 (HeartMate II)

| No. | 年齢 | 性別 | 有害事象発生までの補助期間 | 有害事象 | 判定結果* |
|-----|-------|----|---------------|-----------------------------------|------------|
| 1 | 60 歳代 | 男 | 8日 | 主要な感染 (肺) | 判定D |
| | | | 22日 | 大量出血 (胸腔) | 判定B |
| | | | 55日 | 神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 左片麻痺、傾眠) | 判定C 判定イ |
| 2 | 50 歳代 | 男 | 153日 | 神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 意識レベル低下) | 判定C 判定イ |
| 3 | 60 歳代 | 男 | 9日 | 神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 昏睡) | 判定C 判定イ |

* : 判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 6-2 の DuraHeart における 2 症例については、以下の通りである。

No.1 の症例については、VAD 装着約 8 ヶ月後に左心室硬化による心機能低下により流量が低下したため、体外式の遠心ポンプによる BiVAD に移行したものの、移行約 7 ヶ月後に多臓器不全により死亡に至ったものである。

体外式 BiVAD に移行後、人工呼吸器及び血液透析によるサポートが行われていたものの、多臓器不全が進行し死亡に至ったとのことであり、有害事象 (多臓器不全) と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。なお、多臓器不全については、DuraHeart が抜去されて約 7 ヶ月が経過していることから、DuraHeart との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

No.2 の症例については、BiVAD 症例 (LVAD : DuraHeart、RVAD : 体外式 VAD) であり、VAD 装着後も右心不全が継続、VAD 装着約 1 年 3 ヶ月後に腎不全を発症した。血液透析を実施するも改善せず、腎不全発症から 4 日後に死亡に至ったものである。

右心不全により、低心拍出量状態が継続した結果、腎不全を発症し、死亡に至ったとのことであり、有害事象 (腎不全) と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。なお、腎不全については、担当医より右心不全による低心拍出量が継続したことによるものであり、LVAD との関連性はないとの見解が得られているが、LVAD ポンプ内を含む左心室側に血栓が形成され、その血栓の一部が飛散し、腎塞栓により腎不全を助長した可能性も否定できないことから、「判定 C」とした。

表 6-3 の EVAHEART における 9 症例については、以下の通りである。

No.1 の症例については、VAD 装着約 1 ヶ月後に MRSA による感染が認められ、感染に対し薬物治療が行われたが、その後の血液培養においても継続的に MRSA が検出されていた。MRSA 感染から約 4 ヶ月後の血液培養ではエンテロバクターが検出され、その翌日に敗血症によるショック状態となり、肝機能障害を発症、呼吸状態が悪化し、ショック状態となった 10 日後に DIC、肺出血により死亡に至ったものである。VAD 装着約 1 ヶ月後の MRSA 感染が継続し、死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

なお、血液ポンプを摘出した際に、三尖弁（人工弁）に感染が推測される所見が認められており、MRSA による感染が血液を介して三尖弁に生着、重症化したのではないかとのことであつた。また、ドライブラインの皮膚貫通部の培養では陰性となっており、MRSA の感染経路については不明であつた。

No.2 の症例については、VAD 装着から死亡までの約 4.5 ヶ月間において、8 回の神経機能障害が発生した症例である。VAD 装着 137 日後、意識レベルの低下を認め、CT により右大脳半球に広範囲な塞栓後出血と考えられる頭蓋内出血（8 回目の神経機能障害）を確認、出血巣が周囲の脳および脳幹を圧迫しており、薬剤による処置が行われるも、同日、死亡に至っており、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

なお、剖検の結果、左心室内に血栓が認められており、多発した神経機能障害については、Wedge thrombus や人工血管内、血液ポンプ内に血栓が形成された可能性も否定できないとのことであつたが、摘出された血液ポンプの分析結果では、血栓の付着等の異常は認められなかつた。

No.3 の症例については、VAD 装着から死亡までの約 2 ヶ月間において、7 回の神経機能障害が発生した症例である。VAD 装着 5 日後に、1 回目の神経機能障害（塞栓症）が発生した。VAD 装着 16 日後、嘔気を伴う眼振を認め、CT により右小脳に梗塞後出血による頭蓋内出血（4 回目の神経機能障害）を確認、開頭減圧術、脳室ドレナージ術を施行したが、同日、左頭頂葉にも頭蓋内出血を発症し、昏睡状態となった。その後、昏睡状態から回復せず、徐々に全身状態が悪化、多臓器不全により死亡に至ったものである。当該症例については、多職種による検討の上、患者家族に説明、同意を得て、VAD 装着 19 日目に抗凝固療法を中止した。

