

**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)**

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	7
4. 大量出血	10
5. 装置の不具合	12
5.1 DuraHeart における装置の不具合について	13
5.1.1 セルフテストエラー警報の頻発	14
5.1.2 両電源外れによるポンプ停止	15
5.1.3 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	19
5.1.4 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	19
5.1.5 過大なモータ電流による血液ポンプ一時停止	20
5.1.6 バッテリ内ケーブルのハンダ接続部の破断	21
5.1.7 充電時の「チャージャ警報」の発生	21
5.1.8 経皮ケーブル内導線の断線又はその疑い	22
5.1.9 動圧モードへの一時的な移行	24
5.2 EVAHEART における装置の不具合について	25
5.2.1 フィルタ目詰まりによる FPin 圧の上昇	26
5.2.2 ダイアフラムポンプのネジの緩みによる水漏れ	27
5.2.3 管路ブロックからの水漏れ	27
5.2.4 リザーバポートからの水漏れ	28
5.2.5 ダイアフラムポンプの停止	29
5.2.6-1 E-30 アラームの多発	30
5.2.6-2 装置内血栓による E-30 アラームの多発	31
5.2.7 制御系 IC 故障による消費電力値波形の異常	32
5.2.8 回転制御 IC 部品の故障	32
5.2.9 バッテリコネクタ L 字部の破損	33
5.2.10 バッテリコネクタのロック機能不全	34
6. 死亡	36
7. おわりに	40

別添一覧

別添 1-1	： J-MACS 有害事象判定委員会 設置要綱	42
別紙	： 有害事象判定委員会委員一覧	44
別添 1-2	： 有害事象評価判定等方針	45
別添 1-3	： 評価判定ツリー	47
別添 1-4	： 評価判定結果一覧	48
別添 3-1	： 事象一覧【神経機能障害】	62
別添 3-2	： 患者別 INR 値の推移（脳卒中）	64
別添 4-1	： 事象一覧【大量出血】	72
別添 4-2	： 患者別 INR 値の推移（大量出血）	73
別添 5-1	： デュラハートシステムの電源を安全に使用するために	76
別添 5-2	： DuraHeart 左心補助人工心臓システム「両電源外れによるポンプ停止」に関する注意喚起	86
別添 5-3	： テルモ社製 DuraHeart における有害事象について	88
別添 5-4	： 動圧モード移行後の臨床管理について	90
別添 5-5	： 植込み型補助人工心臓 EVAHEART 使用におけるご注意について （デバイス血栓症・E-30 アラーム）	91

1. はじめに

当有害事象判定委員会は、日本における補助人工心臓（ventricle-assist device、以下「VAD」）に関連した市販後のデータ収集事業（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support、以下「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。当委員会の目的は、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。

当委員会は、VADにかかると医工学・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。

なお、当委員会の事務局は、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。

当委員会は、これまでに計7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	・ J-MACS登録症例における有害事象の評価判定
第6回	2012/07/24	・ 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7回	2012/12/11	

第1回、第2回の委員会では、有害事象の評価判定に先立ち、当委員会の設置要綱及び有害事象評価判定等の方針について検討し、設置要綱（別添 1-1）、有害事象評価判定等方針（別添 1-2、1-3）を策定した。第3回の委員会では、当委員会の委員長及び副委員長を選出し（別添 1-1 別紙 参照）、有害事象の評価判定を開始した。これまでに植込型 VAD の有害事象 158 件（60 症例）について評価判定を行ったので、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、評価判定結果の一覧を別添 1-4 に示す。なお、参考として 2012 年 11 月末までの J-MACS への登録患者数の推移を図 1-1 に示した。植込型 VAD の登録患者数の内訳は、DuraHeart 29 症例、EVAHEART 71 症例である。

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
主要な感染	44 件	6 件	50 件
神経機能障害	塞栓症	—	14 件
	頭蓋内出血	1 件	9 件
	TIA	1 件	2 件
大量出血	11 件	—	11 件
装置の不具合	63 件	8 件	71 件
その他	—	1 件	1 件
合計	141 件	17 件	158 件

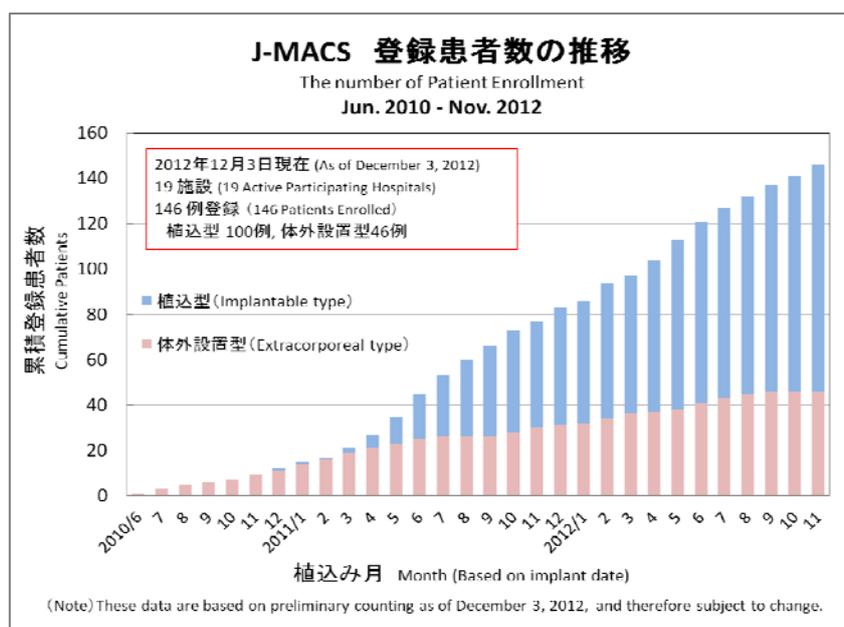


図 1-1 : J-MACS 登録患者数の推移

評価判定が行われた 60 症例のうち、49 症例が J-MACS 登録症例であり、その他 11 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、当委員会が市販後における VAD 植込み患者に発生した有害事象の評価を行うという趣旨であることから、評価判定の対象とした。

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、50件（32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）に示す。

表 2-1. 各装置別の内訳

有害事象	J-MACS症例		治験又は臨床研究の継続症例	
	DuraHeart	EVAHEART	DuraHeart	EVAHEART
主要な感染	28件（17症例）	16件（11症例）	2件（2症例）	4件（2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

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	20歳代	女	45日	ドライブライン	判定A	9	10歳代	男	144日	ドライブライン	判定A
2	50歳代	男	65日	ドライブライン	判定A	10	30歳代	男	82日	ドライブライン	判定A
3	30歳代	男	59日	肺	判定D	11	30歳代	男	115日	ドライブライン	判定A
			80日	ポンプポケット	判定A				233日	ドライブライン	判定A
			80日	縦隔	判定A				12	20歳代	男
4	30歳代	男	10日	尿路	判定D	13	40歳代	男	42日	ドライブライン	判定A
			169日	ドライブライン	判定A	14	30歳代	男	62日	ドライブライン	判定A
			279日	肺	判定D				253日	ドライブライン	判定A
5	40歳代	女	138日	ドライブライン	判定A	15	30歳代	女	187日	ドライブライン	判定A
6	10歳代	女	174日	ドライブライン	判定A				322日	ドライブライン	判定A
			282日	ドライブライン	判定A	16	30歳代	男	21日	ドライブライン	判定A
7	30歳代	男	23日	消化管	判定D	17	40歳代	男	226日	ドライブライン	判定A
8	40歳代	男	9日	CV血管カテーテル	判定D				266日	ドライブライン	判定A
			36日	ドライブライン	判定A	18*	20歳代	男	86日	ポンプポケット	判定A
			79日	感染部位不明	判定C	19*	20歳代	男	175日	ポンプポケット	判定A

*：治験または臨床研究の継続症例

**：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	9日	ライン敗血症	判定 D	9	40歳代	男	128日	ドライブライン	判定 A
2	30歳代	男	60日	細菌性の感染	判定 C	10	50歳代	男	57日	ポンプポケット	判定 A
3	40歳代	女	18日	肺炎	判定 D	11	40歳代	男	163日	ドライブライン	判定 A
4	40歳代	男	88日	ドライブライン	判定 A				223日	菌血症	判定 B
5	40歳代	女	45日	ドライブライン	判定 A				271日	感染部位不明	判定 C
6	30歳代	男	127日	ドライブライン	判定 A				318日	菌血症	判定 B
			190日	ドライブライン	判定 A				1544日	ドライブライン	判定 A
7	50歳代	男	211日	感染部位不明	判定 C	12*	40歳代	男	1546日	肺炎	判定 C
			102日	ドライブライン	判定 A				1795日	細菌性の感染	判定 C
8	30歳代	男	229日	ドライブライン	判定 A				13*	50歳代	男

* : 治験または臨床研究の継続症例

** : 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、①装置植込み部位の感染が 34 件、②装置植込み部位以外の感染が 16 件であった。

①については、ドライブラインやポンプポケットからの感染であり、VAD との関連性は明らかにあると考え、「判定 A」とした。

②のうち 9 件は、肺、縦隔、尿路、消化管、CV 血管カテーテルの感染であり、感染が限局している、または感染源の抜去 (CV 血管カテーテル) により感染が消失している等の状況から、VAD との関連性がないと考え、「判定 D」とした。ただし、表 2-2、No.3 の症例における縦隔の感染については、同日に発生しているポンプポケット感染と関連していると考えられることから、「判定 A」とした。また、表 2-3、No.12 の症例における肺炎については、2 日前に発生しているドライブライン感染との因果関係が否定できず、「判定 C」とした。

②のうち 5 件は、感染部位不明が 3 件、細菌性の感染が 2 件であった。感染部位不明については、過去に発生しているドライブライン感染等との因果関係が否定できないと考え、「判定 C」、また、細菌性の感染については、感染経路や感染源が不明であることから、VAD 装着との関連性を否定することもできないと考え、「判定 C」とした。

なお、表 2-3、No.11 の症例については、菌血症を繰返しており、初回の菌血症の起原菌として MSSA が検出されていることから、その約 2 か月前に発生していたドライブライン感染時に皮膚貫通部から菌血症に至った可能性も否定で

きず、また 2 回目の菌血症についても、初回の菌血症の再燃とも考えられることから、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 2-4 の通りであり、特段の傾向等は認められなかった。

表 2-4. 検出された起因菌

起因菌	感染部位	検出件数
Anaerobe Gram-positive bacilli	ドライブライン	2 件
Coagulase negative staphylococcus (CNS)	ドライブライン	5 件
Corynebacterium	ドライブライン、ポンプポケット	5 件
Enterobacter aerogenes	ドライブライン	1 件
Enterobacter cloacae	ポンプポケット	1 件
Enterococcus faecalis	ドライブライン	1 件
Escherichia coli	ドライブライン	3 件
Haemophilus parahaemolyticus	ドライブライン	1 件
Haemophilus parainfluenzae	ドライブライン	3 件
Klebsiella oxytoca	ライン敗血症	1 件
Klebsiella pneumoniae	ドライブライン	1 件
Morganella morganii	ドライブライン、肺炎	1 件
MRSA	肺炎、ドライブライン、ポンプポケット、細菌性感染	6 件
MRSE	細菌性感染	1 件
MSSA	ドライブライン、菌血症	9 件
Prevotella	ドライブライン	1 件
Pseudomonas aeruginosa	肺炎、尿路、CVカテーテル、ドライブライン	9 件
Pseudomonas fluorescens	ドライブライン	1 件
Serratia marcescens	ドライブライン	1 件
Staphylococcus aureus	細菌性感染、ドライブライン	3 件
Staphylococcus epidermidis	ドライブライン、ポンプポケット	3 件
Stenotrophomonas maltophilia	肺炎、ドライブライン	2 件
Streptococcus	ドライブライン	1 件

3. 神経機能障害

神経機能障害について、25件（15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）に示す。

表 3-1. 各装置別の内訳

有害事象		J-MACS症例		治験又は臨床研究の継続症例	
		DuraHeart	EVAHEART	DuraHeart	EVAHEART
神経機能障害	塞栓症	5件（5症例）	9件（6症例）	—	—
	頭蓋内出血	4件（3症例）	4件（3症例）	—	1件（1症例）
	TIA	1件（1症例）	—	—	1件（1症例）
合計		10件（6症例）	13件（8症例）	—	2件（1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 3-2. 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	20歳代	女	38日	塞栓症	左同名半盲	判定B
			296日	TIA	失語	判定B
			296日	頭蓋内出血	右半身筋力低下	判定B
			300日	頭蓋内出血	頭痛	判定B
2	40歳代	男	4日	塞栓症	呂律困難	判定B
3	50歳代	男	10日	塞栓症	中心部視野欠損	判定B
4	30歳代	男	274日	頭蓋内出血	意識消失	判定C
5	10歳代	女	4日	頭蓋内出血	頭痛	判定B
			142日	塞栓症	両側眼球運動障害	判定B
6	70歳代	男	8日	塞栓症	右半身筋力低下	判定B

**：判定結果欄の記号は別添1-2参照

表 3-3. 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	30歳代	男	10日	塞栓症	右半身麻痺	判定 B
2	40歳代	男	44日	頭蓋内出血	左半身麻痺	判定 B
			273日	頭蓋内出血	全身強直性痙攣	判定 B
3	40歳代	男	38日	塞栓症	耳鳴、前部頭部痛等	判定 B
			44日	塞栓症	左上肢感覚異常	判定 B
			50日	塞栓症	見当識障害	判定 B
4	20歳代	男	93日	塞栓症	左顔面神経麻痺、構語障害	判定 B
5	50歳代	男	26日	塞栓症	右半身筋力低下	判定 B
6	50歳代	女	13日	塞栓症	右目視野一部欠損、失語等	判定 B
7	40歳代	男	326日	頭蓋内出血	昏睡	判定 B
8	40歳代	女	12日	塞栓症	左半身麻痺	判定 B
			12日	頭蓋内出血	左半身麻痺	判定 D
			16日	塞栓症	昏睡、脳ヘルニア	判定 B
9*	50歳代	男	2125日	TIA	右下肢脱力	判定 B
			2257日	頭蓋内出血	昏睡状態	判定 C

* : 治験または臨床研究の継続症例
 ** : 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、事象発生時までの Prothrombin Time(PT-INR、以下「INR」)値から、①適切な抗凝固療法によって管理されていたものの、神経機能障害が発生したと考えられたものが 22 件 (塞栓症:14 件、頭蓋内出血:6 件、一過性脳虚血発作 (TIA) : 2 件)、②抗凝固療法の管理上の影響により発生したと考えられたものが 2 件 (頭蓋内出血)、③その他の処置に関連したと考えられたものが 1 件 (頭蓋内出血) であった。

①については、抗凝固療法は VAD 装着に伴い必要となる治療であり、VAD を

使用する上での関連性はおそらくあると考え、「判定 B」とした。

②については、INR 値が高値であったことから、抗凝固療法の影響と考えられ、①の事例よりも装置そのものとの関連性は低いと見られるが、抗凝固療法が VAD 装着に伴い必要不可欠なことから、その関連性は否定できないと考え、「判定 C」とした。

③については、同日発生した塞栓症に対する治療として、脳血管内治療（カテーテル治療）が行われており、それに関連した頭蓋内出血である可能性が高く、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

また、神経機能障害のうち脳卒中（塞栓症、TIA）を発生した症例において、植込み手術後にヘパリンが投与されず、術後の INR 値が低値で推移し、その後、至適な範囲で INR 値が管理されていたが、脳卒中（塞栓症、TIA）を発生した症例が 7 件（5 症例）認められた。抗凝固療法については、患者の状態を考慮して実施されるものであるが、DuraHeart 及び EVAHEART が推奨する抗凝固療法では、術後、早期に INR 値を至適な範囲にもっていくために、ヘパリンを投与することとされている。

第 3 回の当委員会（2011 年 9 月 20 日開催）では、術後のヘパリン投与の必要性について、改めて医療機関に周知するよう、事務局を通じ、テルモ社及びサンメディカル技術研究所社に指摘した。

また、神経機能障害については、VAD 企業による詳細調査の結果から、各症例の INR 値の推移を確認したところ、25 件中 16 件が企業の推奨する至適 INR 値（DuraHeart : 2.0~3.0、EVAHEART : 2.5~3.5）で管理されながらも神経機能障害が発生しており（別添 3-1、別添 3-2）、各装置における至適 INR 値について、今後、J-MACS 全体の解析を踏まえ、検討されることが望ましいと考える。

4. 大量出血

大量出血について、11 件（7 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）に示す。

表 4-1. 各装置別の内訳

有害事象	J-MACS症例		治験又は臨床研究の継続症例	
	DuraHeart	EVAHEART	DuraHeart	EVAHEART
大量出血	6 件（5 症例）	5 件（2 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

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	70歳代	男	8日	ポンプポケット、胸壁	判定 B
			124日	皮膚挿入部	判定 B
2	30歳代	男	1日	ポンプポケット	判定 B
3	20歳代	男	1日	ポンプポケット	判定 B
4	30歳代	女	100日	右大腿	判定 C
5	30歳代	女	356日	性器	判定 C

**：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	女	41日	気管切開部	判定 D
2	40歳代	男	0日	ポンプポケット	判定 B
			1日	ポンプポケット	判定 B
			185日	左臀部筋肉内	判定 C
			254日	左下腿部	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、①抗凝固療法の影響によると考えられるものが 6 件、②VAD 装着術に関連したと考えられるものが 4 件、③その他の処置に関連したと考えられるものが 1 件であった。

①については、神経機能障害と同様に、事象発生時までの INR 値から適切な抗凝固療法によって管理されていたものの、大量出血が発生した 3 件を「判定 B」、INR 値が高値であったことから、抗凝固療法の影響と考えられたもの 1 件を「判定 C」とした。他 2 件のうち、1 件は、左股関節硬縮に起因した日常動作等による左臀部筋肉内からの出血とのことであり、装置そのものとの関連性は低いと考え、「判定 C」とした。もう 1 件は、INR 値が低値であったことから、抗凝固剤の増量を行った後に性器からの出血を認めたものであり、出血時の INR 値は適切であったものの、抗凝固剤の増量による出血と考えられ、装置そのものとの関連性は低いと考え、「判定 C」とした。

②については、一般的な開胸手術におけるリスクとして発生したのと考えられたが、そもそも VAD 装着のために行われた植込み術であることから、VAD との関連性はおそらくあり、「判定 B」とした。

③については、VAD 植込み部位以外への処置に関連していたことから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

なお、神経機能障害と同様に、大量出血の症例においても INR 値の推移を確認したところ、INR 値が適切な範囲内もしくは低値で管理されていた症例での発生が 11 件中 10 件に認められている (別添 4-1、別添 4-2)。

5. 装置の不具合

装置の不具合について、71件（44症例）の評価判定を行った。各装置における発生事象の内訳を表5-1（DuraHeart）、表5-2（EVAHEART）に示す。

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	J-MACS症例	治験又は臨床研究の継続症例	判定結果**
外部コントローラ	「セルフテストエラー」警報の頻発	1件（1症例）	-	判定Ⅱ
	両電源外れによる血液ポンプ停止	8件（7症例）	2件（2症例）	判定Ⅰ
	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	5件（4症例）	-	判定Ⅱ
	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	5件（5症例）	-	判定Ⅱ
	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）	1件（1症例）	判定Ⅱ
外部バッテリー	バッテリー内ケーブルのハンダ接続部の破断	1件（1症例）	-	判定Ⅱ
	充電時の「チャージャ警報」の発生	1件（1症例）	-	判定Ⅱ
ポンプ駆動部	経皮ケーブル内導線の断線（疑いを含む）	4件（4症例）	5件（5症例）	判定Ⅱ
	動圧モードへの一時的な移行	2件（1症例）	-	判定Ⅱ
合計		30件（16症例）	8件（8症例）	

**：判定結果欄の記号は別添1-2参照

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	J-MACS症例	判定結果**
クールシールユニット	フィルタ目詰まりによるFPin圧の上昇	11件（10症例）	判定Ⅱ
	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）	判定Ⅱ
	管路ブロックからの水漏れ	1件（1症例）	判定Ⅱ
	リザーバポートからの水漏れ	1件（1症例）	判定Ⅱ
	ダイアフラムポンプの停止	1件（1症例）	判定Ⅱ
外部コントローラ	E-30アラームの多発	4件（3症例）	判定Ⅱ
	制御系IC故障による消費電力値波形の異常	1件（1症例）	判定Ⅱ
	回転制御IC部品の故障	1件（1症例）	判定Ⅱ
外部バッテリー	コネクタL字部の破損	8件（7症例）	判定Ⅱ
	ロック機能不全	3件（3症例）	判定Ⅱ
血液ポンプ	装置内血栓によるE-30アラームの多発	1件（1症例）	判定Ⅱ
合計		33件（20症例）	

