

再審査報告書

平成 24 年 11 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 7 内臓機能代用器
一 般 的 名 称	多用途透析装置
販 売 名	JMS 透析用コンソール GC-110N
申 請 者 名	株式会社ジェイ・エム・エス
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	[再審査申請時] 透析器により血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節するのに使用する。 [現時点の使用目的、効能又は効果] 血液透析又は血液透析濾過又は血液濾過等を行うことができる透析用監視装置である。
承 認 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
承認事項一部変更等 年 月 日	(再審査期間終了後) 平成 20 年 5 月 15 日 構成品の追加等 平成 22 年 1 月 4 日 オンライン HDF/HF 機能の追加等 平成 23 年 5 月 12 日 内蔵補液ポンプ、動脈圧センサ等を装備したタイプの追加 平成 23 年 8 月 3 日 製造所の追加
再 審 査 期 間	3 年

1. 製造販売後調査全般

JMS 透析用コンソール GC-110N（以下「本機器」と言う。）は、血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節する透析監視装置である。本機器は、透析療法の安全性の強化を目的として、血液回路及び透析器のプライミング、透析開始時の脱血、透析中の急速補液及び透析終了時の返血工程の一部について透析膜を介した逆濾過機能を用いて本機器により機械的に補助するものである。

本機器の使用成績調査は、承認条件*に基づき、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、連続調査方式（1 施設において連続して使用する 10 例を収集）により平成 17 年 3 月 25 日から平成 20 年 3 月 24 日まで実施され、29 施設から 292 症例（目標症例数は 500 症例）が収集された。1 症例あたりの観察期間は本機器による治療開始から 1 か月以上とされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件：

1. 安全性が確保された透析用水及び透析液を用いて本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
2. 本品についての講習を受け、本品の安全性及び有効性を十分に理解し、操作等に関する十分な知識・経験のある医療従事者によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 市販後 6 か月間に新規に導入する医療機関について、導入後当初 1 か月間の全症例を対象として安全性に関する情報を重点的に収集すること。

2. 使用成績調査の概要

(1)安全性

1)患者背景

収集された 292 例（3934 透析）全てが安全性評価対象とされた。安全性評価対象における男女別は、男性 177 例、女性 115 例であった。なお、使用成績調査では症例の年齢に関する情報は収集されなかった。

2)不具合発現状況

本使用成績調査では、有害事象及び本機器の仕様上の問題等に起因する事象が不具合として収集された。安全性評価対象症例 292 例のうち 82 例に不具合の発現がみられ、不具合の発現症例率は 28.1%（82 例/292 例）であった。透析回数における不具合は 246 透析に認められ、透析回数における不具合の発現率は 6.3%（246 透析/3934 透析）であった。なお、承認時の治験では 46 例（138 透析）において不具合の発現はみられなかった。

臨床症状を伴う主な不具合を表 1 に示す。

表 1 主な不具合の発現状況

不具合の種類	発現症例数（発現率） [n=292]	透析回数あたりの発現件数（発現率） [n=3934]
血圧低下	59 (20.2%)	165 (4.2%)
下肢痙攣	16 (5.5%)	33 (0.8%)
頭痛	4 (1.4%)	13 (0.3%)
嘔吐	4 (1.4%)	4 (0.1%)
呼吸困難	3 (1.0%)	6 (0.2%)
腹痛	2 (0.7%)	2 (0.05%)

使用成績調査において重篤と判断された不具合はなかったが、「血圧低下」及び「腹痛」の各 1 例については未知の不具合として不具合報告が行われ、添付文書の有害事象の項に追記が行われた。なお、使用成績調査において観察期間中に死亡となった症例はなかった。

次に、医療機関の医療従事者の誤操作による不具合は 4 例（4 透析）に発生し、発現症

例率は 1.4% (4 例/292 例)、透析回数における発現率は 0.1% (4 透析/3934 透析) であった。また、使用成績調査の年次別におけるこれらの誤操作に係る不具合は 1 年次に 2 例、2 年次に 2 例であった。本 4 例の操作に関する不具合に関していずれも有害事象は発生しておらず、透析は正常終了したと申請者は説明している。4 例の不具合の概要は以下の通りである。