4 回目の神経機能障害（頭蓋内出血）により昏睡状態となって以降、回復しておらず、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

No.4 の症例については、VAD 装着後も右心不全が継続しており、VAD 装着約 4 ヶ月後に難治性胸水に対してピシバニール胸腔内投与による胸膜癒着術を施行、その 5 日後に右急性膿胸が疑われ胸腔鏡下右胸腔内膿膜搔爬、洗浄ドレナージを施行した。その後、腎機能障害、呼吸不全を併発、VAD 装着約 6 ヶ月後には肺膿瘍を発症し、その約 1 ヶ月後にライン敗血症、その 6 日後に四肢の帯状疱疹を認め、薬物療法等が行われるも、肝機能障害を発症し、肺膿瘍の発生から約 3 ヶ月後に死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

No.5 の症例については、植込型 VAD 装着前に、体外式 VAD による補助が行われていた症例であり、植込型 VAD 装着 2 日後に体外式カニューレ挿入部位の感染、ライン敗血症が認められ、敗血症性ショックとなり PMX を施行した。ライン敗血症に対し薬物療法を行うも感染は継続、また、VAD 装着約 3 ヶ月後には右心不全となり、その約 2 週間後に無尿となったために透析を開始した。VAD 装着約 5 ヶ月後及び 6 ヶ月後に再度ライン敗血症を発症し、ショック遷延のため再度 PMX を施行、その後、血圧が保てないため透析中止となり、その 4 日後に死亡に至ったものである。なお、当該患者は大動脈弁狭窄症および大動脈弁閉鎖不全症も有しており、大動脈弁狭窄症については、アウトフローグラフとの屈曲を修正し、改善したとのことであつたが、大動脈弁閉鎖不全症については、感染を繰り返しているために修復に至らなかったとのことであつた。

ライン敗血症の繰り返しにより全身状態が悪化し、右心不全からも回復せず死亡に至っていることから、有害事象（右心不全、ライン敗血症）と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。なお、右心不全については、VAD 装着により左心室が補助されたことで顕在化してきた可能性が否定できないことから、「判定 C」とした。

No.6 の症例については、VAD 装着約 10 ヶ月後、車中にて意識を失っているところを歩行者に発見されたものである。VAD 植込みを行った施設に搬送され、CT により左前頭葉、側頭葉、頭頂葉の広範囲に頭蓋内出血を確認、気管内挿管され経過観察となったが、翌日、死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

なお、剖検の結果、Wedge thrombus は認められておらず、他臓器の塞栓症の所見も認められていないことから、原発性の頭蓋内出血とのことであつた。

No.7 の症例については、VAD 装着約 5 ヶ月半後、朝、患者が起床してこないと

め医療機関へ搬送。昏睡状態であり、CTにより左大脳半球に頭蓋内出血を確認、薬剤による処置が行われるも、同日、死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

なお、抗凝固療法の効果は目標レベルで管理され、突然、頭蓋内出血を発症したとのことであり、剖検の結果、Wedge thrombus および脱血管の外側・内側に血栓の付着が認められたとのことであった。

No.8 の症例については、VAD 装着約 13 ヶ月後、自宅にて意識を失っているところを発見されたものである。医療機関へ搬送後、CTにより右頭頂葉から側頭葉の皮質下に頭蓋内出血が認められ、側脳室内に穿破、第三脳室・くも膜下腔にも出血が拡大していることが確認された。また、左方への midline shift が顕著であり、テント切痕ヘルニアが認められ、脳槽の同定が困難な状態であった。薬剤による処置が実施されるも、脳内血腫および頭蓋内出血が拡大傾向であり、頭蓋内出血の発症から 2 日後に臨床的脳死と判断され、その 10 日後に死亡に至ったことから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

No.9 の症例については、VAD 装着 1 週間後に敗血症を発症し、薬物療法が実施されたが、ARDS、多臓器不全となり、敗血症の発症から 1 週間後に死亡に至ったものであることから、敗血症から有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

表 6-4 の HeartMate II における 3 症例については、以下の通りである。

No.1 の症例については、VAD 装着から約 2 ヶ月後に左片麻痺、傾眠が発生し、CTにより右側頭葉に頭蓋内出血が確認された。頭蓋内出血に対し、抗凝固療法のリバースを行ったが、患者は昏睡状態となり、再度 CT を施行したところ血腫拡大が著明であることから、手術適応なしと判断され、翌日、死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