**：判定結果欄の記号は別添1-2参照

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。

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 9 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、図 5-1 に DuraHeart のシステム全体を示しておく。

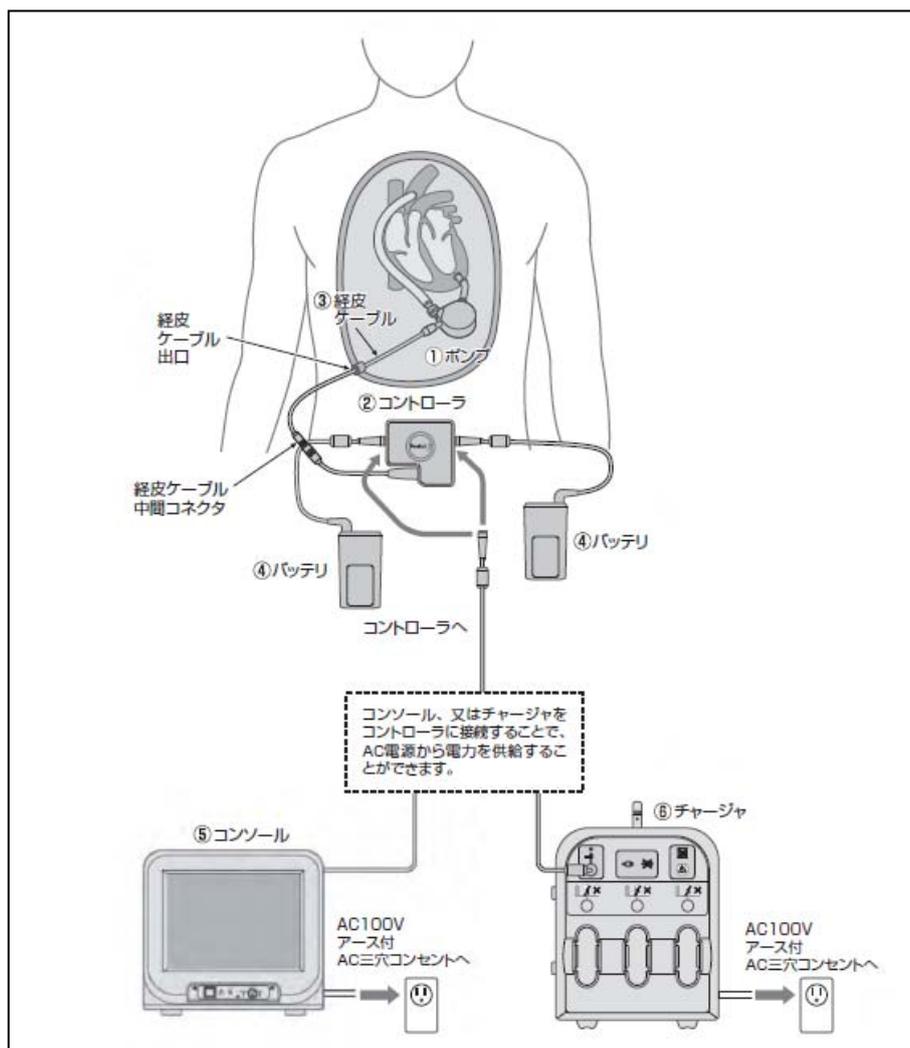


図 5-1 : DuraHeart システム

5.1.1 セルフテストエラー警報の頻発

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「セルフテストエラー」の警報が頻発し、その都度、コントローラのボタン操作により警報をクリアしていたが、装置の異常を疑い、コントローラが交換されたものである。なお、当該症例は、承認以前に臨床研究を目的として個人輸入された装置で発生したものであるが、国内治験においても、同様事象が2件発生している。

当該コントローラを分析した結果、セルフテストエラーは、コントローラの内部電圧の変動により発生していることが推察され、内部電圧変動の主な原因は、当該装置のインペラを磁気浮上させるための電磁石の制御に伴い発生した高周波ノイズとのことであった。当該装置におけるセルフテストは、コントローラが内部のハードウェア及びソフトウェアに異常がないかを自己診断する機能であり、セルフテストエラーは、コントローラとバッテリーの通信エラー、内部コネクタ異常、内部電圧異常等が検出された場合に発生するものである。承認以前(治験及び臨床研究)の製品については、1回でもエラーが検出された場合にセルフテストエラーが発生する仕様となっていた。

国内治験時に当該事象の発生を受け、テルモ社では、内部電圧変動が5秒以上継続した場合にセルフテストエラーを発生させるよう、承認後の製品についてはソフトウェアの変更を実施済みであり、変更後のソフトウェアが搭載された製品では、現時点において同様事象の発生は認められていない。

当該事象は当該装置のソフトウェアの仕様に起因した事象と考え、「判定Ⅱ」とし、事務局を通じ、テルモ社に対して、以下3点の指摘を行った。(第3回有害事象判定委員会 2011年9月20日)

まず、1点目として、当該事象の原因であるコントローラの内部電圧変動は通常では起りえない事象であり、また、内部電圧の変動が当該装置のインペラを浮上させるための電磁石の制御による高周波ノイズの影響であることから、高周波ノイズの影響を防ぐ方法、もしくは、高周波ノイズが発生しない電磁石の制御を検討すべきであるとの指摘を行った。

これに対して、テルモ社より、当初、高周波ノイズによる内部電圧の変動は想定していなかったとのことであり、現行の磁気浮上方式を維持しながら、この問題を解決することは技術的に容易ではなく、大幅な設計変更が必要となることから、次機種において同様の問題が発生しないよう考慮するとの回答があ

った。

2点目として、当該装置は患者が在宅で使用するものであり、ポンプ動作に影響を及ぼさないにも関わらず警報が頻発することは、患者に不安を与えるだけであり、内部電圧の変動について警報を発生させる必要性について指摘した。これに対して、テルモ社より、内部電圧の変動は装置の故障を疑わせる重要な指標であることから、この異常を検知することは必要と考えるが、当該事象の発生から、高周波ノイズの影響により内部電圧が変動することが分かり、また、この高周波ノイズの重畳による内部電圧の変動は、ポンプ動作にも影響を及ぼさないことから、承認後の製品ではソフトウェアを変更し、警報が頻発しないよう対策を実施している旨の回答があった。

5.1.2 両電源外れによるポンプ停止

当該事象については10件（9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、電源操作時（コンソールへの接続、バッテリー交換等）に発生したものが6件、当該事象発生時の操作等が不明なものが4件であった。また、患者への健康被害としては、意識消失が3件、心肺停止が1件、死亡が1件であった。なお、当該事象発生時の状況が判明している6件の詳細は、以下の通りである。

- ①：コントローラから片側のバッテリーが外れていることに気づかず、コンソールへ接続するためにもう一方のバッテリーを外してしまったため、両電源ともに喪失した事例。
- ②：コントローラの片側はバッテリー、もう一方はバッテリーを充電するためのチャージャ（AC電源）に接続されていたが、バッテリー交換を行うため、コントローラからバッテリーを外し、チャージャのバッテリー接続ポートから充電されたバッテリーを取り外そうとした際に、誤ってチャージャのコントローラ接続ポートに接続されていたケーブルを外してしまったため、両電源ともに喪失した事例。（図5-2参照）



図 5-2 : チャージャのコントローラ、バッテリーの接続ポート

- ③ : コントローラに接続された片側のバッテリーが残量低下となり、警報が発生した際、残量が低下したバッテリーと反対側のバッテリーを外してしまった。コントローラには残量が低下したバッテリーのみが接続された状態となり、再度、残量低下警報が発生した際に、混乱し、このバッテリーも外してしまったため、両電源ともに喪失した事例。
- ④ : コントローラの片側はバッテリー、もう一方はコンソール (AC 電源) を接続していたが、コンソールに接続されたケーブルを外した際に、反対側のバッテリーも外れてしまい、両電源ともに喪失した事例。
- ⑤ : コントローラに接続された片側のバッテリーを外し、チャージャ (AC 電源) を接続しようとした際に、反対側のバッテリーも外れてしまい、両電源ともに喪失した事例。
- ⑥ : コントローラから片側のバッテリーが外れていることに気づかず、チャージャ (AC 電源) に接続されたケーブルを外してしまったため、両電源ともに喪失した事例。

テルモ社では、市販後に当該事象の 1 件目の発生を受け、電源の取扱いに関するトレーニングを強化するため、電源に関する教育用冊子 (別添 5-1) を作成したが、2 件目が発生したため、コントローラへの注意ラベルの貼付 (図 5-3)、を実施した。しかしながら、その後も同様事象の発生が認められた。



図 5-3：電源接続に関する注意ラベル

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。しかしながら、実際にデモ機にて電源接続部を確認したところ、コネクタのロックは外れやすく、ロックがかかっていない状態では、電源のコネクタはコントローラから抜けやすい印象であった。また、このロックについては、ロックされた時に「カチッ」とコネクタのはまった音がする製品もあるが、テルモ社によると、この音は製品に個体差があり、「カチッ」という音のしない製品もあるとのことであった。

また、電源が外れた場合、コントローラに「電源なし」と表示されるが、コントローラがキャリングバッグに入った状態では表示は見えにくく、「ププッ」という確認音を聞き逃した場合、片側の電源が外れていることに気づかない可能性が考えられ、紙媒体（別添 5-1）によるトレーニングの強化のみでは、再発の可能性が危惧された。

なお、両電源外れについては、欧州及び国内で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（DuraHeart 審査報告書 P.41,43）。しかしながら、速やかに対策が取られず、市販後においても当該事象の発生が認められたものであった。

このような背景から、1 件目の評価判定を行った第 3 回の当委員会（2011 年 9 月 20 日開催）では事務局を通じ、テルモ社に対して、以下 2 点の指摘を行った。

まず、1 点目として、コネクタのロックに個体差が生じてしまうような品質のバラツキが認められることは問題であり、改善が必要であるとの指摘を行った。

これに対して、テルモ社より、部品の受入検査の強化等により改善に努めるとの回答があった。

また、2点目として、当該事象は「判定I」としているものの、患者自らが在宅で使用するものであり、ヒューマンエラーにより両電源喪失が発生してしまう構造にも問題があると考えられることから、電源の接続外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。

これに対して、テルモ社より、現行機種において、コネクタを外れにくくするような対策を検討するとの回答があった。

その後、テルモ社にて対策が検討されていたが、その間にも、同様事象を認め、計10件が報告されており、その中には、当該事象により心肺停止となった症例も認められたことから、医療機関に対し、両電源外れの発生状況と注意喚起が行われた（別添5-2）。

なお、検討されていた現行機種への対策については、図5-4のようなプロテクトカバー、コネクタロックが設計され、2012年11月12日より供給が開始されている。

現在、補助継続中の患者へ順次装着が行われているとのことであり、12月中には全ての患者に提供される予定とのことである。また、次機種においては、両電源が喪失した場合にもポンプ停止とならないよう、コントローラへの内蔵バッテリーの搭載やバッテリーの仕様変更など、安全性を考慮した仕様を検討するとのことであった。



図5-4：プロテクトカバーとコネクタロック

5.1.3 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

当該事象については5件（4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、バッテリーの抜き差しやコントローラの警報クリアの操作を行い、警報を解消したものである。なお、4症例中1症例においては、警報を解消後にも当該事象が再発したことから、コントローラの交換が行われている。

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、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。テルモ社では、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、現在、是正措置を検討しているとのことである。

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。

5.1.4 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

当該事象については5件（5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ものであり、5件ともコントローラの交換が行われている。

当該事象については、発生状況が共通していることから、承認後の製品に搭載されたソフトウェアに起因していると考えられた。ソフトウェアを分析した結果、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。なお、当該事象は、コントローラをリセットすることで解消するとのことであるが、テルモ社では、次回のソフトウェアのバージョンアップにおいて、対策を講じるとのことである。

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。

5.1.5 過大なモータ電流による血液ポンプ一時停止

当該事象については4件（2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。4件のうち3件については1症例で発生したものであり、そのうち2件は、外来受診時のコントローラのログ確認において、受診以前に発生していた当該事象が確認されたものであり、コントローラの交換が行われた。当該症例では、その後、再度、当該事象が発生したが経過観察となっている。もう1症例については、警報発生後に患者が意識消失となっており、介護者によりコントローラの交換が行われている。

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。1症例で当該事象が3件発生したコントローラについては、ログ確認の結果、当該事象発生後に自動復帰していることが確認されている。また、コントローラの分析結果から、異常は認められておらず、過大なモータ電流が流れた原因は不明であった。

また、もう1症例のコントローラについては、ログ確認の結果、ポンプ回転数の急激な変動を検出後に過大なモータ電流が流れ、安全機構が働き血液ポンプが停止したことが確認された。通常であれば自動復帰されるが、当該症例においては、繰り返し自動復帰が行われるも、モータ回転数が目標値に到達せず、自動復帰に失敗していたことが判明している。しかしながら、コントローラの分析結果において異常は認められておらず、モータ駆動を制御するICチップへの断続的なノイズ等の影響が推察されるも、現時点、原因は不明とのことである。

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。

5.1.6 バッテリ内ケーブルのハンダ接続部の破断

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、満充電となったバッテリーを保管している際に、バッテリーの警報ランプが点灯していることに気づいたものである。

当該バッテリーを分析した結果、バッテリー内部の温度を測定するケーブルのハンダ接続部が破断したために、バッテリー内部の温度が計測不能となり、警報ランプ点灯に至ったことが判明している。ケーブル破断の原因は、ケーブル接続のハンダ付け状態に加え、バッテリー使用中の振動等により接続部に負荷がかかったことが可能性として考えられるとのことであった。

テルモ社では、これまでに同様事象の発生はないものの、当該事例の発生を受け、当該接続部をハンダで接続しない方式へ変更することを検討中とのことである。

当該事象は、バッテリー内部のケーブルのハンダ付状態によるものと推察されていることから、「判定Ⅱ」とした。

5.1.7 充電時の「チャージャ警報」の発生

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、バッテリーを充電する際に、チャージャから「チャージャ警報」が発生したものである。バッテリーを確認したところ、残量インジケータが正常に点灯したため、再度チャージャに接続するも、充電状態を示すマークが点灯せず、バッテリー故障と判断したとのことである。

当該バッテリーの調査では、当該事象は再現されておらず、分析結果からも、異常は認められなかったとのことから、電氣的ノイズを受けた可能性も否定できないとのことであるが、現時点、原因は不明とのことである。

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。

5.1.8 経皮ケーブル内導線の断線又はその疑い

当該事象については9件(9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、9症例中4症例が市販後に植込まれた症例(J-MACS症例)であり、5症例が治験又は臨床研究の継続症例(治験症例2例、臨床研究症例3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。

当該事象については、まず治験又は臨床研究の継続症例における3件(3症例)の発生が、テルモ社より報告された。当該3症例は、動圧モードへ移行後にコントローラを交換するも、再度、動圧モードへ移行するなどしたため、DuraHeartへのポンプ交換が実施された。摘出された血液ポンプを分析した結果、経皮ケーブル内にあるインペラの浮上位置を確認するためのセンサ用導線の断線3件(うち、1件はその疑い)により、動圧モードへ移行したことが判明した(図5-5)。

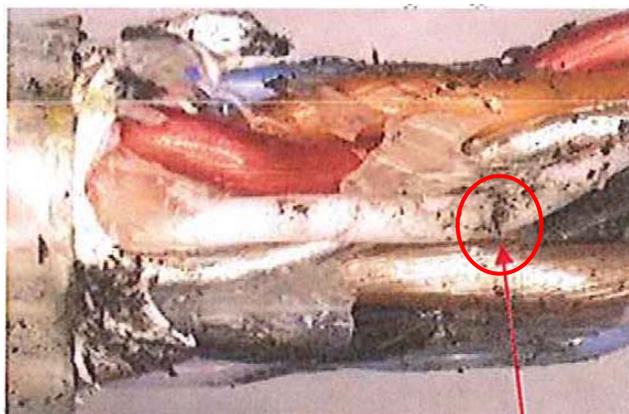


図 5-5 : 断線した経皮ケーブル内の導線

2011年12月16日に開催した第4回の委員会において、当該3件について評価する際、テルモ社へ国内及び欧米での同様事象の発生状況を確認したところ、導線の断線又はその疑いがあるものは、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。なお、断線までの植込み期間については、不明の1件を除く13件

中、9件がおおよそ1年未満であった。

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た。対処としては、ポンプ交換を行うことであるが、国内の症例において、同一患者で当該事象が2件発生した事例もあり、同一患者に複数回のポンプ交換術を実施しなければならない場合、手術による合併症などのリスクがさらに高くなることが推察された。

また、当該装置の経皮ケーブルは、モータ電流用、電磁石用、浮上位置センサ用の導線15本で構成されており、これまでに発生した14件については、浮上位置センサ用もしくは電磁石用の導線断線の可能性であることから、動圧モードへ移行し、一定の流量は保たれるものの、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と考えられた。

当該事象は、断線件数の増加傾向や断線までの期間を考慮すると、当該装置の設計や製造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。

また、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第4回の委員会（2011年12月16日開催）において至り、当委員会終了後、直ちにJ-MACS運営委員会及び業務委員会に対し、この結果を報告した（別添5-3）。

また、この結論は、同時に事務局からテルモ社に伝達され、テルモ社ではこの結論などを受け2011年末に新規植込みを原則見合わせている。その後、テルモ社において、再度、当該事象及びその他の原因によるものも含め、磁気浮上エラーの発生件数について精査した結果、2011年12月22日時点において、全世界で30件発生していたことが判明している。

当該事象の発生傾向を確認した結果、2009年後半から当該事象の増加傾向が認められており、当時の経皮ケーブルの製造に問題があったと考えられた。また、原因究明の結果、断線は金属疲労によるものであり、浮上位置センサ用の導線に多く発生し、断線箇所は経皮ケーブルのポンプ根元部（40mm以内）に

集中していることが判明した。当該事象発生の原因については、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とのことであり、②については、経皮ケーブルのポンプ根元部を屈曲させた状態で植込んだ場合に故障率が高いとのことであった。

この調査結果より、テルモ社では、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フの形状変更を今後実施するとのことである。

なお、本報告書作成の 2012 年 12 月現在において、磁気浮上エラーの発生件数は全世界で 43 件とのことであり、うち、血液ポンプが摘出され、分析の結果から、経皮ケーブル内導線の断線が確認されているものは 14 件とのことである。

また、テルモ社は、植込み施設に対して、動圧モードに移行した場合の患者及び装置の観察項目等についての注意事項などを情報提供している（別添 5-4）。

5.1.9 動圧モードへの一時的な移行

当該事象については 2 件（1 症例）の評価判定を実施しており、インペラの浮上位置が一時的に不安定な状態となり浮上エラーが発生し、動圧モードへ移行したものである。当該事象においては、1 症例で 2 件発生しており、1 件目についてはコントローラの交換、2 件目についてはコントローラに接続された両電源を一旦外し、再接続を行いコントローラをリセットしたことで正常浮上に復帰している。

当該事象については、1 件目の発生時に使用されていたコントローラ（コントローラ側の経皮ケーブルを含む 図 5-6 参照）の分析結果から、コントローラ側の経皮ケーブルは、導線の断線やショートは認められず、また、コントローラに記録されたログより、中間コネクタより血液ポンプ側の経皮ケーブルについても、導線の断線やショートの徴候は認めらなかったことから、血液ポンプ内においてインペラの浮上位置が一時的に不安定な状態となり浮上エラーが発生し、動圧モードへ移行したものと推察された。

