

厚生労働行政推進調査事業補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

政策研究事業

新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用
するための市販後安全対策のあり方に関する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

(21KC2007)

研究代表者 宮島 敦子

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための 市販後安全対策のあり方に関する研究	-----	1
宮島敦子、澤田留美、斎藤嘉朗		

II. 分担研究報告

1. 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策	-----	27
宮島敦子、青木茂樹、黒田輝、安部治彦、中井俊子、加藤律史、渡邊英一、 福永一星、渋川周平、八ツ代諭、俵和也		
2. 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策	-----	39
宮島敦子、岡本吉弘、迫田秀行		
3. 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の 臨床情報に基づく妥当性検証のあり方に関する研究	-----	49
澤田留美、斎藤嘉朗		
4. 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究	-----	69
宮島敦子、野村祐介		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----	77
-------	----

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
総括研究報告書

新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための
市販後安全対策のあり方に関する研究

研究代表者 宮島敦子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究分担者 澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長
研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨 :

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む製品のほか、他社製品を組合せて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品組合せ使用時の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。また、再生医療等製品については、品質のばらつきや少ない治験症例数に起因する想定外の不具合の発生等、その特性を踏まえた市販後安全対策を構築する必要がある。本年度は、1) 他社製ペースメーカー/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策、2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策、3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証、4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究の 4 課題について研究を行なった。

1) 他社製ペースメーカー/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策
本年度の実証試験では、MRI モードに設定したペースメーカーを、同社または他社のリードを接続した状態で、ポリアクリルアミドゲルを充填したファントム内に患者における 3D 配置を参考に配置し、MR 装置 (1.5T) による発熱試験を行った。ISO TS 10974 及び ASTM F2182 等に準拠した試験により、各測定ポイントにおいて温度の上昇が観察された。温度上昇に対する統計解析の結果、同社と他社組合せ間で有意差は認められなかった。今後、遺残リードを想定した試験を実施し、発熱に関するデータの収集を進める。これまでに実施した調査研究、実証試験の結果を踏まえ、3 学会では合同ステートメント改訂に向けた検討を開始した。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

本年度は、規制当局、関連団体と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機関を対象に、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について予備調査を実施すると共に、アンケート調査に必要

研究要旨（続き）：

な項目を検討、整理した。来年度は、神経麻酔分野のコネクタの切替えの実態等についてのアンケート調査を実施し、その結果を検討班で整理して安全対策に関する課題を抽出する。さらに、切替えに伴う寸法や材質の変更に関する初期リスク情報伝達並びに、製造販売業者、販売業者及び医療機関の間の情報伝達の考え方等についても検討し、新規格コネクタへの適切な切替えを確保するために必要な留意点等を整理して提言に取りまとめる。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）については、令和3年度に抽出した再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る現状の課題と留意点を踏まえて、令和4年度は医薬品／医療機器等の RMP 指針における考え方を参考にして再生医療等製品 RMP 指針素案のたたき台を作成した。検討委員会にて本指針の位置づけや適用範囲等を中心に議論を行い、その方針を基に規制当局とも協議して RMP 指針素案のさらなる改訂を進めた。一方、新規モダリティ製品が数多く登場する再生医療等製品を安全かつ有效地に使用するためには、分かりやすい添付文書の構成が不可欠である。「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領」等の改訂に向けて、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げた。まず現行の記載要領、細則、及び使用上の注意の記載要領について、の3文書に関して課題と想定される点を抽出し、その対応方針について議論を行い、改訂の方向性を決定した。特に医薬品に関する記載要領との比較から、その特徴的な記載方法の導入可否を検討した。これら班会議での議論を受けて、改訂素案を作成した。令和5年度は、改訂案を取りまとめ、パブリックコメント募集を行った後、さらにその意見を受けての最終案の作成を行う予定である。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

本年度は、産官学連携の下に検討班（WG）を設立し、医療機器サイバーセキュリティ（CS）関連の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、医療機器 CS に関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。医療機器 CS の不具合報告事例については、一般社団法人 日本医療機器産業連合会、製造販売後調査委員会 CS 不具合報告サブ WG と連携し、海外における不具合事例、脆弱性に関する事例等についての調査結果が共有されたと共に、国立衛研、検討委員によっても調査された。これまでに患者に健康被害があった実例はなく、CSにおいて特化した不具合の考え方はないが、不具合及び脆弱性の情報共有体制が国毎に異なると共に、当該体制構築が重要であることが判明した。個別事例を踏まえ、一般化して提示できる不具合報告事例の整理を進めている。来年度は、海外の規制状況調査を行い、各国での CS に関連した医療機器の不具合等報告制度、関連団体との情報共有状況、その他情報収集体制についての調査を進め、文書案をとりまとめる。

A. 研究の背景・目的

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む製品のほか、他社製品を組合せて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品組合せ使用時の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。また、再生医療等製品については、品質のばらつきや少ない治験症例数に起因する想定外の不具合の発生等、その特性を踏まえた市販後安全対策を構築する必要がある。本研究では、検討班を設立し、必要な調査研究を行った上で、当該製品に係る市販後安全対策のあり方、添付文書情報の整理、安全対策の実施スキーム等、規制当局が対応すべき事項を提言等として取りまとめる。本研究では、研究期間中に下記の 4 つの課題について実施する。

- 1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策
- 2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策
- 3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証
- 4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

本稿では、本年度より研究を開始した 2) 及び 4) を含む 4 課題の研究成果について報告する。

1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応と添付文書を通じて提供すべき情報

については厚生労働省から通知として発出されているが、他社製のペースメーカとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受けられない状況にある。そこで、これらの他社製品を組合せて使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策に資する研究として、規制当局、関連学会（日本医学放射線学会(JRS)、日本磁気共鳴医学会(JSMRM)、日本不整脈心電学会(JHRS)）、関連業界団体（医機連、日本画像医療システム工業会(JIRA)等）と連携の下に検討班を設立した。また、他社製品を組合せた場合の MR 下における発熱に関する実証試験並びに、他社製品を組合せて使用した患者における MRI 検査の影響に関する文献及び報告について調査研究を実施した。

植込み型医療機器と MR の相互作用から患者を保護するための要件が、ISO/TS 10974 にまとめられている。当該 ISO/TS 中の Figure 2 「MR スキャナー出力フィールドとハザードの関係」及び Table 1 「患者の潜在的な危険性とそれに対応する試験方法」に示されている様に、体内植込み型医療機器に対する MR の影響として実証研究で想定される項目としては、1) 静磁場による変位力・トルク、2) RF 磁場による本体/リードの発熱、3) 勾配磁場による発熱、4) 勾配磁場・RF 磁場による意図しない心刺激、静磁場・勾配磁場による振動・誤操作、並びに RF 磁場による誤動作が考えられる。項目 1) については、静磁場による吸引・回転の力学的作用は他社製品組合せでもほぼ変わらないと考えられ、試験が不要である。項目 2) 3) 4) は試験が必要であるが、2) は現状の試験技術で実施可能な項目、3) の実施には新たな技術開発が必要、4) の実施

にはメーカの協力が必須であることから、本研究においては、2) RF 磁場による本体/リードの発熱についての検討を実施した。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

ベッドサイドで起こり得る医療機器の接続を分類し、製品分野の異なる医療機器の相互接続を防止するための国際規格である ISO (IEC) 80369 シリーズの発行に伴い、国内においても誤接続防止コネクタの段階的導入が決定され、平成 29 年 10 月 4 日付けて厚生労働省 4 課長連名通知「相互接続防止コネクタに係る国際規格(ISO(IEC) 80369 シリーズ)の導入について」が発出された。切替えは、呼吸器システム・気体移送、経腸栄養、泌尿器、四肢のカフ拡張、神経麻酔（脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び神経ブロック）、皮下注射及び血管系の 6 分野において進められる。今後、新規格に基づく製品が順次上市されるが、切替え期間中は旧規格製品との混在に起因した接続不良等、各医療機関における医療安全に関する管理上の影響が懸念される。本課題では、誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策の構築に資する研究を行う。平成 29 年 12 月 27 日に関連通知「神経麻酔分野の小口径コネクタ製品の切替えについて」の発出に伴い、神経麻酔分野において ISO 規格が国内導入された。そこで、神経麻酔分野をモデルケースとして、切替えに係る実態と課題を調査し、必要な安全対策を取りまとめることを目的に研究を実施した。本年度は、規制当局、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会(以下、MTJAPAN)、公益社団法人日本麻酔科学会等と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機

関を対象に、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について調査を実施し、アンケート調査に必要な項目を検討、整理した。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

我が国では、2022 年度に新たに 3 品目の再生医療等製品（全て細胞加工製品）が製造販売承認を受け、2023 年 3 月現在、19 品目の再生医療等製品（細胞加工製品 16 品目、遺伝子治療用製品 3 品目）が製造販売承認（条件及び期限付承認 4 品目を含む）を取得している。さらに現在、COVID-19 を含む多岐に渡る疾患を対象とした細胞加工製品や、がんに対する CAR-T 療法に代表される遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品（所謂 ex vivo 遺伝子治療製品）、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様の再生医療等製品が、国内外問わず臨床開発されており、今後ますますその開発が加速されると考えられる。

一方で、再生医療等製品は「品質のばらつき」や「少ない治験症例数」に起因する想定外の不具合の発生等が考えられ、その特性を踏まえた安全対策としてのリスク管理（開発、審査から市販後まで）を実施する必要がある。また、これらの製品については、患者の安全を確保するため、添付文書等を通して使用者に適切な情報を提供する必要性があるが、現状の記載要領は多様な製品の情報を適切に提供できるよう整理されていないとの意見もある。

そこで本研究では、これら再生医療等製

品に係る安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）及び、添付文書情報の記載要領に関して必要な調査研究を行い、厚生労働省における行政施策遂行のための案を取りまとめることとした。

再生医療等製品 RMP については、昨年度までに再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的として、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）へのヒアリングとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、規制当局との連携の下に設立した検討班にて再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出した。本年度は、再生医療等製品 RMP 指針案の作成にあたってこれらの課題・留意点から必要な項目について議論を進め、これまでに発出されている医薬品や医療機器等の RMP 指針の考え方等も参考にして、再生医療等製品 RMP 指針素案の作成に取り組んだ。

一方、CAR-T 製品等の画期的な再生医療等製品が開発されているが、このような最新の製品を安全かつ有効に使用するには、医薬関係者による添付文書の正しい理解が必須である。そのため、添付文書自体が分かりやすく構成されていることが重要である。現在、再生医療等製品の電子化された添付文書に関しては、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について、

薬生発 0611 第 13 号、令和 3 年 6 月 11 日（令

和 4 年 7 月 21 日最終改正）」が記載要領として発出されている。本要領は元々平成 26 年に最初に発出されたものが基になっているが、当時は細胞シートや幹細胞等が再生医療等製品として審査されており、これらを念頭に置いて記載されたと考えられる。一方、近年は遺伝子治療用製品など、承認品目が多様化しており、現行の記載要領は不十分との指摘もある。そのため、上記「記載要領」、「同（細則）」及び「使用上の注意の記載要領」の改訂を検討することとした。令和 3 年度に行った国内外の添付文書に関する調査結果に基づき、二年度である令和 4 年度は、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げ、その議論に基づき、改訂の方向性を決定して、改訂素案を作成した。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

本邦における医療機器のCSの確保については、平成27年4月28日付けで厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)・医薬食品局安全対策課長連名通知「医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について」が発出され、医療機器の安全な使用の確保のため、医療機器に関するサイバーリスクに対する適切なリスクマネジメントの実施が求められることになった。国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）において、CS対策の国際的な調和を図ることを目的として、医療機器CSガイダンス N60 「Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity」（以下「IMDRF ガイダンス」という。）が発行されたことを受け、令和2年5月13日に厚生労働省2課長連名通知「国際医療機器規制当局フォーラ

ム（IMDRF）による医療機器CSの原則及び実践に関するガイダンスの公表について（周知依頼）」が発出された。さらに、IMDRF ガイダンスの発行を踏まえて、医療機器へのサイバー攻撃に対する国際的な耐性基準等の技術要件を、国内に導入、整備することを目的として、市販前を中心に医療機器のCSに係る必要な開発目標及び技術的要件等について検討され、令和3年12月24日に厚生労働省2課長連名通知「医療機器のサイバーセキュリティの確保及び徹底に係る手引書について」が発出され、別添として医療機器製造販売業者向けの「医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書」が示された。国境を超えて行われる医療機器に対するサイバー攻撃への対策を一層強化して医療現場における安全性を確保するため、医療機器のCSに係る開発目標及び評価基準が策定され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（平成17年厚生労働省告示第122号 以下「基本要件基準」という。）が改正された。改正後の基本要件基準第12条第3項は、令和5年4月1日から適用され、1年間の経過措置期間が設定されている。IMDRFにおいては、追補ガイダンスが発出され、その内容に基づき、一般社団法人 日本医療機器産業連合会（医機連）の医療機器CS対応ワーキンググループ（WG）において、Software Bill of Materials（SBOM）の取扱いやレガシー医療機器の取扱い、脆弱性の修正、インシデントの対応等を検討し、令和5年3月31日に 厚生労働省2課長連名通知「医療機器のCS導入に関する手引書の改訂について」が発出され、医療機器製造販売業者向けの「医療機器のCS

導入に関する手引書(第2版)」が示された。

医療機関等の医療情報システムに関しては、厚生労働省から「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」（第1版が平成17年3月に示され、情勢に応じた改定が随時行われ、令和4年3月第5.2版に至っている。以下「安全管理ガイドライン」という。）が発出されている。また、医療機関における医療機器のCSに係る対応については、令和5年3月31日に 厚生労働省3課長連名通知「医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書について」が発出され、「医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書」（別添）が示された。

本研究では、産官学連携の下にCSWGを設立し、医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、医療機器CSに関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。

B. 研究方法

1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策

B-1-1. MR装置

本研究では、順天堂大学医学部附属病院が保有するMR装置を使用して試験を実施した。令和4年度はPhilips社のIngenia(1.5T)を使用して試験を実施した。

B-1-2. ペースメーカー

ペースメーカーは、日本不整脈心電学会の植え込みデバイス委員会、リード関連検討部会協力のもと、令和4年5月まで収集した抜去デバイスのうち、実験に使用可能な検体を試験に用いた。最終的に収集された126検体のデバイスの中から、収集検体の

数、製品番号が同じデバイスの複数存在、現在の患者への適用状況などを考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社の ASSURITY MRI (PM2272、DR)、Boston Scientific 社の Accolade MRI EL (L331、DR)、Medtronic 社の Azure XTDR MRI (W2DR01、DR) を実証試験に用いた。Abbott 社及び Boston Scientific 社の製品は試験数日前に、Medtronic 社の製品(24 時間で通常のモードに自動的に戻る)は試験当日に、MRI モードへの変更を実施して試験に用いた。MRI モードの設定は、DOO モード 80 ppm、または off とした。

B-1-3. リード

本邦ではスクリュータイプ及びタインドタイプの両タイプが使用されていることを考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社のスクリュータイプ TENDRIL STS 2088TC-46、2088TC-52、2088TC-58、タインドタイプ ISOFLEX Optim 1944-46、1944-56、Boston Scientific 社のスクリュータイプ INGEVITY + 7840、7841、7842、Medtronic 社のスクリュータイプ CapSureFix Novus 5076-45、5076-52、5076-58 を、日本不整脈デバイス工業会(JADIA) 経由で各社またはその代理店より購入した。スクリュータイプとタインドタイプで先端部分の構造が異なることから、発熱試験に影響があると考えられた。実証試験では、スクリュータイプのリードを対象とし、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社の TENDRIL STS 2088TC-52 (52 cm)、2088TC-58 (58 cm)、Boston Scientific 社の INGEVITY + 7841 (52 cm)、7842 (59 cm)、Medtronic 社の CapSureFix Novus 5076-52 (52 cm)、5076-58 (58cm) を用いた、3 社の 52 cm のリードを心房側、58 cm (Abbott 社及び Medtronic

社) または 59cm (Boston Scientific 社) のリードを心室側に接続して行った。先端のスクリュー部分の繰出し長を揃えて試験を実施した。

B-1-4. その他の装置

ペースメーカー及びリードの配置は、は実臨床における配置を参考にした。これらデバイスと温度測定プローブをファントムに設置するための架台を、BioView 株式会社にて作製した。

B-1-1-5. 発熱試験

同社または他社製の MRI 対応ペースメーカー/MRI 対応リードの組合せについて、MRI 実機を用い、体内植込み型医療機器に対する MR の影響についての国際規格 (ISO TS 10974)、MRI 適合性評価試験の発熱測定試験方法に関する国際規格 (ASTM F2182) 等に準拠する条件で、RF 磁場による発熱試験を実施した。ファントム内にペースメーカー、リード、温度測定プローブを設置した後、ポリアクリルアミドゲルを深さ 9 cm 充填した。装置内の温度の安定を確認後、MR 装置による発熱試験を行い、約 17 分間、ファントムの温度変化を測定した。測定箇所は、心室位置 (Ch1)、心房位置 (Ch2)、ペースメーカー本体近傍 (Ch3) 及びペースメーカー本体反対側ファントム内の端付近 (Ch4) とした。MR 装置の照射条件は、体重 80 kg、身長 175 cm、年齢 20 歳、SAR 2.6W/kg、B_{1+RMS} 4.3μT、T1FSE Hyp にて実施した。検体には、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific 社、Medtronic 社の 3 社のペースメーカーに対して同社または他社のリードを接続した 9 通りの組合せを選定した。なお、検体なしの場合を比較対照として発熱データを取得した。

(倫理面への配慮)

本研究における抜去デバイスの収集、研究の実施については、国立衛研の研究倫理審査委員会に申請を行い、承認を受けた上で実施した（承認番号：衛研発第 0329012 号）。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

B-2-1. 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班

神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の状況を調査した上で、今後新たな組合せのコネクタを使用する際の安全対策構築に役立つ提言を作成するため、「誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班」を設立し、検討会を 3 回開催した。検討班設立にあたっては、日本麻酔科学会及び MTJAPAN に研究協力と推薦委員の派遣を依頼した。

検討班のメンバーは、以下の通りである（敬称略）。

- ・ 東京慈恵会医科大学附属第三病院麻酔科客員教授、近江禎子
- ・ 東北大学病院麻酔科助教、海法悠
- ・ 弘前大学医学部附属病院麻酔科講師、斎藤淳一
- ・ 帝京大学医学部附属病院ペインクリニック科講師、杉本真理子
- ・ テルモ株式会社、奥野欣伸
- ・ 株式会社トップ品質保証本部涉外担当、加納章
- ・ 日本医療機器テクノロジー協会技術部長、坂口圭介
- ・ ビー・ブラウンエースクラップ株式会社事業部長、松山健
- ・ 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全

対策課、担当者（オブザーバー）

- ・ 国立衛研、分担研究者及び研究協力者

B-2-2. 業界団体所属委員へのヒアリング

検討班における討議を進めるにあたり、神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の対応状況について MTJAPAN にヒアリングを行った。主な質問事項は以下のとおりである。製造販売業者から病院までの範囲を対象とした。

- ① 誤接続防止コネクタ切替え時の状況、周知活動
- ② 誤接続防止コネクタ切替え時の課題と改善策
- ③ 海外の進捗状況、海外各社の切替え状況等

B-2-3. 医療機関所属委員への予備調査

検討班においてアンケート調査に関する討議を進めるにあたり、医療機関に所属する検討班委員を対象に神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の実態把握に必要な情報範囲に関する調査を行った。主な質問事項は以下のとおりである。

- ① 誤接続防止コネクタ切替え時の状況
- ② 切替え時対応で良かった点、課題と感じた点と改善方法案
- ③ 切替え状況調査アンケートで確認すべき内容
- ④ 切替え状況調査アンケート実施施設や学会、団体の案
- ⑤ MTJAPAN、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に確認したい事項 等
(倫理面への配慮)