No.2 の症例については、BiVAD 症例（LVAD : HeartMate II、RVAD : 体外式の遠心ポンプ）であり、VAD 装着 2 ヶ月後に RVAD を体外式 VAD に交換した患者であった。VAD 装着 5 ヶ月後、患者の意識レベルが低下し、CTにより右脳半球に頭蓋内出血が認められ、開頭血腫除去、薬剤による処置が実施されたが、8 日後に死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できな

いと考え、「判定イ」とした。

No.3 の症例においては、VAD 装着 9 日後、患者が昏睡状態となり、CT により右脳半球に頭蓋内出血が確認された。頭蓋内出血に対し、薬剤による処置が行われたが、12 日後に瞳孔散大、対光反射なし、自発開眼なしとなり、CT により大脳広範囲に低酸素脳症が認められ、血圧低下、自発呼吸停止となり死亡に至っていることから、有害事象と死亡との因果関係は否定できないと考え、「判定イ」とした。

なお、死亡症例においては、評価判定を行うにあたり、死亡に関する担当医の見解や剖検結果等の情報が不足しており、有害事象と死亡との関連性を評価することが困難な症例が見受けられたことから、当委員会から J-MACS 業務委員会へ、死亡症例において詳細情報の提供に協力頂けるよう、J-MACS 参加施設への周知を依頼し、業務委員会から参加施設へ周知がされた。(別添 6-1)

7. おわりに

本報告書では、第8回（2013年4月9日開催）～第11回（2014年3月28日開催）の委員会の開催状況及び有害事象の評価判定結果等について報告した。

本報告書において報告した有害事象の中に、安全性上、迅速な対応が必要と考えられた事象はなかったものの、今後も有害事象の発生状況を注視していく必要がある。

DuraHeart においては、経皮ケーブル内導線の断線の事象（詳細は 5.1.7 参照）について、当委員会では、新規植込みの見合わせが望ましいと考えられたことから、J-MACS 運営委員会及び業務委員会へ報告し、新規植込みが見合わされたが、その後、経皮ケーブルの改良が行われ、一部変更承認が取得されたことから、植込みが再開された。当委員会では、改良後の経皮ケーブルにおける不具合について、今後も注視していきたいと考える。

EVAHEART においては、E-20 台、E-30 アラームの発生件数が多く（詳細は 5.2.8 参照）、また、クールシールユニットを有していることから、クールシールユニットに関連した事象（詳細は 5.2.1～5.2.7 参照）も多く認められた。両事象ともに、発生を低減させるよう装置の対策が取られているところではあるが、今後も発生状況を注視する必要があると考える。

また、EVAHEART では、神経機能障害の発生要因の 1 つとして推察された Wedge thrombus の形成を低減させるため、脱血管の形状変更が行われたことから、変更された脱血管での神経機能障害の発生状況について、今後注視していきたいと考える。

HeartMate II においては、装置内血栓の事象が認められた。当該事象については、米国の INTERMACS から Initial Analysis of Suspected Pump Thrombosis（別添7-1）も報告されており、海外での発生状況等も含め、今後注視していく必要がある。

Jarvik2000 においては、販売が開始されて間もないことから、本報告書では報告する有害事象の発生はなかったが、今後も有害事象の発生状況を注視していく。

神経機能障害については、その発生件数が多いことから、今後、J-MACS に登録されたデータ及び企業の詳細調査結果から、各症例における抗凝固療法の

管理状況等を確認し、各装置における至適 INR 値の範囲等の検討が必要と考えられた。しかしながら、当委員会において検討される症例は、有害事象が発生した症例のみであることから、神経機能障害を発生していない症例も含めた J-MACS の全症例を対象としたデータを解析し、その結果を踏まえた検討が望まれる。

なお、評価判定等は、J-MACS へ登録されたデータや VAD 企業による詳細調査により得られた情報に基づき行われたものであり、各植込み施設が有する全ての情報から評価判定等が行われたものではないことに留意して頂きたい。

当委員会では、引き続き VAD の有害事象に対する評価判定等を行い、その結果等については、本報告書同様に取りまとめ、改めて報告する。

以 上

別 添

制定 平成 23 年 3 月 1 日

改正 平成 23 年 9 月 20 日

改正 平成 23 年 12 月 16 日

1. はじめに

長期使用を目的とする補助人工心臓（以下、「VAD」という。）の経時的な不具合や装着患者の有害事象などのデータを収集・解析することによって、生存期間や QOL 等に影響を与える因子を探索し、今後の臨床評価や臨床管理並びに次世代 VAD の開発に役立てることを目的とした産・官・学による市販後のデータ収集事業（以下、「J-MACS」という。）を含め、VAD の使用における不具合についての有害事象判定委員会の設置要項をここに定める。