当該事象はインペラの浮上位置が不安定になったために発生したものと推察され、当該装置の磁気浮上方式に関連した事象であることから、「判定Ⅱ」とし

た。

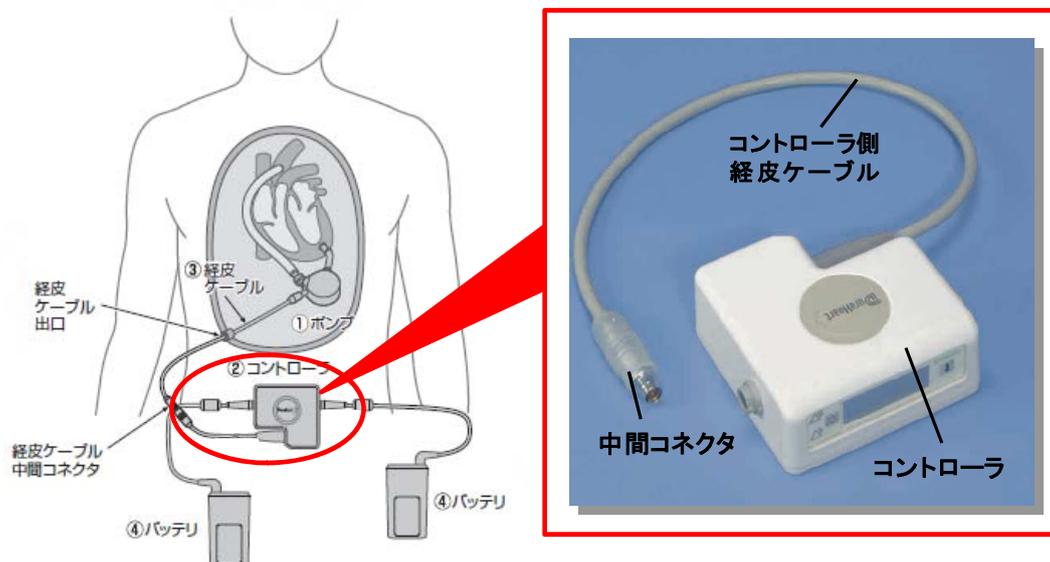


図 5-6 : コントローラ側経皮ケーブル

5.2 EVAHEART における装置の不具合について

EVAHEART については、11 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、図 5-7 に EVAHEART のシステム全体を、図 5-8 にコントローラ内のクールシールユニットの構造を示しておく。

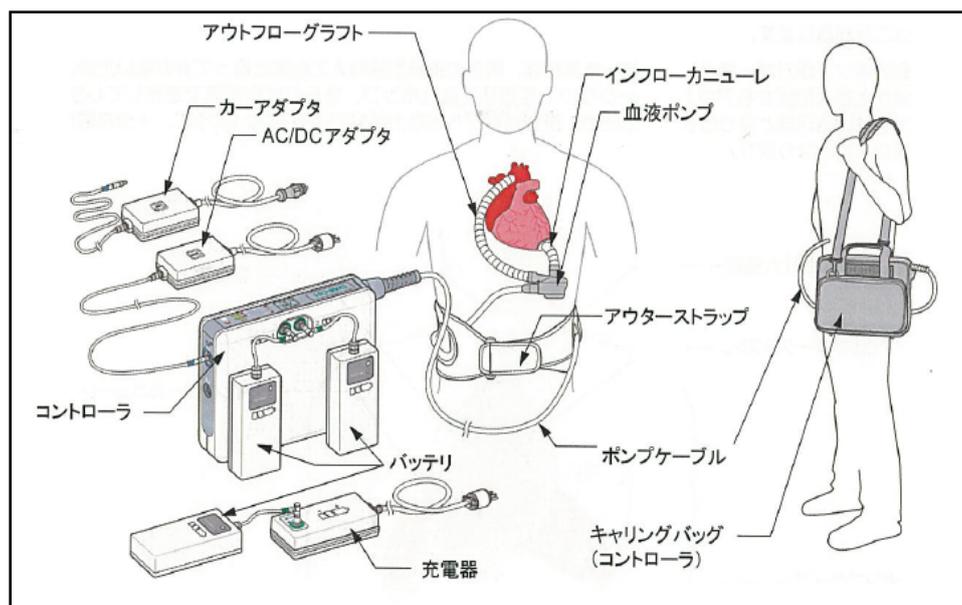


図 5-7 : EVAHEART システム

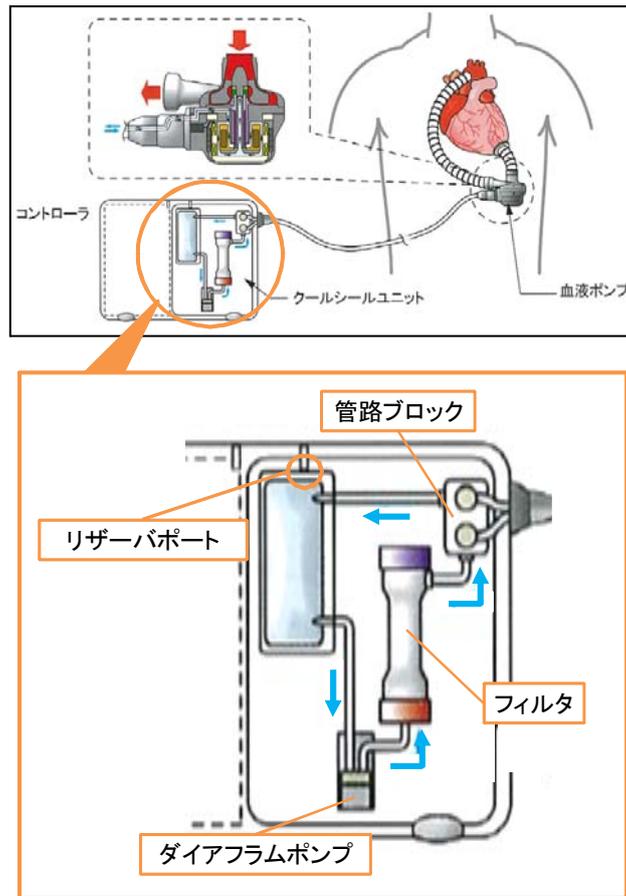


図 5-8 : クールシールユニットの構造

5.2.1 フィルタ目詰まりによる FPin 圧の上昇

当該事象については 11 件 (10 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 5-8 参照) 入口側の圧力 (FPin 圧) 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、11 件全て 3 ヶ月以内に発生したものであった。

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 圧が上昇したとのものであった。クールシールユニットの使用期間である 3 カ月以内に発生した原因について、サンメディカル技術研究所社によると、初期の膜間差圧 (FPin 圧 - FPout 圧) 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、クールシールユニットのフィルタとして適切な膜間差圧となるよう、現在、対策を検討しているとのことである。

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

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5-8参照)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。

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箇所のネジのうち、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、サンメディカル技術研究所社では、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。

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

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5-8参照)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。

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、サンメディカル技術研究所社では、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。

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、事務局を通じ、サンメディカル技術研究所社に対し、樹脂による接着工程そのものを見直すことができないのか指摘を行った。(第6回有害事象判定委員会 2012年7月24日)

これに対して、サンメディカル技術研究所社より、現行のクールシールユニットにおいて、管路ブロックを樹脂による溶着なしで製造することは困難であるが、次世代コントローラのクールシールユニットについては、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。

5.2.4 リザーバポートからの水漏れ

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、リザーバポート(図5-8参照)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。

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5-9)。

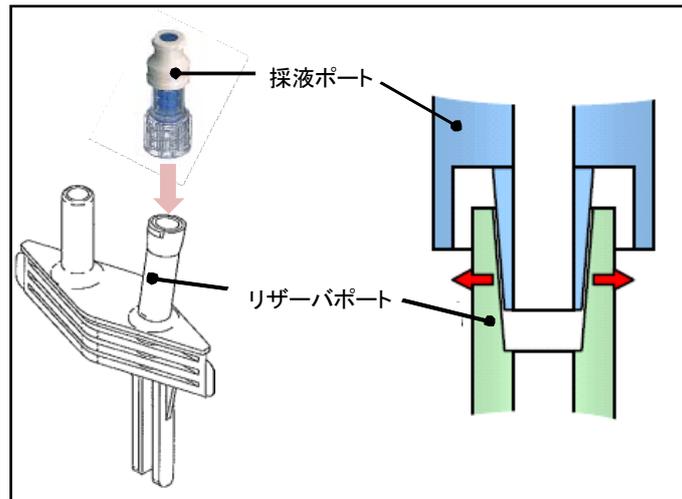


図 5-9：リザーバポートと採液ポートの位置

当該事象の発生を受け、サンメディカル技術研究所社では、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たとのことである。

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 ダイアフラムポンプの停止

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。

当該装置のクールシールユニット内には、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があり、そのモータにはブラシモータが使用されている。当該クールシールユニットを分析した結果、ブラシモータ電極部の摩耗により、電極部の絶縁抵抗が低下したため、安全機構によりダイアフラムポンプが停止に至ったものであった。また、ブラシモータの電極部が摩耗した原因としては、クールシールユニットの EOG 滅菌における加圧・減圧の際に、ダイアフラムポンプのダイアフラム内側（流路側）と外側に圧較差が生じ、この圧較差によりモータシャフトに負荷が加わり、電極部が摩耗したと推察されている。

当該事象の発生を受け、サンメディカル技術研究所社では、クールシールユ

ニット内のパッキンの設計変更を行い、圧較差が生じないように対策を実施したとのことである。

当該事象は、クールシールユニットの滅菌工程において生じた圧較差が原因となり、ブラシモータの電極部が摩耗していることから、「判定Ⅱ」とし、事務局を通じ、サンメディカル技術研究所社に対して、当該事象を防止するためにブラシレスモータを採用することはできないか、指摘を行った。（第6回有害事象判定委員会 2012年7月24日）

これに対して、サンメディカル技術研究所社より、現行のコントローラにおいては新たな制御回路が必要となることからブラシレスモータを採用することは困難であるが、次世代のコントローラについてはブラシレスモータを採用した設計とするとの回答があった。

5.2.6-1 E-30 アラームの多発

当該事象については4件（3症例）の評価判定を実施しており、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。

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、自動復帰機構が作動したためE-30アラームが多発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が実施されている。

なお、3症例のうち1症例においては、クールシールユニットの流路洗浄の操作時に、洗浄チューブのプライミング操作に不備があり、流路内へ空気を混入させてしまったことから、混入した空気によりクールシール液の供給が不足し、摺動部の潤滑状態が変化したために、さらにE-30アラームを多発させてしまったものである。

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、事務局を通じ、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6回有害事象判定委員会 2012年7月24日）

1点目として、報告された1症例においてクールシールユニットの流路洗浄時

に空気を混入させているが、混入した空気がクールシールユニットの流路から血液内へ入ってしまう可能性はないのか指摘を行った。

これに対して、サンメディカル技術研究所社より、水中における数 μm 以下の気泡は、表面張力により安定して存在できず、再度水に溶解消滅するか、安定して存在できる大きな気泡を形成するが、当該装置のシール摺動部の隙間は $1\mu\text{m}$ 未満であることから、クールシール液流路内に空気が存在したとしても、気泡が血液側に混入することは考えにくいとの回答があった。ただし、流路洗浄時に大きな圧力をかけ、シール摺動部の隙間が乖離した場合は、気泡が血液側へ混入する可能性が否定できないことから、流路洗浄時に空気を混入させないように注意喚起を行っているとのことであった。

2点目として、クールシールユニットの流路洗浄時に空気を混入させてしまった場合、流路洗浄を行うことで混入した空気を完全に除去することは可能であるのか指摘を行った。

これに対して、サンメディカル技術研究所社より、クールシール液流路内に空気が混入した場合には、血液ポンプ内の空気を除去しやすくするために、患者を左側臥位（ドライブラインの皮膚貫通部を上）にし、さらに枕等により腰部を高くする体位にし、通常よりも多い量のクールシール液（注射用水）で流路洗浄することで、空気を除去することが可能であるとの回答があった。ただし、流路内の隅に留まった小さな気泡については、完全に除去することは困難とのことであるが、このような気泡は血液ポンプの駆動に影響を与えるものではないと考えているとの回答であった。

5.2.6-2 装置内血栓による E-30 アラームの多発

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、E-30 アラームが多発したため、流路洗浄が実施されたものであるが、当該症例については、その後、患者が死亡に至っており、摘出された血液ポンプを分析した結果、ポンプ翼部に巨大な血栓が認められた。

当該事象は、血液ポンプ翼部に認められた巨大血栓が血液ポンプのケーシングに接触した際に、回転抵抗が増加し、E-30 アラームを頻発させていたと推察された。なお、巨大血栓が形成された要因については、「6. 死亡」にて述べる。

当初、サンメディカル技術研究所社では、E-30 アラーム発生の要因は、シール摺動部への血液たんぱく等の付着による回転抵抗の増加のみと考えていた。

しかしながら、当該事象の発生を受け、**E-30** アラームの発生要因として、血液ポンプ内に血栓形成の可能性があること、また、流量低下が認められた場合にはポンプ交換を検討するよう、植込み施設に対して情報提供を行っている（別添 5-5）。

当該事象は、血液ポンプ内に形成された血栓により **E-30** アラームが多発したものであり、「判定Ⅱ」とした。

5.2.7 制御系 IC 故障による消費電力値波形の異常

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、血液ポンプの回転数、患者の状態に変化はないが、外部モニタにて消費電力値波形の異常が確認されたものであり、コントローラの消費電力値計測系の不具合を疑い、コントローラが交換されたものである。

交換されたコントローラを分析した結果、回転制御を担う IC 部品の一つが故障していたために当該事象が発生したことが判明している。当該 IC 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ことから、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。

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。

5.2.8 回転制御 IC 部品の故障

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、コントローラから断続的に **E-30** アラームが発生し、バックアップコントローラに交換したところアラームが発生しなくなったことから、コントローラの故障が疑われたものである。

コントローラを分析した結果、回転制御を担う IC 部品に接続された制御パラメータを決めるコンデンサが故障したことが判明している。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ことから、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。

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。

5.2.9 バッテリコネクタのL字部の破損

当該事象については8件(7症例)の評価判定を実施しており、バッテリーコネクタのL字接合部が剥離し(図5-10)、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。なお、当該事象が発生したバッテリーの使用期間は15日～404日であった。

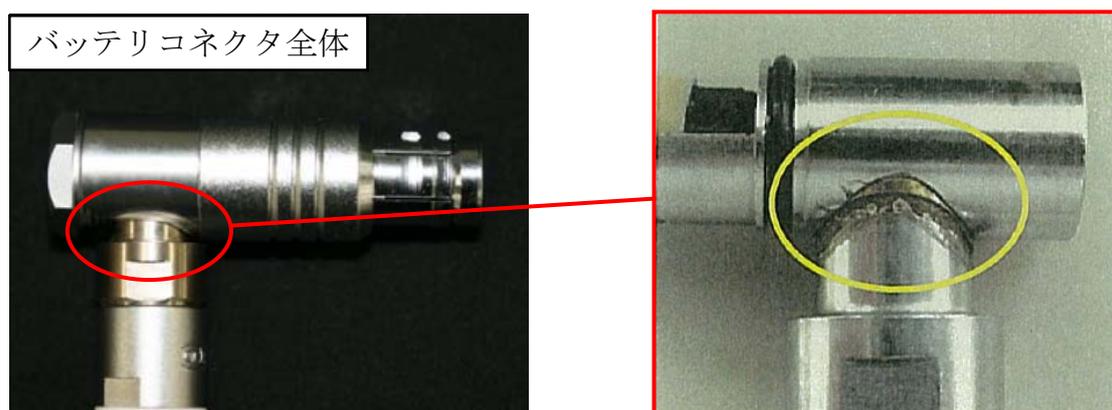


図 5-10 : 溶着が剥離したバッテリーコネクタ L 字部

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、サンメディカル技術研究所社では、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。

当該事象発生までのバッテリー使用期間が、日常操作での繰返し負荷による破損としては早期に発生していることから、「判定Ⅱ」とした。

5.2.10 バッテリコネクタのロック機能不全

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、バッテリーコネクタのロックが効かなくなったために、バッテリーが交換されたものである。なお、当該事象が発生したバッテリーの使用期間は170日、216日、及び251日であった。

当該装置のバッテリーのロック機構は、バッテリーコネクタ表面にある羽根状の部品がコントローラ側のバッテリー接続部に引っかかることでロックがかかる機構となっている(図5-11)。分析の結果、ロック機構の羽根状の部品が、バッテリーの抜き差しにより変形したために、ロックがかからなくなったものと推察された(図5-12)。

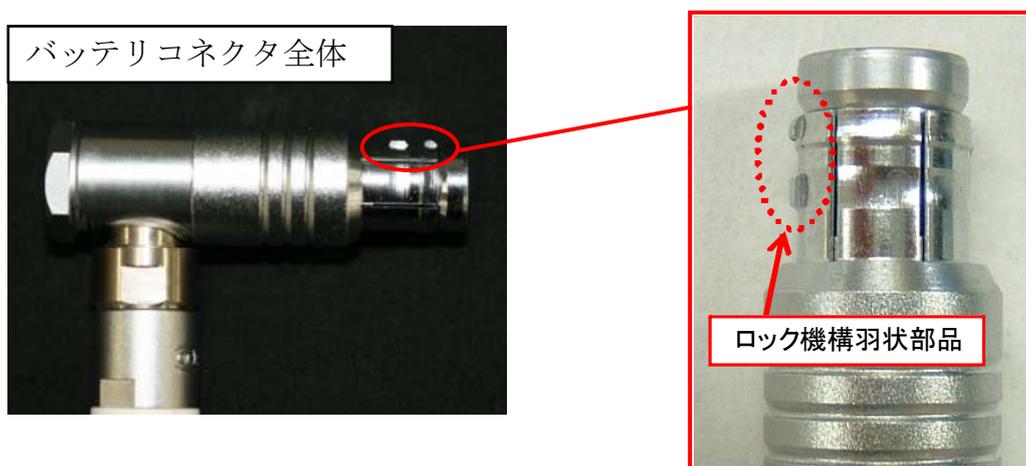


図5-11：コネクタのロック機構部

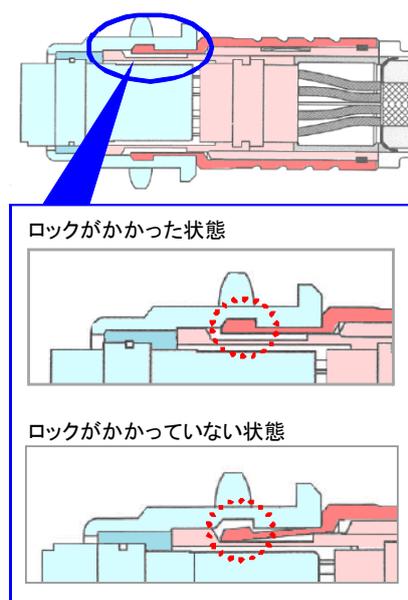


図5-12：コネクタの断面

バッテリーの抜き差しについては、2年間の使用を想定した繰返し着脱試験を実施し、耐久性に問題がないことを確認していたとのことであるが、当該事象の発生を受け、サンメディカル技術研究所社では、ロック機構部品を円筒状の部品で覆うことで、バッテリーの抜き差しの際にロック機構部品が変形しないよう対策を実施し、新たに供給を開始したとのことである。

当該事象は、着脱試験において耐久性が確認されていた使用期間よりも早期に発生していることから、「判定Ⅱ」とした。

6. 死亡

VAD 装着後の死亡について、5 症例の評価判定を行った。各装置別の内訳を表 6-1 に、各症例の詳細を表 6-2 (DuraHeart)、表 6-3 (EVAHEART) に示す。

表 6-1. 各装置別の内訳

有害事象	J-MACS症例		治験又は臨床研究の継続症例	
	DuraHeart	EVAHEART	DuraHeart	EVAHEART
死亡	1 症例	2 症例	—	2 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

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	70歳代	男	8日	大量出血（ポンプポケット、胸壁）	判定 B
			8日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：右半身筋力低下）	判定 B
			43日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II
			124日	大量出血（皮膚挿入部）	判定 B
			145日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 I 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	1544日	主要な感染 (ドライブライン)	判定 A
			1546日	主要な感染 (肺炎)	判定 C
			1795日	主要な感染 (細菌性の感染)	判定 C
			1846日	呼吸不全	判定 D 判定 イ
2*	50歳代	男	2089日	主要な感染 (ドライブライン)	判定 A
			2125日	神経機能障害 (脳卒中 (TIA) : 右下肢脱力)	判定 B
			2257日	神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 昏睡状態)	判定 C 判定 イ
3	40歳代	男	163日	主要な感染 (ドライブライン)	判定 A
			223日	主要な感染 (菌血症)	判定 B
			271日	主要な感染 (感染部位不明)	判定 C
			318日	主要な感染 (菌血症)	判定 B 判定 イ
			326日	神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 昏睡)	判定 B 判定 イ
			335日	装置の不具合 (血液ポンプ)	判定 II 判定 イ
4	40歳代	女	12日	神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 左半身麻痺)	判定 B 判定 イ
			12日	神経機能障害 (脳卒中 (頭蓋内出血) : 左半身麻痺)	判定 D 判定 口
			16日	神経機能障害 (脳卒中 (塞栓症) : 昏睡、脳ヘルニア)	判定 B 判定 イ