該当なし。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた

市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

B-3.再生医療等製品 RMPについて

B-3-1.再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

昨年度、再生医療等製品のうち細胞加工製品 4 品目（下記）について、それぞれのリスク分析に関する資料を用いて、安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、1. それぞれを挙げた理由、2. 再生医療等製品安全性監視活動の内容、3. 再生医療等製品安全性監視活動の選択理由、4. 通常のリスク最小化活動、5. 追加のリスク最小化活動について調べた。

① ハートシート（自己細胞シート、条件及び期限付承認）：リスク対策計画書

② テムセル HS 注（同種間葉系幹細胞）：リスク対策計画書

③ ステミラック注（自己間葉系幹細胞、条件及び期限付承認）：再生医療等製品製造販売後リスク対策計画書

④ キムリア点滴静注（CAR-T）：リスク管理計画書

今年度は、遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注（ウイルスベクター製品）のリスク対策計画書について、同様の調査を行った。さらに、細胞加工製品と合わせた 5 品目について、安全性検討事項として挙げられたリスク等とその理由について取り纏めて比較検討した。

尚、本調査に使用した上記の資料は、あくまでも開発企業が自主的に作成したものであり、審査で合意したものではないことを付記しておく。

B-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

昨年度抽出された再生医療等製品 RMP に係る現状の課題と留意点を踏まえて、規制当局との打合せを行った後、国立衛研にて「医薬品リスク管理計画指針について」

（平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針について」（令和 2 年 8 月 31 日付薬生機審発 0831 第 4 号、薬生安発 0831 第 2 号）を参考に、再生医療等製品リスク管理計画

（RMP）指針素案のたたき台を作成した。その内容について再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）及び検討班のメンバーである北海道大学病院臨床研究開発センターの荒戸照世教授、厚生労働省医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の各担当者（オブザーバー）、PMDA 医薬品安全対策第二部及び再生医療等製品審査部の各担当者（オブザーバー）よりコメントを募集した。その後、検討班の会議を開催し、寄せられたコメントを中心に内容について議論した。

B-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

寄せられたコメントの対応と、検討会議における討議内容を踏まえて、RMP 指針素案のたたき台を改訂し、規制当局の意見に基づき、さらに改訂を行った。

B-4. 添付文書について

B-4-1. 検討委員会

添付文書の作成側、審査側、及び使用側の意見を集約するため、産学官のメンバーから成る検討委員会（再生医療等製品の電子添文記載要領改訂検討委員会）を立ち上げた。参加機関とその人数は、PMDA 2 名、

再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）
2名、日本製薬工業協会（製薬協）3名、日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）
2名、及び大学1名及び国衛研5名である。
またオブザーバーとして、厚生労働省医薬安全対策課の担当者が出席した。

B-4-2. 検討委員会での議論の流れ

まず現行の記載要領等に関し、課題と思われる点を挙げ、その上で個別の課題について全員で議論を行い、改訂の方向性を決定した。その方向性に基づき、記載要領等の改訂素案を作成した。また別途、遺伝子治療用製品の例としてデリタクト、ヒト細胞加工製品（細胞シート）の例としてジェイス、遺伝子を導入するヒト細胞加工製品の例としてキムリア、の3製品を対象に、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号毎に、現行添付文書の内容を記載した案を作成した。

（倫理面への配慮）
該当なし。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

B-5-1. サイバーセキュリティワーキンググループの設立

IMDRF ガイダンスの国内導入に向け、市販後安全対策等に係る「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について」の提言案を作成するため、本研究班において、CSWG を設立し、検討会議を開催した。医機連及び公益社団法人日本臨床工学技士会に研究協力と推薦委員の派遣を依頼した。

WG の委員メンバーは、以下の通りである。（敬称略）

- ・ 青木郁香：公益社団法人日本臨床工学技

士会

- ・ 新 秀直：東京大学医学部附属病院 企画情報運営部
- ・ 北川智也：富士フィルム株式会社
- ・ 中里俊章：キヤノンメディカルシステムズ株式会社
- ・ 中野壯陛：公益財団法人医療機器センター附属 医療機器産業研究所
- ・ 肥田泰幸：東都大学 幕張ヒューマンケア学部 臨床工学科
- ・ 松元 恒一郎：日本光電工業（株） 技術戦略本部
- ・ 山田晴久：アボットメディカルジャパン 合同会社

その他、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の担当者（オブザーバー）、医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器品質管理・安全対策部 医療安全情報管理課の担当者（オブザーバー）、そして国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者（会議事務局）により構成した。

B-5-2. 医療機器サイバーセキュリティの不具合報告事例と海外の規制状況の調査について

医機連 CS の不具合報告サブ WG は、医機連製造販売後調査（PMS）委員会の中のサブ WG で、「不具合報告等の手引書 第8版」の改訂に向け、CS の不具合報告の具体的な事例情報収集及び手引書への追加内容について討議を行なっている。本研究班 WG の医機連 PMS 委員会所属委員より、当該サブ WG の情報が提供された。

医療機器CSの不具合報告が必要な事例の整理や定義づけ、報告のスキームが、提言案を作成する上で重要な課題であることから、事務局において、米国及びEUにおける

状況について調査した。

海外における医療機器のCSにおける市販後安全対策に関する規制体制や規制当局からの推奨事項等を調査した上で提言案についての検討を進めることとした。当該調査は中野委員及び中里委員が実施し、IMDRFに参加し、医療機器の薬事制度が整えられている国の規制当局を中心に、各国でのCSに関連した医療機器の不具合等報告制度、関連団体との情報共有状況、情報収集体制等について調査を進めた。対象国・地域は日本、米国、カナダ、豪州、欧州、英国の6カ国とした。

B-5-3. 医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について

本研究では、必要に応じて医療機器 CS の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進め、最終的には「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」についての文書案を作成することを目的としている。事務局において、文書素案を作成したと共に、WGにおいて項目の過不足、記載内容について議論した。

(倫理面への配慮)

該当なし。

C. 結果

1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策

C-1-1. 発熱試験

各組合せにおける 16 分 46 秒間の温度変化は、Ch1 では 1.4-22.8 □、Ch2 では 0.2-8.6 □、Ch3 では 0.9-1.3 □、Ch4 では 0.1-0.4 □ の正味の温度上昇（デバイスなしの結果を差し引いた温度上昇）が観察された。Ch1 では、Boston Scientific 社のリードを用いた場合に

のみ、同社及び他社組合せ間において、22.2-22.8 □ の温度上昇が観察された。昨年度の実証試験に用いた 3T の MR 装置 (Siemens 社 Skyra) では、同様の温度上昇は観察されておらず、本年用いた装置との組合せにおける特徴的な結果であると考えられる。各 Ch の正味の温度上昇に対して、同社と他社組合せ間で Mann-Whitney's U-test を実施したところ、有意差は認められなかった。

リードの RF インピーダンスはペースメーカーの RF インピーダンスに比べて大きく、心臓植込み型電気機器の全体のインピーダンスを支配しているとの報告 (30th Annual Meeting of ISMRM(2021), 2281, 2311) があることから、RF 磁場における発熱もリードの RF インピーダンスにより支配されている可能性が考えられた。また、本年度は、1.5T の MR 装置を用いて、Abbott 社のペースメーカーと同社のリード、Abbott 社のペースメーカーと Medtronic 社のリードの組合せについて、繰り返し試験を実施し再現性を確認した。今後、問題となることが予想される遺残リードの影響については、来年度、東海大学医学部付属病院にて実証試験を実施する予定である。

C-1-2. 発熱試験結果及び文献調査結果についての討議

令和 4 年 8 月 9 日に研究班会議を実施した。班会議の参加者は、研究協力者、関連団体（医機連及び JIRA）派遣専門家、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課の担当者（オブザーバー）、PMDA 医療機器品質管理・安全対策部 医療機器安全課の担当者（オブザーバー）と、国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者であった。班会議では、前述した発熱試験の結果、Legacy lead 及び遺残リード・心外膜リード

と MRI 検査に関する文献、デバイス植込み後早期 (<6 週間) の MRI 検査に関する文献、並びに MRI 対応の他社製リード/デバイス本体の組合せと MRI 検査に関する文献調査の結果を紹介し、討議を行った。概要は以下のとおりである。

<発熱試験の結果について>

- ・本邦では 3 学会文書として「植込みデバイス患者の MRI 検査に関する注意」が発出されているため、他社製品同士のペースメーカ/リードの組合せでの使用実績がないが、温度上昇に関しては、他社製品同士の組合せであっても同一社製品の組合せ時と同等程度の温度上昇であれば、患者の同意を得た上で医師が責任を負うことで必要不可欠な MR 検査を実施できる可能性がある。さらに、臨床現場における他社製品組合せ使用時の MR 検査結果及び関連を収集できる仕組みの構築が期待される。

- ・本年度実施している、1.5T の MR 装置を用いた発熱試験において、同一社製品組合せの場合でもリードの違いで昇温特性が異なることが示されたが、原因は不明である。MR 装置の機種による差について考慮する必要がある。

- ・実証試験の結果を上手く活用できる方法については、別途検討が必要である。

- ・Mixed Brand の問題は、ペースメーカだけの問題ではなく、他の不整脈治療デバイス、あるいは他の神経刺激デバイスにおいても生じるので、今後も検討していく必要があると思われる。

- ・現在多く使われているリードと Mixed されそうなシェアの大きいペースメーカとの組合せで試験を実施するのも一案である。

<文献調査の結果について>

- ・他社製品同士のペースメーカ/リードの組合せでの実証試験で発熱問題は少ないことを示す結果が出た場合、学会ステートメントはどの程度の改訂が可能か。また、本邦では他社製品同士のペースメーカ/リードの組合せの適応患者がいないので、現状では利点が少ないのでないかとの意見があった。これに対し、非対応リードを使用している患者に MRI 対応ペースメーカを置き換える対応が進むので、その様な組合せの患者への対応が必要となる可能性があるとの指摘があった。

- ・現状では、3 学会ステートメントに施設基準はあるが、適応に関する詳細は規定されていない。そのため、今後の改訂では適応に関する規定を追記するのが望ましい。但し、規定を検討できる専門家が日本には少ないと危惧される。

- ・他社品同士の組合せで MRI 検査が実施された場合の不具合等報告を登録する仕組みが作れたら良い。

班会議では、今後の研究方針として、1.5T の MR 装置での実証試験を優先すること、その後、遺残リードの影響確認を実施することが確認された。また、調査研究は令和 3 年度の成果で十分であり、一旦終了とすることが確認された。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

C-2.

「誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班」における検討班会議は、令和 4 年 12 月 13 日、令和 5 年 1 月 26 日、3 月 3 日、計 3 回実施した。

第 1 回の検討班会議では、本事業の趣旨説明を行い、今後の方針として、神経麻酔

分野のコネクタの切替えの実態を調査し、安全対策面における課題を抽出した上で、その対応案を提言として取りまとめることを確認した。次に、神経麻酔分野におけるコネクタ切替えのスケジュールが紹介された。平成 29（2017）年 10 月 4 日に全体通知の発出、12 月 27 日に神経麻酔分野の通知発出、平成 30（2018）年 2 月 1 日に JIS 改正があり、上市に向けて医療機器の開発期間を経て、2018 年前半より一部の医療機関にて切替えが開始され、令和 2（2020）年 2 月の旧規格製品の供給終了まで、通知発出後 2 年の猶予期間を設け切替えが実施された。

MTJAPAN からは、周知活動を規格が制定される以前の平成 26（2014）年 12 月から開始し、平成 27（2015）年から日本麻醉科学会、日本臨床麻醉科学会、日本医師会、日本病院会等の団体に対して、理事への説明、学会展示会における展示やチラシ配布などを開始したことが紹介された。製造販売業者間では競争コンプライアンスに抵触するため切替えスケジュールや製品寸法等についての情報交換ができないことから、日本医療機器販売業協会にて説明を行い、それぞれの病院における切替え時期の把握及び調整を同協会の卸業者に依頼した。他に、医療機関の用度、資材担当者への説明、専門誌に広告の掲載を行った。しかしながら、個別の医療機関と製造販売業者、卸業者がどのような活動を行っていたのかについては、全体像を把握するのは難しいとのことであった。

また、MTJAPAN は、新規格品への切替え時の確認事項として、責任者の決定、納品時期の確認等の切替えに際して医療機関が対応を検討すべき事項や切替え業務への

活用を目的としたチェックリストの例を PMDA が周知していることを説明したうえで、医療機関によつては、これに従い、製品ごとにスケジュールを決めて切替えを進めた旨を説明した。

医療機関所属委員より、予備調査の項目に従つて、切替え状況について課題と感じた点、課題の改善方法案、切替え実施時対応でよかつた点、切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容、アンケートの対象について報告があり、切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容、切替え状況の調査アンケートで製造販売業者に確認すべき内容、アンケートの対象等について整理した。主な内容は以下の通りである。

＜切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容＞

- ・切替えを知った時期。
- ・切替えを実際に行った時期、移行期間。
- ・切替えを主導した部署。
- ・事前の準備状況。
- ・臨床現場の意向の反映の有無。
- ・臨床現場の関心や情報伝達の程度。
- ・PMDA が推奨した手順の実施状況。
- ・製品の試用機会の有無。
- ・安全になったと感じた点、不便になった点、便利になった点、課題になったこと。
- ・切替えにより誤投与が減少したのか。
- ・製品の供給や品質に関する問題の有無。
- ・製造販売業者の変更の有無。
- ・経済的問題。
- ・切替えの期限設定の適切性。
- ・誤投与の事例を収集する仕組みの有無。
- ・施設内における振り返りの有無。

＜切替え状況の調査アンケートで製造販売業者に確認すべき内容＞

- ・不具合に伴う製品回収の有無。クレームの内容。国からの指導や調整の有無。

＜アンケートの対象＞

日本麻酔科学会、日本産科婦人科学会又は日本産婦人科医会、日本整形外科学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会。日本麻酔科学会認定施設。病院の規模による違いも明らかにできると良いとの意見があつた。

製造販売業者へのアンケートも必要と思われる。

これらの結果をもとに、医療機関向け及び製造販売業者向きアンケートで確認すべき事項の素案をまとめることとした。

第2回の検討班会議では、研究分担者及び研究協力者が作成したアンケート内容の案を会議の前に事前回付し、意見交換を行い、アンケート案の修正を行なった。

第1回検討班会議における、製造販売業者向けの確認希望事項について、MTJAPANの切替え時の対応状況について報告があつた。学会などで、延べ77回の説明を行つた。日本医療機器販売業協会にも説明を行い、小規模の医療機関への対応を依頼した。インターネットでも情報提供を行つた。競争法コンプライアンスに抵触するため、個社間の開発状況、生産計画、販売計画等の情報交換はできなかつた。MTJAPANより、神経麻酔分野は結果的に旧規格品よりサイズが小さくなつた経緯について、8.5 mm以下の範囲で各分野が寸法を取り合つた結果、神経麻酔分野は、結果的に旧規格品よりサイズが小さくなつた。サイズが小さいと、旧規格品に無理やり押し込んで接続するこ

とができるため、要求する弾性率を他分野より引き上げ、またカラーを付けて、物理的に接続し難くされた旨が説明された。

医療機関所属委員より、日本では切替えが終了したが、北米では切替えが進んでおらず、ヨーロッパでも、切替えは限定的にしか進行していないとの情報提供があつた。今後、国内で他の領域での切替えを実施する際には、海外において切替えが先行している場合は、新規格の製品が入手可能であるので、競争法コンプライアンスに抵触しない方法で現物での嵌合評価を実施してから導入することができるのではないか、との意見があつた。

アンケートの内容について追加の意見を募集し、アンケート案と実施施設について検討することとなった。

第3回の検討班会議では、MTJAPANより競争法コンプライアンスについて情報提供があり、今回の切替えのように、競合する製造販売業者間で寸法の微調整を行う必要がある場合、製造販売業者の集まりである業界団体だけで他社間の嵌合評価を実施して、製品設計や仕様を調整することは、競争法コンプライアンスに抵触する恐れがある。これを避ける方法として、第三者の研究機関や、顧客である医療機関との共同研究とする方法が考えられることが説明された。学会が第三者機関として参画することの可否に関する質問に対しても、参画が望ましいが、主体的な活動が難しいこと、費用分担についても検討が必要となることとの回答があつた。

医療機関所属委員より、関連病院等における切替え時の状況について、製品の製造販売業者変更等の追加情報の提供があつたことを受けて、医療機関向けのアンケート

について必要な項目を追加することとした。また、医療機関向けのアンケートは、配布方法や回収手段を考慮し、日本麻酔科学会の認定施設を対象とすることにした。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

C-3. 再生医療等製品 RMPについて

C-3-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品を含む）と遺伝子治療用製品がある。昨年度、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査の対象として、細胞加工製品4品目（ハートシート、テムセルHS注、ステミラック注；全てヒト体性幹細胞加工製品と、キムリア；遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品）について調べた。今年度は、同様の調査を遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注；ウイルスベクター製品について行った。

ゾルゲンスマ点滴静注のリスク対策計画における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、
1. それぞれを挙げた理由、2. 再生医療等製品安全性監視活動の内容、3. 再生医療等製品安全性監視活動の選択理由、4. 通常のリスク最小化活動、5. 追加のリスク最小化活動について纏めた。

「重要な特定されたリスク」については、重篤な障害が発現する恐れのある「肝障害」と臨床試験で発現が報告された「一過性の血小板減少症」が挙げられていた。「重要な潜在的リスク」としては、非臨床試験で認められた所見等から「心臓関連有害事象」、「重要な不足情報」としては、長期の安全性のデータが限られているため「長期的影響」が挙げられていた。

再生医療等製品の安全性監視活動の内容とその選択理由については、通常の安全性監視活動に加えて、追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症）と製造販売後臨床試験とし、その理由として、「重要な特定されたリスク」については製造販売後に各リスクの発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するためとし、「重要な潜在的リスク」については本品投与と心臓関連有害事象との関連性を検討するため、「重要な不足情報」については本品投与後の長期の安全性上のリスクを把握して安全対策を検討するためとしていた。

リスク最小化活動については、通常のリスク最小化活動として「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」に対して、添付文書への記載、追加のリスク最小化活動としては、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）と患者向け資材の作成、提供としていた。

次に、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、それぞれを挙げた理由について、昨年度調査した細胞加工製品4品目と今年度の遺伝子治療用製品1品目を比較検討した。検討した細胞加工製品のうち体性幹細胞加工製品であるハートシートは、構造体を有する（細胞シート）製品であり、テムセルHS注、ステミラック注は、どちらもヒト骨髓由来間葉系幹細胞であるが、それぞれ同種由来と自己由来である点が異なる。そし

て、キムリアは遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品であり、同じ細胞加工製品ではあるものの 4 種 4 様の特性を持つ。さらに、遺伝子治療用製品を加えて 5 種 5 様の再生医療等製品について比較した。

「重要な特定されたリスク」は、5 品目で計 17 のリスクが挙げられているが、全ての品目（15/17 リスク）においてそのほとんどが臨床試験で発現が報告された事象等であり、残りの 2 つのリスクはそれぞれ重篤な障害が発現する恐れがあるものであった。

「重要な潜在的リスク」は、5 品目で計 27 のリスクが挙げられている。基本的には臨床試験では報告されていない事象であるが、テムセル HS 注においては海外（または国内）における臨床試験では認められたリスクであるが、国内（または海外）の臨床試験等では確認されていないリスクが 3 つ挙げられていた。キムリアにおいて、キムリア以外の CAR-T 製品での死亡に至った例もリスクとして挙げられていた。また、細胞加工製品 4 品目で生物由来原料による感染症が挙げられ、うち 3 品目で抗生物質や生物由来原料による過敏症が挙げられていた。その他、海外文献や非臨床試験の所見によるリスクも挙げられていた。最も特徴的であったのは、ハートシートにおける「開胸手術及び移植手技に伴う事象」であり、他の 4 品目は全て静注による投与であるのに対してハートシートのみ開胸手術を伴う移植のため、リスクとして挙げられていた。