2. 目的

有害事象判定委員会は、J-MACS 実施計画書 10.5 に基づき VAD 企業から報告された特定の有害事象（主要な感染、装置の不具合、神経機能障害、大量出血、及び死亡）に関する判定等を行う。なお、有害事象判定委員会は報告された有害事象に対する責任の所在を追求する組織ではなく、判定等を通じ VAD の安全な使用の推進と患者選択の最適化を図るための助言を目的とする。

3. 判定委員について

（1）委員の構成について

有害事象判定委員会の委員（以下、「委員」という。）は、VAD にかかる医工学・臨床医学に関する専門的な知識を有する機構専門委員の中から、別紙のメンバーで構成される。

なお、必要に応じ機構専門委員の中から該当する専門分野についての知識を有する者を加えることができる。

（2）委員長及び副委員長の設置について

当有害事象判定委員会に、委員の互選による委員長及び副委員長を置く。委員長は会務を総理し、委員長に事故等のあるときは、副委員長がその職務を代理する。

4. 判定委員会について

(1) 委員会の開催時期等について

各企業は、収集した有害事象について、適宜、医療機関に対する詳細調査等（機器の不具合の場合は、企業による製品の分析を含む）を行った上、薬事法に基づき PMDA に報告を行うこととなっている。

報告された有害事象の判定については、これら報告書等（企業からの報告書や J-MACS 調査票など）を元に、原則として年 3～4 回程度、判定委員会を開催するものとする。なお、報告された有害事象の発生傾向等により、保健衛生上速やかな対応が必要と認められた場合には、この限りではない。

(2) 評価判定等について

報告された有害事象の判定等については、別途定める「有害事象評価判定等方針」によるものとする。なお、評価判定を行う上で、収集された情報や分析結果等では、判定困難と考えられる場合、別途、判定委員会から企業に対し事務局を通じて、詳細情報や製品に関する耐久性や再現性の試験等の追加調査を求める事ができる。

また、判定委員会には、J-MACS 業務委員会（OC）の委員及び DC の担当者等を必要に応じてオブザーバーとして参加することができるが、判定に加わることはできない。

(3) 判定等後の取扱いについて

判定結果等は、事務局（PMDA 安全第一部）を通じ OC に報告する。また、判定結果等により速やかな安全対策の必要性を認めた場合においては、その結果を厚生労働省及び、J-MACS 運営委員会（SC）座長、J-MACS 業務委員会（OC）座長に報告し、必要な安全対策措置を実施するものとする。

5. 判定等にかかる利益相反の取扱いについて

判定等に際しては、平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議の実施に関する達」（別添）に準ずるものとする。

6. その他

事務局は、判定等の参考のために有害事象判定委員に対し、随時 J-MACS の「月別報告書」「半期進捗報告書」等を提供するものとする。

以上

有害事象判定委員会委員一覧

(氏名五十音順、敬称略)

| | |
|----------------------|---------------------------------------|
| いまち こう 井街 宏 | 東京大学大学院医学系研究科 名誉教授 |
| たかたに せつ お 高谷 節雄 | 東京医科歯科大学 名誉教授 |
| つきや ともり 築谷 朋典 | (独) 国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 人工臓器研究室長 |
| とだか こうじ 戸高 浩司 | 九州大学病院 ARO次世代医療センター 准教授 |
| にしむら もとのぶ ○ 西村 元延 | 鳥取大学 医学部 器官再生外科学 教授 |
| ほり まさつぐ ◎ 堀 正二 | (独) 大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター 総長 |
| ますざわ とおる 増澤 徹 | 茨城大学 工学部 機械工学科 教授 |
| まつみや ごろう 松宮 護郎 | 千葉大学大学院医学研究院 心臓血管外科 教授 |
| みたむら よしのり 三田村 好矩 | 北海道大学 名誉教授 |
| もりた しげき 森田 茂樹 | 佐賀大学 医学部 胸部・心臓血管外科 教授 |
| やましな あきら 山科 章 | 東京医科大学 第二内科 主任教授 |