* : 治験または臨床研究の継続症例
 ** : 判定結果欄の記号は別添1-2参照

DuraHeart における症例については、在宅管理中に患者自宅にて、外部コントローラに接続されていた 2 つの電源が両方とも外れた状態で、意識消失となっているところを発見された症例である。直ちに電源が接続され、装置は再起動したが、患者の意識は戻らず、医療機関へ搬送後に死亡が確認されたものである。当該症例は、両電源外れによるポンプ停止が死亡の原因と考えられることから、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、摘出された血液ポンプの分析結果より、血液ポンプ内に血栓等の付着は認められていない。

当該症例においては、コントローラに残されていたログ記録等を確認したが、両電源外れの原因は不明であった。しかしながら、前述 (5.1.2 参照) した通り、両電源外れは重大な健康被害につながる事象であるため、テルモ社に対し、装置の構造の見直し等により、リスクを低減させるよう指摘した。

EVAHEART における 4 症例については、2 症例が J-MACS 症例であり、2 症例が治験からの補助継続症例であった。

表 6-3、No.1 の症例については、VAD 装着後、治験中に発生した脳梗塞、頭蓋内出血の影響により、喀痰等の自己喀出が困難となり、誤嚥を繰り返し、全身状態が悪化していた患者であった。在宅管理中、肺機能が低下したことから、医療機関へ搬送されたものの、同日、呼吸不全により死亡に至ったものであり、有害事象（呼吸不全）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、呼吸不全については、VAD 装着から約 5 年間、装置は正常に作動していたことから、VAD との関連性はないと考え、「判定 D」とした。

なお、摘出された血液ポンプの分析結果より、ポンプ翼部に微小な血栓が認められている。

No.2 の症例については、紫斑病性腎炎により入院中、昏睡状態となり、CT にて左脳中大脳領域に広範囲な頭蓋内出血を認め、その後、ICU にて加療していたが、頭蓋内出血発生から 9 日後に死亡に至ったものである。頭蓋内出血から脳ヘルニアとなり、脳死状態に至ったものと判断されており、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、摘出された血液ポンプの分析結果より、微小な wedge thrombus が認められている。

No.3 の症例については、ドライライン感染、菌血症等により入退院を繰り返していた患者であった。菌血症により入院中、右前頭葉に頭蓋内出血を認め昏睡状態となり、薬物治療及び脳ヘルニアに対する血腫除去・減圧開頭手術等

を施行。その後、腎機能低下、溶血を認め、頭蓋内出血発生から **16** 日後に、全身浮腫、尿量減少、心肺停止状態、多臓器うっ血状態となり死亡に至ったものである。

摘出された血液ポンプの分析結果より、ポンプ翼部にポンプ流入部をほぼ塞ぐ巨大血栓、アウトフローグラフトのポンプ接続部側に流路を狭窄させる血栓が認められており、心原性の血栓が血液ポンプ内に付着し増大した可能性、または患者の全身感染（菌血症）に起因した血液ポンプ感染による血栓形成の可能性が推察され、これらの要因による血栓により、血液ポンプからの拍出量が低下、最終的に高度な心不全状態となり、死亡に至ったものと判断されている。

血液ポンプ内の血栓形成の要因としては、菌血症が起因した可能性が推察されており、その後に発生した頭蓋内出血による抗凝固療法中止が、血栓を増大させ、最終的に巨大血栓の形成により **E-30** アラームが頻発、拍出量が低下し、死亡に至ったものと考え、「判定イ」とした。

なお、頭蓋内出血については、菌血症からの感染性脳動脈瘤の破裂の可能性も否定できないと考える。

No.4 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、**INR** 値 **4.0~4.5** で管理されていたが血液ポンプ内への血栓形成傾向が強く、体外式 **VAD** 装着期間の約 **3.5** ヶ月の間に **7** 回のポンプ交換が実施されていた。植込型 **VAD** 装着 **12** 日後、左半身麻痺が発生し、**CT** により右中大脳動脈に塞栓症が確認されたものである。塞栓症に対し、脳血管内治療（カテーテル治療）を施行後、頭蓋内出血となり開頭手術を施行している。開頭手術 **4** 日後、意識消失となり、**CT** により左中大脳動脈、右内頸動脈に塞栓症が確認され、広範囲な大脳虚血との診断により治療適応外と判断され、脳ヘルニアから、翌日、死亡に至ったものである。

植込型 **VAD** 装着 **12** 日後、及び **16** 日後に **2** 回の塞栓症が発生しており、**2** 回目の塞栓症から脳ヘルニアとなり死亡に至っていることから、「判定イ」とした。

また、植込型 **VAD** 装着 **12** 日後の塞栓症に対する治療後に発生した頭蓋内出血については、実施されたカテーテル治療による合併症と考えられることから、「判定ロ」とした。

なお、当該症例においては、体外式 **VAD** 装着期間中に血栓形成によるポンプ交換が **7** 回に行われていたこと、また植込型 **VAD** 装着後も **2** 回の塞栓症を発生していることから、患者の血液凝固能に何らかの異常があった可能性も推察された。

なお、摘出された血液ポンプの分析結果より、アウトフローグラフトに血液ポンプ停止後に形成されたと考えられる血栓が認められている。

7. おわりに

本報告書では、当委員会の第1回（2010年7月28日開催）～第7回（2012年12月11日開催）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。

これまでに評価判定を行った有害事象の中には、装置の不具合において、安全性上、迅速な対応が必要と考えられた事象（DuraHeart：経皮ケーブル内導線の断線（詳細は5.1.8参照）、両電源外れによるポンプ停止（詳細は5.1.2参照）も認められた。

経皮ケーブル内導線の断線については、当委員会での評価判定の結果、新規の植込みの見合わせが望ましいと考えられたことから、この結果を速やかにJ-MACS 運営委員会、及び業務委員会へ報告した（詳細は5.1.8参照）。当該事象については、現在、企業により対策が検討されているところであり、当委員会では、今後も発生状況を注視していきたいと考える。

また、両電源外れによるポンプ停止については、承認時から装置の仕様変更により、リスクを低減させるよう指摘されていたにもかかわらず、企業による速やかな対策が取られず、市販後において、重大な健康被害が発生しており、当委員会においても、当該事象が報告される度に、テルモ社に対して、装置の構造見直しを行うよう指摘してきた。2012年11月に、当該事象の対策としてプロテクトカバー等が作製され、12月中には全患者へ提供されることとなったが、当委員会では、今後も発生状況を注視していきたいと考える。

なお、EVAHEARTにおいては、E-30アラームの原因が、治験時には認められなかった装置内血栓であった事象（詳細は5.2.6-2参照）も認められたことから、今後、注視が必要と考える。

また、神経機能障害において、各症例のINR値の推移を確認した結果から、各装置の至適INR値の範囲について、今後、さらなる分析が必要と考えられた（詳細は3.参照）。ただし、当委員会において検討されるデータは、有害事象が発生した症例のみであり、神経機能障害を発生していないVAD装着患者との比較等を検討することはできない。そのため、J-MACSにおける全症例を対象としたデータ解析を踏まえ、検討されることが望まれる。

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

J-MACS 有害事象判定委員会 設置要綱

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

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。

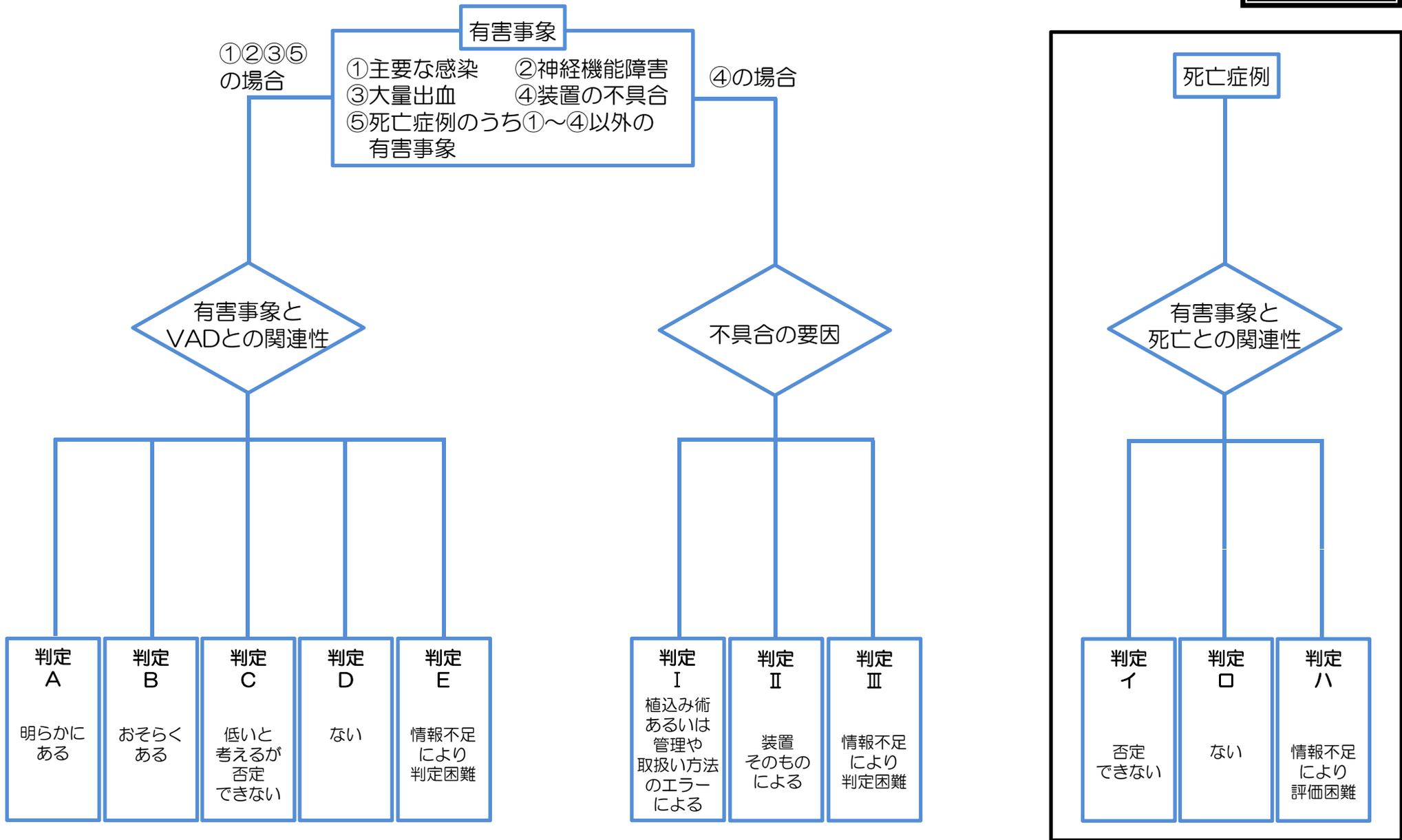
なお、評価判定に関する意見（評価根拠や他に考えられる死因など）について、判定結果と共にコメントを付すことができる。

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

別添1-3



評価判定結果一覧（J-MACS症例）

別添 1-4

No.	販売名	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	備考
1	DuraHeart左心補助人工心臓システム	20歳代	女	38日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：左同名半盲）	判定 B	
				63日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
				45日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				296日	神経機能障害（脳卒中（TIA）：失語）	判定 B	
				296日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：右半身筋力低下）	判定 B	
				300日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：頭痛）	判定 B	
				362日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
				368日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
2	DuraHeart左心補助人工心臓システム	40歳代	男	4日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：呂律困難）	判定 B	
				211日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
3	DuraHeart左心補助人工心臓システム	50歳代	男	10日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：中心部視野欠損）	判定 B	
				65日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				156日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
4	DuraHeart左心補助人工心臓システム	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	
5	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	9日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定 II	
				10日	主要な感染（尿路）	判定 D	
				34日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
				169日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				214日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
				252日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
				274日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：意識消失）	判定 C	
				279日	主要な感染（肺）	判定 D	
				284日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定 II	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
6	DuraHeart左心補助人工心臓システム	40歳代	女	89日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
				138日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				251日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	
				438日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	
7	DuraHeart左心補助人工心臓システム	10歳代	女	4日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：頭痛）	判定B	
				142日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：両側眼球運動障害）	判定B	
				174日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				282日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
8	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	23日	主要な感染（消化管）	判定D	
				135日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
				102日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
9	DuraHeart左心補助人工心臓システム	40歳代	男	9日	主要な感染（CV血管カテーテル）	判定 D	
				36日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				67日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
				79日	主要な感染（感染部位不明）	判定 C	
10	DuraHeart左心補助人工心臓システム	10歳代	男	144日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				204日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定 II	
11	DuraHeart左心補助人工心臓システム	70歳代	男	8日	大量出血（ポンプポケット、胸壁）	判定 B	
				8日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：右半身筋力低下）	判定 B	
				43日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
				124日	大量出血（皮膚挿入部）	判定 B	
				145日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 I 判定 イ	
12	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	31日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
				82日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
13	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	女	21日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
14	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	1日	大量出血（ポンプポケット）	判定B	
				15日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
				21日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
				115日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				233日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
15	DuraHeart左心補助人工心臓システム	20歳代	男	1日	大量出血（ポンプポケット）	判定B	
				8日	主要な感染（ポンプポケット）	判定A	
16	DuraHeart左心補助人工心臓システム	40歳代	男	42日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				393日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
				395日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	
17	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	女	100日	大量出血（右大腿）	判定C	
18	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	62日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				253日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
19	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	女	187日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				322日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				356日	大量出血（性器）	判定 C	
20	DuraHeart左心補助人工心臓システム	50歳代	男	130日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 I	
				232日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
21	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	21日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				182日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 I	
22	DuraHeart左心補助人工心臓システム	40歳代	男	226日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				266日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
23	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	9日	主要な感染（ライン敗血症）	判定 D	
24	植込み型補助人工心臓EVAHEART	30歳代	男	10日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：右半身麻痺）	判定 B	
				60日	主要な感染（細菌性の感染）	判定 C	
25	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	女	18日	主要な感染（肺炎）	判定 D	
				41日	大量出血（気管切開部）	判定 D	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
26	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	0日	大量出血（ポンプポケット）	判定 B	再検討の結果 判定D→判定Bへ
				1日	大量出血（ポンプポケット）	判定 B	
				44日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：左半身麻痺）	判定 B	
				185日	大量出血（左臀部筋肉内）	判定 C	
				215日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	
				254日	大量出血（左下腿部）	判定 B	
				273日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：全身強直性痙攣）	判定 B	
				404日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定 II	
27	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	38日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：耳鳴、前部頭部痛等）	判定 B	
				44日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：左上肢感覚異常）	判定 B	
				50日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：見当識障害）	判定 B	
				88日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
28	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	女	6日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				45日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				234日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
				259日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
				265日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
29	植込み型補助人工心臓EVAHEART	30歳代	男	127日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				190日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				211日	主要な感染（感染部位不明）	判定C	
				216日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
				216日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
30	植込み型補助人工心臓EVAHEART	20歳代	男	93日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：左顔面神経麻痺、構語障害）	判定B	
31	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	26日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：右半身筋力低下）	判定B	
				102日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
32	植込み型補助人工心臓EVAHEART	30歳代	男	4日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				11日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				166日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				229日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
33	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	6日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				128日	主要な感染（ドライブライン）	判定A	
				153日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
34	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	女	13日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：右目視野一部欠損、失語等）	判定B	
				15日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
				33日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
35	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	161日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
36	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	3日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				251日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
37	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	170日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
38	植込み型補助人工心臓EVAHEART	20歳代	男	87日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
39	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	14日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定Ⅱ	
				55日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	
40	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	57日	主要な感染（ポンプポケット）	判定A	
				227日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定Ⅱ	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
41	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	163日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				233日	主要な感染（菌血症）	判定 B	
				271日	主要な感染（感染部位不明）	判定 C	
				318日	主要な感染（菌血症）	判定 B 判定 イ	
				326日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：昏睡）	判定 B 判定 イ	
				335日	装置の不具合（血液ポンプ）	判定 II 判定 イ	
42	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	7日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	
43	植込み型補助人工心臓EVAHEART	30歳代	女	10日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	

評価判定結果一覧（J-MACS症例）

No.	販売名	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	備考
44	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	女	12日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：左半身麻痺）	判定 B 判定 イ	
				12日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：左半身麻痺）	判定 D 判定 口	
				16日	神経機能障害（脳卒中（塞栓症）：昏睡、脳ヘルニア）	判定 B 判定 イ	
45	植込み型補助人工心臓EVAHEART	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	
46	植込み型補助人工心臓EVAHEART	10歳代	男	11日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	
				38日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	
47	植込み型補助人工心臓EVAHEART	30歳代	男	214日	装置の不具合（クールシールユニット）	判定 II	
				248日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	
48	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	182日	装置の不具合（外部バッテリー）	判定 II	
49	植込み型補助人工心臓EVAHEART	20歳代	男	49日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定 II	

評価判定結果一覧（治験又は臨床研究の継続症例）

No.	販売名	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	備考
50*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	748日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
51*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	女	256日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
52*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	10歳代	男	281日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
53*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	50歳代	男	615日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
54*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	20歳代	男	86日	主要な感染（ポンプポケット）	判定A	
55*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	20歳代	男	175日	主要な感染（ポンプポケット）	判定A	
				499日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	
56*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	男	814日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅱ	
57*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	10歳代	男	590日	装置の不具合（ポンプ駆動部）	判定Ⅱ	
58*	DuraHeart左心補助人工心臓システム	30歳代	女	255日	装置の不具合（外部コントローラ）	判定Ⅰ	

評価判定結果一覧（治験又は臨床研究の継続症例）

No.	販売名	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	備考
59*	植込み型補助人工心臓EVAHEART	40歳代	男	1544日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				1546日	主要な感染（肺炎）	判定 C	
				1795日	主要な感染（細菌性の感染）	判定 C	
				1846日	呼吸不全	判定 D 判定 イ	
60*	植込み型補助人工心臓EVAHEART	50歳代	男	2089日	主要な感染（ドライブライン）	判定 A	
				2125日	神経機能障害（脳卒中（TIA）：右下肢脱力）	判定 B	
				2257日	神経機能障害（脳卒中（頭蓋内出血）：昏睡状態）	判定 C 判定 イ	

事象一覧【神経機能障害】

別添 3-1

【DuraHeart】

No.	有害事象			年齢	性別	判定結果	発生時 INR	有害事象 発生までの 補助期間	最小値 INR	測定日 までの 補助期間	最大値 INR	測定日 までの 補助期間
1	脳卒中	塞栓症	左同名半盲	20歳代	女	判定B	2.3	38日	1.2	6日	2.3	38日
2	脳卒中	TIA	失語			判定B	2.41	296日	1.2	6日	2.73	41日
3	脳卒中	塞栓症	呂律困難	40歳代	男	判定B	1.42	4日	1.13	0日	1.42	4日
4	脳卒中	塞栓症	中心部視野欠損	50歳代	男	判定B	2.79	10日	0.95	3日	2.79	10日
5	脳卒中	塞栓症	両側眼球運動障害	10歳代	女	判定B	2.11	142日	1.07	2日	2.84	135日
6	脳卒中	塞栓症	右半身筋力低下	70歳代	男	判定B	2.99	8日	0.98	1日	2.99	8日
7	脳卒中	頭蓋内出血	右半身筋力低下	20歳代	女	判定B	2.41	296日	1.2	6日	2.73	41日
8	脳卒中	頭蓋内出血	頭痛			判定B	1.36	300日	1.2	6日	2.73	41日
9	脳卒中	頭蓋内出血	意識消失	30歳代	男	判定C	3.89	274日	1.3	-1日	4.45	279日
10	脳卒中	頭蓋内出血	頭痛	10歳代	女	判定B	1.77	4日	1.07	2日	1.77	4日

