

EUにおける医療機器のヴィジランス報告

Salma Michor, PhD, RAC

欧州連合 (EU) 市場に医療機器を販売している製造メーカーは、既報告事象の収集および評価ならびに再発防止が必要な場合の是正措置を行うヴィジランスシステムを有していなければならない。医療機器ヴィジランスシステムの主な目的は、機器事象の再発の可能性を減少させることによって、患者やユーザーの健康および安全性の確保を向上させることである。¹ より高い概念において、ヴィジランスシステムは、市販後調査 (PMS) システムにとって欠くことのできない部分である。

医療機器指令は、販売された医療機器に関するフィードバックおよび情報を提供する2つの主要なメカニズムを定めている。² ひとつはPMSである。これは、臨床的経過観察、品質苦情、顧客フィードバック、ヴィジランス、新たな学術情報や文献などをはじめとする製造後情報の系統的レビューおよび解析である。この情報は、顧客の期待値を満たすためのプロセス促進や製品の向上に用いられるもうひとつのメカニズムはヴィジランスシステムに関するもので、当該領土/国で生じたあらゆる事象について、適切な監督当局に通知するために必要な事項が含まれる。この機能は、報告対象事象と報告対象外事象を区別する教育やトレーニングを受けた人員が行わなければならない。

法的根拠

ヴィジランスおよびPMSシステム設定の規定は以下の指令に概要されている。

- ÿ 医療機器に関する指令93/42/EEC、1993年6月14日³ (論文10) 修正のとおり。
- ÿ 能動型埋め込み医療機器に関する指令90/385/EEC、1990年6月20日⁴ (論文8) 修正のとおり。
- ÿ 体外診断用医療機器に関する指令98/79/EC、1998年10月27日⁵ (論文11) 。
- ÿ 市販の殺菌性製品に関する指令2007/47、2007年9月5日、修正指令93/42/EECおよび90/385/EEC、ならびに指令98/8/EC。⁶

こうした指令で使用される表現は厳密には多少異なるが、いずれも市場における医療機器の販売後に生じた事象についての情報を述べている。「事象」の定義は以下のとおりである。

- ÿ 機器の不良や性能劣化、添付文書記載情報や取扱説明書などが不十分なため、患者やユーザーが死亡もしくは健康状態に重大な悪化を招くもの
- ÿ 上記補足パラグラフのとおり機器の特性や性能に関する技術的医学的理由によって、当該メーカーが同種の機器の系統的リコールに至るもの

表1に、ヴィジランス報告に言及した指令のセクションを示す。

事象報告は、クラスI、IIa、IIb、III医療機器、能動型埋め込み機器、体外診断用機器に適用される。

また、医師や医療機関が監督当局に報告する事象はすべて、メーカーまたは指定代理人にも報告しなければならない。監督当局がメーカーまたは指定代理人と共に行う評価に基づき、加盟国は、欧州委員会および他の加盟国の双方に事象および必要な是正措置を伝達しなければならない。

市販後調査

医療機器指令は、医療機器メーカー全体に系統的手順を実施して製造後フェーズにおける機器使用経験をレビューすることを求めている。⁷ ヴィジランス報告とPMSを区別することは重要である。医療機器指令 (MDD 93/42/EEC⁸) および能動型埋め込み機器指令 (AIMDD 90/385/EEC⁹) 双方の付録II.3.1および付録III.5または体外診断用医療機器 (IVDD 98/79/EC¹⁰) には、メーカーが政府指定機関に品質システム評価の申請を提出する際、申請にはPMSシステムの説明が含まれていなければならないことが明確に示されている。

表1. 医療機器のヴィジランス報告規定

メカニズム	AIMDD 90/385/EEC ⁴	MDD 93/42/EEC ³	IVDD 98/79/EC ⁵
医療機器ヴィジランスシステム	論文8 付録II.3.1 付録IV.3 付録V.3.1	論文10 付録II.3.1 付録IV.3 付録V.3.1 付録VI.3.1 付録VII.4	論文11 付録III.5 付録IV.3.1 付録VI.3 付録VII.3.1