「重要な不足情報」は、テムセル HS 注以外の 4 品目で計 8 の不足情報が挙げられている。うち、3 品目で臨床試験において対象外や除外、または限られた使用経験である対象者についての安全性が挙げられて

いた。一方、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品であるキムリアと遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注では、長期安全性が不足情報として挙げられていた。

C-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

令和 4 年 10 月 4 日に検討委員会を開催した。作成した再生医療等製品 RMP 指針素案のたたき台に対して業界並びに PMDA、厚生労働省から事前に寄せられたコメントは計 196（重複内容も含む）であった。検討委員会では、全般的な課題（以下に例を示す）について取り上げられた。

- ・再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性

現行の承認申請時に必要な添付資料「リスク分析に関する資料」に代わるものになるのか？現在、承認条件として課されている全例の使用成績調査と重複する部分はないのか？また、患者登録システムとの関係性は？つまり、再生医療等製品も医薬品と同様に承認条件として RMP の策定・実施を付与することを想定されているのか？その場合の法制化への動きはどうなのか？

- ・再生医療等製品 RMP 指針の適用範囲
条件及び期限付承認品目は対象となるのか？

- ・使用される用語について

不具合、有害事象、副作用、ハザード等、「用語の定義」を設けた方が良いのではないか？また、「組織工学製品」「細胞治療製品」「ex vivo 遺伝子治療」「in vivo 遺伝子治療」といった表現についてどうするか？

これらの課題に対して、再生医療等製品 RMP 指針案作成に向けて以下の通りの方針となった。

- ✓ 既にある様々な背景でのリスク管理を横並びで具現化しまとめることによりリスク管理を充足化することを意図とし、法的な位置付け（実際の運用）については今後議論されるものと思われる。まずは再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針として作成する。
- ✓ RMP 指針の適用範囲としては、「再生医療等製品」を対象とし、RMP の見直しの時期の一つとして条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品が改めて承認申請を行う時とする。
- ✓ 使用される用語については、他の規制文書等も参考にして、本 RMP 指針において妥当な用語であるかを規制当局と共に改めて検討する。
- ✓ 以下の各項目については、本 RMP 指針の位置づけや適用範囲が定まってから改訂し、その後改めて議論する。
「再生医療等製品リスク管理計画」「安全性検討事項」「再生医療等製品安全性監視計画」「有効性に関する調査・試験の計画」「リスク最小化計画」「再生医療等製品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告」

C-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

検討委員会での議論の結果と、本 RMP 指針素案の各項目にかかる残りのコメント（170）について纏め、それらを踏まえて国立衛研にて改訂案を作成し、規制当局の意見に基づき、さらに改訂を行った。

尚、本指針案で用いる用語についての方針としては、以下の通りとした。

再生医療等製品の種類を示す用語については、基本的に既に発出されている規制文書で用いられている用語を用いる。つま

り「組織工学製品」「細胞治療製品」「ex vivo 遺伝子治療製品」「in vivo 遺伝子治療製品」といった表現は使用しない。「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」（平成 26 年政令第 269 号）による改正後の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令」（昭和 36 年政令第 11 号）第 1 条の 2（別表第 2）に定められている、以下の用語を使用。

- ・ヒト又は動物細胞加工製品（体細胞加工製品、体性幹細胞加工製品、胚性幹細胞加工製品、人工多能性幹細胞加工製品）
- ・遺伝子治療用製品（プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、遺伝子発現治療製品）
- ・遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品（R 元.7.9 薬生機審発 0709 第 2 号「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」から）

また、不具合、有害事象、副作用、ハザード等について「用語の定義」は設けない。（再生医療等製品に係るこれらの用語について他通知等でも定義されていない、また医薬品／医療機器等 RMP 指針にも「用語の定義」は設けられていないため。）

C-4. 添付文書について

C-4-1. 検討委員会での議論

令和 4 年 6 月 23 日、同年 8 月 5 日、同年 10 月 31 日に、計 3 回の班会議を開催し、議論を行った。各委員から重複内容を含め計 60 の課題が取り上げられた。下記に例を示す。

- ・再生医療等製品の中でも、医薬品寄りの製品と医療機器寄りの製品があり、記載すべき項目が異なることがあるため、全体の構成も議論すべきではないか？

- ・ 医療用医薬品の記載要領では、各項目に対し共通の項目番号をついているが、再生医療等製品の記載要領にはないため、どこに記載があるか、わかりにくい。
- ・ アフェレーシス等の前処置の内容を、どこまで記載すべきかの目安は示せないか？
- ・ カルタヘナ法の第一種使用規定の遵守に関して、記載の項目や深度の目安を示せないか？
- ・ 体内動態の項目では、ウイルス排出についても記載すべきではないか。
- ・ 「再使用禁止」に関する言葉の定義づけ等をして欲しい。
- ・ 不具合・副作用の発生状況の概要について、医療用医薬品の記載要領では記載しないことになっているが引き続き必要か？

これらの課題に関する対応方針として、以下の通り、改訂素案を作成することとなった。

- ✓ 記載要領は現行通り、1種類として大枠を記載する。また最大の項目を挙げておき、各製品の特徴に応じて必要な項目を選択できるようにする等、可能な範囲で製品の特徴に応じた適切な記載が容易となるよう充実をはかる。
- ✓ 医療用医薬品の添付文書記載要領と同様の項目番号を、既承認の再生医療等製品の承認品目の「使用上の注意」部分に適用した事例を国衛研で作成し、本委員会で検討する。
- ✓ 前処置の内容の記載方法は、製品ごとに必要な記載内容も異なるため、記載要領や細則での一律的に記載レベルを定めるのは難しい。
- ✓ カルタヘナ法の第一種使用として承認

されている旨は、記載すべき項目等について明記した改訂案を作成する。

- ✓ 排泄に関する知見を集積した場合には、当該内容を記載するよう改訂案を作成する。
- ✓ 不具合・副作用の発生状況の概要の記載に関しては、継続して議論を行う。

C-4-1. 改訂素案の作成

議論の結果に基づき、国衛研で改訂素案を作成し、PMDA の意見に基づき、さらに改訂を行った。なお、改訂の過程で「使用上の注意の記載要領」の内容を「細則」に取り込んだ案も作成した。

また、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号を用いた場合に懸念される、「使用上の注意」部分の記載について、その適用可能性を検討する上で、「キムリア」「ジェイス」「デリタクト」を対象に、現行の電子添文に記載の内容を転記した案を作成した。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

「医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究」における CSWG を計 5 回実施した。

第 1 回 CSWG では、本事業の概要説明と、「新しい資本主義のフォローアップ」についての紹介があった。「新しい資本主義のフォローアップ」では、2023 年度までに、薬事承認後の医療機器のサイバーセキュリティに関する情報収集や評価の方法を具体的に検討し、その内容を周知することが閣議決定された。IMDRF ガイダンスの国内導入に向け、市販後安全対策等に係る技術的内容について、医機連 WG と連携しながら進めていくこととした。医機連 WG での活動及び、AMED 研究「医療機関における医療

機器のサイバーセキュリティに係る課題抽出等に関する研究」(2019–2022)についての情報提供があった。サイバーセキュリティに関する不具合報告について、必要な事例や考え方の整理が、この研究班における主な課題となる。必要に応じて海外における不具合報告、情報共有、及び収集等に関する調査等を実施し、関連部署と情報共有をしながら進めていく。

第2回 - 第5回 CSWG では、問題点整理と提言骨子案についての検討を行なった。検討項目は、医療機器の不具合報告について、医療機器の不具合事例について、医療機関における報告内容と報告先について、協調的な脆弱性の開示（CVD）等についてであった。提言作成と並行して、海外のCSに関する規制の状況についての調査も実施し、調査結果を踏まえて議論を行い、提言案に反映させることになった。医療機器の不具合報告については、医機連PMS委員会、不具合報告の手引改訂WG傘下にある「CSの不具合報告サブWG」の活動と情報共有することとした。CSWGの主な活動結果は以下の通りである。

C-5-1. 医療機器サイバーセキュリティの不具合報告事例について

医機連CSの不具合報告サブWGでは、医機連に所属の製造販売業者を通じて、不具合事例、脆弱性に関する事例についての調査を行った。その結果、日本での不具合に関する個別報告で様式8に相当する案件は現時点ではなかった。米国Food and Drug Administration（FDA）において、市販後管理の不具合報告は、死亡や重篤な被害を受けた場合などリスクを判断の上で報告し、基本的には従来の法規制要件に従って実施されていることが紹介された。外資系企業

による調査の結果、海外においても、これまでに患者に健康被害かがあった事例はないことが判明した。FDAからの注意喚起として代表例が挙げられており、インスリンポンプ及び植込み型除細動器等の植込み医療機器に報告の事例を踏まえ、一般化して提示できる不具合報告事例の考え方等について議論を行った。本研究におけるWGでは、引き続きサブWGにおける整理結果を共有し、提言案に反映させていく。

事務局において、米国及びEUにおける不具合報告、情報共有、情報収集状況に関する調査を実施し、WGにおいて紹介した。FDAの「Cybersecurity Safety Communications and Other Alerts」、「Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff」、「Cybersecurity Vulnerabilities in Certain GE Healthcare Clinical Information Central Stations and Telemetry Servers: Safety Communication」、EUの「MDCG 2019-16 Rev.1 Guidance on Cybersecurity for medical devices」について調査し、これらの簡易翻訳、概要について紹介した。FDAの文書において、これまでCSの事故に関連した患者の負傷や死亡を認識しておらず、CS上の脆弱性の修正と報告例は、いずれも実際に起こった事例ではなく、パッチ等で対応可能な例が挙げられていた。パッチの適用や緩和策がなされない場合、これらの脆弱性が患者に危害を与える可能性があるとしていた。EUの医療機器規則では、重大な事故の定義は、患者の死亡に繋がる場合、健康状態が一時的または永続的に悪化する場合、公衆衛生上の重大な脅威とされている。CSの観点からのインシデントと重大インシデントの区別について、こちらでも、いくつかの

例が示されているのみであった。

当該調査結果は、医機連 CS の不具合報告サブ WG の調査を含めて検討を行う必要がある。WGにおいて、調査対象の候補として、他に英国、カナダ、豪州が挙がっており、米国、EUともに現在、改訂等が進められている状況であることから、追加調査の必要性が議論された。

C-5-2. 海外の規制状況の調査について

海外調査結果に関して、情報を深掘りして、米国や EU がどのような考え方で CS による不具合や情報整理を実施しているかを調査、整理し、日本の環境に照らし合わせて文章を直していくのが良いとの意見があり、中野委員と中里委員が、日本、米国、カナダ、豪州、欧州、英国を対象として、各国での医療機器の CS における市販後安全対策に関する海外での規制体制や規制当局からの推奨事項等についての調査を進め、第 5 回 WG で紹介した。

<不具合報告等制度について>

一般的な医療機器不具合等報告制度については、各国において本邦と同様の報告対象、報告期限、報告者の取り決めがあることが確認された。医療機器の CS に関連した不具合報告については、一般的な不具合報告制度と区別した特別な報告クライテリアを設けている国はない。

<関係機関での情報共有及び医療機関や関係する企業等への情報発信について>

米国、カナダ、豪州においては、CS に関連した医療機器脆弱性の情報収集について、高い関心を持って情報収集制度が整えられており、重要な脆弱性に関わる問題については、医療機器メーカーが情報を得てから短期間で関係機関に情報共有を行うような仕組みが整備されている。米国においては、

医療機器を所管する FDA と、CS に関する情報を管理している規制当局間での情報共有体制が整えられていることが確認された。また、豪州は通常の不具合報告とは別のホットラインが整備されていた。いずれの国においても、情報共有体制が極めて重要であることが判明した。

今回調査した 6ヶ国は、医療機器の規制が進んでいて積極的に実施している国を選定しており、現時点では、まだ調査不足である。参考にした情報は、公になっている文書等であり、記載内容について、過不足がないか確認する必要がある。一方で、調査時期の関係上、当該調査においては EU、米国の改訂等の情報は組み込まれており、今後も軽微な変更は考えられるが、骨格は定まった状況であることが判明した。

次年度は、事務局で参考文献の簡易翻訳を作成し、全 51 資料について内容の詳細及び情報の過不足を確認すると共に、文章を完成させてから、研究班で議論を行う。

D. 考察

1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策

D-1. 学会合同ステートメント改訂に向けた検討について

令和 5 年 2 月 13 日に、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会の共催で「心臓植込みデバイス患者の MRI 検査に関する 3 学会合同ステートメント改訂会議」が開催された。会議では、これまでの本邦における心臓植込みデバイス患者における MRI 検査の実績、並びに本研究による文献調査結果及び発熱試験結果を

もとにした討議を行い、今後目指す方向性として、

- 1) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査の安全管理体制と施設基準・実施基準の改訂
 - 2) 心臓植込みデバイス患者の MRI 検査における推奨度とエビデンスレベルの再考
 - 3) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査施行時の登録制度
- について、科学的根拠に基づいた検討を進めることができた。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

D-2.

製造販売業者に対するアンケートについて、MTJAPAN としての回答は得られたが、個別の業者に具体的に内容を問いたいとの希望があったことから、MTJAPAN 経由で参画企業へのアンケートを依頼することとした。

医療機関への対応を実際に行なった卸販売業者へのアンケート内容をまとめた。アンケートへの回答は、委員の所属する医療機関の取引先業者に依頼することとした。卸販売業者は複数の医療機関を担当しているため、様々な規模の医療機関の情報が入手できる可能性がある。

医療機関向けアンケートについては、アンケートの設問が臨床医を対象としたものと、物流担当者を対象としたものが混在するため、複数の担当者が回答できる様にすることにした。これまでの検討班会議における検討結果を踏まえ、内容をまとめた。アンケートの対象は、日本麻酔科学会の認定施設とすることになった。アンケート実施の際は、麻酔科学会推薦の委員を通して日本麻酔科学会との調整を行った上で、検

討班から正式に協力を依頼することとした。

来年度は、検討班において、神経麻酔分野のコネクタの切替えの実態についてのアンケート等の調査を実施し、その結果を検討班で整理し、安全対策等に関する課題を抽出する。さらに、切替えに伴う寸法や材質の変更の情報伝達のあり方、製造販売業者、販売業者、医療機関の間の情報伝達のあり方等についても検討し、新規格コネクタへの適切な切替えを確保するために必要な留意点等を整理して提言に取りまとめる。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

D-3. 再生医療等製品 RMP について

D-3-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、それぞれを挙げた理由について、細胞加工製品 4 品目と遺伝子治療用製品 1 品目を比較検討した。検討した細胞加工製品は同じ細胞加工製品ではあるもののそれぞれ特性が異なり、ハートシートは構造体を有する（細胞シート）製品であり、テムセル HS 注とステミラック注はどちらもヒト骨髓由来間葉系幹細胞であるが、それぞれ同種由来と自己由来であり、キムリアは遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品である。さらに、遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品）を加えて 5 種 5 様の再生医療等製品について比較した。

「重要な特定されたリスク」は、製品の特性による違いは特に見られず、全ての品

目において臨床試験で発現が報告された事象と重篤な障害が発現する恐れがあるものであった。「重要な潜在的リスク」は、基本的には臨床試験では報告されていない事象であるが、海外先行品であるテムセル HS 注においては海外と国内における臨床試験結果の差や、キムリアにおいて、キムリア以外の CAR-T 製品での事象もリスクとして挙げられていた。最も特徴的であったのは、構造体を有するハートシートにおける「開胸手術及び移植手技に伴う事象」であり、他の 4 品目は全て静注による投与であるのに対してハートシートのみ開胸手術を伴う移植のため、リスクとして挙げられていた。製品の分類（細胞加工製品／遺伝子治療用製品）よりも使用方法（投与／移植）の方が想定されるリスクに対して影響を与えることが判った。「重要な不足情報」は、臨床試験において対象外や除外、または限られた使用経験である対象者についての安全性が挙げられていた点が共通していた。一方、遺伝子を用いた 2 品目（キムリアとゾルゲンスマ点滴静注）では、長期安全性が不足情報として挙げられていた。

以上のことから、再生医療等製品は多種多様であるためそれぞれの製品の特性を考慮した対応が必要であると思われ、それは製品の分類（細胞加工製品／遺伝子治療用製品）によるものではなく、それぞれの特性（構造体を有する、自己／同種細胞、遺伝子使用、等）による考え方をしなくてはならない事が明らかとなった。一方で、「重要な特定されたリスク」や「重要な不足情報」の様に共通の考え方で特定できる安全性検討事項もあることも判った。これらの調査結果について、再生医療等製品 RMP 指針案作成の際に、安全性検討事項の特定の

例示等に反映させていきたい。

D-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

検討委員会では、全般的な課題として特に再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性及び適用範囲について取り上げられた。現行の承認条件として課される添付資料「リスク分析に関する資料」、全例の使用成績調査、患者登録システムとの関係性や本指針の対象といった点が議論の主な焦点となり、既にある様々な背景でのリスク管理を横並びで具現化しまとめることによりリスク管理を充足化することを意図として再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針として作成することとなった。また、法的な位置付け（実際の運用）については今後議論していくこととなった。

また、使用される用語については、他の規制文書等も参考にして、本 RMP 指針において妥当な用語であるかを規制当局と共に改めて検討することとなった。

D-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

検討委員会での議論の結果を基に国立衛研にて改訂案を作成し、その後規制当局の意見を踏まえてさらに改訂を行った。

本指針案で用いる用語についての方針としては以下の通りとした。再生医療等製品の種類を示す用語は、基本的に既に発出されている規制文書で用いられている以下用語を用いることとした。

細胞加工製品（体細胞加工製品、体性幹細胞加工製品、胚性幹細胞加工製品、人工多能性幹細胞加工製品）と遺伝子治療用製品（プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、遺伝子発現治療製品）、さらに、遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品。

上記を踏まえた RMP 指針素案の改訂案を作成し、現在、規制当局に確認を依頼している。

D-4. 添付文書について

D-4-1. 検討委員会での議論

各機関の協力の下、産学官のメンバー15名から成る検討委員会を発足させ、3回の班会議を開催して議論を行った。産側からは、実際の添付文書作成過程における問題点が多く提起された。特に、製品毎に記載すべき内容が大きく異なる場合があるため、記載箇所や記載内容の深度に関する意見をいただいた。一方で、一部の意見に関しては、承認審査の過程で決定される内容であり、記載要領に明記するのは困難との結論に至るものもあった。医薬品と異なり、再生医療等製品は個別の製品毎に大きく異なるため、大枠は共通としつつ、各製品の特徴に応じて、記載できるような改訂案を作成すべきと考えられた。

D-4-2. 記載要領等の改訂素案の作成

改訂素案は国衛研でまず原案を作成し、それに対して PMDA から意見をいただき、さらに改訂して素案とした。また、3 製品を対象に、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号毎に、現行添付文書の内容を記載した案を作成した。これらを産学の委員に送付し、現在、検討を依頼している。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

D-5. 医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について

医療機器 CS の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、事務局が「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」の素案(た