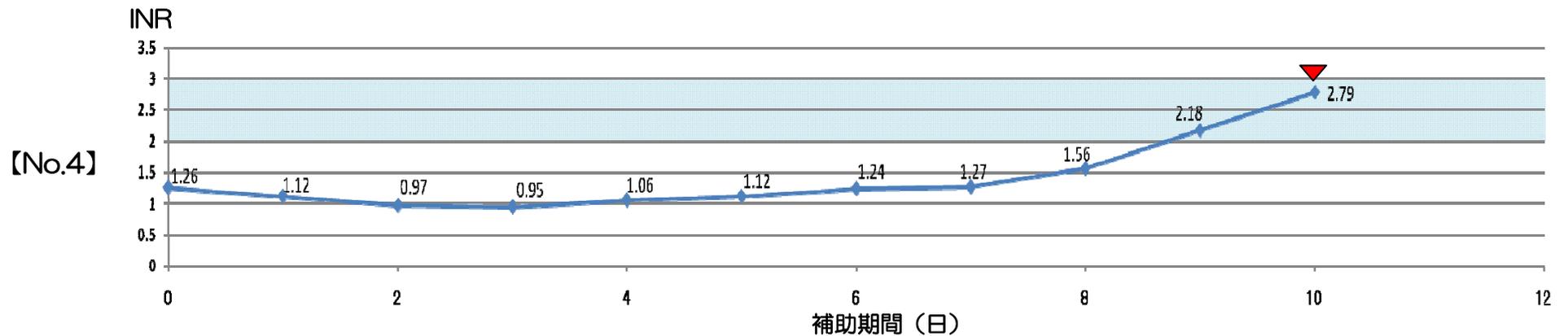
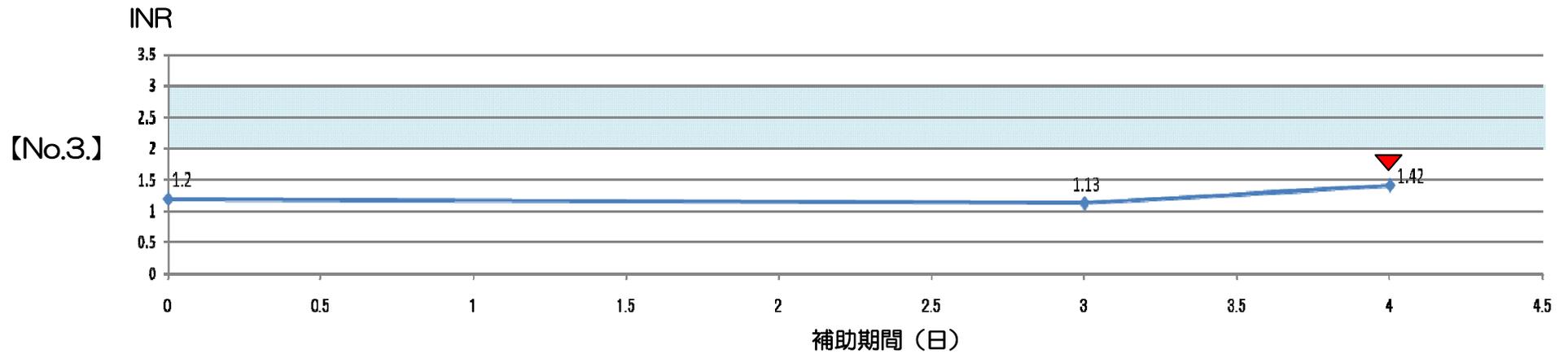
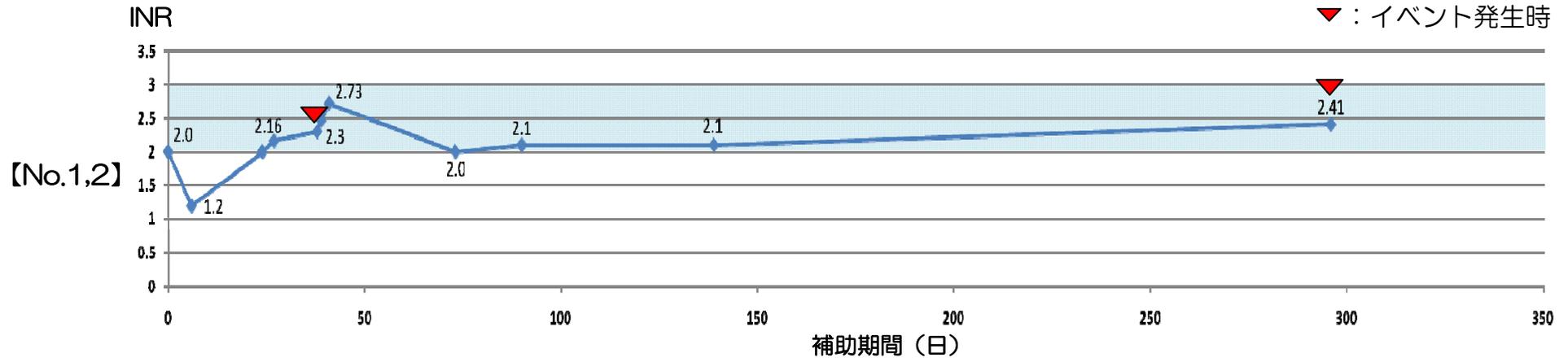
事象一覧【神経機能障害】

【EVAHEART】

No.	有害事象			年齢	性別	判定結果	発生時 INR	有害事象 発生までの 補助期間	最小値 INR	測定日 までの 補助期間	最大値 INR	測定日 までの 補助期間
11	脳卒中	塞栓症	右半身麻痺	30歳代	男	判定B	2.7	10日	1.61	5日	2.7	9日
12	脳卒中	塞栓症	耳鳴、前部頭部痛等	40歳代	男	判定B	3.39	38日	0.96	1日	3.4	8日
13	脳卒中	塞栓症	左上肢感覚異常			判定B	2.75	44日	0.96	1日	4.32	39日
14	脳卒中	塞栓症	見当識障害			判定B	3.8	50日	0.96	1日	4.32	39日
15	脳卒中	塞栓症	左顔面神経麻痺、構語障害	20歳代	男	判定B	2.33	93日	0.91	3日	2.7	33日
16	脳卒中	塞栓症	右半身筋力低下	50歳代	男	判定B	2.18	26日	1.06	3日	2.31	23日
17	脳卒中	塞栓症	右目視野一部欠損、失語、右上下肢麻痺	50歳代	女	判定B	2.31	13日	1.17	2日	3.18	11日
18	脳卒中	塞栓症	左半身麻痺	40歳代	女	判定B	2.84	12日	0.95	3日	2.97	10日
19	脳卒中	塞栓症	昏睡、脳ヘルニア			判定B	2.88	16日	0.95	3日	2.97	10日
20	脳卒中	TIA	右下肢脱力	50歳代	男	判定B	2.66	2125日	2.66	2125日	2.66	2125日
21	脳卒中	頭蓋内出血	左半身麻痺	40歳代	男	判定B	3.51	44日	1.04	1日	4.46	43日
22	脳卒中	頭蓋内出血	全身強直性痙攣			判定B	3.1	273日	1.04	1日	4.48	263日
23	脳卒中	頭蓋内出血	昏睡	40歳代	男	判定B	2.72	326日	1.05	3日	3.7	177日
24	脳卒中	頭蓋内出血	左半身麻痺	40歳代	女	判定D	2.84	12日	0.95	3日	2.97	10日
25	脳卒中	頭蓋内出血	昏睡	50歳代	男	判定C	4.18	2257日	2.13	2127日	4.18	2257日

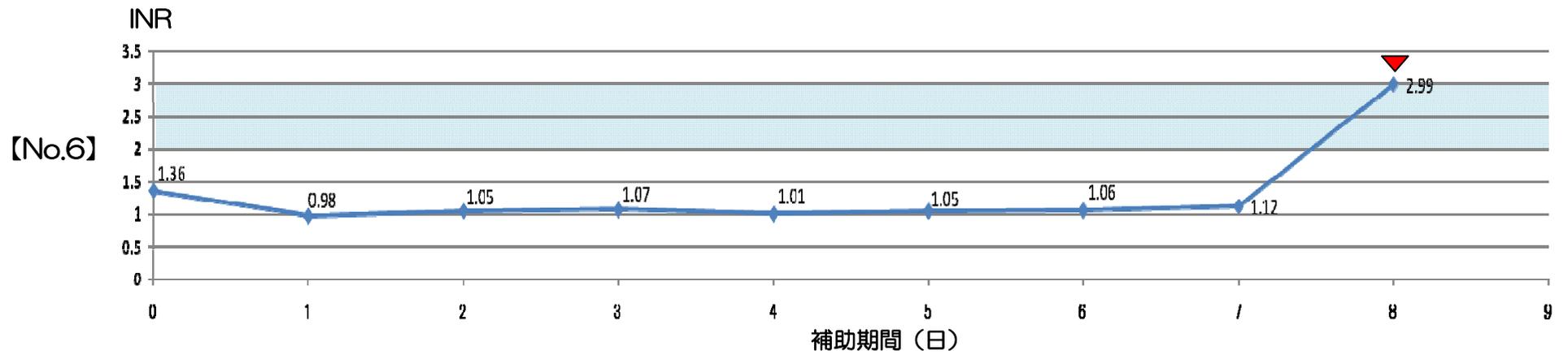
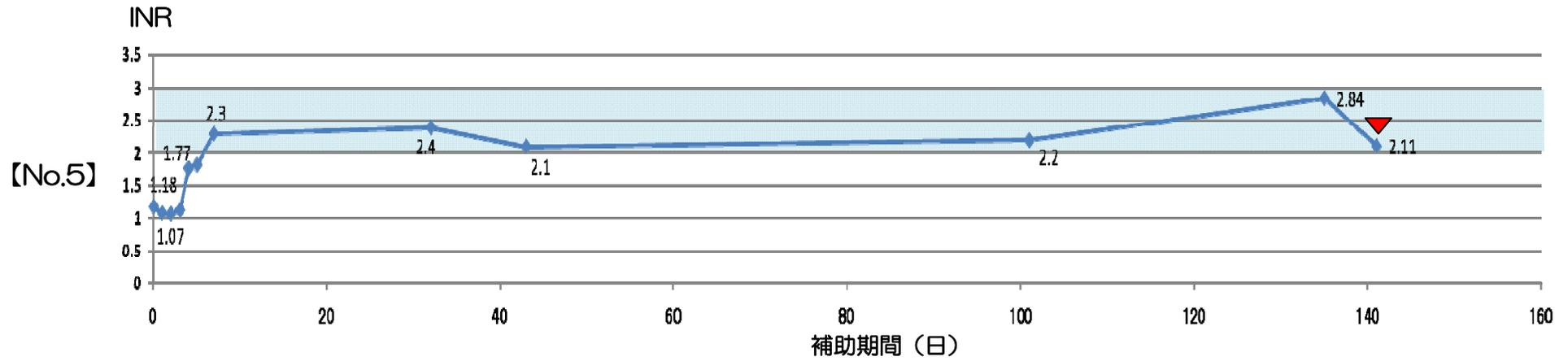
患者別 INR値の推移 (脳卒中：塞栓症・TIA) 【DuraHeart】

▼：イベント発生時



患者別 INR値の推移 (脳卒中：塞栓症・TIA) 【DuraHeart】

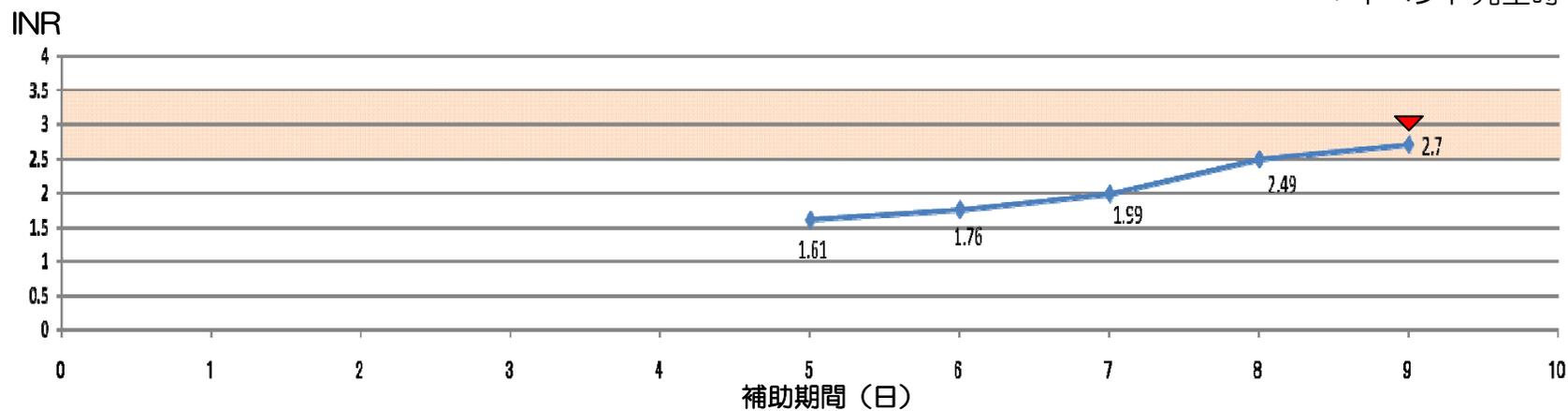
▼：イベント発生時



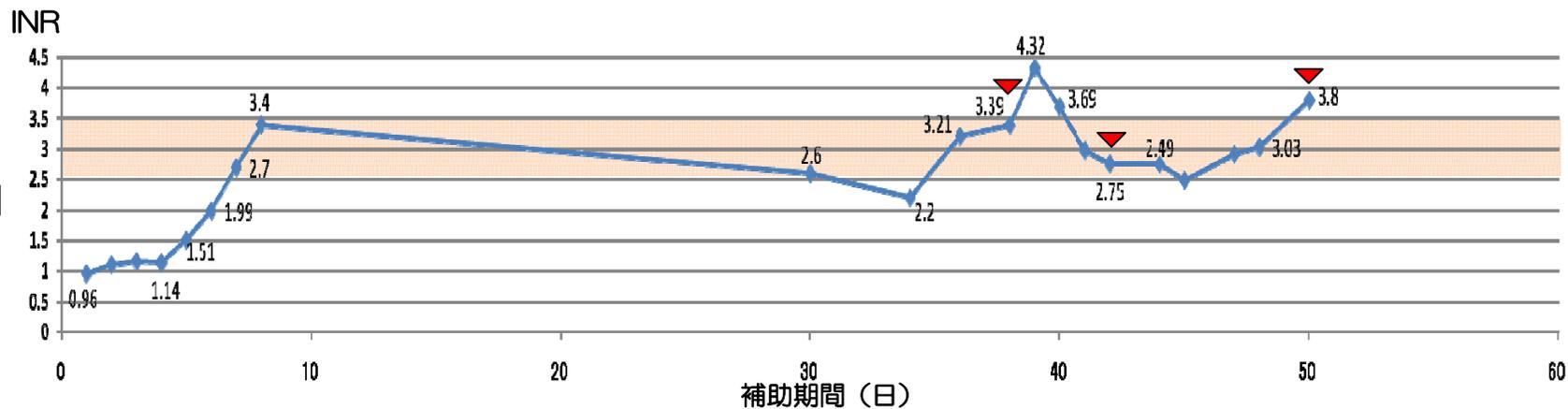
患者別 INR値の推移 (脳卒中：塞栓症・TIA) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時

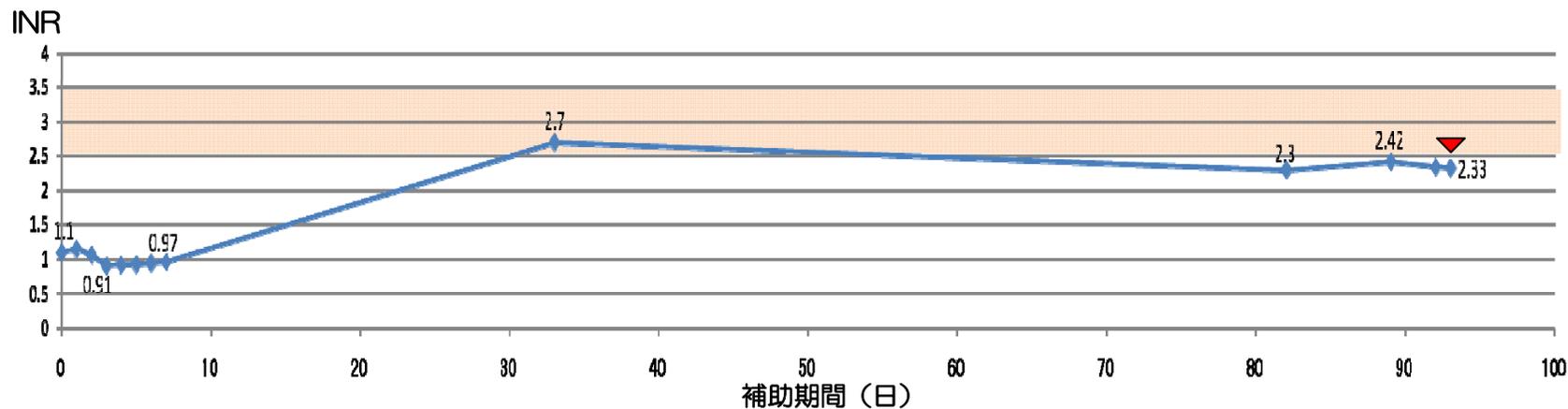
【No.11】



【No.12-14】

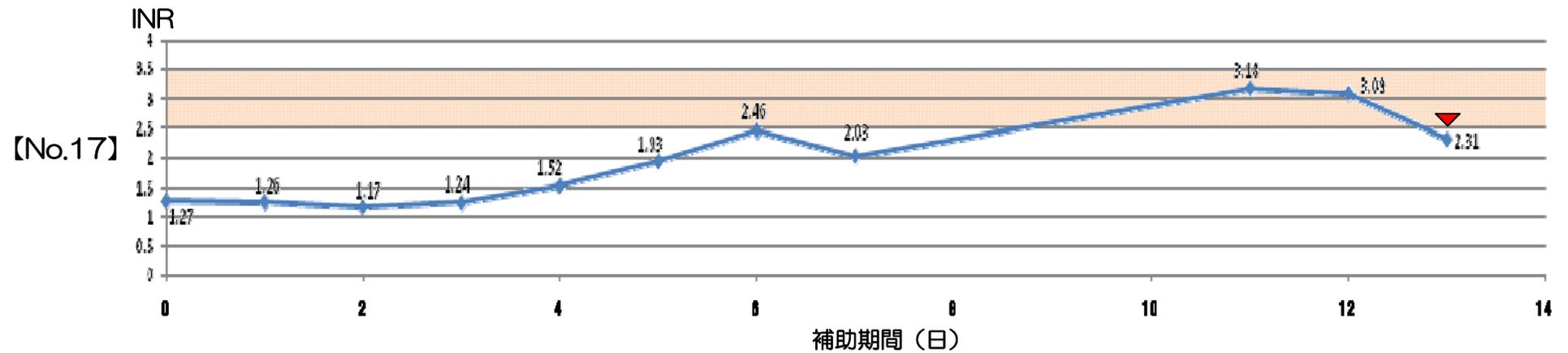
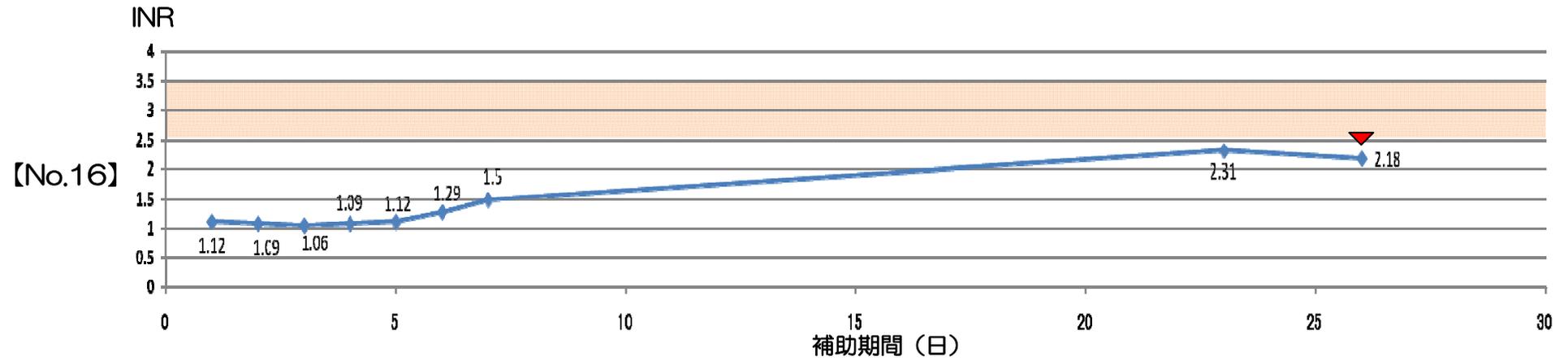