AIMDD = 能動型埋め込み医療機器指令
MDD = 医療機器指令
IVDD = 体外診断用機器指令

PMSシステムの目的は、製造後フェーズから入手した機器使用経験をレビューし、必要な是正措置を行うために系統的手順を実施管理することである。¹¹

機器使用経験の典型的な情報源には以下のものがある。

- Y 顧客調査
- Y ユーザー調査
- Y 有害事象 (ヴィジランスシステム)

- Y ユーザー報告
- Y ユーザーフィードバック
- Y 顧客苦情
- Y 顧客の要求事項、契約情報、市場ニーズ
- Y 臨床試験または調査業務後の患者の経過観察および評価報告
- Y サービスおよび評価報告
- Y 論文審査済み学術誌における論文
- Y 競合メーカーによる類似製品に関する報告
- Y 薬事規制当局からのコンプライアンス関連連絡
- Y 関連する基準や規制における変更

PMSシステムは標準EN ISO 13485¹³の一部でもあり、これは品質問題について早期警告を行い、是正措置や予防措置のプロセスに関する情報を提供するためのフィードバックシステムに関する手順書をメーカーが定める必要がある旨を規定している。こうしたプロセスは、言い換えると、リスクを検出し最小にすることを目的としている (ISO 14971 :2007¹⁴)。

ISO 14971 :2007は、体外診断用医療機器 (IVD)をはじめとする医療機器に伴う危険性をメーカーが特定し、その危険性に伴うリスクを推測および評価し、こうしたリスクを制御した上で、その制御の有効性を監視するプロセスを指定している。ISO 14971 :2007の要求事項は、医療機器のライフサイクルすべての段階に適用される。

概して、メーカーは合理的に十分に裏づけのある初期リスクアセスメントは実行する。コンプライアンス問題のほとんどは不適切な経過観察方法のために生じる。製品販売後に新しい情報やリスクの見通しを盛り込むために古いファイルを再度閲覧し更新することはまれである。

ヴァイランス報告

ヴァイランス/事象報告は、医療機器メーカーにとって、より大きなPMSシステムの一環であり、メーカー、国の監督当局、ユーザーが責任を負う。

メーカーまたはその指定代理人は、報告基準に該当する場合は事象について関連監督当局に通知し、安全性の是正措置について報告しなければならない。さらに、メーカーは事象を調査し、必要に応じて是正措置をとる責任を負う。

国の監督当局は、ヴァイランス連絡時点を指定し、メーカーが行う事象調査を監視しなければならない。監督当局は、情報を普及させてさらなる事象を予防し、エンドユーザーをはじめとする関係者すべてにヴァイランス網構築の土台となる協力が不可欠である旨を周知しなけ

なければならない。¹⁶ ユーザーは、国の慣例に従い、事象をメーカーまたは国の監督当局に報告する。

ヴァイランス報告に対する責任者（メーカーまたは指定代理人）は、初回事象報告を監督当局に提出し、その後に最終報告を提出しなければならない。

事象の初回報告には、すぐに入手可能な関連詳細情報をできる限り含めるものとするが、追加情報収集のために提出が遅れるようなことがあってはならない。報告の期限は以下のとおりとする。最終報告は事象に関連したデータを入手次第、速やかに提出するものとするが、遅くとも初回報告の提出から30日以内とする。事象はすべてが是正措置を要するわけではない。しかし、事象の報告の可能性について疑問がある場合は、報告する方向で考えるものとする。

17

報告対象事象の要件

事象の発現。

以下のリストは、典型的な事象の例をいくつか示したものである。

- ÿ 機器の特性や性能における不良や劣化
- ÿ 申告した試験性能から外れた偽陽性または偽陰性試験結果
- ÿ 予期せぬ有害反応または副作用
- ÿ 機器の劣化/破壊
- ÿ 添付文書記載情報、取扱説明書、販促資材の不正確さ

事象に寄与する原因として、メーカーの機器が疑われる。

報告対象となる事象には、機器と事象との間に明確な関連性がなければならない。これは、複雑な状況で複数の機器や薬剤が関与している場合、特に判断が困難である。判断を行う際、メーカーは以下の事項を考慮に入れなければならない。