たき台)を作成し、WG において、項目立ての過不足、記載内容について討議を行った。現時点の章立てを示した。

本文書の対象は、医薬品医療機器等法 第2条4号に定義された医療機器における、無線又は有線により、メディア媒体を含む他の機器、ネットワーク等との接続が可能なプログラム医療機器を含む医療機器及びプログラムを用いた附属品等を対象とした。なお、医療機器のクラス分類を問わないとした。不具合、脆弱性の定義を記載し、脆弱性の全てが報告の対象ではなく、共通脆弱性スコアリングシステム（Common Vulnerability Scoring System : CVSS）等の広く採用されている脆弱性スコアリングシステムを採用して評価することとしている。一方で、CVSS スコアは、医療機器として臨床環境や患者安全への影響へ置き換え、再評価する必要があることから、当該部分の記載については、さらなる討議を要する。医療機器 CS に関する不具合報告においては、CS に特化した報告は不要であり、医療機器として実施する。今後、製造販売業者が報告すべき不具合事例に関しては、医機連 CS の不具合報告サブ WG における討議結果や、海外各国での医療機器の CS における市販後安全対策に関する規制体制や規制当局からの推奨事項等についての調査結果を踏まえて日本の環境に照らし合わせた上で、本提言に反映させていく必要がある。

E. 結論

1) 他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策

他社製のペースメーカとリードを組合せて使用した際の MR 安全性に係る市販後安

全対策構築に資する研究の一環として、MR下における発熱に関する実証試験を1.5TのMR装置を用いて実施したところ、ファンタムの各測定ポイントにおける温度上昇が観察された。温度上昇に対する統計解析の結果、昨年度実施した3TのMR装置同様、同社と他社組合せ間で有意差は認められなかった。

得られた結果は、RF磁場による発熱試験の基礎資料として有用かつ貴重であり、これまでの本邦におけるデバイス植込み患者に対するMRI検査の実施状況や、文献調査による知見と総合して、他社製ペースメーカー/リード組合せ使用時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策の議論にも利用できると考えられる。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

国際規格の国内導入が最初に実施された神経麻酔分野をモデルケースとして、切替えに係る実態と課題を調査し、誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と必要な安全対策を提言として取りまとめる目的で、本年度は、規制当局、関連団体と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機関を対象として、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について予備調査を実施し、アンケートに必要な項目について検討、整理した。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策の課題を早急に解決す

るため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画及び、添付文書情報の記載要領に関して、それぞれ指針及び改訂指針の素案を作成した。

E-1. 再生医療等製品 RMPについて

再生医療等製品RMP指針案作成に向けて、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査とともに、検討委員会での議論を踏まえた再生医療等製品RMP指針素案を作成した。さらに、規制当局と協議して改訂案を作成した。次年度は、本指針素案について改めて再生医療等製品の業界団体(FIRM、製薬協、MTJAPAN)に内容の確認を図り、検討班にて再生医療等製品RMP指針案の作成を行う予定である。

E-2. 添付文書について

検討委員会での個別の課題に関する議論を通じて、産官学の間で共通理解を形成すると共に、記載要領等の改訂に関する方向性を決定した。さらにPMDAからの意見を反映しつつ、国衛研が改訂素案を作成した。次年度は、改訂案を取りまとめ、パブリックコメント募集を行った後、さらにその意見を受けての最終案の作成を行う予定である。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

産官学連携の下に検討班(WG)を設立し、医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、医療機器CSに関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。各国、情報共有体制は異なるものの、不具合報告は医療機器として実施し、CSに特化した対応はないことが判明した。引き続き海外におけるCS

に関連した調査を進め、「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」についての文書案をとりまとめる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 宮島敦子, 野村祐介, 中岡竜介, 岡本吉弘, 追田秀行, 鮎島由二. 他社製デバイス本体/リード組合せ時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全策に関する研究の概要. 第 68 回日本不整脈心電学会学術大会、令和 4 年 6 月 8~11 日、横浜

2) 加藤律史. 欧米ガイドラインから 3 学会合同ステートメントの現状を鑑みる～日本不整脈心電学会の立場から～、第 68 回日本

不整脈心電学会学術大会、令和 4 年 6 月 8~11 日、横浜

3) Koki Tomita, Issei Fukunaga, Shuhei Shibukawa, Haru Higuchi1, Satoshi Yatsushiro, Kazuya Tawara, Toshiko Nakai, Haruhiko Abe, Hideo Kawasaki, Shuji Sato, Yousuke Kogure, Haruyoshi Houshito, Shigeki Aoki, Atsuko Miyajima, Kagayaki Kuroda. MR-safety of mixed-brand combinations of cardiac implantable electronic devices: Comparison of RF-induced heating with approved single-brand. 第 50 回日本磁気共鳴医学会、令和 4 年 9 月 9~11 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
分担研究報告書

**他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と
安全対策**

研究分担者	宮島敦子	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究協力者	青木茂樹	順天堂大学 医学部 放射線診断学講座 教授
研究協力者	黒田 輝	東海大学 情報理工学部 情報科学科 教授
研究協力者	安部治彦	産業医科大学 医学部 不整脈先端治療学 教授
研究協力者	中井俊子	日本大学 医学部 内科学系 先端不整脈治療学分野 教授
研究協力者	加藤律史	埼玉医科大学国際医療センター 心臓内科 教授
研究協力者	渡邊英一	藤田医科大学 ばんたね病院 循環器内科 教授
研究協力者	福永一星	順天堂大学 保健医療学部 診療放射線学科 助教
研究協力者	渋川周平	順天堂大学 保健医療学部 診療放射線学科 助教
研究協力者	八ツ代諭	BioView 株式会社
研究協力者	俵 和也	BioView 株式会社

研究要旨 :

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応と添付文書を通じて提供すべき情報については厚生労働省から通知として発出されているが、他社製のペースメーカとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受診できない状況にある。そこで、これらの他社製品を組合せて使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策に資する研究として、規制当局、関連学会、関連業界団体と連携の下に検討班を設立したと共に、他社製品を組合せた場合の MR 下における発熱に関する実証試験と、他社製品を組合せて使用した患者に及ぼす MRI 検査の影響に関する調査研究を実施した。

令和 4 年度の実証試験では、MRI モードに設定した Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific 社、Medtronic 社のペースメーカを、同社または他社のリードを接続した状態で、ポリアクリルアミドゲルを充填したファントム内に患者における 3D 配置を参考に配置し、MR 装置 (1.5T) による発熱試験を行った。ISO TS 10974 及び ASTM F2182 等に準拠した試験により、各測定ポイントにおいて温度の上昇が観察された。温度上昇に対する統計解析の結果、同社と他社組合せ間で有意差は認められなかった。今後、遺残リードを想定した試験を実施し、発熱に関するデータの収集を進める。これまでに実

研究要旨（続き）：

施した調査研究、実証試験の結果を踏まえ、3 学会では合同ステートメント改訂に向けた検討を開始した。

研究協力者

山本栄一 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 部長
野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
岡本吉弘 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
迫田秀行 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 主任研究官
増田麻未 BioView 株式会社

A. 研究の背景・目的

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む様々な製品のほか、他社製品を組合せて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品を組合せて使用する際の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応と添付文書を通じて提供すべき情報については厚生労働省から通知として発出されているが、他社製のペースメーカとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受けられない状況にある。そこで、これらの他社製品を組合せて使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策に資する研究として、規制当局、関連学会（日本医学放

射線学会(JRS)、日本磁気共鳴医学会(JSMRM)、日本不整脈心電学会(JHRS)、関連業界団体（医機連、日本画像医療システム工業会(JIRA)等）と連携の下に検討班を設立した。また、他社製品を組合せた場合の MR 下における発熱に関する実証試験並びに、他社製品を組合せて使用した患者における MRI 検査の影響に関する文献及び報告について調査研究を実施した。

植込み型医療機器と MR の相互作用から患者を保護するための要件が、ISO/TS 10974 にまとめられている。当該 ISO/TS 中の Figure 2「MR スキャナー出力フィールドとハザードの関係」及び Table 1「患者の潜在的な危険性とそれに対応する試験方法」（図 1）に示されている様に、体内植込み型医療機器に対する MR の影響として実証研究で想定される項目としては、1) 静磁場による変位力・トルク、2) RF 磁場による本体/リードの発熱、3) 匀配磁場による発熱、4) 匀配磁場・RF 磁場による意図しない心刺激、静磁場・匀配磁場による振動・誤操作、並びに RF 磁場による誤動作が考えられる。項目 1)については、静磁場による吸引・回転の力学的作用は他社製品組合せでもほぼ変わらないと考えられ、試験が不要である。項目 2) 3) 4) は試験が必要であるが、2) は現状の試験技術で実施可能な項目、3) の実施には新たな技術開発が必要、4) の実施にはメーカーの協力が必須であることから、本研究においては、2) RF 磁場によ

る本体/リードの発熱についての検討を実施した。

本稿では、実証試験の進捗状況、並びに研究結果を踏まえた3学会の合同ステートメント改訂に向けた活動について報告する。

B. 試験方法

B-1. MR 装置

本研究では、順天堂大学医学部附属病院が保有するMR装置を使用して試験を実施した。令和4年度はPhilips社のIngenia(1.5T)を使用して試験を実施した(表1, 図2)。

B-2. ペースメーカー

ペースメーカーは、日本不整脈心電学会の植え込みデバイス委員会、リード関連検討部会協力のもと、令和4年5月まで収集した抜去デバイスのうち、実験に使用可能な検体を試験に用いた。最終的に収集された126検体のデバイスの中から、収集検体の数、製品番号が同じデバイスの複数存在、現在の患者への適用状況などを考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社のASSURITY MRI (PM2272、DR)、Boston Scientific 社のAccolade MRI EL(L331、DR)、Medtronic 社のAzure XTDR MRI (W2DR01、DR) を実証試験に用いた(表1, 図3)。

Abbott社及びBoston Scientific社の製品は試験数日前に、Medtronic社の製品(24時間で通常のモードに自動的に戻る)は試験当日に、MRIモードへの変更を実施して試験に用いた。MRIモードの設定は、DOOモード80 ppm、またはoffとした。

B-3. リード

本邦ではスクリュータイプ及びタインドタイプの両タイプが使用されていることを

考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社のスクリュータイプ TENDRIL STS 2088TC-46、2088TC-52、2088TC-58、タインドタイプ ISOFLEX Optim 1944-46、1944-56、Boston Scientific 社のスクリュータイプ INGEVITY + 7840、7841、7842、Medtronic 社のスクリュータイプ CapSureFix Novus 5076-45、5076-52、5076-58を、日本不整脈デバイス工業会(JADIA) 経由で各社またはその代理店より購入した。スクリュータイプとタインドタイプで先端部分の構造が異なることから、発熱試験に影響があると考えられた。

実証試験では、スクリュータイプのリードを対象とし、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社のTENDRIL STS 2088TC-52 (52 cm)、2088TC-58 (58 cm)、Boston Scientific 社のINGEVITY + 7841 (52 cm)、7842 (59 cm)、Medtronic 社のCapSureFix Novus 5076-52 (52 cm)、5076-58 (58cm) を用いた(図4)、3社の52 cm のリードを心房側、58 cm (Abbott 社及び Medtronic 社) または 59cm (Boston Scientific 社) のリードを心室側に接続して行った。先端のスクリュー部分の繰出し長を揃えて試験を実施した。

B-4. その他の装置

ペースメーカー及びリードの配置は、は実臨床における配置を参考にした。これらデバイスと温度測定プローブをファントムに設置するための架台を、BioView 株式会社にて作製した。

B-5. 発熱試験

同社または他社製のMRI対応ペースメーカー/MRI対応リードの組合せについて、MRI実機を用い、体内植込み型医療機器に対する

る MR の影響についての国際規格 (ISO TS 10974)、MRI 適合性評価試験の発熱測定試験方法に関する国際規格 (ASTM F2182) 等に準拠する条件で、RF 磁場による発熱試験を実施した。

ファントム内にペースメーカー、リード、温度測定プローブを設置した後、ポリアクリルアミドゲルを深さ 9 cm 充填した。装置内の温度の安定を確認後、MR 装置による発熱試験を行い、約 17 分間、ファントムの温度変化を測定した。測定箇所は、心室位置 (Ch1)、心房位置 (Ch2)、ペースメーカー本体近傍 (Ch3) 及びペースメーカー本体反対側ファントム内の端付近 (Ch4) とした (図 5)。MR 装置の照射条件は、体重 80 kg、身長 175 cm、年齢 20 歳、SAR 2.6W/kg、 B_{1+RMS} 4.3 μ T、T1FSE Hyp にて実施した。検体には、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific 社、Medtronic 社の 3 社のペースメーカーに対して同社または他社のリードを接続した 9 通りの組合せを選定した。なお、検体なしの場合を比較対照として発熱データを取得した。

(倫理面への配慮)

本研究における抜去デバイスの収集、研究の実施については、国立衛研の研究倫理審査委員会に申請を行い、承認を受けた上で実施した (承認番号 : 衛研発第 0329012 号)。

C. 結果及び考察

C-1. 発熱試験

各組合せにおける 16 分 46 秒間の温度変化を表 2 に示した。Ch1 では 1.4-22.8 $^{\circ}$ C、Ch2 では 0.2-8.6 $^{\circ}$ C、Ch3 では 0.9-1.3 $^{\circ}$ C、Ch4 では 0.1-0.4 $^{\circ}$ C の正味の温度上昇 (デバイスなしの

結果を差し引いた温度上昇) が観察された。Ch1 では、Boston Scientific 社のリードを用いた場合にのみ、同社及び他社組合せ間ににおいて、22.2-22.8 $^{\circ}$ C の温度上昇が観察された。昨年度の実証試験に用いた 3T の MR 装置 (Siemens 社 Skyra) では、同様の温度上昇は観察されておらず、本年用いた装置との組合せにおける特徴的な結果であると考えられる。各 Ch の正味の温度上昇に対して、同社と他社組合せ間で Mann-Whitney's U-test を実施したところ、有意差は認められなかった (図 6)。

リードの RF インピーダンスはペースメーカーの RF インピーダンスに比べて大きく、心臓植込み型電気機器の全体のインピーダンスを支配しているとの報告 (30th Annual Meeting of ISMRM(2021), 2281, 2311) があることから、RF 磁場における発熱もリードの RF インピーダンスにより支配されている可能性が考えられた。また、本年度は、1.5T の MR 装置を用いて、Abbott 社のペースメーカーと同社のリード、Abbott 社のペースメーカーと Medtronic 社のリードの組合せについて、繰り返し試験を実施し再現性を確認した (表 2)。今後、問題となることが予想される遺残リードの影響については、来年度、東海大学医学部付属病院にて実証試験を実施する予定である。

C-2. 発熱試験結果及び文献調査結果についての討議

令和 4 年 8 月 9 日に研究班会議を実施した。班会議の参加者は、研究協力者、関連団体 (医機連及び JIRA) 派遣専門家、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課の担当者 (オブザーバー)、PMDA 医療機器品質管理・安全対策部 医療機器安全課の担

当者（オブザーバー）と、国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者であった。班会議では、前述した発熱試験の結果、Legacy lead 及び遺残リード・心外膜リードと MRI 検査に関する文献、デバイス植込み後早期（<6 週間）の MRI 検査に関する文献、並びに MRI 対応の他社製リード/デバイス本体の組合せと MRI 検査に関する文献調査の結果を紹介し、討議を行った。概要は以下のとおりである。

＜発熱試験の結果について＞

- ・本邦では 3 学会文書として「植込みデバイス患者の MRI 検査に関する注意」が発出されているため、他社製品同士のペースメーカー/リードの組合せでの使用実績がないが、温度上昇に関しては、他社製品同士の組合せであっても同一社製品の組合せ時と同等程度の温度上昇であれば、患者の同意を得た上で医師が責任を負うことで必要不可欠な MR 検査を実施できる可能性がある。さらに、臨床現場における他社製品組合せ使用時の MR 検査結果及び関連を収集できる仕組みの構築が期待される。

- ・本年度実施している、1.5T の MR 装置を用いた発熱試験において、同一社製品組合せの場合でもリードの違いで昇温特性が異なることが示されたが、原因は不明である。MR 装置の機種による差について考慮する必要がある。

- ・実証試験の結果を上手く活用できる方法については、別途検討が必要である。

- ・Mixed Brand の問題は、ペースメーカーだけの問題ではなく、他の不整脈治療デバイス、あるいは他の神経刺激デバイスにおいても生じるので、今後も検討していく必要があると思われる。

- ・現在多く使われているリードと Mixed さるそうなシェアの大きいペースメーカーとの組合せで試験を実施するのも一案である。

＜文献調査の結果について＞

- ・他社製品同士のペースメーカー/リードの組合せでの実証試験で発熱問題は少ないことを示す結果が出た場合、学会ステートメントはどの程度の改訂が可能か。また、本邦では他社製品同士のペースメーカー/リードの組合せの適応患者がいないので、現状では利点が少ないのではないかとの意見があった。これに対し、非対応リードを使用している患者に MRI 対応ペースメーカーを置き換える対応が進むので、その様な組合せの患者への対応が必要となる可能性があるとの指摘があった。

- ・現状では、3 学会ステートメントに施設基準はあるが、適応に関する詳細は規定されていない。そのため、今後の改訂では適応に関する規定を追記するのが望ましい。但し、規定を検討できる専門家が日本には少ないと見られることは危惧される。

- ・他社品同士の組合せで MRI 検査が実施された場合の不具合等報告を登録する仕組みが作れたら良い。

班会議では、今後の研究方針として、1.5T の MR 装置での実証試験を優先すること、その後、遺残リードの影響確認を実施することが確認された。また、調査研究は令和 3 年度の成果で十分であり、一旦終了とすることが確認された。

C-3. 3 学会合同ステートメント改訂に向けた検討について

令和 5 年 2 月 13 日に、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会の共催で「心臓植込みデバイス患者の

MRI 検査に関する 3 学会合同ステートメント改訂会議」が開催された。会議では、これまでの本邦における心臓植込みデバイス患者における MRI 検査の実績、並びに本研究による文献調査結果及び発熱試験結果をもとにした討議を行い、今後目指す方向性として、

- 1) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査の安全管理体制と施設基準・実施基準の改訂
 - 2) 心臓植込みデバイス患者の MRI 検査における推奨度とエビデンスレベルの再考
 - 3) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査施行時の登録制度
- について、科学的根拠に基づいた検討を進めることができた。

D. 結論

他社製のペースメーカーとリードを組合せて使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策構築に資する研究の一環として、MR 下における発熱に関する実証試験を 1.5T の MR 装置を用いて実施したところ、ファンタムの各測定ポイントにおける温度上昇が観察された。温度上昇に対する統計解析の結果、昨年度実施した 3T の MR 装置同様、同社と他社組合せ間で有意差は認められなかった。

得られた結果は、RF 磁場による発熱試験の基礎資料として有用かつ貴重であり、これまでの本邦におけるデバイス植込み患者に対する MRI 検査の実施状況や、文献調査による知見と総合して、他社製ペースメーカー/リード組合せ使用時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全対策の議論にも利用できると考えられる。

E. 研究発表

- 1) 宮島敦子、野村祐介、中岡竜介、岡本吉弘、迫田秀行、齋島由二. 他社製デバイス本体/リード組合せ時の MRI 検査に及ぼす影響評価と安全策に関する研究の概要. 第 68 回日本不整脈心電学会学術大会、令和 4 年 6 月 8~11 日、横浜
- 2) 加藤律史. 欧米ガイドラインから 3 学会合同ステートメントの現状を鑑みる～日本不整脈心電学会の立場から～、第 68 回日本不整脈心電学会学術大会、令和 4 年 6 月 8~11 日、横浜
- 3) Koki Tomita, Issei Fukunaga, Shuhei Shibukawa, Haru Higuchi1, Satoshi Yatsushiro, Kazuya Tawara, Toshiko Nakai, Haruhiko Abe, Hideo Kawasaki, Shuji Sato, Yousuke Kogure, Haruyoshi Houshito, Shigeki Aoki, Atsuko Miyajima, Kagayaki Kuroda. MR-safety of mixed-brand combinations of cardiac implantable electronic devices: Comparison of RF-induced heating with approved single-brand. 第 50 回日本磁気共鳴医学会、令和 4 年 9 月 9~11 日、名古屋