【No.15】



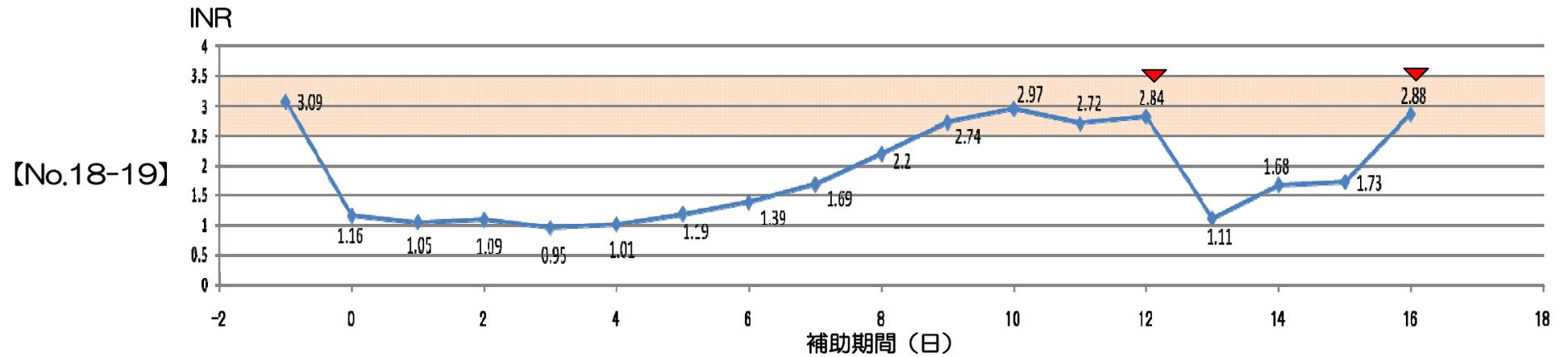
患者別 INR値の推移 (脳卒中：塞栓症・TIA) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時



患者別 INR値の推移 (脳卒中：塞栓症・TIA) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時

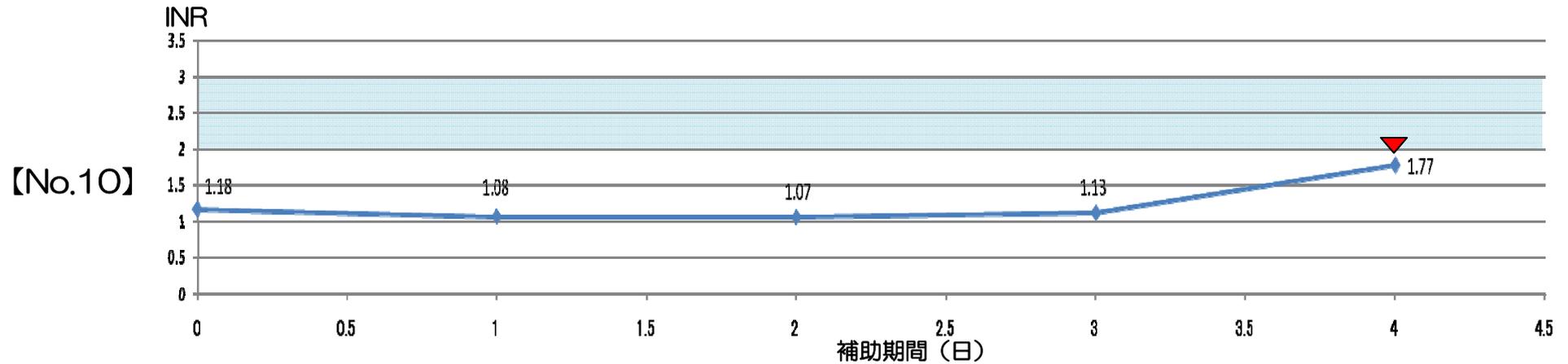
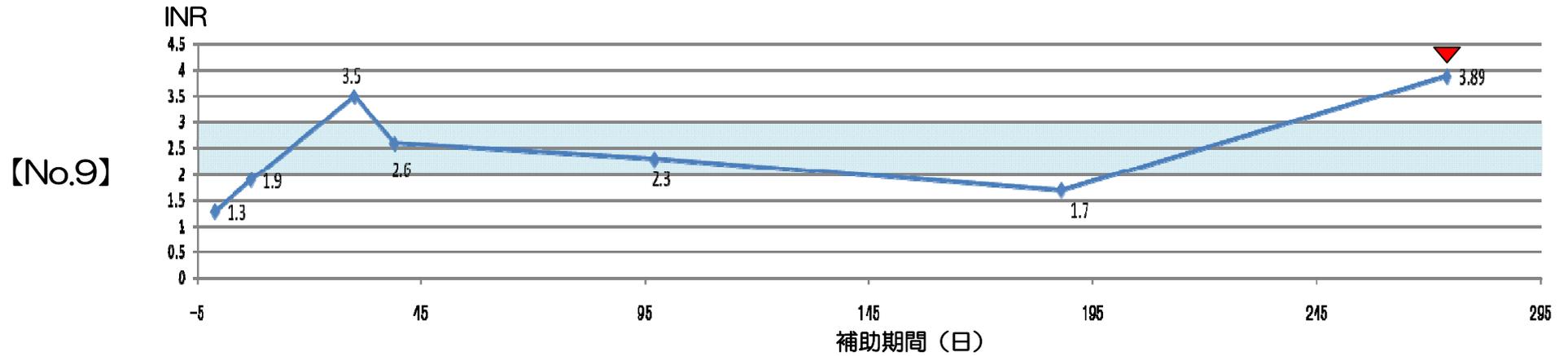
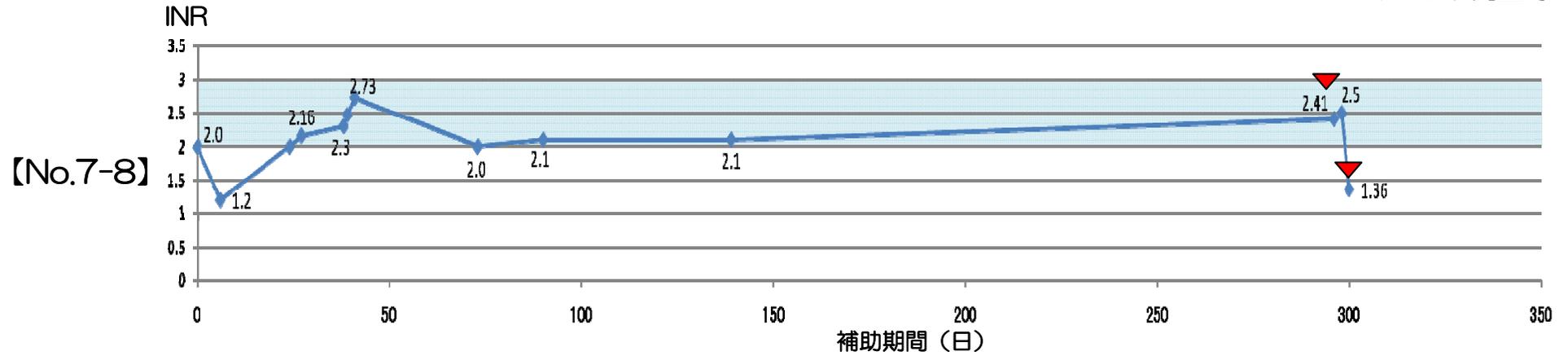


【No.20】

— 1データのみのため省略 —

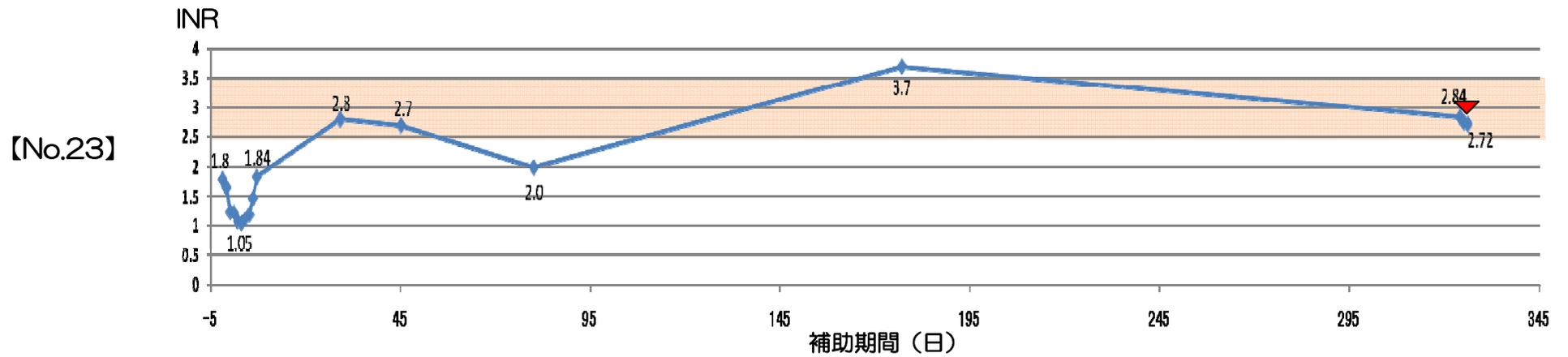
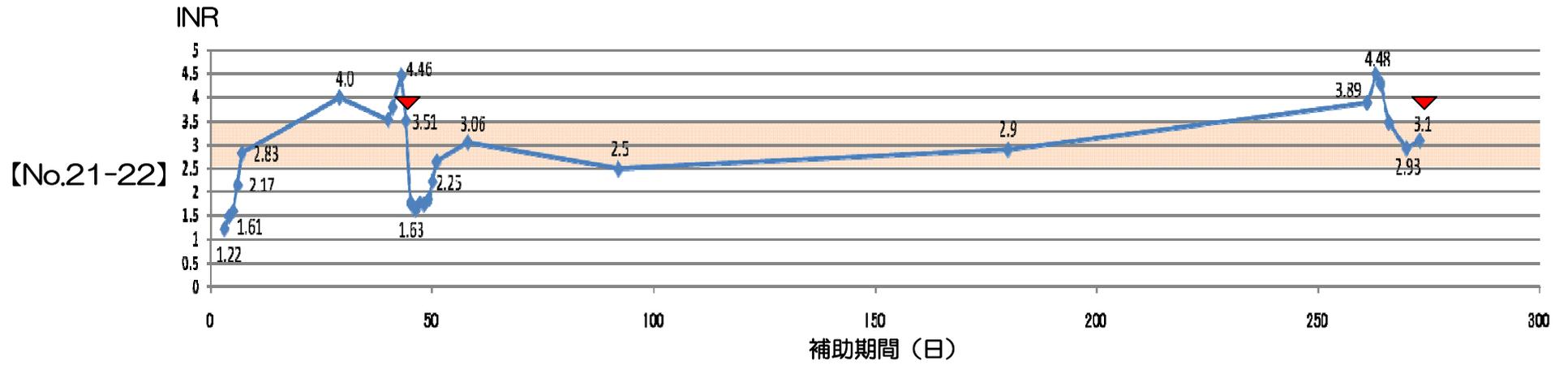
患者別 INR値の推移 (脳卒中：頭蓋内出血) 【DuraHeart】

▼：イベント発生時



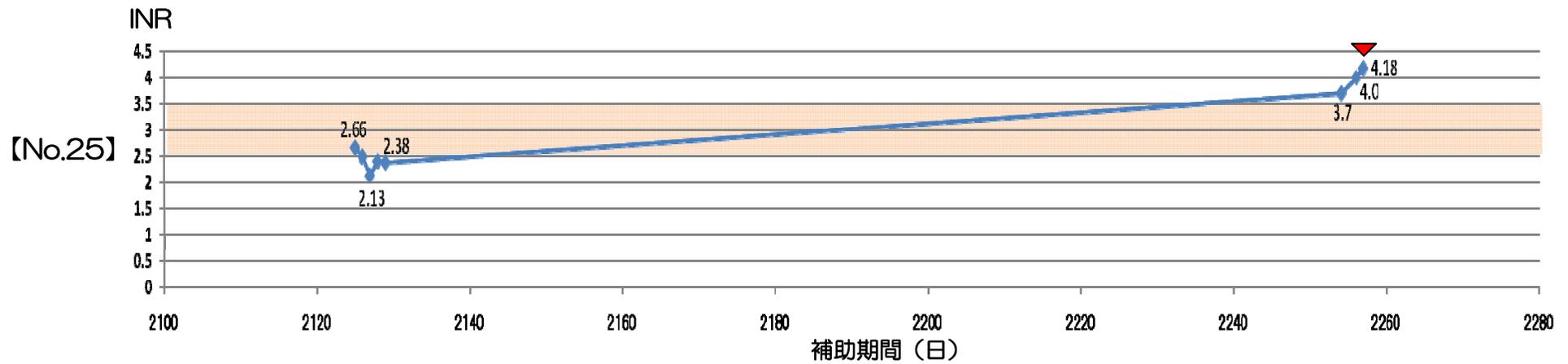
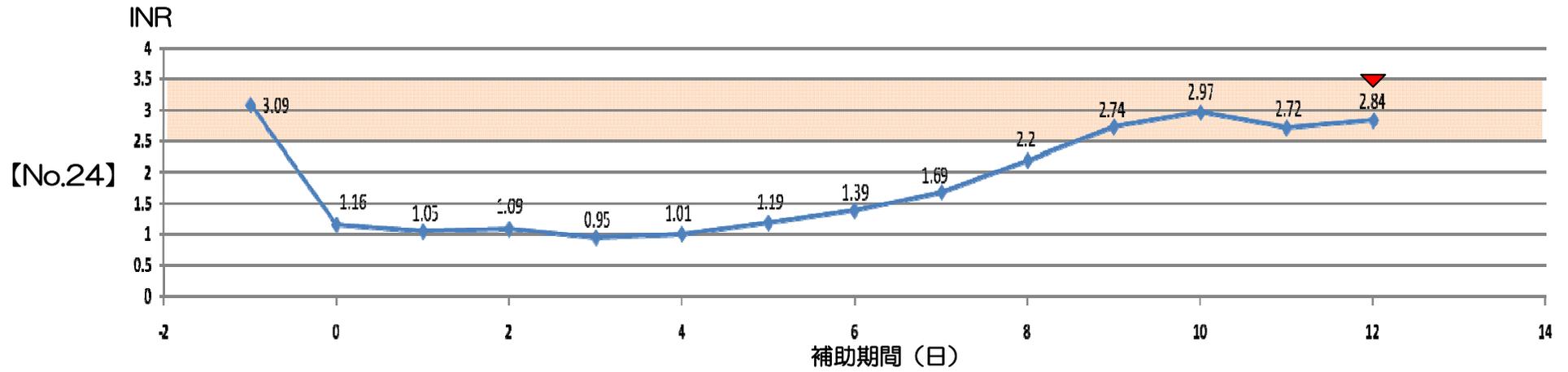
患者別 INR値の推移 (脳卒中：頭蓋内出血) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時



患者別 INR値の推移 (脳卒中：頭蓋内出血) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時



事象一覧【大量出血】

別添 4-1

【DuraHeart】

No.	有害事象	年齢	性別	判定結果	発生時 INR	有害事象発生までの補助期間	最小値 INR	測定日までの補助期間	最大値 INR	測定日までの補助期間
1	ポンプポケット、胸壁	70歳代	男	判定B	2.99	8日	0.98	1日	2.99	8日
2	皮膚挿入部			判定B	2.9	124日	0.98	1日	4.05	18日
3	ポンプポケット	20歳代	男	判定B	1.1	1日	1.1	0日	4.0	-4日
4	ポンプポケット	30歳代	男	判定B	1.1	1日	1.1	1日	3.2	-4日
5	右大腿	30歳代	女	判定C	3.96	100日	1.7	30日	3.96	100日
6	性器	30歳代	女	判定C	2.2	356日	1.2	7日	2.5	90日

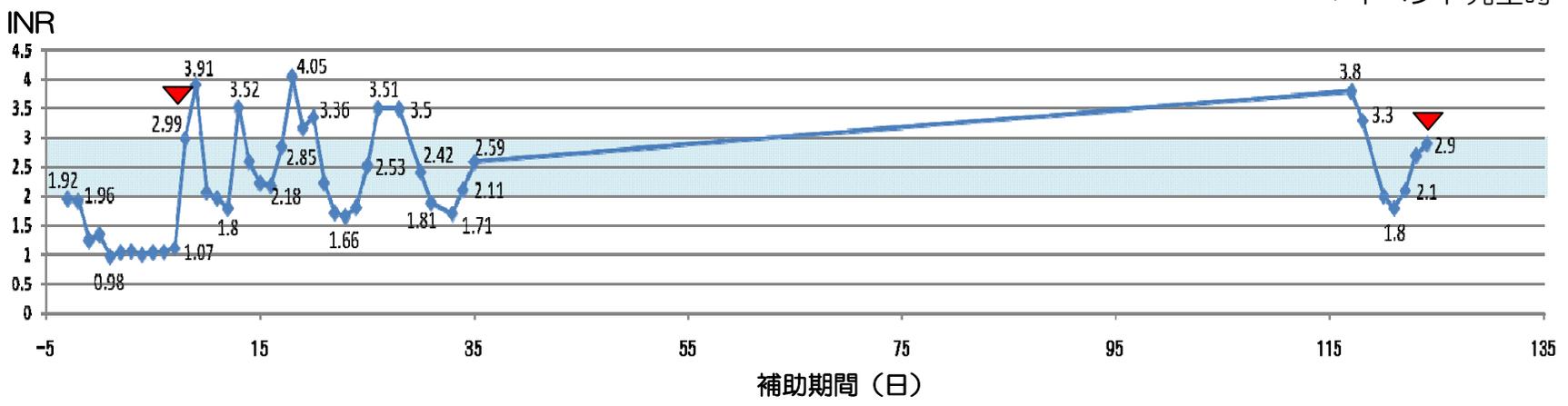
【EVAHEART】

No.	有害事象	年齢	性別	判定結果	発生時 INR	有害事象発生までの補助期間	最小値 INR	測定日までの補助期間	最大値 INR	測定日までの補助期間
7	気管切開部	40歳代	女	判定D	2.07	41日	1.2	0日	2.3	16日
8	ポンプポケット	40歳代	男	判定B	1.4	0日	1.4	0日	1.64	-1日
9	ポンプポケット	40歳代		判定B	1.04	1日	1.04	1日	1.64	-1日
10	左臀部筋肉内	40歳代		判定C	3.0	185日	1.04	1日	4.46	43日
11	左下腿部	40歳代		判定B	2.9	254日	1.04	1日	4.46	43日