- ÿ 医療従事者からの入手可能な根拠に基づく意見
- ÿ メーカー自身による事象の予備評価の結果
- ÿ これまでの類似的な事象の根拠
- ÿ メーカーが把握している他の根拠

事象の結果、以下のいずれかの転帰が生じる場合がある。

- ÿ 患者、ユーザー、その他の者の死亡
- ÿ 患者、ユーザー、その他の者の健康状態の重大な悪化

健康状態の重大な悪化とは以下の事項が含まれる。

- ÿ 死亡のおそれがある疾患

- Y 身体機能の永続的障害や身体組織への永続的損傷をもたらすもの
- Y 上記いずれかを防ぐために内科的又は外科介入を必要とする状況
- Y 取扱説明書に従って使用したにも関わらず、不正確な診断試験やIVD試験結果のために被る間接的被害
- Y 胎児仮死、胎児死亡、なんらかの先天性異常や先天性欠損¹⁸

医療機器ヴィジランスシステム下での報告が通常は必要とされない条件

事象の報告は、特定の状況下では必要とされない。

- Y 使用前にユーザーが機器の不良に気づいた場合
- Y 患者の状態に起因する事象
- Y 医療機器の寿命や有効期限が過ぎていた場合
- Y 欠陥に対する予防が正しく機能した結果、死亡や健康状態の重大な悪化に至らなかった事象
- Y 欠陥に対する予防が正しく機能したため死亡や健康状態の重大な悪化に至らず、完全なリスクアセスメントに従い、死亡や重大な健康状態の悪化のリスクを計り、それがごくわずかであると認めた場合
- Y 予期され予測可能な副作用¹⁹

事象はいつ報告しなければならないか？

事象は以下のタイムラインに従って報告しなければならない。

- Y 公衆衛生への重大な脅威：(正当な事由のない遅延なく)事象の情報入手日から2暦日以内に直ちに行う
- Y 死亡または健康状態における予期しない重大な悪化：(正当な事由のない遅延なく)事象の情報入手日から10暦日以内に直ちに行う
- Y その他：(正当な事由のない遅延なく)事象の情報入手日から30暦日以内に直ちに行う

メーカーはどこに報告しなければならないか？

企業は、事象が発生した国の監督当局に報告しなければならない。これは、たとえば、イギリススペースの企業がドイツ市場で販売した製品に関して、ドイツで事象が発現した場合は、その企業や政府指定期間がイギリスであっても、報告はドイツの監督当局に対して行わなければならない。

CEマーキングプロセスの性質上、医療機器メーカーは、当該機器を販売するEU国内にその地域拠点の販売実態を有する必要はない。全EU加盟国に対してヴィジランス報告の責任者を1名とすることが認められている。しかし、実際問題として、事象は発現した国に報告しなければならない、国の監督当局との遣り取りはすべてその国の現地言語になる場合があるため、その地域でのヴィジランス代理人を配置しておくことが重要となる。メーカーは、現地の販売

代理店に報告責任について周知し、当該地域での事象を把握し報告する確固たるシステムを持つ必要がある。

市販後モニタリングおよびコンプライアンス

関与する国の監督当局は、メーカーが行う調査で以下のような性質があるものに対して、追跡管理やモニタリングを行う責任を負う

- Y 経過 (調査が行われる方向性)
- Y 実施 (調査が行われる方法)
- Y 進行 (調査がどれくらいの早さで行われているか)
- Y 転帰 (機器解析の結果が十分かどうか)

複数の国が関与する場合、各国の監督当局は業務調整のためいずれか1つの監督当局を選ばなければならない。調整にあたる監督当局は、通常はメーカーまたは指定代理人が責任を負うものである。

政府指定機関は、医療機器ヴィジランスシステムに重要な運営的役割を担うものではないが、以下について責任を負う

- Y ヴィジランス手順の評価
- Y ヴィジランス手順および是正・予防措置 (CAPA) や市場安全性是正措置 (FSCA) などの他のシステムとのリンクの監査実施
- Y 認可された証明に関するヴィジランス問題の影響評価
- Y 必要に応じて、国の監督当局との連絡窓口としての機能