委員長：◎、副委員長：○

平成24年7月2日現在

事務局：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第一部 医療機器安全課

有害事象評価判定等方針

制定 平成 23 年 3 月 1 日

1. J-MACS より収集された特定の有害事象（①主要な感染、②神経機能障害、③大量出血、④装置の不具合、及び ⑤死亡）に関する評価判定等の方針について、以下の通りとする。

1) 「①主要な感染」、「②神経機能障害」、「③大量出血」の評価判定について
施設側及び報告企業の意見も踏まえ、原疾患との関係、事象発生時の状況、併用治療、合併症、時間的な経過、抜去された VAD などの補助人工心臓システムの分析結果などの要素を勘案し、医学・薬学・工学的観点から総合的に判断し、報告された有害事象について VAD との関連性を判定する。

- (判定 A) VAD との関連性が、明らかにある。
- (判定 B) VAD との関連性が、おそらくある。
- (判定 C) VAD との関連性は、低いと考えるが否定はできない。
- (判定 D) VAD との関連性は、ない。
- (判定 E) VAD との関連性については、情報不足により判定困難。

なお、評価判定に関する意見（評価根拠や他に考えられる有害事象の発生原因など）について、判定結果と共にコメントを付すことができる。

2) 「④装置の不具合」の評価判定について

施設側及び報告企業の意見も踏まえ、装置パラメータ、事象発生時の状況、全身血行動態、併用治療、合併症、時間的な経過、抜去された VAD などの補助人工心臓システムの分析結果などの要素を勘案し、医学・薬学・工学的観点から総合的に判断し、装置の不具合の要因について判定する。

- (判定 I) 装置の不具合は、植込み術時、あるいはその後の患者、介護者、又は医療従事者による管理や取扱い方法のエラーによる。なお、VAD の添付文書や取扱説明書の記載が不十分なために引き起こされたと考えられる場合も含む。

- (判定Ⅱ) 装置の不具合は、装置そのものによる。
- (判定Ⅲ) 装置の不具合については、情報不足により判定困難。

なお、評価判定に関する意見（評価根拠や他に考えられる装置不具合の発生原因など）について、判定結果と共にコメントを付すことができる。

3) 「⑤死亡」の評価判定について

施設側及び報告企業の意見も踏まえ、原疾患との関係、事象発生時の状況、併用治療、合併症、時間的な経過、抜去された VAD などの補助人工心臓システムの分析結果などの要素を勘案し、医学・薬学・工学的観点から総合的に判断し、有害事象と死亡との関連性を判定する。