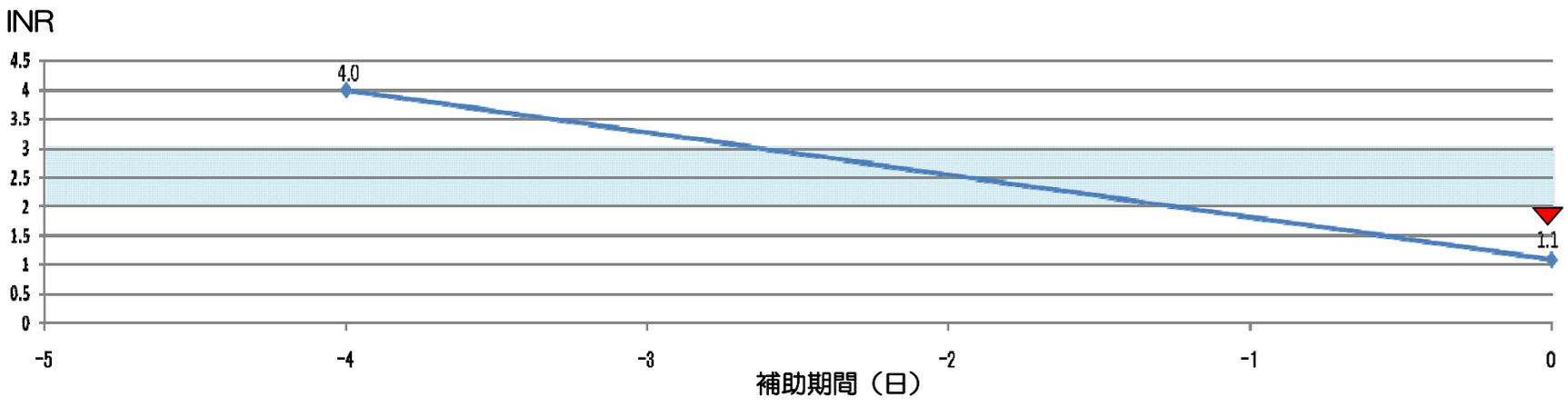
患者別 INR値の推移 (大量出血) 【DuraHeart】

▼：イベント発生時

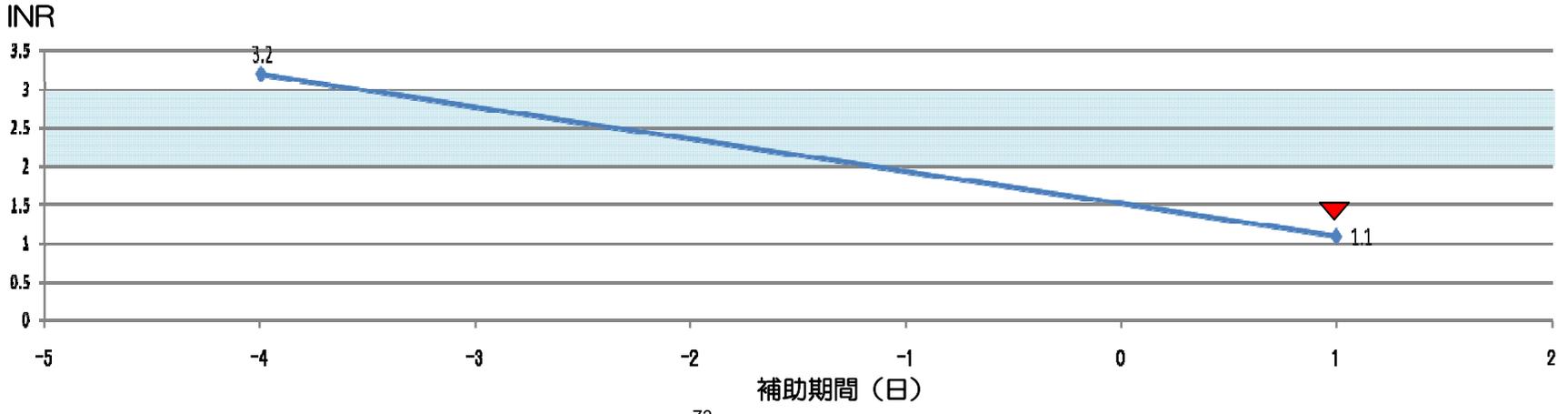
【No.1-2】



【No.3】

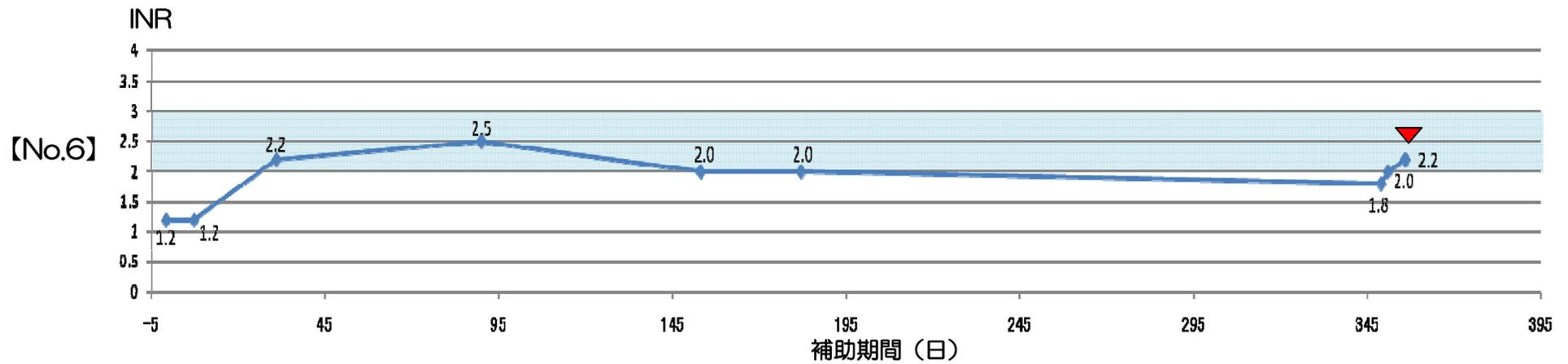
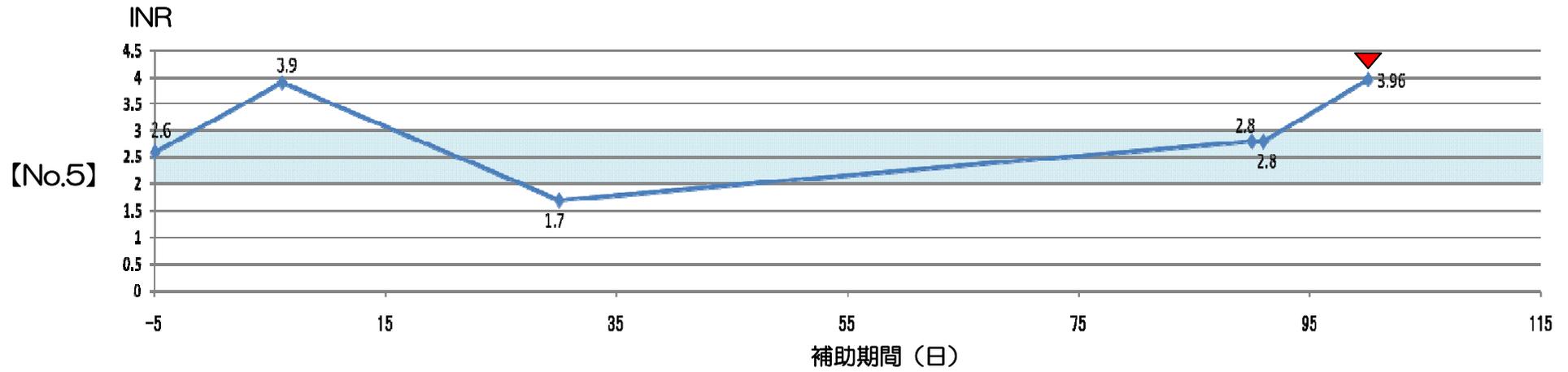


【No.4】



患者別 INR値の推移 (大量出血) 【DuraHeart】

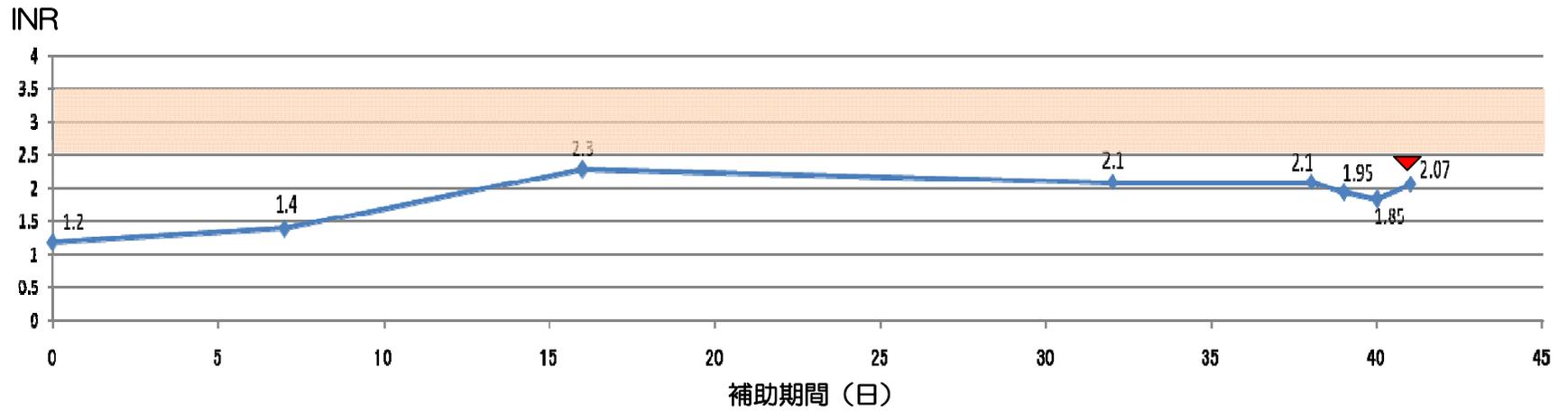
▼：イベント発生時



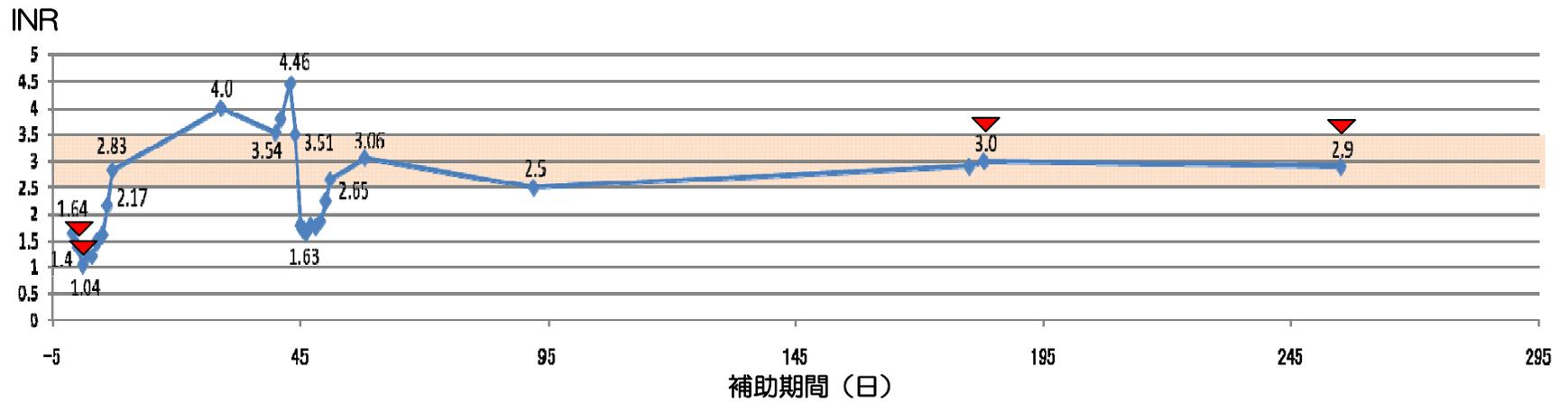
患者別 INR値の推移 (大量出血) 【EVAHEART】

▼：イベント発生時

【No.7】



【No.8-11】





デュラハート®システムの 電源を安全に 使用するために

本ガイドブックは、デュラハートの電源を安全にご使用いただくための補足資料です。

ご使用方法や注意事項等の詳しい説明は必ず患者・介護者用取扱説明書にてご確認ください。

電源使用安全使用ガイド JP Ver. 2.0

両電源外れによる ポンプの一時停止について

DuraHeart 左心補助人工心臓システム（デュラハート）は、コントローラに接続している2個（バッテリー2個若しくはバッテリーとチャージャ）の電源が同時に外れるとポンプが停止します。

コントローラと電源（バッテリー又はチャージャ）の接続が不完全な状態でも電力は供給されることがありますが、簡単に外れ、ポンプ停止をおこす危険性があります。

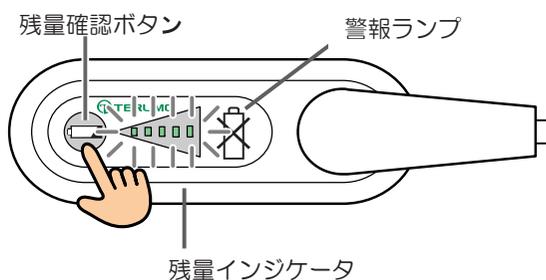
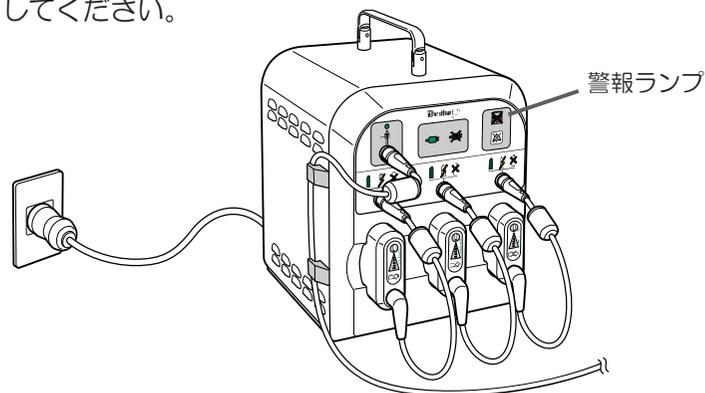
正しい接続状態でご使用いただくために、次ページ以降の電源交換手順をご確認くださいませようお願い致します。

本ガイドブックは、デュラハートの電源を安全にご使用いただくための補足資料です。

ご使用方法や注意事項等の詳しい説明は必ず患者・介護者用取扱説明書にてご確認ください。

電源交換手順と確認事項

- ① 電源交換をするためにチャージャ若しくは満充電のバッテリーを準備してください。



接続する前に、バッテリー及びチャージャの警報ランプが点灯していないこと、バッテリーの残量インジケータが全て点灯することを確認してください。

チャージャの使用方法・バッテリーの充電方法等に関しては患者・介護者用取扱説明書をご確認ください。

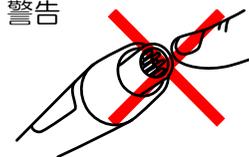
電源コネクタ内部の確認

- ② バッテリー、チャージャ、コンソール/チャージャケーブルのコネクタの内部に、糸くず、ゴミ等の異物がないことを確認してください。

異物が確認されたときは、医療スタッフに連絡してください。

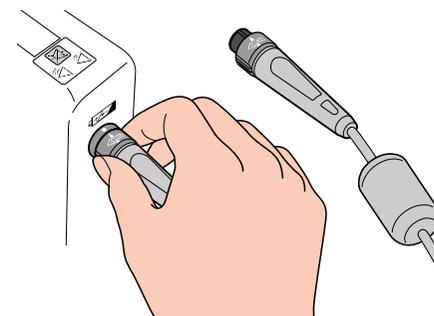


警告



コネクタの内部には触れないでください。触れると機器を損傷する場合があります。

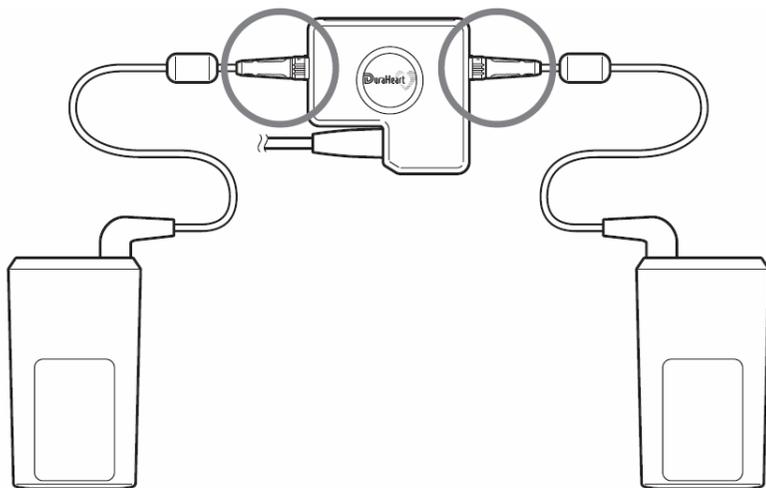
- ③ コントローラに接続されている、残量が少なくなったバッテリー、異常が発生したバッテリー、若しくはコンソール/チャージャケーブルのコネクタを図のように持ってください。



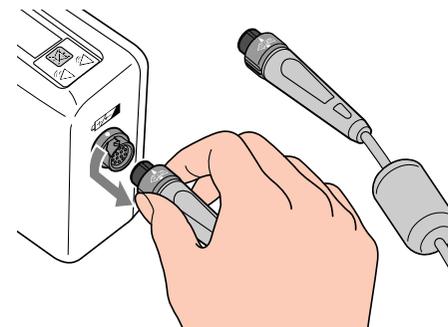
次のステップに進む前に、必ず、もう一つの電源が接続されていることをご確認ください。

警告

- 電源交換作業の間は、コントローラに少なくとも1系統の電源が接続された状態を維持するように注意し、決して2系統の電源を同時に外さないでください。[電源を2系統とも取り外すとシステムの機能は停止します。]
- 意図せずにコントローラから2系統の電源を同時に外すことを防ぐため、バッテリーの交換前と、交換作業終了には、必ず2系統の電源が接続されていることをご確認ください。[1系統の電源のみではシステムの安全性は十分に確保されません。]



- ④ 電源（バッテリー又はチャージャ）のコネクタ（グレー）を反時計回りに止まるまで回し、コントローラからまっすぐに引き抜いてください。



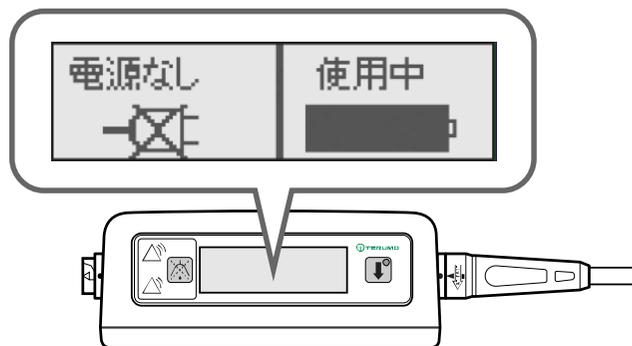
コントローラの片側の電源を外すと「ププッ」という音が1度鳴ります。その後、30秒経過しても電源が接続されないと電源接続を促す中レベル警報が鳴り、「電源を追加してください」と液晶表示部にアイコンと警報メッセージが表示されます。

中レベル警報・低レベル警報の対処方法については P.16 をご確認ください。

また、両側の電源が外れた場合には、全電力喪失時警報が発報します。

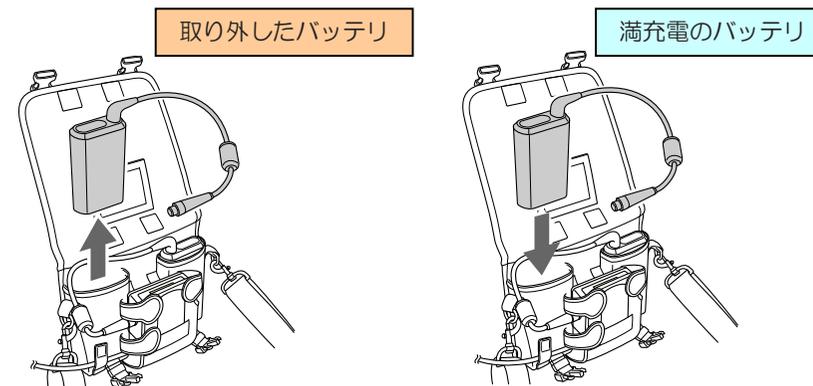
全電力喪失時警報の対処方法については P.14 をご確認ください。

- ⑤ コントローラの液晶表示部にバッテリーが1個取り外されたことを示す「電源なし」メッセージ（下記の例では左側）が表示されるのを待ってください。

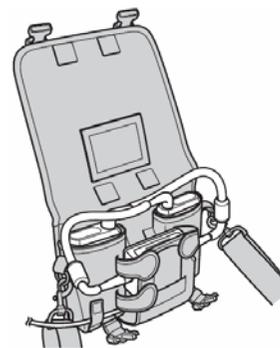


コントローラはもう一つのバッテリー（あるいはチャージャ）によって電力供給されていることを確認してください。液晶表示部には、接続されている電源の電源状態が表示されます。電源状態の確認方法に関しては患者・介護者用取扱説明書をご確認ください。

- ⑥ バッテリーを取り外した場合は、外したバッテリーをキャリングバッグから取り出し、満充電のバッテリーをキャリングバッグに収納してください。



 注意



バッテリー及びコントローラはキャリングバッグに入れて使用してください。
[皮膚と機器との長時間の直接接触、皮膚の状態あるいは環境温度等の要因により、低温やけどを起こす可能性があります。]