評価およびモニタリングシステム

1990年代以降に医療機器指令が必須となり、メーカーはヨーロッパの監督当局による有害事象 (事象) を報告する法的義務を負うことが規定されているにも関わらず、事象報告の水準はいまだ過少報告が広く推測される状況である。これは一部には、メーカーが報告によって不利益を被ったり、メーカー自身の過失が証明されたりするのではと考え、報告を躊躇するという事実があるためと思われる。

しかし、それよりも大きな要因として監督当局がメーカーのヴィジランスシステムの監視に直接関与しておらず、政府指定機関が行なっているという事実がある。事象は、実際には監督当局に報告される。評価およびモニタリングシステムを強化し、ヴィジランスシステムが文書上で正しく行われているのみではなく、現実にも機能していることを確保することが不可欠である。

多くの場合、企業は責任者1名でEUにおけるヴィジランス報告を行なっている。これは、査察

の際に十分に調査しなければならない。事象が発現した国における監督当局への報告対象事象は、特に資源の限られた小規模企業の場合などは、通常は企業が報告義務を十分に満たしていない場合が多いからである。CEマーク製品を扱い販売している企業も自らのヴィジランス義務を果たす立場にある。

結論

ヴィジランス報告は、医療機器メーカーの法的義務である。EUにおいて、事象は事象が発現した国の監督当局に報告しなければならない。これは、現地言語で報告を行わなければならないことが見込まれたり、現地当局との直接のやりとりが予想されたりする場合には、困難が生じる場合がある。

政府指定機関は、品質およびメーカーのヴィジランスシステムの有効性を評価するのに重要な役割を担う。ヴィジランスシステムの多くは絶対に確実であるものではなく、改善の余地がある。政府指定機関と監督当局は連携して、評価およびモニタリングシステムを改善し、重要なシステムの欠点や欠陥を把握するよう努めなければならない。より厳しいモニタリングや処罰によってのみ、メーカーはヴィジランスシステムやPMSシステムに投資し改善する意欲を持つであろう。

参考文献

1. MEDDEV 2.12/1 :医療機器ヴィジランスシステムのガイドライン (改訂5版)、(2007年4月)
2. EU薬事規制の基本、第4版、2008年、薬事規制専門家協会、p.1 ~ 15
3. 医療機器に関する理事会指令93/42 /EEC、1993年6月14日
4. 能動型埋め込み医療機器に関する各加盟国の法の類似に関する理事会指令90/385/EEC、1990年6月20日
5. 欧州評議会の指令98/79/EC、体外診断用医療機器に関する理事会指令、1998年10月27日
6. 同書3。
7. 同書2。
8. 同書4。
9. 同書3。
10. 同書5。
11. 同書4。
12. 同書2。
13. 国際標準化機構。EN ISO 13485 :2003医療機器-品質マネジメントシステム-薬事を目的とした要求事項

14. 国際標準化機構。ISO SO 14971 :2007医療機器-医療機器に対するリスクマネジメントの申請
15. 同書1。
16. 同書1。
17. 同書1。
18. 同書1。
19. 同書1。

著者

Salma Michor, PhD, RACは、Michor Consulting eUのCEO兼首席コンサルタントである。同機関は、薬事規制、コンプライアンス、信頼性保証、リスク管理、中間管理に特化した薬事コンサルティングビジネス機関として同氏が近年設立した。これまでに同氏は、Croma社、Wyeth社、Chiesi社を始めとする医療機器 製薬企業に勤務。現在、同氏は欧州委員会の独立専門家であり、大学院レベルで薬事規制や臨床戦略の指導を行っている。同氏は雑誌「Regulatory Focus」の執筆委員会メンバーである。連絡先は、michor_salma@hotmail.com。

Copyright 2009 by the Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). Reprinted from the September 2009 issue of Regulatory Focus with the permission of RAPS.