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

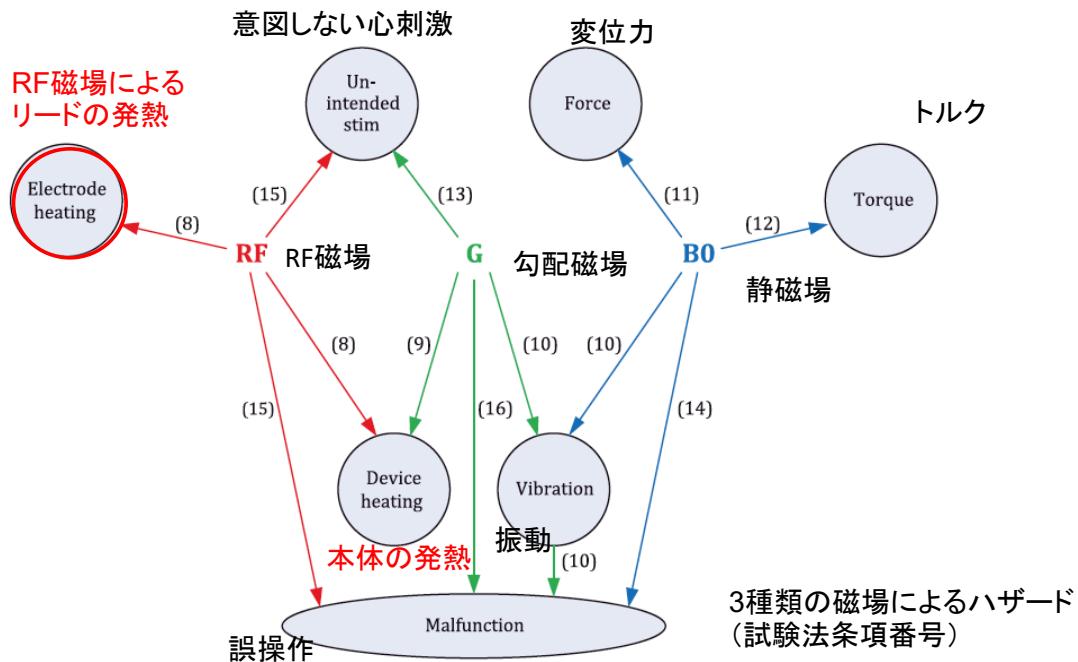


Figure 2 — Relationship between MR scanner output fields (RF, gradient, B_0) and hazards (test method clause numbers in parentheses)

Table 1 — Potential patient hazards and corresponding test methods

General hazard	Test method	Clause
Heat	RF field-induced heating of the AIMD	8
	Gradient field-induced device heating	9
Vibration	Gradient field-induced vibration	10
Force	B_0 -induced force	11
Torque	B_0 -induced torque	12
Unintended stimulation	Gradient field-induced lead voltage (extrinsic electric potential)	13
	RF field-induced rectified lead voltage	15
Malfunction	B_0 field-induced device malfunction	14
	RF field-induced device malfunction	15
	Gradient field-induced device malfunction	16
	Combined fields test	17

ISO/TS 10974 Ed2 より

図 1. 体内植込み型医療機器に対する MR の影響について実証研究として想定される項目



図2. 実証試験に用いたMR装置（フィリップス Ingenia 1.5T）

表1. 実証試験に用いたペースメーカーおよびリード

	Abbott社 (ST JUDE MEDICAL)	Boston Scientific社	Medtronic社
ペースメーカー本体	ASSURITY MRI (PM2272、DR)	Accolade MRI EL (L331、DR)	Azure XTDR MRI (W2DR01、DR)
モード変更 DOO 80 ppm (paces/min) 又は off	試験数日前	試験数日前	試験当日(24時間で通常のモードに自動的に戻る)
スクリューリード 心房側	TENDRIL STS 2088TC-52(52 cm)	INGEVITY + 7841(52 cm)	CapSureFix Novus 5076-52(52 cm)
スクリューリード 心室側	TENDRIL STS 2088TC-58(58 cm)	INGEVITY + 7842(59 cm)	CapSureFix Novus 5076-58(58cm)

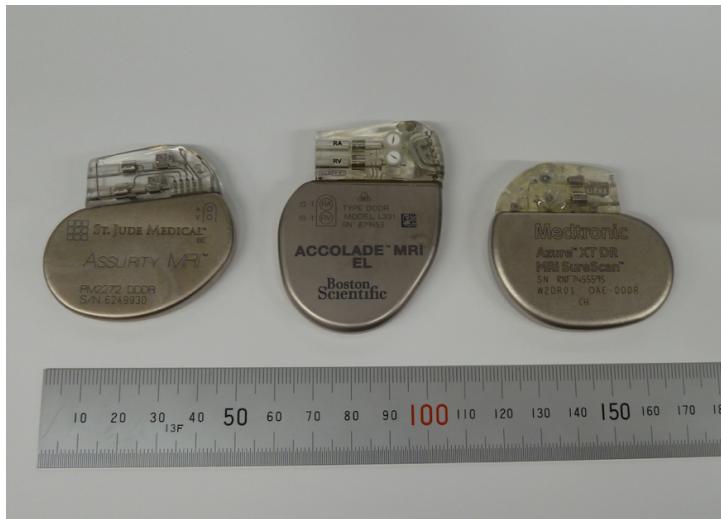
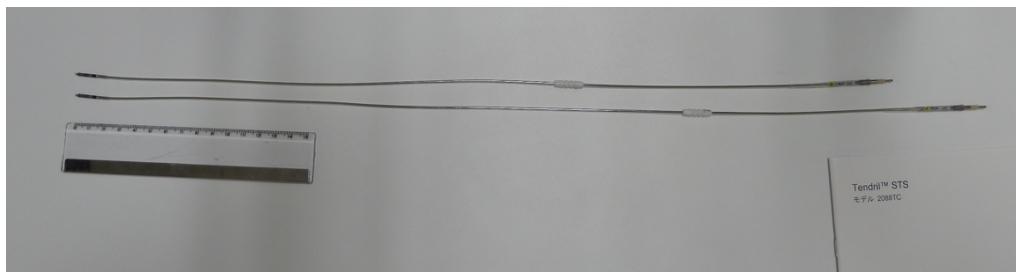
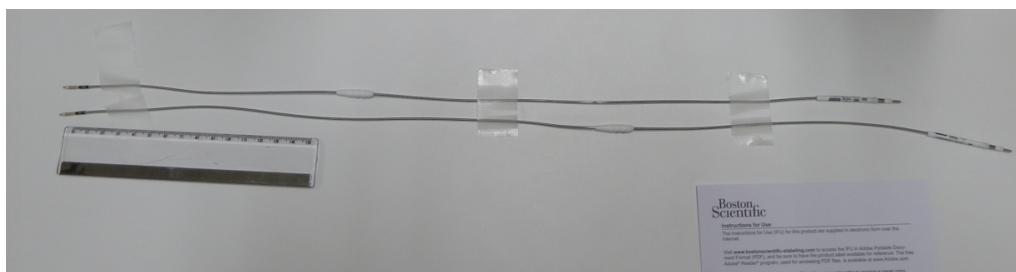


図3. 実証試験に用いたペースメーカー

Abbott 社 TENDRIL STS 2088TC-52(52 cm), 2088TC-58(58cm)



Boston Scientific 社 INGEVITY + 7841(52 cm), 7842(59cm)



Medtronic 社 CapSureFix Novus 5076-52(52 cm), 5076-58(58cm)

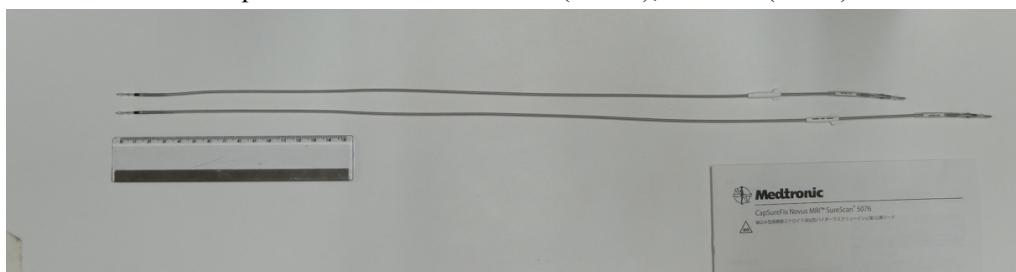


図4. 実証試験に用いたリード

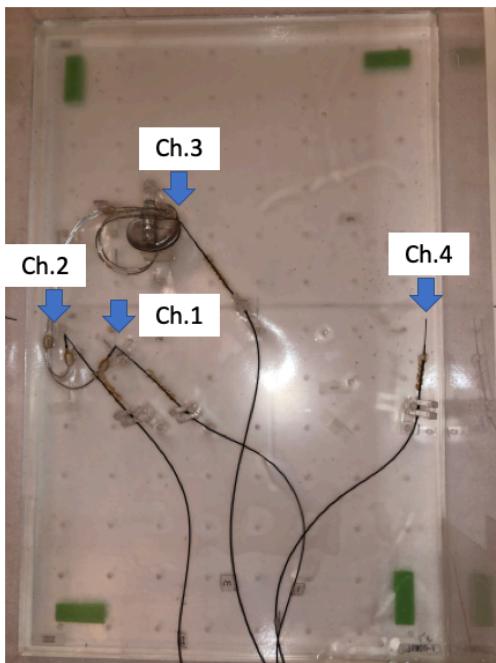


図5. ペースメーカ/リードの配置模式図

表2. 同社、他社製ペースメーカ/リードによる温度上昇

同じ組み合わせ		正味の温度上昇		違う組み合わせ		正味の温度上昇	
<01>	Abbott_Abbott	Ch1	1.5	<04>	Abbott_Boston	Ch1	22.5
		Ch2	0.6			Ch2	6.9
		Ch3	1.1			Ch3	0.9
		Ch4	0.1			Ch4	0.2
<02>	Boston_Boston	Ch1	22.8	<06>	Abbott_Medtro	Ch1	1.9
		Ch2	7.4			Ch2	0.5
		Ch3	0.9			Ch3	1.1
		Ch4	0.3			Ch4	0.2
<03>	Medtro Azure_Medtro	Ch1	1.4	<12>	Boston_Abbott	Ch1	2.5
		Ch2	0.2			Ch2	0.8
		Ch3	0.9			Ch3	1.3
		Ch4	0.2			Ch4	0.4
再現性 (1.5T)							
<04>	Abbott_Abbott (1)	Ch1	2.2	<07>	Boston_Medtro	Ch1	1.6
		Ch2	0.9			Ch2	0.8
		Ch3	1.3			Ch3	1.2
		Ch4	0.3			Ch4	0.1
<05>	Abbott_Abbott (2)	Ch1	2.2	<10>	Medtro Azure_Abbott	Ch1	2.2
		Ch2	0.7			Ch2	0.7
		Ch3	1.3			Ch3	1.3
		Ch4	0.2			Ch4	0.2
<06>	Abbott_Abbott (3)	Ch1	2.2	<11>	Medtro Azure_Boston	Ch1	22.2
		Ch2	0.8			Ch2	8.6
		Ch3	1.0			Ch3	1.1
		Ch4	0.2			Ch4	0.2
<07>	Abbott_Medtro (1)	Ch1	2.3				
		Ch2	1.2				
		Ch3	1.3				
		Ch4	0.2				
<08>	Abbott_Medtro (2)	Ch1	2.0				
		Ch2	1.2				
		Ch3	1.2				
		Ch4	-0.1				
<09>	Abbott_Medtro (3)	Ch1	2.1				
		Ch2	1.3				
		Ch3	1.0				
		Ch4	0.2				

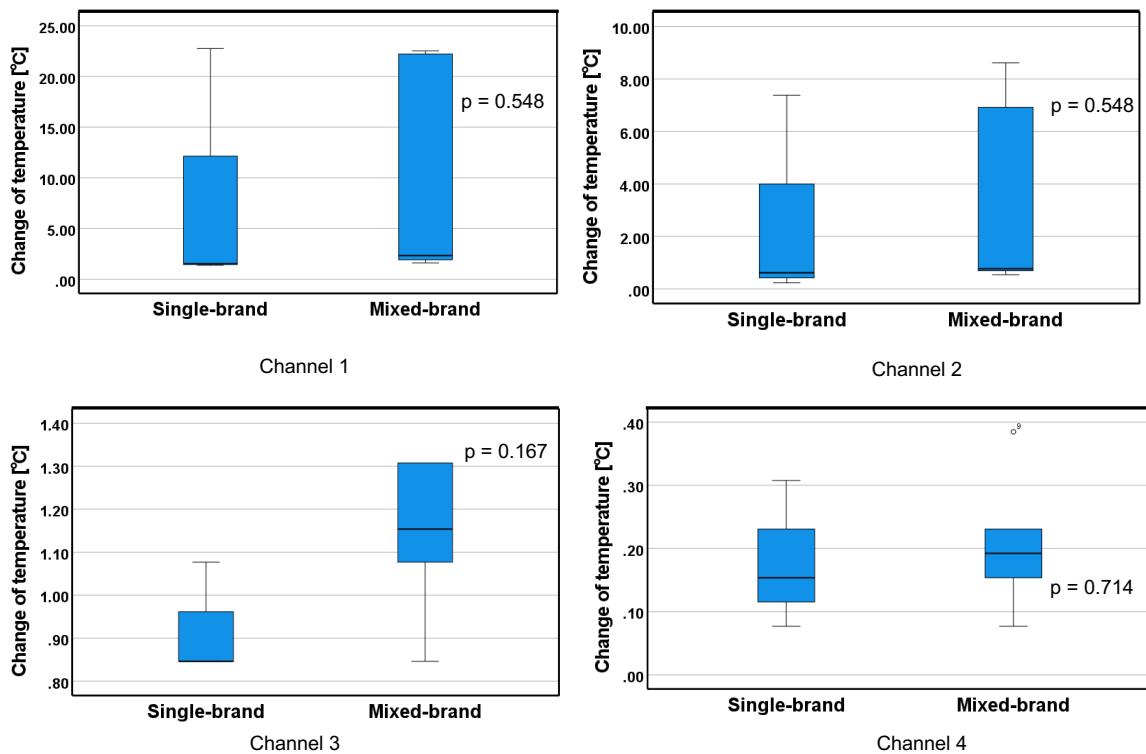


図 6. 温度上昇の解析結果

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
分担研究報告書

誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

研究分担者 宮島敦子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究協力者 岡本吉弘 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究協力者 迫田秀行 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官

研究要旨 :

製品分野の異なる医療機器の相互接続を防止するための国際規格 ISO (IEC) 80369 シリーズの発行に伴い、国内においても誤接続防止コネクタの段階的導入が決定された。切替え期間中は新規格製品と旧規格製品が混在する等、各医療機関における医療安全に関する管理上の影響が懸念される。そこで本課題では、国際規格の国内導入が最初に実施された神経麻酔分野をモデルケースとして、切替えに係る実態と課題を調査し必要な安全対策を取りまとめることを目的に、誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点整理と安全対策の構築に資する研究を行うこととした。

本年度は、規制当局、関連団体と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機関を対象に、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について予備調査を実施すると共に、アンケート調査に必要な項目を検討、整理した。来年度は、神経麻酔分野のコネクタの切替えの実態等についてのアンケート調査を実施し、その結果を検討班で整理して安全対策に関する課題を抽出する。さらに、切替えに伴う寸法や材質の変更に関する初期リスク情報伝達並びに、製造販売業者、販売業者及び医療機関の間の情報伝達の考え方等についても検討し、新規格コネクタへの適切な切替えを確保するために必要な留意点等を整理して提言に取りまとめる。

研究協力者	医療機器部 室長
山本栄一 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長	中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所	

A. 研究の背景・目的

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む様々な製品のほか、他社製品を組み合わせて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品を組み合わせて使用する際の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。

ベッドサイドで起こり得る医療機器の接続を分類し、製品分野の異なる医療機器の相互接続を防止するための国際規格である ISO (IEC) 80369 シリーズの発行に伴い、国内においても誤接続防止コネクタの段階的導入が決定され、平成 29 年 10 月 4 日付で厚生労働省 4 課長連名通知「相互接続防止コネクタに係る国際規格（ISO (IEC) 80369 シリーズ）の導入について」が発出された。切替えは、呼吸器システム・気体移送、経腸栄養、泌尿器、四肢のカフ拡張、神経麻酔（脊椎麻酔、硬膜外麻酔及び神経ブロック）、皮下注射及び血管系の 6 分野において進められる。今後、新規格に基づく製品が順次上市されるが、切替え期間中は旧規格製品との混在に起因した接続不良等、各医療機関における医療安全に関する管理上の影響が懸念される。本課題では、誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策の構築に資する研究を行う。平成 29 年 12 月 27 日に関連通知「神経麻酔分野の小口径コネクタ製品の切替えについて」の発出に伴い、神経麻酔分野において ISO 規格が国内導入された。そこで、神経麻酔

分野をモデルケースとして、切替えに係る実態と課題を調査し、必要な安全対策を取りまとめることを目的に研究を実施した。

本年度は、規制当局、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会（以下、MTJAPAN）、公益社団法人日本麻酔科学会等と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機関を対象に、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について調査を実施し、アンケート調査に必要な項目を検討、整理した。

本稿では、検討班における調査状況とアンケート作成の進捗状況について報告する。

B. 研究方法

B-1. 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班

神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の状況を調査した上で、今後新たな組合せのコネクタを使用する際の安全対策構築に役立つ提言を作成するため、「誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班」を設立し、検討会を 3 回開催した。検討班設立にあたっては、日本麻酔科学会及び MTJAPAN に研究協力と推薦委員の派遣を依頼した。

検討班のメンバーは、以下の通りである（敬称略）。

- ・ 東京慈恵会医科大学附属第三病院麻酔科客員教授、近江禎子
- ・ 東北大学病院麻酔科助教、海法悠

- ・ 弘前大学医学部附属病院麻酔科講師、斎藤淳一
- ・ 帝京大学医学部附属病院ペインクリニック科講師、杉本真理子
- ・ テルモ株式会社、奥野欣伸
- ・ 株式会社トップ品質保証本部涉外担当、加納章
- ・ 日本医療機器テクノロジー協会技術部長、坂口圭介
- ・ ビー・ブラウンエースクラップ株式会社事業部長、松山健
- ・ 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課、担当者（オブザーバー）
- ・ 国立衛研、分担研究者及び研究協力者

B-2. 業界団体所属委員へのヒアリング

検討班における討議を進めるにあたり、神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の対応状況についてMTJAPANにヒアリングを行った。主な質問事項は以下のとおりである。製造販売業者から病院までの範囲を対象とした。

- ① 誤接続防止コネクタ切替え時の状況、周知活動
- ② 誤接続防止コネクタ切替え時の課題と改善策
- ③ 海外の進捗状況、海外各社の切替え状況等

B-3. 医療機関所属委員への予備調査

検討班においてアンケート調査に関する討議を進めるにあたり、医療機関に所属する検討班委員を対象に神経麻酔分野における

誤接続防止コネクタの国際規格品への切替え実施時の実態把握に必要な情報範囲に関する調査を行った。主な質問事項は以下のとおりである。

- ① 誤接続防止コネクタ切替え時の状況
- ② 切替え時対応で良かった点、課題を感じた点と改善方法案
- ③ 切替え状況調査アンケートで確認すべき内容
- ④ 切替え状況調査アンケート実施施設や学会、団体の案
- ⑤ MTJAPAN、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に確認したい事項 等