- ・ 1 例目 (1 年次) は、脱血補助機能を使用する際に脱血スイッチを押さず誤って透析スイッチを押した事例である。本不具合の発生を受け、申請者が本機器を医療機関に納入する前に実施する教育カリキュラムのうち、脱血補助機能の操作方法について改定が行われた。
- ・ 2 例目 (1 年次) はプライミング補助機能 (脱血操作前) を使用する前のヘパリンの入ったシリンジの装着不良の事例である。本不具合の発生を受け、教育カリキュラムのうち、シリンジの装着方法について改定が行われた。
- ・ 3 例目 (2 年次) は、脱血時の動脈側血液回路のクランプの開放忘れによるヘパリンの過注入である。
- ・ 4 例目 (2 年次) は、プライミング補助機能使用後のヘパリンの入ったシリンジの装着不良の事例である。なお、3 例目と 4 例目は、同一の医療機関で発生したことから、当該医療機関スタッフに対して申請者は教育カリキュラムのうち、シリンジの装着方法について再教育を実施したと説明している。

さらに、本機器の誤動作による不具合は使用成績調査の 1 年次において、1 例に 1 件発生した (発現症率 0.3% (1 例/292 例; 透析回数では 0.03% (1 透析/3934 透析))。その内容は透析治療終了後の液抜き時に除水ポンプが停止し、除水ポンプ警報が発生した事例である。本不具合事例を受け、教育カリキュラムに本不具合発生時の対処マニュアルが追加された。本事例では健康被害は発生していない。

3) 重点調査事項

本機器の使用においては使用する透析液の品質が安全性に影響することから、水質管理について重点調査事項が設定された。

調査項目としては、医療機関の設備の水質については透析用水 (RO 水) の水質基準 (平成 15 年厚生労働省令第 101 号) への適合状況、表 2 に示す各項目、RO 水の菌体数 (100CFU/mL 未満) 及びエンドトキシン値 (0.250EU/mL 未満)、透析液 (本機器に接続する手前の箇所) のエンドトキシン値 (0.100EU/mL 未満) が設定され、また、本機器の水質として透析液 (逆濾過する透析液) の菌体数 (0CFU/mL) 及びエンドトキシン値 (0.001EU/mL 未満) が設定された。

表 2

カルシウム	2mg/L (0.1mEq/L) 以下	バリウム	0.1mg/L 以下
マグネシウム	4mg/L (0.3mEq/L) 以下	亜鉛	0.1mg/L 以下
ナトリウム	70mg/L (3.0mEq/L) 以下	アルミニウム	0.01mg/L 以下
カリウム	8mg/L (0.2mEq/L) 以下	ヒ素	0.005mg/L 以下
フッ化物	0.2mg/L 以下	鉛	0.005mg/L 以下
塩素	0.5mg/L 以下	銀	0.005mg/L 以下
クロラミン	0.1mg/L 以下	カドミウム	0.001mg/L 以下
硝酸塩 (N)	2mg/L 以下	クロム	0.001mg/L 以下
硫酸塩	100mg/L 以下	セレン	0.01mg/L 以下
銅	0.1mg/L 以下	水銀	0.0002mg/L 以下

使用成績調査の対象となった 29 医療機関において、本機器の使用開始前に水質の検査が実施された。その結果、全ての医療機関において水質基準に適合していることが確認された。なお、再審査期間終了後において透析液 (逆濾過する透析液) に適合しない検査結果となった事例があった (2 医療機関で各 1 件の発生で、いずれも健康被害の発生は

なかった)が、本機器の透析操作補助機能(逆濾過自動プライミング機能等)の使用を中止し、エンドトキシン捕捉フィルタの交換と水質検査用の検体取り出し口の交換を行い、再度水質検査を実施して適合を確認した後に本機器の透析操作補助機能の使用が再開されたことを確認したと申請者は説明している。

機構は、使用成績調査の目標症例数が500例であるのに対し292例の収集に留まった理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

- ①再審査期間中の本機器の販売数が伸びなかったことが主な原因と考える。再審査期間中の本機器の出荷数は1727台であり55医療機関へ出荷した。使用成績調査は29医療機関で実施したため、医療機関の抽出率は52.7%である。また、再審査期間中の本機器を使用した推定患者数は4100例であり、症例抽出率は7.1%(292例/4100例)であった。
- ②使用成績調査の他に、承認条件3として付された市販直後調査を平成17年7月11日から平成18年1月10日の間に使用成績調査と並行して実施した。市販直後調査は6医療機関から913症例(10759透析)の症例を調査対象とした(使用成績調査を実施した以外の2医療機関を含み、その症例数の合計は67症例(839透析))が、重篤な有害事象は発生しなかった(なお、「血圧低下」の2例と「腹痛」の1例は未知の不具合として不具合報告を行った)。また、本機器のトラブルは9件発生し、内訳は誤操作によるトラブル2件と誤作動によるトラブル7件であった。このうち「除水ポンプ停止」、「表示不良(静脈圧計)」、「空気混入」、「液漏れ」の4件については不具合報告を行った。