なお、死亡にかかる有害事象が上記の 1) 又は 2) 以外の場合については、別途、1) の評価判定に準じて VAD との関連性についても判定する。

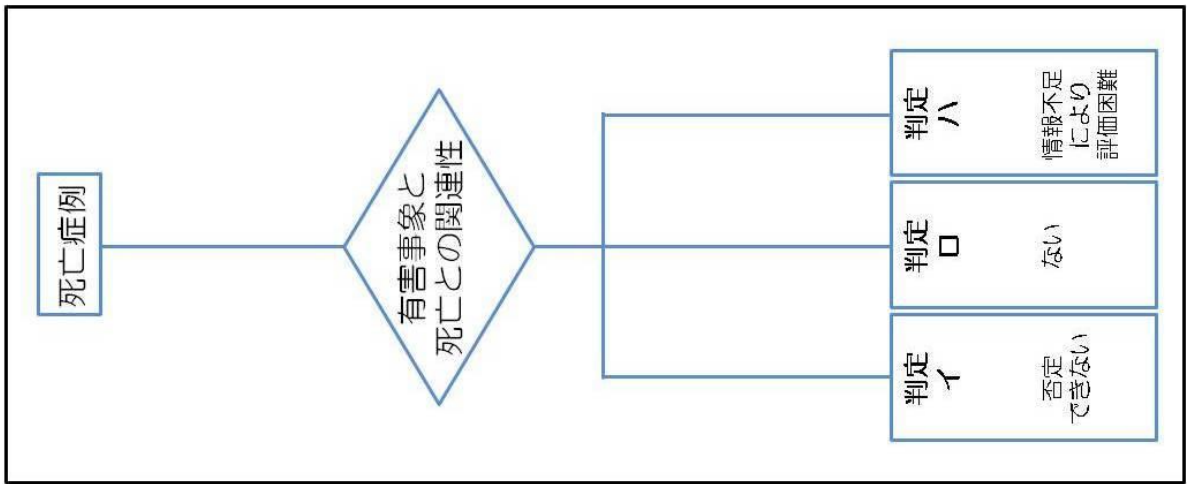
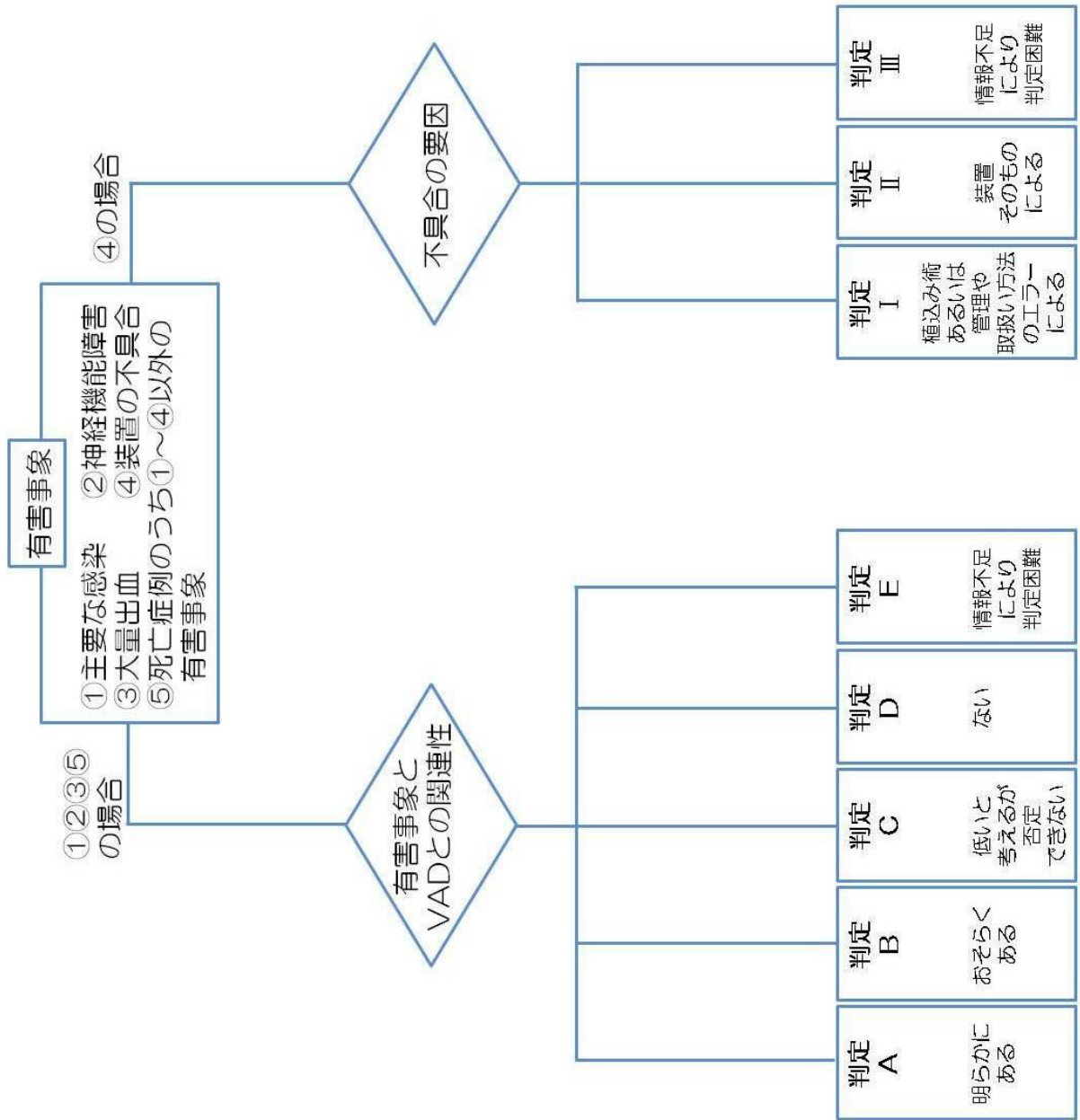
- (判定イ) 有害事象との関連性が、否定できない。
- (判定ロ) 有害事象との関連性は、ない。
- (判定ハ) 有害事象との関連性については、情報不足により判定困難。