(倫理面への配慮)

本研究は、神経麻酔分野における誤接続防止コネクタの国際規格品への切替えに係る実態と課題の調査研究であり、患者情報等の個人情報は収集対象としないため、倫理申請等は不要であった。

C. 結果及び考察

「誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班」における検討班会議は、令和4年12月13日、令和5年1月26日、3月3日、計3回実施した。

第1回の検討班会議では、本事業の趣旨説明を行い、今後の方針として、神経麻酔分野のコネクタの切替えの実態を調査し、安全対策面における課題を抽出した上で、その対応案を提言として取りまとめることを確認した。次に、神経麻酔分野における

コネクタ切替えのスケジュールが紹介された。平成 29（2017）年 10 月 4 日に全体通知の発出、12 月 27 日に神経麻酔分野の通知発出、平成 30（2018）年 2 月 1 日に JIS 改正があり、上市に向けて医療機器の開発期間を経て、2018 年前半より一部の医療機関にて切替えが開始され、令和 2（2020）年 2 月の旧規格製品の供給終了まで、通知発出後 2 年の猶予期間を設け切替えが実施された。

MTJAPAN からは、周知活動を規格が制定される以前の平成 26（2014）年 12 月から開始し、平成 27（2015）年から日本麻酔科学会、日本臨床麻酔科学会、日本医師会、日本病院会等の団体に対して、理事への説明、学会展示会における展示やチラシ配布などを開始したことが紹介された。製造販売業者間では競争コンプライアンスに抵触するため切替えスケジュールや製品寸法等についての情報交換ができないことから、日本医療機器販売業協会にて説明を行い、それぞれの病院における切替え時期の把握及び調整を同協会の卸業者に依頼した。他に、医療機関の用度、資材担当者への説明、専門誌に広告の掲載を行った。しかしながら、個別の医療機関と製造販売業者、卸業者がどのような活動を行っていたのかについては、全体像を把握するのは難しいとのことであった。

また、MTJAPAN は、新規格品への切替え時の確認事項として、責任者の決定、納品時期の確認等の切替えに際して医療機関が対応を検討すべき事項や切替え業務への

活用を目的としたチェックリストの例を PMDA が周知していることを説明したうえで、医療機関によっては、これに従い、製品ごとにスケジュールを決めて切替えを進めた旨を説明した。

医療機関所属委員より、予備調査の項目に従って、切替え状況について課題を感じた点、課題の改善方法案、切替え実施時対応でよかった点、切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容、アンケートの対象について報告があり、切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容、切替え状況の調査アンケートで製造販売業者に確認すべき内容、アンケートの対象等について整理した。主な内容は以下の通りである。

＜切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容＞

- ・切替えを知った時期。
- ・切替えを実際に行った時期、移行期間。
- ・切替えを主導した部署。
- ・事前の準備状況。
- ・臨床現場の意向の反映の有無。
- ・臨床現場の関心や情報伝達の程度。
- ・PMDA が推奨した手順の実施状況。
- ・製品の試用機会の有無。
- ・安全になったと感じた点、不便になった点、便利になった点、課題になったこと。
- ・切替えにより誤投与が減少したのか。
- ・製品の供給や品質に関する問題の有無。
- ・製造販売業者の変更の有無。
- ・経済的問題。

- ・切替えの期限設定の適切性。
- ・誤投与の事例を収集する仕組みの有無。
- ・施設内における振り返りの有無。

＜切替え状況の調査アンケートで製造販売業者に確認すべき内容＞

- ・不具合に伴う製品回収の有無。クレームの内容。国からの指導や調整の有無。

＜アンケートの対象＞

日本麻酔科学会、日本産科婦人科学会又は日本産婦人科医会、日本整形外科学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会。日本麻酔科学会認定施設。病院の規模による違いも明らかにできると良いとの意見があった。

製造販売業者へのアンケートも必要と思われる。

これらの結果をもとに、医療機関向け及び製造販売業者向きアンケートで確認すべき事項の素案をまとめることとした。

第2回の検討班会議では、研究分担者及び研究協力者が作成したアンケート内容の案を会議の前に事前回付し、意見交換を行い、アンケート案の修正を行なった。

第1回検討班会議における、製造販売業者向けの確認希望事項について、MTJAPAN の切替え時の対応状況について報告があった。学会などで、延べ77回の説明を行った。日本医療機器販売業協会にも説明を行い、小規模の医療機関への対応を依頼した。イ

ンターネットでも情報提供を行った。競争法コンプライアンスに抵触するため、個社間の開発状況、生産計画、販売計画等の情報交換はできなかった。MTJAPAN より、神経麻酔分野は結果的に旧規格品よりサイズが小さくなった経緯について、8.5 mm以下の範囲で各分野が寸法を取り合った結果、神経麻酔分野は、結果的に旧規格品よりサイズが小さくなつた。サイズが小さいと、旧規格品に無理やり押し込んで接続することができるため、要求する弾性率を他分野より引き上げ、またカラーを付けて、物理的に接続し難くされた旨が説明された。

医療機関所属委員より、日本では切替えが終了したが、北米では切替えが進んでおらず、ヨーロッパでも、切替えは限定的にしか進行していないとの情報提供があった。今後、国内で他の領域での切替えを実施する際には、海外において切替えが先行している場合は、新規格の製品が入手可能であるので、競争法コンプライアンスに抵触しない方法で現物での嵌合評価を実施してから導入することができるのではないか、との意見があった。

アンケートの内容について追加の意見を募集し、アンケート案と実施施設について検討することとなった。

第3回の検討班会議では、MTJAPAN より競争法コンプライアンスについて情報提供があり、今回の切替えのように、競合する製造販売業者間で寸法の微調整を行う必要がある場合、製造販売業者の集まりであ

る業界団体だけで他社間の競合評価を実施して、製品設計や仕様を調整することは、競争法コンプライアンスに抵触する恐れがある。これを避ける方法として、第三者の研究機関や、顧客である医療機関との共同研究とする方法が考えられることが説明された。学会が第三者機関として参画することの可否に関する質問に対しては、参画が望ましいが、主体的な活動が難しいこと、費用分担についても検討が必要となることとの回答があった。

医療機関所属委員より、関連病院等における切替え時の状況について、製品の製造販売業者変更等の追加情報の提供があったことを受けて、医療機関向けのアンケートについて必要な項目を追加することとした。また、医療機関向けのアンケートは、配布方法や回収手段を考慮し、日本麻酔科学会の認定施設を対象とすることとした。

製造販売業者に対するアンケート（表1）について、MTJAPANとしての回答は得られたが、個別の業者に具体的に内容を問い合わせたいとの希望があったことから、MTJAPAN経由で参画企業へのアンケートを依頼することとした。

医療機関への対応を実際に行なった卸販売業者へのアンケート内容を表2にまとめた。アンケートへの回答は、委員の所属する医療機関の取引先業者に依頼することとした。卸販売業者は複数の医療機関を担当しているため、様々な規模の医療機関の情報が入手できる可能性がある。

医療機関向けアンケートについては、ア

ンケートの設問が臨床医を対象としたものと、物流担当者を対象としたものが混在するため、複数の担当者が回答できる様にすることにした。これまでの検討班会議における検討結果を踏まえ、内容を表3のようにまとめた。アンケートの対象は、日本麻酔科学会の認定施設とすることになった。アンケート実施の際は、麻酔科学会推薦の委員を通して日本麻酔科学会との調整を行った上で、検討班から正式に協力を依頼することとした。

来年度は、検討班において、神経麻酔分野のコネクタの切替えの実態についてのアンケート等の調査を実施し、その結果を検討班で整理し、安全対策等に関する課題を抽出する。さらに、切替えに伴う寸法や材質の変更の情報伝達のあり方、製造販売業者、販売業者、医療機関の間の情報伝達のあり方等についても検討し、新規格コネクタへの適切な切替えを確保するために必要な留意点等を整理して提言に取りまとめる。

D. 結論

国際規格の国内導入が最初に実施された神経麻酔分野をモデルケースとして、切替えに係る実態と課題を調査し、誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と必要な安全対策を提言として取りまとめる目的で、本年度は、規制当局、関連団体と連携して検討班を設立し、製造販売業者及び医療機関を対象として、在庫管理や施設内における情報共有体制の実態等をはじめとする誤接続防止コネクタ切替え時の状況について

予備調査を実施し、アンケートに必要な項目について検討、整理した。

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

表1. MTJAPAN 向け調査事項（アンケート）の内容

1	学会等へ説明時の説明用資料と説明相手(役職と人数)
2	卸業者への説明の内容や方法、回数
3	液漏れ、割れの発生状況とその対応の時系列での実態(詳細に)
4	液漏れ、割れ発生後の学会や施設への依頼や説明内容
5	その他現場サイドから出た課題や依頼内容
6	移行の背景、必要性、メリット、デメリットの説明資料を確認したい
7	回収された製品があったのか(自主回収含む) 回収後の対応
8	メーカー間の嵌合部評価ができない理由と評価をすべきか、すべきならどの様な方法が良いと考えているか
9	なぜ相性の確認実施ができなかつたか(独禁法?)、その背景を説明ください。現状では一斉切替えでない、新製品や改良品の上市にどの様に対応しているか
10	旧製品の在庫の扱い、対応について
11	持続硬膜外の液漏れ事象の詳細(発生時期や発生件数等)
12	新規格の製品準備については、業者まかせて国の調整・関与・情報提供がなかった。どういう製品のライナップがあるかどうかも、すべて病院側から業者に問い合わせを実施 ←MTJAPANとしてどの様な対応していたか?この様な意見に対して公式な見解は?
13	ロック式は力が要り、手が痛くなる。使いづらい。←必要トルクをどの様に設定、評価しているのか? 規格にはトルク評価はないのか?
14	製薬会社の対応製品はほとんどない状況だが製薬メーカーへの対応依頼についてどの様に依頼したか
15	小施設の切替え状況はどうなっているか? 切替えは修了しているのか?
16	カテラン針は新規格対応の製品がない ←どの様に対応していく、今後どうするのか? カテラン針など局麻薬を注射するための針(カテラン針、長い針、局麻用の針)も新規格に対応した製品を準備すべき。(関連製品・薬剤についても新規格を開発すべき)乳幼児・小児に使用しやすいような短い針の開発などは検討されていますか? 小児の伝達麻酔では旧規格の針を使用しています。製造されない限り当院では混在が続くことになります。
17	対応製剤の選択はどの様に決定されたか
18	国際規格に準拠して製造しても、許容差があるために相性問題が発生すること、材料の弾性率の規定が変更され硬くなつたため、旧規格品と同等のトルクで勘合させるヒックが発生しやすくなること、テーパー角度が変更になつたため、強嵌合しやすくなることなどは予見できていたが、臨床現場に十分に伝達できていなかつた。というご意見であったが、その問題点はいつ頃どこで分かっていたのか
19	経済的にどれくらいコストがかかったのか? 製品の値段を上げることができたのか? メーカーによって異なるのでアンケートで子当てていただくことが良いのかもしれません。
20	海外の進捗状況の詳細
21	海外での各社の切替状況・予定

製品開発の方に確認希望事項

1	ルナーからNRFitに規格が変わることで、製造上どんな問題が予測され、それに対してどんな対策がとられたか?
2	実際に導入されて、製品上どうであつたら良かったと思うか?
3	実際に導入されてからの意見は、どんなものがあり、どのような経路(営業から、MTJapanから、社内の会議など)で、意見が製造側に伝わったか
4	規格が出来上がる前に、どのような意見があり、それを規格作成にどのように反映させたか (受け身で、出来上がった規格に基づいて作るだけだった可能性が高いですが、そうでなかつたら、その意見を今後どう反映させられるか)
5	プラスティック素材であり、製造上のバラツキ、温度や圧力による変化、外力の加わり方(長さが長くなると弱い、先端径が細いと強い回転力がかかる、など)など、どんなことを考えたのか
6	少なくとも「これまでより注意して使ってください」という曖昧なメッセージを一般医療者に出すのは、規格として正しくないと考えていましたが、製品開発とメーカーはどのように考えていたのか

表2. 卸業者向け調査事項（アンケート）の内容

1	回答者の所属
2	役職
3	担当施設名 担当施設が複数ある場合は分けて記載
4	担当施設の病床数
5	担当施設側の担当責任者の職種・職位(医師、事務、看護師、SPD等)
6	切替え時に困ったこと 注:なるべく多く記載ください
7	切替えに関する要望事項や改善案 注:なるべく多く記載ください

表3. 医療機関向け調査事項（アンケート）の内容

1	施設名
2	施設規模(病床数)
3	総合病院でない場合は、主な診療科は何か
4	回答者の所属、役職、切替え時の役割 注: 切替え責任者または実務者がなるべくご回答ください
5	切替えを主導した部署、切替え責任者の所属、役職
6	コネクタの形状が変わることをどこからの情報提供で知ったか
7	切替えに関する詳細な情報はどこから入手したか 例: メーカー、納入業者、県の薬務課、PMDAのメール等
8	PMDAが推奨しているチェックリストを遂行したか https://www.pmda.go.jp/files/000225507.pdf
9	時系列の実施状況 (日付記載)
①	切替えを知った日付
②	切替えが行われることを、院内に通達した日付
③	院内で、切替えに関する説明会を実施した日付(複数実施した場合は都度記載)
④	切替えを実施する日程を、院内に周知した日付
⑤	切替えを実施する日程の詳細や、切替えの内容を院内に通達した日付
⑥	切替え開始日
⑦	切替え完了日
⑧	切替えを製品群毎に順次実施した場合は、どの製品群をいつ切り替えたか
⑨	その他特記しておくべき事項
10	切替えの説明時の状況(どの様な説明を実施したか)
①	説明回数、説明方法(説明会や回覧等?)、実施時期
②	説明の対象者は誰だったか(どの科、どの様な担当に実施したか)
③	麻酔科以外の関係科(整形外科、産婦人科、脳外科、神経内科、小児科等)への説明は実施したか
④	新規格への切替えの目的・意義にどの様な資料を用いたか 例:PMDAやMTJAPANの資料
⑤	具体的な仕様の変更点の説明を実施したか
⑥	切替えを実施する製品群の説明を実施したか
⑦	切替え期限とスケジュールの説明を実施したか
⑧	説明時に現場から出た不安や要望内容
⑨	新規格品のモニター等でのテストは実施したか
	切替えの手順 一なるべく詳細に 全製品、施設内一斉か
11	施設内で同製品群での切替えタイミングが異なっていなかったか (手術室、科、部屋毎の切替えか等) 製品群毎に切替え期間を設定した等
12	製品の切替開始から完全移行までの期間(日数、〇ヶ月等記載) ・製品群ごとに期間が異なる場合は、それぞれの製品群の移行期間をご記載ください。例:硬膜外キット、伝達麻酔等
13	新規格品への移行を実施できない製品群とその理由 例:小児関連
14	使用メーカー変更の有無 有の場合製品名
15	メリットになったこと(安全性、利便性等)
16	トラブルとなった事 一なるべく多く(発生時期、件数も記載) 例:・コネクターにクラックが入った / ・外れなくなった / 液漏れ / ・どの様な製品の組合せか / ・発生時期、件数 / ・どこに報告したか / ・トラブル発生後の対応状況(詳細)
17	不便になったこと 例:・抵抗消失法がやりにくくなった / ・シリンジの種類が増え管理が煩雑になった等
18	切替え時の現場でのトラブルを収集・フィードバックする仕組みがあったか 例:局所麻酔にまつわる誤投与
19	どの様な情報提供があったら良かったか 例:各製品の切替タイミングを確認できる窓口等
20	その他 気づいた点 ・施設の経済的負担 ・改善した方が良いと感じた点 ・切替え前に不安に感じたこと等

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
分担研究報告書

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の
臨床情報に基づく妥当性検証のあり方に関する研究

研究分担者 澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長

研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨 :

再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品も含む）と遺伝子治療用製品があり、非常に多種多様で複雑であるため、その特性を踏まえた安全対策を構築する必要がある。そこで本分担研究では、再生医療等製品に係る市販後までの安全対策のあり方に関する研究の一環として、再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）指針及び添付文書情報の記載要領を主な対象とし、必要な調査研究を行って、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめる。

再生医療等製品 RMP については、令和 3 年度に抽出した再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る現状の課題と留意点を踏まえて、令和 4 年度は医薬品／医療機器等の RMP 指針における考え方を参考にして再生医療等製品 RMP 指針素案のたたき台を作成した。検討委員会にて本指針の位置づけや適用範囲等を中心に議論を行い、その方針を基に規制当局とも協議して RMP 指針素案のさらなる改訂を進めた。一方、新規モダリティ製品が数多く登場する再生医療等製品を安全かつ有効に使用するためには、分かりやすい添付文書の構成が不可欠である。「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領」等の改訂に向けて、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げた。まず現行の記載要領、細則、及び使用上の注意の記載要領について、の 3 文書に関して課題と想定される点を抽出し、その対応方針について議論を行い、改訂の方向性を決定した。特に医薬品に関する記載要領との比較から、その特徴的な記載方法の導入可否を検討した。これら班会議での議論を受けて、改訂素案を作成した。令和 5 年度は、改訂案を取りまとめ、パブリックコメント募集を行った後、さらにその意見を受けての最終案の作成を行う予定である。

研究協力者

佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部 部長

中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所

医薬安全科学部 室長

A. 研究目的

我が国では、2022 年度に新たに 3 品目の再生医療等製品（全て細胞加工製品）が製造販売承認を受け、2023 年 3 月現在、19 品目の再生医療等製品（細胞加工製品 16 品目、遺伝子治療用製品 3 品目）が製造販売承認（条件及び期限付承認 4 品目を含む）を取得している（表 1）。さらに現在、COVID-19 を含む多岐に渡る疾患を対象とした細胞加工製品や、がんに対する CAR-T 療法に代表される遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品（所謂 *ex vivo* 遺伝子治療製品）、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様の再生医療等製品が、国内外問わず臨床開発されており、今後ますますその開発が加速されると考えられる。

一方で、再生医療等製品は「品質のばらつき」や「少ない治験症例数」に起因する想定外の不具合の発生等が考えられ、その特性を踏まえた安全対策としてのリスク管理（開発、審査から市販後まで）を実施する必要がある。また、これらの製品については、患者の安全を確保するため、添付文書等を通して使用者に適切な情報を提供する必要性があるが、現状の記載要領は多様な製品の情報を適切に提供できるよう整理されていないとの意見もある。

そこで本研究では、これら再生医療等製品に係る安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）及び、添付文書情報の記載要領に関して必要な調査研究を行い、厚生労働省における行政施策遂行のための案を取りまとめることとした。

再生医療等製品 RMP については、昨年

度までに再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的として、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）へのヒアリングとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、規制当局との連携の下に設立した検討班にて再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出した。本年度は、再生医療等製品 RMP 指針案の作成にあたってこれらの課題・留意点から必要な項目について議論を進め、これまでに発出されている医薬品や医療機器等の RMP 指針の考え方等も参考にして、再生医療等製品 RMP 指針素案の作成に取り組んだ。

一方、CAR-T 製品等の画期的な再生医療等製品が開発されているが、このような最新の製品を安全かつ有効に使用するには、医薬関係者による添付文書の正しい理解が必須である。そのため、添付文書自体が分かりやすく構成されていることが重要である。現在、再生医療等製品の電子化された添付文書に関しては、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について、薬生発 0611 第 13 号、令和 3 年 6 月 11 日（令和 4 年 7 月 21 日最終改正）」が記載要領として発出されている。本要領は元々平成 26 年に最初に発出されたものが基になっているが、当時は細胞シートや幹細胞等が再生医療等製品として審査されており、