コネクタ内部の確認

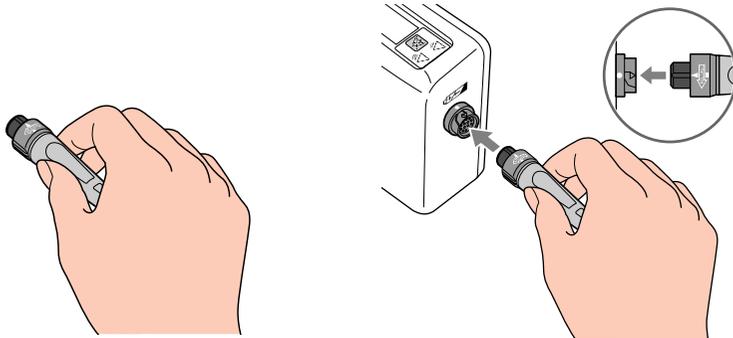
- ⑦ 電源をコントローラに接続する前に、コントローラの電源接続ポート及び電源のコネクタ内部に、糸くず、ゴミ等の異物が無いことを確認してください。

異物が確認されたときは、医療スタッフに連絡してください。

警告

- バッテリ交換作業の間は、コントローラに少なくとも1系統の電源が接続された状態を維持するように注意し、決して2系統の電源を同時に外さないでください。[電源を2系統とも取り外すとシステムの機能は停止します。]
- コネクタの内部には触れないでください。触れると機器を損傷する場合があります。

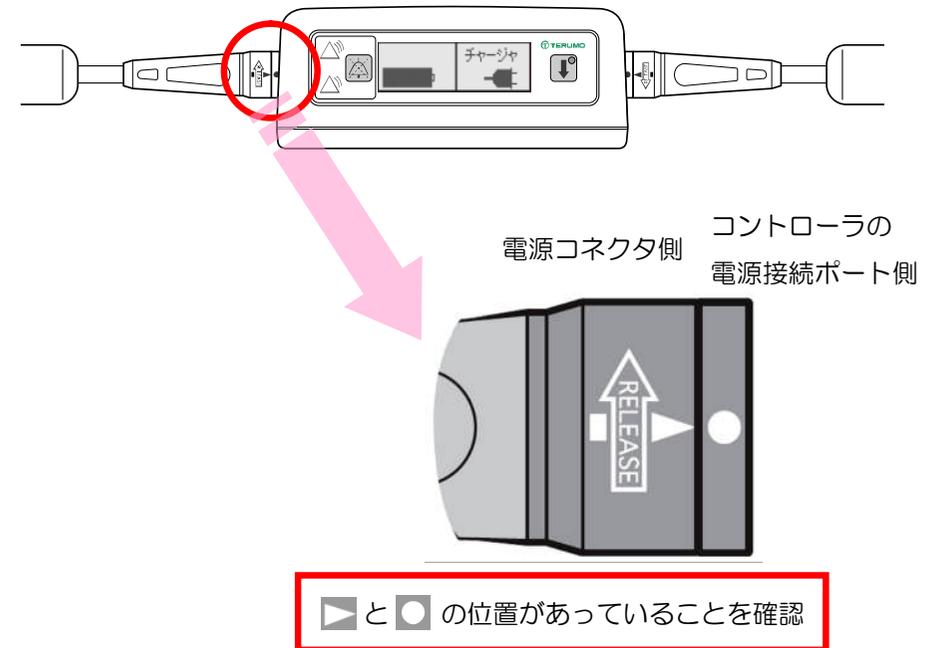
- ⑧ 接続する電源（バッテリー又はチャージャ）のコネクタを持ち、コネクタの白い矢印をコントローラの電源接続ポートの白い点に合わせて差し込んでください。



コネクタ接続の確認

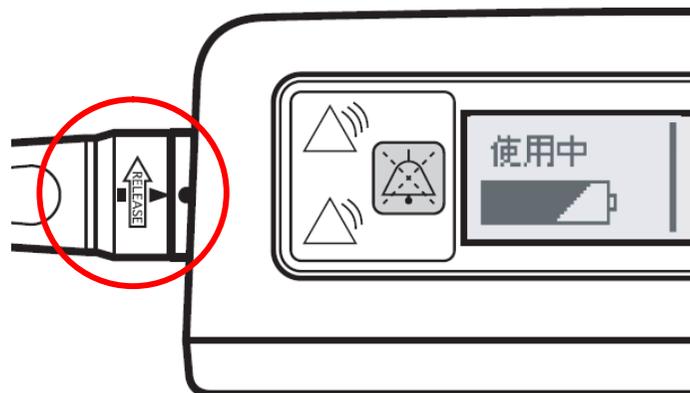
- ⑨ コントローラに手を添え、しっかりと固定した状態で、電源（バッテリー又はチャージャ）のコネクタをしっかりと押し込んでください。コントローラに接続されている電源（バッテリー又はチャージャ）のコネクタを時計回りに回転させ、確実にロックしてください。

コントローラの電源接続ポートと電源コネクタの接続が図のようになっていることを確認してください。

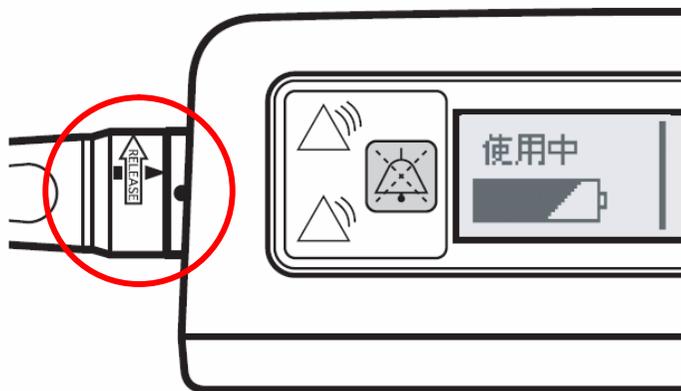




正しい接続状態



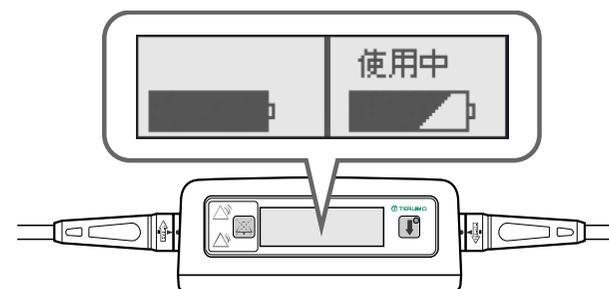
接続が不完全な状態



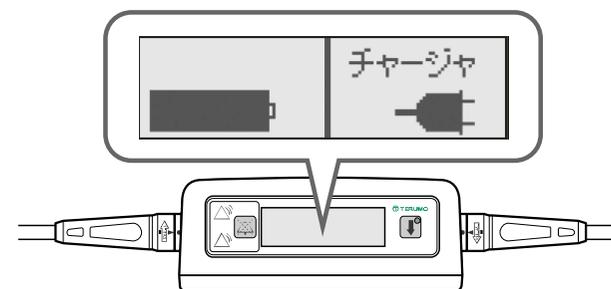
コネクタ接続の確認

- ⑩ コントローラの液晶表示部にて両方の電源（バッテリー 2 個若しくはバッテリーとチャージャ）が接続されていることを確認してください。

バッテリーが2個接続されている場合



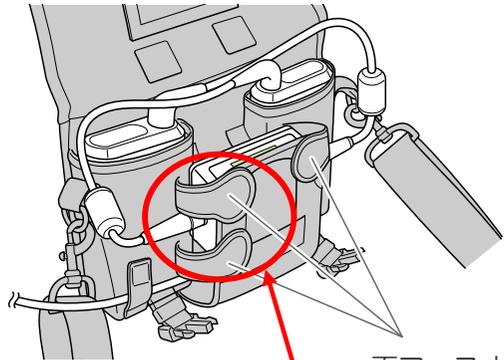
バッテリーとチャージャが接続されている場合



電源状態の確認方法に関しては患者・介護者用取扱説明書をご確認ください。

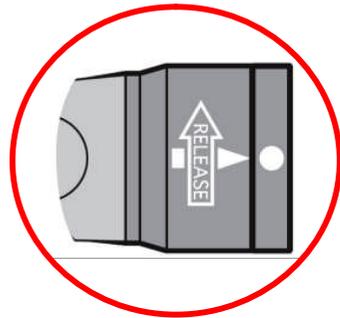
コネクタ接続の確認

- ⑪ コントローラをキャリングバッグに入れたまま、電源（バッテリー又はチャージャ）を接続する場合は、下図の面ファスナーを外して、コネクタとポートの接続を確認してください。



面ファスナー

この面ファスナーを外して、下図のように正しく接続されていることを確認してください。



▶ と ● の位置が揃っていることを確認

電源交換を実施して頂いている最中に方が一 両方の電源を外してしまった場合

両電源外れで発生する警報と対処方法

全電力喪失時警報

コントローラは、すべての電源が外れた場合、赤色、黄色両方の警報ランプを点滅させ、高レベル警報音を鳴らします。液晶表示部には何も表示されず、[消音]ボタンを押しても消音できません。警報ランプの点滅及び警報音は充電された電力がなくなると消えます。



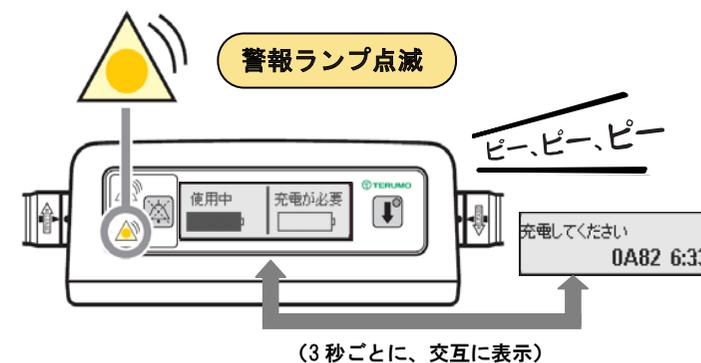
対処方法

1. バッテリー又はチャージャをコントローラに接続し、コントローラの液晶表示部に「オートスタート実行 6204」と表示されることをご確認ください。
2. 同時に警報が鳴り始めますので、「消音」ボタンと「表示」ボタンを同時に3秒間押し、クリアしてください。クリア後、他の警報が鳴らないことをご確認ください。
3. ポンプが接続されたコントローラの「表示」ボタンを押し、接続後のポンプ流量、ポンプ回転数をチェックしてください。
4. 医療スタッフに連絡してください。
5. 警報時に点灯する赤色及び黄色のランプを15分間は確認し続けてください。

注意 全電力喪失時警報機能が作動するには、あらかじめ充電しておくことが必要なため、コントローラに再度電力を供給した後15分間は、内部警報システムが十分に作動しない可能性があります。この間に再度、電力供給が途絶えた場合、警報音が鳴らず、警報ランプの明滅のみとなる等、通常通りの警報とならない可能性があります。したがって、電源再投入後15分間は警報ランプに注意を払ってください。

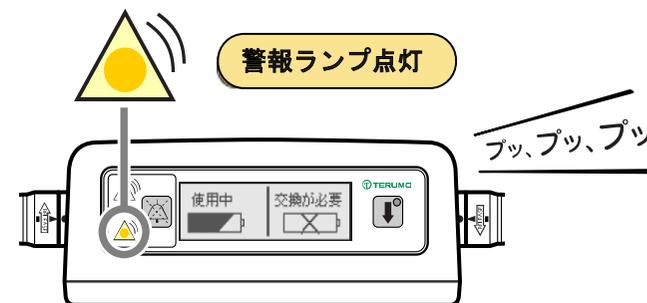
(点滅) 中レベル警報の対処方法

バッテリーの充電が必要になった時やバッテリーが故障した時等に警報が鳴りますので、取扱説明書に従って、適切に対処してください。



(点灯) 低レベル警報の対処方法

バッテリー高温時や低温時等の場合に警報が鳴りますので、取扱説明書に従って、適切に対処してください。



2012年8月28日

お客様各位

テルモ株式会社

DuraHeart 左心補助人工心臓システム
「両電源外れによるポンプ停止」に関する注意喚起

拝啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。日頃格別のお引き立てを賜り、厚くお礼申し上げます。

8月26日に DuraHeart 左心補助人工心臓システムにおいて、両電源が外れたことによる心肺停止の有害事象が発生致しました。

これまでに発生した9事例を含め、再度ご報告させて頂くとともに、再発を防止するため患者様、介護者様への周知徹底を再度お願い申し上げます。

敬具

記

概要： 今回の事象は、コントローラに接続される両方の電源が外れたことにより、ポンプが一時停止し、患者様は心肺停止状態となっております。

● **これまでの発生状況**

これまでに発生した両電源外れによるポンプ停止は、国内の製造販売承認後、本事例を含め10件あり、その内、健康被害をともなった事例は5件でした。

健康被害	件数
死亡	1 件
* 心肺停止	1 件
一時的な意識消失	3 件

* : 今回の報告事例

※詳細について、添付資料をご参照ください。

● **今後の対応**

電源の取扱いにつきまして、患者様および介護者様へ、再度次ページの点についてご注意頂けますよう、周知徹底をお願い致します。

また、これまで両電源外れの事象が、コントローラ電源コネクタ部のゆるみによる意図しない外れが原因と考えられるものが複数あったことから、弊社では、これを防止するため、コネクタの接続を確保するパーツ(プロテクトカバー)を現在作製し、提供できるよう準備を鋭意努力しております。

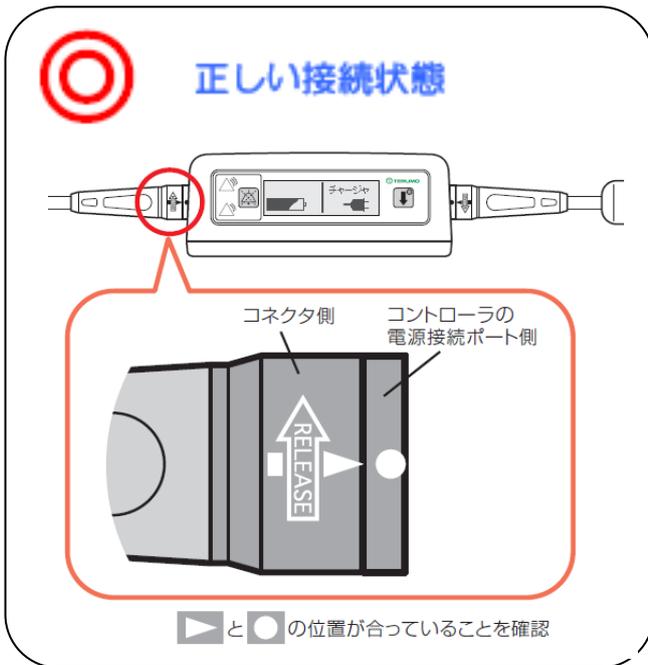
注意事項

※1 電源装着時

電源が「正しい接続」であることを確認 して下さい。

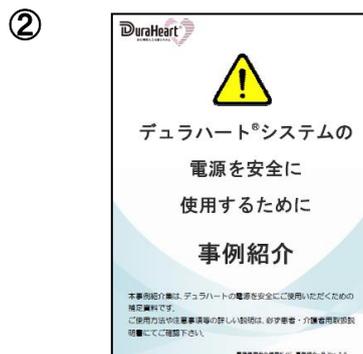
※2 電源を取外す時

もう一方の電源が「正しい接続」であることを確認 してください。



また、電源の取扱いに関する注意事項の詳細につきましては、以下の資料をご参照いただけますよう、お願い致します。

- ①「デュラハートシステムの電源を安全に使用するために」
- ②「デュラハートシステムの電源を安全に使用するために-事例紹介」



以上

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ている。

以 上

動圧モード移行後の臨床管理について

■ ポンプ交換検討のタイミング

観察項目と異常の目安

	観察項目	異常の目安
機械に関する事項	モータ電流	1A以上継続
	異音	継続的に発生
臨床検査	LDH	急激な上昇(1000U/L以上)
	LDH/AST	30以上
	貧血	輸血が必要無ければ経過観察
	PFHb	40mg/dL以上
	INR	2.0以下
	Hct	ヘマトクリット値の低下
その他	ヘモグロビン尿	目視確認(目安:50mg/dL(PFHb))
	自覚症状(めまいなど)	あり

- ポンプ交換のタイミングについては、上記の観察項目、手術リスク、合併症、移植までの予測待機期間等から総合的にご判断下さい。

2012年 8月 3日

お客様各位

株式会社サンメディカル技術研究所

植込み型補助人工心臓 EVAHEART 使用におけるご注意について (デバイス血栓症・E-30 アラーム)

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

先般、植込み型補助人工心臓EVAHEART使用中の患者様におきまして、デバイス血栓症によると考えられる死亡例がありました(ポンプ内血栓に起因すると考えられるE-30アラーム(血液ポンプの自動復帰機構の作動)の発生もあり)。

つきましては、EVAHEARTを使用頂く際には、以下の症例の概要をご参照頂くとともに、以下の注意事項につき十分ご留意頂きますようお願い申し上げます。

1. 症例の概要

患者	植込み後経過日数	経過及び処置
男性 40代	223日目	菌血症治療のため入院。抗生剤投与開始。
	251日目	軽快、退院。
	261日目	抗生剤内服終了。
	271日目	発熱、CRP上昇により、抗生剤内服開始(植込み後306日目迄で終了)。
	305日目	労作性息切れあり。
	310日目	BNP:1106。心不全症状増悪。血液ポンプ回転数を2000rpm→2100rpmに変更し、息切れ軽減。
	318日目	菌血症治療のため入院。抗生剤投与開始。
	326日目	脳出血を発症。凝固因子製剤、FFP投与。血腫除去・減圧開頭術施行。ワーファリン・アスピリン投与中止。
	331日目	脳浮腫著明、急性水頭症の状態。開頭手術施行。(植込み後330日目ワーファリン投与再開するも再度中止)
	333日目	気管切開施行。ワーファリン投与再開。
	335日目	E-30アラームの頻回発生が始まる(ピーク時には1回/分以上)。
	338日目	腎機能低下。
	340日目	溶血を認める(血漿遊離ヘモグロビン40mg/dL)。
	341日目	全身の浮腫著明、尿量減少。心肺停止、投薬により心肺再開。多臓器のうっ血状態。
	342日目	LOSにて死亡。

剖検時にポンプ翼部にポンプ流入部をほぼ塞ぐ巨大血栓形成が確認され、アウトフローグラフトには血液ポンプとの接続部側に流路を狭窄させる血栓形成が確認されています。

死亡は、血栓形成により送血量が不足したことによるものと考えられます。

血液ポンプの血栓形成の可能性としては、本症例では、全身感染症(菌血症)を発症しており、デバイス感染が血栓形成の原因となった、又は、心原性の血栓(例えば wedge thrombus 等)が吸引され翼部に引っ掛かり、これが核となって血栓が増大した、等が考えられます。さらに脳出血発症に伴い抗凝固療法をリバースせざるを得ず、結果的に血栓が巨大化しポンプ機能を低下させたものと推定されます。アウトフローグラフトの血栓形成は、ポンプの血流量低下による血液鬱滞やデバイス感染が原因となった可能性が考えられます。

E-30アラーム頻回発生は、ポンプ翼部に形成された血栓がケーシングに接触したことに起因すると考えられます。

2. 以下の事項にご注意ください

- ・ E-30アラーム(血液ポンプの自動復帰機構の作動の場合)の発生は以下の要因によります。
 - ① シール摺動部での抵抗の増大
 - シール摺動部への血液タンパク成分の浸入による摩擦抵抗の増大
 - シール部材の摩耗粉のシール摺動面滞留による抵抗の増大
 - ② ポンプ翼の回転抵抗の増大
 - ポンプ内血栓形成(デバイス血栓症)による場合
 - 心原性の血栓などがポンプ内に吸引され、ポンプ翼とケーシングの隙間に挟まった場合
- ・ E-30アラームは、これまで上記①の要因と考えられるものみの発生でしたが、ポンプ翼部に形成された血栓がケーシングに接触したことに起因すると考えられるE-30アラームの発生がありました。今後、②の要因による可能性も考慮して頂けるようお願いいたします。
- ・ ポンプ内血栓が生じ血液流路が狭小化した場合、ポンプ流量の低下や溶血の可能性がります。心不全症状やポンプ内血栓が疑われる場合には、心臓超音波検査等による血流量の確認をお願いします。
- ・ デバイス血栓症によるポンプ流量低下が認められる場合には、デバイスの交換を検討下さい。

以上