なお、評価判定に関する意見（評価根拠や他に考えられる死因など）について、判定結果と共にコメントを付すことができる。

2. 有害事象の評価判定を通じ、別途、必要に応じて VAD の取扱い上の注意点や管理方法、その他有害事象の防止・軽減のための市販後安全にかかる助言を行う。

以 上

評価判定ツリー



2011年12月16日

J-MACS 運営委員会

座長 北村 惣一郎 殿

J-MACS 業務委員会

座長 中谷 武嗣 殿

J-MACS 有害事象判定委員会

委員長 堀 正二

副委員長 西村 元延

テルモ社製 DuraHeart[®]における有害事象について

本日、当有害事象判定委員会において、テルモ社製 DuraHeart[®]におけるインペラ浮上エラーの発生等により動圧モードへ移行したとの有害事象 3 件について評価したところである。なお、今回評価を行った 3 件については、承認後の植込み症例ではなく、DuraHeart[®]承認前に治験及び臨床研究として植込みが行われた症例ではあったが、当委員会は VAD 植込み患者における有害事象を評価するという趣旨から検討を行ったものである。

当該製品の経皮ケーブルは、15 本の導線から成り、モータ電流用、電磁石用、浮上位置センサ用の 3 つで構成されている。テルモ社からの報告によると、「動圧モードへの移行」の原因は、経皮ケーブル中の導線の断線によるものとの解析結果であり、今回評価を行った 3 件については、浮上位置センサ用の導線の断線が確認されているものが 2 例、その可能性があるものが 1 例であった。

当該 3 件を評価するに際し、テルモ社へ国内での他の同様事例、及び欧米での同様事例の発生状況について確認したところ、12 月 16 日現在、当該 3 件を含め国内 5 件（植込み症例数 46 例中）、欧州 5 件（植込み症例数 93 例中）、米国 4 件（植込み症例数 65 例中）、計 14 件（植込み症例数計 204 例中）との報告をテルモ社より受けた。また、断線までの植込み期間については、おおよそ 1 年未満（13 件中 9 件（不明の 1 例を除く））とのことであった。

当該事象のように動圧モードに移行した場合、流量は保持されるものの、イ

ンペラの浮上位置が低下するために溶血のリスクが高くなる可能性が考えられる。テルモ社によれば、浮上エラーが発生し動圧モードへ移行した場合、ポンプ本体の植え替えを行うことで対処できるとのことであるが、すでに国内の事例においては同一患者で 2 件の当該事象が発生していることもあり、同一患者に複数回のポンプ交換術を施行しなければならない場合、手術のリスクが高くなることが推察される。

また、これまでに発生した 14 件については、浮上位置センサ用の導線断線及びその可能性、もしくは電磁石用の導線断線の可能性であることから、動圧モードへの移行により流量が保たれているが、モータ電流用の導線が断線した場合にはポンプ停止となり、死亡等の重大な有害事象につながる可能性がある。テルモ社では、現在、経皮ケーブルを改良し耐久性を向上させるべく検討中とのことであった。

当委員会では、現時点においてポンプ停止に至ったとの症例はないものの、上述したようにその発生件数の多さや断線までの期間を考慮すると、今後も新たな症例が早期に発生すると考えられ、また、今後モータ電流用の導線の断線の可能性も否定できないことから、植込み施設に対し最新の発生状況について情報提供を行うと共に、経皮ケーブルの耐久性が改善されるまでの間、当該製品の新たな臨床使用を一時停止することが必要であると考えます。

以 上

2013 年 7 月 8 日

J-MACS 業務委員会
座長 中谷 武嗣 殿

J-MACS 有害事象判定委員会
委員長 堀 正二
副委員長 西村 元延

植込型補助人工心臓の死亡症例における詳細情報提供のお願い

拝啓、時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

J-MACS につきましては、登録患者数が 4 月 1 日現在において 167 例となり、植込型補助人工心臓（VAD）装着患者のフォローアップ期間も 2 年を超え長期化してきております。それに伴い、死亡症例も認められてきており、当委員会においても、これまでに 7 例の死亡症例の評価を行ってきたところです。

当委員会では、有害事象と VAD との関連性、及びその有害事象と死亡との関連性について評価判定を行っており、評価判定に際しては、医療機関より J-MACS に入力されたデータや企業から薬事法に基づき報告された報告書の内容などに基づき行っております。しかしながら、死亡症例における死亡に関する担当医の見解や剖検結果等の情報が不足しており、有害事象と死亡との関連性を評価することが困難な症例が見受けられております。

限られた情報から評価判定を行う上で、担当医の見解は大変重要な情報であり、当委員会事務局から関係企業にも情報収集の依頼を行っておりますが、今後、死亡症例が発生した際には、以下の点について参加施設にもご協力を頂きたい、J-MACS 業務委員会より各参加施設へ周知頂けますよう、宜しく願い申し上げます。