これらを念頭に置いて記載されたと考えられる。一方、近年は遺伝子治療用製品など、承認品目が多様化しており、現行の記載要領は不十分との指摘もある。そのため、上記「記載要領」、「同（細則）」及び「使用上の注意の記載要領」の改訂を検討することとした。令和3年度に行った国内外の添付文書に関する調査結果に基づき、二年度である令和4年度は、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げ、その議論に基づき、改訂の方向性を決定して、改訂素案を作成した。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品 RMPについて

B-1-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

昨年度、再生医療等製品のうち細胞加工製品4品目（下記）について、それぞれのリスク分析に関する資料を用いて、安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、1. それぞれを挙げた理由、2. 再生医療等製品安全性監視活動の内容、3. 再生医療等製品安全性監視活動の選択理由、4. 通常のリスク最小化活動、5. 追加のリスク最小化活動について調べた。

① ハートシート（自己細胞シート、条件及び期限付承認）：リスク対策計画書

② テムセルHS注（同種間葉系幹細胞）：リスク対策計画書

③ ステミラック注（自己間葉系幹細胞、条件及び期限付承認）：再生医療等製品製造販売後リスク対策計画書

④ キムリア点滴静注（CAR-T）：リスク管理計画書

今年度は、遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注（ウイルスベクター製品）のリスク対策計画書について、同様の調査を行った。さらに、細胞加工製品と合わせた5品目について、安全性検討事項として挙げられたリスク等とその理由について取り纏めて比較検討した。

尚、本調査に使用した上記の資料は、あくまでも開発企業が自主的に作成したものであり、審査で合意したものではないことを付記しておく。

B-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

昨年度抽出された再生医療等製品RMPに係る現状の課題と留意点を踏まえて、規制当局との打合せを行った後、国立衛研にて「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）及び「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針について」（令和2年8月31日付薬生機審発0831第4号、薬生安発0831第2号）を参考に、再生医療等製品リスク管理計画（RMP）指針素案のたたき台を作成した。その内容について再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）及び検討班のメンバーである北海道大学病院臨床研究開発センターの荒戸照世教授、厚生労働省医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の各担当者（オブザーバー）、PMDA医薬品安全対策第二部及び再生医療等製品審査部の各担当者（オブザーバー）よりコメントを募集した。その後、検討班の会議

を開催し、寄せられたコメントを中心に内容について議論した。

B-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

寄せられたコメントの対応と、検討会議における討議内容を踏まえて、RMP 指針素案のたたき台を改訂し、規制当局の意見に基づき、さらに改訂を行った。

B-2. 添付文書について

B-2-1. 検討委員会

添付文書の作成側、審査側、及び使用側の意見を集約するため、産学官のメンバーから成る検討委員会（再生医療等製品の電子添文記載要領改訂検討委員会）を立ち上げた。参加機関とその人数は、PMDA 2 名、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）2 名、日本製薬工業協会（製薬協）3 名、日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）2 名、及び大学 1 名及び国衛研 5 名である。またオブザーバーとして、厚生労働省医薬安全対策課の担当者が出席した。

B-2-2. 検討委員会での議論の流れ

まず現行の記載要領等に関し、課題と思われる点を挙げ、その上で個別の課題について全員で議論を行い、改訂の方向性を決定した。その方向性に基づき、記載要領等の改訂素案を作成した。また別途、遺伝子治療用製品の例としてデリタクト、ヒト細胞加工製品（細胞シート）の例としてジェイス、遺伝子を導入するヒト細胞加工製品の例としてキムリア、の 3 製品を対象に、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号

毎に、現行添付文書の内容を記載した案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

C-1. 再生医療等製品 RMP について

C-1-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品を含む）と遺伝子治療用製品がある（図 1）。昨年度、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査の対象として、細胞加工製品 4 品目（ハートシート、テムセル HS 注、ステミラック注；全てヒト体性幹細胞加工製品と、キムリア；遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品）について調べた。今年度は、同様の調査を遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注；ウイルスベクター製品について行った（表 2）。

ゾルゲンスマ点滴静注のリスク対策計画における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」（表 2-1）「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」（表 2-2）として挙げられた項目と、1. それぞれを挙げた理由、2. 再生医療等製品安全性監視活動の内容、3. 再生医療等製品安全性監視活動の選択理由、4. 通常のリスク最小化活動、5. 追加のリスク最小化活動について纏めた。

「重要な特定されたリスク」については、重篤な障害が発現する恐れのある「肝障害」と臨床試験で発現が報告された「一過性の血小板減少症」が挙げられていた（表 2-1）。

「重要な潜在的リスク」としては、非臨床試験で認められた所見等から「心臓関連有害事象」、「重要な不足情報」としては、長期の安全性のデータが限られているため「長期的影響」が挙げられていた(表 2-2)。

再生医療等製品の安全性監視活動の内容とその選択理由については、通常の安全性監視活動に加えて、追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症）と製造販売後臨床試験とし、その理由として、「重要な特定されたリスク」については製造販売後に各リスクの発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するためとし(表 2-1)、「重要な潜在的リスク」については本品投与と心臓関連有害事象との関連性を検討するため、「重要な不足情報」については本品投与後の長期の安全性上のリスクを把握して安全対策を検討するためとしていた(表 2-2)。

リスク最小化活動については、通常のリスク最小化活動として「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」に対して、添付文書への記載、追加のリスク最小化活動としては、医療従事者向け資材(適正使用ガイド)と患者向け資材の作成、提供としていた(表 2-1,2)。

次に、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、それぞれを挙げた理由について、昨年度調査した細胞加工製品 4 品目と今年度の遺伝子治療用製品 1 品目を比較検討した。検討した細胞加工製品のうち体性幹細胞加工製品であるハートシートは、構造体を有する(細胞シート) 製品であり、テムセル

HS 注、ステミラック注は、どちらもヒト骨髓由来間葉系幹細胞であるが、それぞれ同種由来と自己由来である点が異なる。そして、キムリアは遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品であり、同じ細胞加工製品ではあるものの 4 種 4 様の特性を持つ。さらに、遺伝子治療用製品を加えて 5 種 5 様の再生医療等製品について比較した。

「重要な特定されたリスク」(表 3-1)は、5 品目で計 17 のリスクが挙げられているが、全ての品目(15/17 リスク)においてそのほとんどが臨床試験で発現が報告された事象等であり、残りの 2 つのリスクはそれぞれ重篤な障害が発現する恐れがあるものであった。

「重要な潜在的リスク」(表 3-2)は、5 品目で計 27 のリスクが挙げられている。基本的には臨床試験では報告されていない事象であるが、テムセル HS 注においては海外(または国内)における臨床試験では認められたリスクであるが、国内(または海外)の臨床試験等では確認されていないリスクが 3 つ挙げられていた。キムリアにおいて、キムリア以外の CAR-T 製品での死亡に至った例もリスクとして挙げられていた。また、細胞加工製品 4 品目で生物由来原料による感染症が挙げられ、うち 3 品目で抗生物質や生物由来原料による過敏症が挙げられていた。その他、海外文献や非臨床試験の所見によるリスクも挙げられていた。最も特徴的であったのは、ハートシートにおける「開胸手術及び移植手技に伴う事象」であり、他の 4 品目は全て静注による投与であるのに対してハートシートのみ開胸手術を伴う移植のため、リスクとして挙げられていた。

「重要な不足情報」(表3-3)は、テムセル HS 注以外の4品目で計8の不足情報が挙げられている。うち、3品目で臨床試験において対象外や除外、または限られた使用経験である対象者についての安全性が挙げられていた。一方、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品であるキムリアと遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注では、長期安全性が不足情報として挙げられていた。

C-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

令和4年10月4日に検討委員会を開催した。作成した再生医療等製品 RMP 指針素案のたたき台に対して業界並びにPMDA、厚生労働省から事前に寄せられたコメントは計196（重複内容も含む）であった。検討委員会では、全般的な課題（以下に例を示す）について取り上げられた。

- ・再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性

現行の承認申請時に必要な添付資料「リスク分析に関する資料」に代わるものになるのか？現在、承認条件として課されている全例の使用成績調査と重複する部分はないのか？また、患者登録システムとの関係性は？つまり、再生医療等製品も医薬品と同様に承認条件としてRMPの策定・実施を付与することを想定されているのか？その場合の法制化への動きはどうなのか？

- ・再生医療等製品 RMP 指針の適用範囲

条件及び期限付承認品目は対象となるのか？

- ・使用される用語について

不具合、有害事象、副作用、ハザード等、

「用語の定義」を設けた方が良いのではないか？また、「組織工学製品」「細胞治療製品」「ex vivo 遺伝子治療」「in vivo 遺伝子治療」といった表現についてどうするか？

これらの課題に対して、再生医療等製品 RMP 指針案作成に向けて以下の通りの方針となった。

- ✓ 既にある様々な背景でのリスク管理を横並びで具現化しまとめることによりリスク管理を充足化することを意図とし、法的な位置付け（実際の運用）については今後議論されるものと思われる。まずは再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針として作成する。
- ✓ RMP 指針の適用範囲としては、「再生医療等製品」を対象とし、RMP の見直しの時期の一つとして条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品が改めて承認申請を行う時とする。
- ✓ 使用される用語については、他の規制文書等も参考にして、本 RMP 指針において妥当な用語であるかを規制当局と共に改めて検討する。
- ✓ 以下の各項目については、本 RMP 指針の位置づけや適用範囲が定まってから改訂し、その後改めて議論する。

「再生医療等製品リスク管理計画」「安全性検討事項」「再生医療等製品安全性監視計画」「有効性に関する調査・試験の計画」「リスク最小化計画」「再生医療等製品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告」

C-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

検討委員会での議論の結果と、本 RMP

指針素案の各項目にかかる残りのコメント

(170)について纏め、それらを踏まえて国立衛研にて改訂案を作成し、規制当局の意見に基づき、さらに改訂を行った。

尚、本指針案で用いる用語についての方針としては、以下の通りとした。

再生医療等製品の種類を示す用語については、基本的に既に発出されている規制文書で用いられている用語を用いる。つまり「組織工学製品」「細胞治療製品」「ex vivo 遺伝子治療製品」「in vivo 遺伝子治療製品」といった表現は使用しない。「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」(平成26年政令第269号)による改正後の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令」(昭和36年政令第11号)第1条の2(別表第2)に定められている、以下の用語を使用。

- ・ヒト又は動物細胞加工製品(体細胞加工製品、体性幹細胞加工製品、胚性幹細胞加工製品、人工多能性幹細胞加工製品)
- ・遺伝子治療用製品(プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、遺伝子発現治療製品)
- ・遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品(R元.7.9 薬生機審発0709第2号「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」から)

また、不具合、有害事象、副作用、ハザード等について「用語の定義」は設けない。(再生医療等製品に係るこれらの用語について他通知等でも定義されていない、また医薬品/医療機器等RMP指針にも「用語の定義」は設けられていないため。)

C-2. 添付文書について

C-2-1. 検討委員会での議論

令和4年6月23日、同年8月5日、同年10月31日に、計3回の班会議を開催し、議論を行った。各委員から重複内容を含め計60の課題が取り上げられた。下記に例を示す。

- ・再生医療等製品の中でも、医薬品寄りの製品と医療機器寄りの製品があり、記載すべき項目が異なることがあるため、全体の構成も議論すべきではないか?
- ・医療用医薬品の記載要領では、各項目に対し共通の項目番号をついているが、再生医療等製品の記載要領にはないため、どこに記載があるか、わかりにくい。
- ・アフェレーシス等の前処置の内容を、どこまで記載すべきかの目安は示せないか?
- ・カルタヘナ法の第一種使用規定の遵守に関して、記載の項目や深度の目安を示せないか?
- ・体内動態の項目では、ウイルス排出についても記載すべきではないか。
- ・「再使用禁止」に関する言葉の定義づけ等をして欲しい。
- ・不具合・副作用の発生状況の概要について、医療用医薬品の記載要領では記載しないことになっているが引き続き必要か?

これらの課題に関する対応方針として、以下の通り、改訂素案を作成することとなった。

- ✓ 記載要領は現行通り、1種類として大枠を記載する。また最大の項目を挙げておき、各製品の特徴に応じて必要な項目を選択できるようにする等、可能な範囲で

製品の特徴に応じた適切な記載が容易となるよう充実をはかる。

- ✓ 医療用医薬品の添付文書記載要領と同様の項目番号を、既承認の再生医療等製品の承認品目の「使用上の注意」部分に適用した事例を国衛研で作成し、本委員会で検討する。
- ✓ 前処置の内容の記載方法は、製品ごとに必要な記載内容も異なるため、記載要領や細則での一律的に記載レベルを定めるのは難しい。
- ✓ カルタヘナ法の第一種使用として承認されている旨は、記載すべき項目等について明記した改訂案を作成する。
- ✓ 排泄に関する知見を集積した場合には、当該内容を記載するよう改訂案を作成する。
- ✓ 不具合・副作用の発生状況の概要の記載については、継続して議論を行う。

C-2-2. 改訂素案の作成

議論の結果に基づき、国衛研で改訂素案を作成し、PMDA の意見に基づき、さらに改訂を行った。なお、改訂の過程で「使用上の注意の記載要領」の内容を「細則」に取り込んだ案も作成した。

また、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号を用いた場合に懸念される、「使用上の注意」部分の記載について、その適用可能性を検討する上で、「キムリア」「ジェイス」「デリタクト」を対象に、現行の電子添文に記載の内容を転記した案を作成した。

D. 考察

現在、我が国では 19 品目の再生医療等製品が製造販売承認を取得しており、さら

に国内外問わず多岐にわたる疾患を対象とした臨床開発が数多く進められている。再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品も含む）と遺伝子治療用製品があり、非常に多種多様で複雑であるため、その特性を踏まえた市販後までの安全対策を構築する必要がある。そこで本研究では、再生医療等製品に係る安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画及び添付文書情報の記載要領に関する資料を作成した。

D-1. 再生医療等製品 RMP について

D-1-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、それぞれを挙げた理由について、細胞加工製品 4 品目と遺伝子治療用製品 1 品目を比較検討した。検討した細胞加工製品は同じ細胞加工製品ではあるもののそれぞれ特性が異なり、ハートシートは構造体を有する（細胞シート）製品であり、テムセル HS 注とステミラック注はどちらもヒト骨髓由来間葉系幹細胞であるが、それぞれ同種由来と自己由来であり、キムリアは遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品である。さらに、遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品）を加えて 5 種 5 様の再生医療等製品について比較した。

「重要な特定されたリスク」は、製品の特性による違いは特に見られず、全ての品

目において臨床試験で発現が報告された事象と重篤な障害が発現する恐れがあるものであった。「重要な潜在的リスク」は、基本的には臨床試験では報告されていない事象であるが、海外先行品であるテムセル HS 注においては海外と国内における臨床試験結果の差や、キムリアにおいて、キムリア以外の CAR-T 製品での事象もリスクとして挙げられていた。最も特徴的であったのは、構造体を有するハートシートにおける「開胸手術及び移植手技に伴う事象」であり、他の 4 品目は全て静注による投与であるのに対してハートシートのみ開胸手術を伴う移植のため、リスクとして挙げられていた。製品の分類（細胞加工製品／遺伝子治療用製品）よりも使用方法（投与／移植）の方が想定されるリスクに対して影響を与えることが判った。「重要な不足情報」は、臨床試験において対象外や除外、または限られた使用経験である対象者についての安全性が挙げられていた点が共通していた。一方、遺伝子を用いた 2 品目（キムリアとゾルゲンスマ点滴静注）では、長期安全性が不足情報として挙げられていた。

以上のことから、再生医療等製品は多種多様であるためそれぞれの製品の特性を考慮した対応が必要であると思われ、それは製品の分類（細胞加工製品／遺伝子治療用製品）によるものではなく、それぞれの特性（構造体を有する、自己／同種細胞、遺伝子使用、等）による考え方をしなくてはならない事が明らかとなった。一方で、「重要な特定されたリスク」や「重要な不足情報」の様に共通の考え方で特定できる安全性検討事項もあることも判った。これらの調査結果について、再生医療等製品 RMP

指針案作成の際に、安全性検討事項の特定の例示等に反映させていきたい。

D-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

検討委員会では、全般的な課題として特に再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性及び適用範囲について取り上げられた。現行の承認条件として課される添付資料「リスク分析に関する資料」、全例の使用成績調査、患者登録システムとの関係性や本指針の対象といった点が議論の主な焦点となり、既にある様々な背景でのリスク管理を横並びで具現化しまとめることによりリスク管理を充足化することを意図として再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針として作成することとなった。また、法的な位置付け（実際の運用）については今後議論していくこととなった。

また、使用される用語については、他の規制文書等も参考にして、本 RMP 指針において妥当な用語であるかを規制当局と共に改めて検討することとなった。

D-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

検討委員会での議論の結果を基に国立衛研にて改訂案を作成し、その後規制当局の意見を踏まえてさらに改訂を行った。

本指針案で用いる用語についての方針としては以下の通りとした。再生医療等製品の種類を示す用語は、基本的に既に発出されている規制文書で用いられている以下用語を用いることとした。

細胞加工製品（体細胞加工製品、体性幹細胞加工製品、胚性幹細胞加工製品、人工

多能性幹細胞加工製品)と遺伝子治療用製品(プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、遺伝子発現治療製品)、さらに、遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品。

上記を踏まえた RMP 指針素案の改訂案を作成し、現在、規制当局に確認を依頼している。

D-2. 添付文書について

D-2-1. 検討委員会での議論

各機関の協力の下、産学官のメンバー15名から成る検討委員会を発足させ、3回の班会議を開催して議論を行った。産側からは、実際の添付文書作成過程における問題点が多く提起された。特に、製品毎に記載すべき内容が大きく異なる場合があるため、記載箇所や記載内容の深度に関する意見をいただいた。一方で、一部の意見に関しては、承認審査の過程で決定される内容であり、記載要領に明記するのは困難との結論に至るものもあった。医薬品と異なり、再生医療等製品は個別の製品毎に大きく異なるため、大枠は共通としつつ、各製品の特徴に応じて、記載できるような改訂案を作成すべきと考えられた。

D-2-2. 記載要領等の改訂素案の作成

改訂素案は国衛研でまず原案を作成し、それに対して PMDA から意見をいただき、さらに改訂して素案とした。また、3 製品を対象に、医療用医薬品の記載要領に類似の項目番号毎に、現行添付文書の内容を記載した案を作成した。これらを産学の委員に送付し、現在、検討を依頼している。

E. 結論

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画及び、添付文書情報の記載要領に関して、それぞれ指針及び改訂指針の素案を作成した。

E-1. 再生医療等製品 RMP について

再生医療等製品 RMP 指針案作成に向けて、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査とともに、検討委員会での議論を踏まえた再生医療等製品 RMP 指針素案を作成した。さらに、規制当局と協議して改訂案を作成した。次年度は、本指針素案について改めて再生医療等製品の業界団体(FIRM、製薬協、MTJAPAN)に内容の確認を図り、検討班にて再生医療等製品 RMP 指針案の作成を行う予定である。

E-2. 添付文書について

検討委員会での個別の課題に関する議論を通じて、産学官の間で共通理解を形成すると共に、記載要領等の改訂に関する方向性を決定した。さらに PMDA からの意見を反映しつつ、国衛研が改訂素案を作成した。次年度は、改訂案を取りまとめ、パブリックコメント募集を行った後、さらにその意見を受けての最終案の作成を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