機構は、使用成績調査では症例の年齢情報が収集されなかったことに関して、製造販売後調査等の実施について企画、立案及び調整を適切に行うように申請者に対して指導し、申請者の了解を得た。その上で、使用成績調査の結果及び市販直後調査の成績も参考にして、安全性については現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(2)有効性

本機器の有効性については、有効性スコアを用いた医師の判断による総合的な評価が実施された。その結果全ての症例(292例、3934透析)においてスコアは4であった。

表2 有効性評価の評価基準

スコア	評価基準
4	透析操作補助機能は正常に実施でき、安全装置による不具合検出もなかった。または、手技、設定等の異常を正常に検出でき、適切な処置を行うことによって正常に完了した。
3	透析操作補助機能は正常であり、手技、設定等の異常を正常に検出できたが処置を行うことによっても復帰できなかった。
2	透析操作補助機能は正常であったが、手技、設定等の異常を正常に検出できなかった。
1	透析操作補助機能の動作が異常であった。

また使用成績調査では、本機器の安全装置の作動状況について設定された各種の警報の発生状況の調査が有効性評価の一環として行われた。本機器の操作における6工程(洗浄、準備、プライミング、脱血、透析、返血)について、本機器の異常状態を検出して警報が発生したケース、及び誤操作に対して警報が発生したケースの発生件数について調査が行われた。その結果、本機器の異常状態を検出して警報が発生したケースでは全体で1791件の警報が発

生し（洗浄工程 5 件、準備工程 28 件、プライミング工程 481 件、脱血工程 324 件、透析工程 830 件、返血工程 123 件）、また、誤操作に対して警報が発生したケースでは全体で 539 件（洗浄工程 85 件、準備工程 48 件、プライミング工程 73 件、脱血工程 21 件、透析工程 193 件、返血工程 119 件）の警報が発生した。さらに不具合報告の対象となった「除水ポンプ停止」の 1 件についても警報により異常が検出された。これらの警報により本機器を安全に停止できたこと等により危機的状況を回避できたことから安全装置として有効に機能したものと考えると申請者は説明している。

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

使用成績調査では症例の年齢情報が収集されなかったため、高齢者等における安全性の評価は行われていない。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

再審査申請時の資料において、再審査期間中の国内で発生した重篤な不具合に係る不具合報告は 4 例であった。その内容は「血圧低下」が 2 件（いずれも未知）、「腹痛」1 件（未知）、「除水ポンプ停止」1 件（未知。健康被害の発生なし）であった。「血圧低下」及び「腹痛」については、添付文書の有害事象の項に記載の追加が行われた。

適合性書面調査において、再審査期間中に申請者が収集した自発報告の事例には血液リークにより患者の心停止が発生した重篤な事例等が含まれていたが、規制当局に報告されていなかったことが判明したため、機構は申請者に対して再審査期間中に入手した自発報告の内容を精査し不具合報告の要否について再検討するように指示した。

申請者は、自発報告の内容を精査した結果、再審査期間中に発生した重篤または重篤のおそれのある不具合については 9 例の不具合報告を行う必要があった（いずれも自発報告）と説明した。

これらの 9 例のうち 1 件は、「チューブの装着不良」による出血のため「心房細動、意識喪失」となった事例である（既知。転帰は回復）。本不具合に関しては、既に添付文書の「使用方法に関連する使用上の注意」の項においてオーバーフローラインのセット等に関する注意事項は記載済みであると申請者は説明している。その他の 8 例については、患者に健康被害は生じていないものの患者のためにとられた処置が不明確であったため、重篤のおそれがあると判断された事例であった（不具合報告における不具合状況は、「静脈側気泡積算ユニット警報」、「予定除水量前に完了」、「動脈側気泡警報」、「シリンジポンプ流量異常」、「システム警報」、「液漏れ」、「表示不良（静脈圧計）」、「空気混入」が各 1 例）。これらの不具合については、引き続き監視を行い必要に応じて安全確保措置を講じると申請者は説明している。また、再審査期間後において 1 件の不具合報告（「ECUM モード時の急速補液機能の作動不良」が報告されている（詳細は「6. 重大な措置、海外からの情報の項」を参照）。