1. 死亡フォームへの死亡に関する担当医見解の入力について

死亡症例においては、その死因や死亡と有害事象との関連性、及び VAD との関連性等について、担当医の見解を J-MACS の死亡フォームに入力するよう運用されているところであり、この運用を遵守し、担当医見解を死亡フォームへ入力するよう要請頂きたいと存じます。

2. 有害事象の発生原因について

有害事象と VAD との関連性を評価する際に、有害事象の発生原因として、「医学的管理の複雑さによるもの」と J-MACS に入力されている事例がありますが、その具体的な内容が不明であることから、有害事象と VAD との関連性を評価することが困難な場合があります。そのため、企業による詳細調査の際に、その具体的な内容について情報提供して頂きたいと存じます。

3. 剖検時の左心室内の状況の確認等について

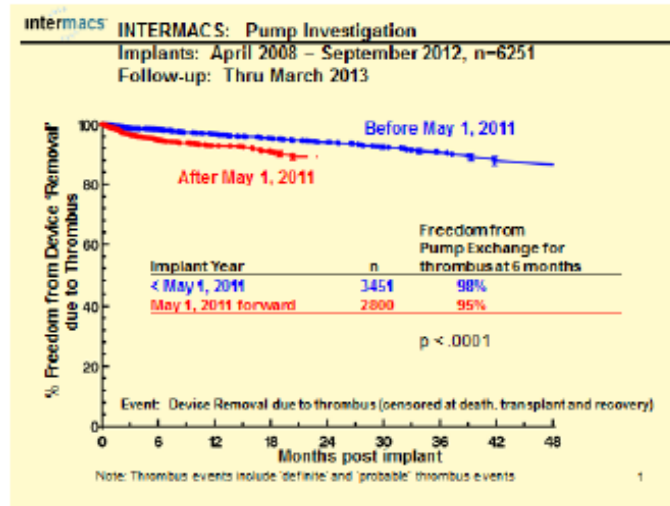
フォローアップ期間の長期化に伴い、神経機能障害による死亡症例も認められてきており、VAD との関連性を評価する上において、**wedge thrombus** を含めた左心室内の状況に関する情報は可能な限り収集すべきと考えます。

剖検を実施される際には、可能な限り左心室内の血栓形成などの状況を確認して頂き、その状況を踏まえた担当医の見解を J-MACS の死亡フォームへ入力して頂きたいと存じます。

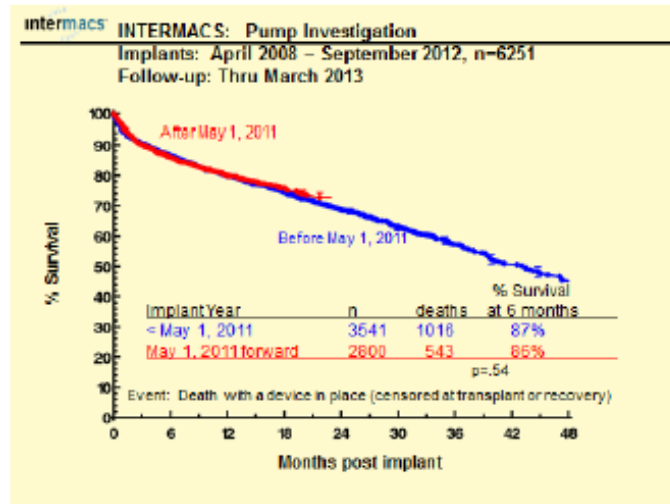
以 上

Initial Analyses of Suspected Pump Thrombosis

In view of recent institutional concerns about a possibly increased incidence of HeartMate II pump exchanges for suspected pump thrombosis, INTERMACS has performed analyses of this event as well as patient survival with the HeartMate II device in our database. The date of May 1, 2011 (see figures below) was chosen by the FDA. Further analyses are underway to examine factors contributing to the relatively small increase in HMII pump exchanges in recent years, including such factors as changes in pump design, anticoagulation strategies, and patient-related issues. While detailed analyses are underway, we wanted to make available to our participating hospitals these initial analyses.



Stratified actuarial curves depicting freedom from HeartMate II pump exchange attributable to pump thrombosis. Note the significant increase in events after May, 2011, but the magnitude of increase was relatively small.



Stratified actuarial curves depicting survival in patients receiving a HeartMate II pump. Notice the essentially identical survival in the two cohorts.

http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/INTERMACS_PI_and_Website_Notice_9-6-2013_2.pdf

參考資料