なお、本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

機構は申請者に対して、未報告であった 9 例について不具合報告を行わせるとともに、収集した不具合情報について今後は適切に判断を行い、遅滞なく不具合報告を行うように指導した。また、引き続き慎重に情報収集を行い、これらの情報を集積して適宜添付文書への反映を検討することが必要と機構は考えたため、申請者に対してその旨を指摘した。

申請者は了解した。

5. 研究報告

本機器の承認後から平成 24 年 10 月 31 日までに規制当局に報告された研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は、承認後から平成 24 年 10 月 31 日までに海外では販売されていない。

再審査期間中には回収、出荷停止等の措置はなかったが、再審査期間終了後に本邦において 2 件の自主回収（改修）（クラスⅡ）が実施された。1 件目（平成 22 年 9 月 13 日改修開始）は、本機器の ECUM モード使用時における急速補液機能の作動不良に対して、ソフトウェアを修正する自主改修であった。2 件目（平成 24 年 2 月 23 日改修開始）は、透析液のヒーターの異常加温に対してヒーター回路の配線の変更をする自主改修であった。いずれも改修開始の時点において健康被害の発生はなく、改修後にも同様の不具合の報告はないと申請者は説明している。

7. 承認条件

本機器の承認時に 3 つの承認条件が付されている。

承認条件：

1. 安全性が確保された透析用水及び透析液を用いて本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
2. 本品についての講習を受け、本品の安全性及び有効性を十分に理解し、操作等に関する十分な知識・経験のある医療従事者によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 市販後 6 か月間に新規に導入する医療機関について、導入後当初 1 か月間の全症例を対象として安全性に関する情報を重点的に収集すること。

申請者は承認条件について以下のように説明した。

1) 承認条件 1 への対応

承認取得後から講習会の実施による本機器の操作者の認定、医療機関の水質管理状況（透析用水（RO 水）の水質、透析用水（RO 水）の菌体数及びエンドトキシン値、透析液（本機器に接続する手前の箇所）のエンドトキシン値について本機器の水質管理基準に適合していることを確認し記録した後に本機器を設置した。その後、透析液（逆濾過する透析液）の菌体数及びエンドトキシン値が本機器の水質管理基準に適合していることを確認し記録した後に本機器の透析操作補助機能を使用している。また、本機器の使用開始後にも医療機関の水質管理の維持管理を支援している。再審査期間中には水質検査の結果が不適合となった医療機関はなかった。なお、再審査期間終了後において透析液（逆濾過する透析液）に適合しない検査結果となった事例があった（2 医療機関で各 1 件の発生で、いずれも健康被害の発生はなかった）が、本機器の透析操作補助機能の使用を中止しエンドトキシン捕捉フィルタの交換と水質検査用の検体取り出し口の交換を行い、再度水質検査を実施して適合となったことを確認後に透析操作補助機能の使用が再開されたことを確認した。

また、現時点の本機器の水質管理については、再審査期間終了後のオンライン HDF/HF 機能の追加の承認事項一部変更承認（平成 22 年 1 月 4 日承認）の際に、「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008」（日本透析医学会）にて制定された透析液水質基準等に適合する旨を添付文書に記載している。

2) 承認条件 2 への対応

承認取得後から医療機関の責任者に対して、①本機器の全ての操作者に対して本機器の安全性・有効性、水質管理の方法、操作方法等についての講習の受講が必要であること、②講習の受講後に①の内容について、理解し水質管理の方法や操作方法等についての知識や手技を習得したと判断された場合に申請者が認定を行い、認定された医療従事者のみが本機器を使用可能であること、③本機器の使用者が追加となった場合は新たに講習の受講と認定を受

けることが必要であること、を説明し理解を得た上で、講習を実施し認定をしている。認定を受けた医療従事者については認定証を交付しており、申請者は認定者を把握している。

承認条件 3 に関する市販直後調査の報告書については、平成 18 年 3 月 2 日に厚生労働省へ提出され、添付文書の改定等必要な対応がなされた。（報告書の概略は、2. 使用成績調査の概要(1)安全性の項に記載した。）

機構は申請者の説明を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。なお、本機器を使用する医療従事者に対する講習は今後も必要と考えるので、講習の受講に関する添付文書の注意喚起の記載は引き続き必要であると考ええる。

総合評価

安全対策及び製造販売後調査等の実施に係る指導をした上で、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。