2. 実用新案登録

該当なし

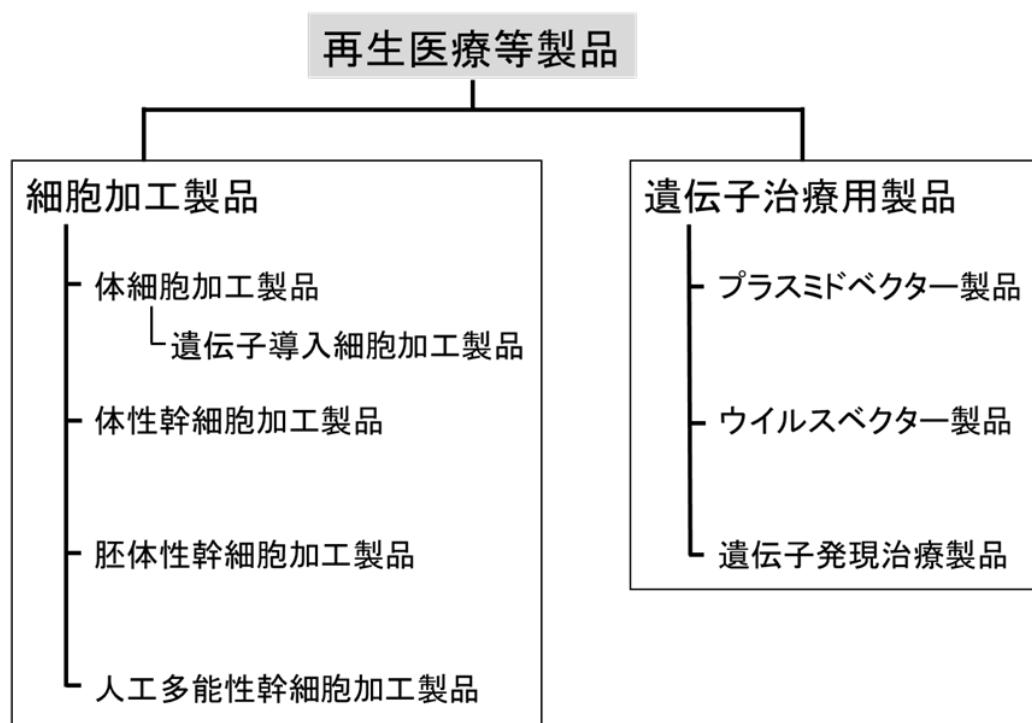


図 1. 再生医療等製品の分類

表1. 国内で承認された再生医療等製品(2023年3月現在)

販売名	一般的な名称	対象疾患	承認取得者	承認年月	備考	分類
シェイス	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	巨大色素性母斑 ¹ 、表皮水疱症 ²	(株)J-TEC	製造版亮淨証取得 2007年10月	"-2016.9 -2018.11	ヒト体細胞加工製品 指定再生医療等製品
ショック	ヒト(自己)軟骨由来組織	関節軟骨損傷	(株)J-TEC	製造版亮淨証取得 2012年7月		ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ハーネシート	ヒト(自己)骨格筋由来組織	虚血性心疾患	テルモ(株)	製造版亮淨証 (条件及び期限付)取得 2015年9月		ヒト体性幹細胞加工製品 再生医療等製品
チムゼルHSS注	ヒト(同種)骨髓由来間葉系幹細胞	造血幹細胞移植時のGVHD	JCRファーマ(株)	製造版亮淨証取得 2015年9月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
ステミラック注	ヒト(自己)骨髓由来間葉系幹細胞	脊髓損傷	ニプロ(株)	製造版亮淨証 (条件及び期限付)取得 2018年12月		ヒト体性幹細胞加工製品 再生医療等製品
コラテーション筋注用4mg	ペベルミノゲンベルプラスミ ³	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	アンジエス(株)	製造版亮淨証 (条件及び期限付)取得 2019年12月	遺伝子治療用製品	プラスミニベクター製品 再生医療等製品
キムリア点滴静注	チサゲンレクリューゼリ	CD19陽性のB細胞急性リンパ球性白血病 CD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	ノバルティスファーマ(株)	製造版亮淨証取得 2019年12月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ゾルゲンスマ点滴静注	オナセムノダン・アベ・バルボベク	脊髄性筋萎縮症	ノバルティスファーマ(株)	製造版亮淨証取得 2020年2月		ワイルスベクター製品 再生医療等製品
ネビック	ヒト(自己)角膜部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疾患 ⁴	(株)J-TEC	製造版亮淨証取得 2020年3月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
イエスカリット点滴静注	アキシカブタグン・シロルユーセル	大細胞型B細胞リンパ腫	第一三共(株)	製造版亮淨証取得 2020年12月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
フレヤンシ静注	リソカブタグン・マラルユーセル	大細胞型B細胞リンパ腫	セルシーノ(株)	製造版亮淨証取得 2021年3月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
デリタクト注	テセルハッセブ	悪性神経膠腫 ⁵	第一三共(株)	製造版亮淨証 (条件及び期限付)取得 2021年5月	遺伝子治療用製品	遺伝子治療製品 再生医療等製品
オキュラル	ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疾患 ⁶	(株)J-TEC	製造版亮淨証取得 2021年6月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
アロフィセル注	(ヒト)ダルバドストロセラ	クローニー病 ⁷ 患者における複雑痔	武田薬品工業(株)	製造版亮淨証取得 2021年9月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
サクラン	ヒト羊膜質使用	角膜上皮幹細胞疾患 ⁸ を伴う眼表面の 角膜上皮幹細胞及び結膜の癒着	ひろさき(株)	製造版亮淨証取得 2022年1月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
アベクマ点滴静注	イデカブタジエン・ピクリューセル	再発または難治性の多発性骨髓腫	プリストル・マイヤーズ スクィパイ(株)	製造版亮淨証取得 2022年1月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
カーピクテイ点滴静注	シルカブタグン・オートルユーセル	再発または難治性の多発性骨髓腫	ヤンセンファーマ(株)	製造版亮淨証取得 2022年8月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ビズノバ	ネルテベンドセル	水疱性角膜症	合同会社オーリオン・バイオティック・ジャパン	製造版亮淨証取得 2023年2月	希少疾病用 再生医療等製品	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ジャクミン	メラノサイト含有(自己)表皮由来細胞シート	非外科的治療が無効又は適応どらない白斑	(株)J-TEC	製造版亮淨証取得 2023年2月		ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品

表2-1. ゾルゲンスマ点滴静注 遺伝子治療用製品(ウイルスベクター製品)のリスク対策計画における
安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」

重要な特定されたリスク

	肝障害	一過性の血小板減少症
重要な特定された リスクとした理由	本品投与によるアデノ随伴ウイルス (AAV) 9カプシド及び／又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応により、重篤な肝障害が発現する恐れがあるため	本品投与によるAAV9カプシド及び／又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応による血小板減少の可能性が考えられ、また臨床試験で一過性の血小板減少症の報告があり、重篤な血小板減少症に至る恐れがあるため
再生医療等製品 安全性監視活動の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (脊髄性筋萎縮症) 2. 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (脊髄性筋萎縮症) 2. 製造販売後臨床試験
再生医療等製品安全性 監視活動の選択理由	製造販売後の肝障害の発現頻度 及び好発時期等をより詳細に把握するため	製造販売後の血小板減少症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため
通常のリスク 最小化活動	添付文書への記載 (使用上の注意)	添付文書への記載 (使用上の注意)
追加のリスク 最小化活動	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供； 理由：確実な情報提供、早期の適切な処置の実施促進</p> <p>患者向け資材の作成、提供； 理由：患者等への確実な説明、早期発見</p>	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供； 理由：確実な情報提供、早期の適切な処置の実施促進</p> <p>患者向け資材の作成、提供； 理由：患者等への確実な説明、早期発見</p>

**表2-2. ゾルゲンスマ点滴静注 遺伝子治療用製品(ウイルスベクター製品)のリスク対策計画における
安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」**

	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
重要な潜在的 リスクとした理由	<p style="text-align: center;">心臓関連有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本品投与による心臓関連有害事象（虚血性心疾患、心筋症、不整脈、塞栓および血栓、心筋梗塞等）の発現リスクについては明確ではないものの、非臨床試験で認められた所見や臨床試験での発現状況を考慮したため <ul style="list-style-type: none"> ・いずれも臨床的続発症と相關していなかったものの、本品投与による心筋マーカーの変化が認められたため 	<p style="text-align: center;">重要な不足情報 とした理由</p> <p style="text-align: center;">再生医療等製品安全性監視活動の内容</p> <p style="text-align: center;">再生医療等製品安全性監視活動の選択理由</p> <p style="text-align: center;">通常のリスク最小化活動</p>
再生医療等製品 安全性監視活動の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症） 2. 製造販売後臨床試験 	<p style="text-align: center;">長期的影响</p> <p style="text-align: center;">本品投与後の長期の安全性のデータが限られているため</p> <p style="text-align: center;">・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動 1. 特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症） 2. 製造販売後臨床試験</p> <p style="text-align: center;">本品投与後の長期の安全性上のリスクを把握し、安全対策を検討するため</p>
再生医療等製品安全性監視活動の選択理由		なし
通常のリスク 最小化活動	添付文書への記載 (使用上の注意)	
追加のリスク 最小化活動	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供；理由：確実な情報提供、早期発見及び重症化防止</p> <p>患者向け資材の作成、提供；理由：患者等への確実な説明、早期発見</p>	

表3-1. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」とその理由

重要な特定されたリスク	
心不全の増悪	臨床試験で17例で心不全の増悪が報告され、さらに在リテ数が限られていることから、本品との因果関係について完全には否定できないため
不整脈	本品の臨床試験では致死的な不整脈は報告されず、因果関係は否定されているものの、重篤な心室性不整脈は主要な死因の一つであり、本品の移植手術の移植手術による不整脈が起こることが予想されるため
局所感染	本品を移植する有害事象には開胸手術を要し、臨床試験において3/7例の開胸手術に関連する感染に関する有害事象が報告されたため
ハートシート	本品を移植するためには開胸手術を要し、臨床試験において局所感染を除く開胸手術及び移植手技が多く報告されている。本品特有のリスクは認められなかつたものの本品のリスク／ベネフィットを判断する上で重要であることから設定
骨格筋採取に起因する事象（創合併症、処置後腫張）	本品の臨床試験において2/7例報告されたため
肝機能障害	本品が、血中ビルビン臉上昇を伴う肝機能の悪化に影響を与える可能性が否定できないこと、また国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため
テムセル	本品が、免疫系に何らかの影響を与えることによって感染症の発現頻度の増加及び重複化を生じさせる可能性を完全に否定することは困難であり、国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため
感染症	脊髄損傷患者に対する非盲検試験において、治験薬製作用の末梢血採取に起因する貧血が2/17例認められたため
貧血	脊髄損傷患者に対する非盲検試験において、骨髓液採取の際穿刺部位の疼痛が1/15例認められたため
穿刺部位疼痛	サイトカイン放出症候群（CRS）は活性化されたT細胞により放出されるサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応で、患者体内でのCAR発現T細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現する、本品の作用機序から予測される標的毒性であり、臨床試験においても重複なCRSの発現が報告されているため
ステミック	本品治療により、一時的又は持続的にB細胞の状態が引き起こされ、低又は無ゾクロブリントリニン血症を発症し、感染症の発症リスクを上昇させる可能性があるため
サイトカイン放出症候群	CAR T細胞療法後に、脳症を示唆する事象及び感染以外の原因によるせん妄等の神経系事象が発現することが知られており、早期に発現する事象には高頻度に発現する副作用であり、臨床試験においても輸注後に重篤な神経系事象の発現が報告されているため
感染症	CAR T発現T細胞による治療では腫瘍細胞の崩壊に伴い、腫瘍崩壊症候群（TLS）を生じる可能性があり、臨床試験においても重篤なTLSの発現が報告されているため
重篤な神経系事象	本品治療により、一時的又は持続的にB細胞の枯渇が引き起こされる可能性があり、低又は無ゾクロブリントリニン血症を発症し、さらには感染症又は進行性多癡性白質脳症を惹起するおそれがあり、臨床試験においても発現が報告されているため
腫瘍崩壊症候群	臨床試験において、本品輸注後28日目までに回復しない重篤な血球減少症が報告されているため（遷延性の血球減少症は感染症の発症リスクを上昇させる）
正常B細胞の持続的枯渇/ゾクロブリントリニン血症	本品投与によるアデノウイルス（AAV）9カバント及びノックインした導入遺伝子に対する免疫反応により、重篤な肝障害が発現する恐れがあるため
投与後28日目までに回復しない血球減少症	本品投与によるAAVカバント及びノックインした導入遺伝子に対する免疫反応による血小板減少症が発現する恐れがあるため
肝障害	ノルデансスマ
一過性の血小板減少症	ノルデансスマ

表3-2. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」とその理由

重要な潜在的リスク		重要な潜在的リスクとした理由
ヒト又は動物由来原料による感染症	ヒト又は動物由来原料を使用しており、十分な安全対策が取られないものの、感染症のリスクは完全には否定できないため	本品は製造工程においてヒト又は動物由来原料を使用しており、十分な安全対策が取られないものの、感染症のリスクは完全には否定できないため
抗生物質、動物由来材料に対する過敏症	開胸手術及び移植手技に伴う事象（吸収性心膜炎による拡張腫瘍、冠動脈への影響、透析等を含む）	本品は製造工程において抗生物質及び動物由来材料を使用しており、十分希釈されるものの、これらに対応してアナフィラキシー反応等の過敏症のリスクは完全には否定できないため
ハートシート	腫瘍の発現・再発のリスク	<p>腫瘍を既に発症している患者又は治療歴のある患者に本品が適用される可能性がある事から、腫瘍を既に腫瘍と診断された場合に、本品との因果関係を考察することで物理的に微細血管の閉塞を生じさせる可能性が考えられるため</p> <p>・ラットを用いた同種異型間葉系幹細胞の反復静脈内投与毒性試験において、肺の循環障害による呼吸不全やそれが原因と推察される死亡が認められたため</p> <p>・国際学会では、同種幹細胞を静脈内投与した際のリスクは発現していないが、海外における第I/II相試験及び第I/III相試験では1例認められたため</p> <p>非臨床試験、国内における第I/II相試験及び第I/III相試験において、間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、本品投与後に、造腫瘍性及びがん化を引き起こす可能性を完全に否定することは困難であると考えるため</p> <p>国内及び海外における臨床試験において原疾患の再発に該当する有害事象は認められていないものの、間葉系幹細胞を移植後の移植部位に影響を及ぼす可能性を完全に否定するため</p> <p>国内における第I/II相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用「胃腸出血」が2/39例あつたものの、海外における臨床試験では群間差は認められなかつた。本品が胃腸出血を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため</p> <p>国内における第I/II相試験及び第I/III相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用は認められなかつたものの、「湿疹」が1/39例発現したため</p> <p>国内における第I/II相試験及び第I/III相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用「腎機能障害」が1/39例あつたものの、海外における腎機能障害は群間差は認められなかつた。本品が腎機能障害を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため</p> <p>本品投与による原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスクは極めて低いと考えられるが、海外文献によて腫瘍の増殖促進及び転移のリスクの増加について報告があることから、本品投与による原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進に該当する有害事象が発現する可能性を完全に否定することは困難であると考えるため</p> <p>本品は、ヒト骨髓液を原材料とし、製造工程において生物由来原材料等を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等を完全に否定することができないため</p> <p>本品は、ヒト骨髓液を原材料とし、製造工程において生物由来原材料等を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等を完全に否定することができないため</p>

表3-2. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」とその理由(つづき)

	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスクとした理由
ステミラック	過敏症（アナフィラキシーを含む）	脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかつたが、製造工程において抗生物質及び動物由来の原料による非盲検試験においては報告されなかつたが、製造工程においてヒト及び動物由来の原料が用いられるため
	ヒト又は動物由来原料による感染症	脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかつたが、製造工程においてヒト及び動物由来の原料が用いられるため
	異所性組織形成のリスク	脊髄損傷患者は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できいため
	細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク	脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかつたが、細胞製剤の静脈内投与のリスクとして肺塞栓や血栓形成等の発生が報告されているため
	本品が有する免疫調節作用及び分泌因子の作用による併存疾患及び既往への影響	脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかつたが、本品のが有する免疫調節作用及び分泌される因子の作用により、瘤や感染症等の併存疾患及び既往に対して憎悪や発現、再発等を引き起こす可能性が否定できないため
	脳浮腫	本品以外のCAR現生T細胞治療において輸注直後に脳浮腫を発現し死亡に至った例が報告されている。本品の臨床試験では報告されなかつたが、本品輸注後に脳浮腫が発症する可能性が否定できないため
	複製可能なレンチウイルスの発生	本品の製造過程、又は本品を患者に輸注した後に、複製可能なレンチウイルス（RCL）が生じる可能性が理論的に否定されないため（臨床試験ではRCLの発生は見られず）
	二次性悪性腫瘍（ヘクター挿入部位オリゴクローニングを含む）	患者のT細胞にレンチウイルスベクターを導入することにより、細胞増殖及び二次性悪性腫瘍を起こす可能性があるため
	自己免疫疾患の新規発生又は増悪	本品の輸注後のCRS等に伴い免疫状態が修飾されることがあるため（臨床試験では自己免疫疾患の新規発生又は増悪は見られず）
	血液学的疾患（再生不良性貧血、骨髓機能不全を含む）	遺伝子改造を行った細胞製品である本品による治療が、造血細胞機能に影響を及ぼし、血液学的疾患（再生不良性貧血、骨髓機能不全等）を発症する可能性があるため
キムリア	移植片対宿主病の悪化	過去に同種造血幹細胞移植を受け、混合キメラを有する患者においては、ドナー由来のT細胞を形質導入し輸注することにより、既存の移植片対宿主病が悪化する可能性があるため
	感染因子の伝播	本品の製造には生物由来原料が使用されており、未知のものを含め感染因子の伝播の可能性を完全に否定することができないため
	製品の不適切な取り扱いによる細胞生存率の減少	医療施設における本品の受領、保存、輸注前の解凍及び静置時間、操作などの取り扱いが不適切な場合、細胞生存率が減少し、本品の有効性及び安全性プロファイルに影響を与える可能性があるため
	ゾルデンスマ	・本品投与による心臓関連有害事象（虚血性心疾患、心筋症、不整脈、塞栓および血栓、心筋梗塞等）の発現リスクについては明確ではないものの、非臨床試験で認められた所見や臨床試験での発現状況を考慮したため ・いずれも臨床的発症と相関していなかつたものの、本品投与による心筋マーカーの変化が認められたため

表3-3.「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な不足情報」とその理由

重要な不足情報		重要な不足情報とした理由
ハートシート	高齢者への適用時の安全性	本品の高齢者への適用が予想されるが、臨床試験においての使用経験は限られていることから設定
ステミラック	小児の患者への投与時の安全性	脊髄損傷は小児の発症件数も多いものの、患者に対する非盲検試験においては20歳未満の患者への投与は設定されておらず、小児に対する安全性に関する情報が得られていないため
キムリア	妊娠及び授乳婦への使用 HBV/HCV/HIV患者への使用 活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用	妊娠及び授乳婦を対象に本品を輸注した臨床試験の結果は得られていないが、本品は胎兒及び乳汁に移行する可能性があり、Bリソバ球減少症を含む胎兒毒性を引き起こし得るため 臨床試験においてHBV/HCV//HIV患者は除外されており、また本品を使用することは推奨されないが、HBV及びHCVウイルスの再活性化、HIVウイルスの抑制喪失の可能性があるため 臨床試験において活動性の中枢神経系浸潤を有する患者は除外されており、これらの患者に対する本品の安全性は確立されていないため
ゾルデンスマ	長期安全性 免疫原性 長期的影響	本品輸注後の長期の安全性データが限られているため 免疫原性が生じる可能性があるもののこれまでに報告はないが、データが限られているため 本品投与後の長期の安全性のデータが限られているため

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
分担研究報告書

医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

研究分担者 宮島敦子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究協力者 野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長

研究要旨 :

我が国では、医療機器分野において令和5年度を目指すIMDRFガイドラインに基づくサイバーセキュリティ（CS）確保に関する規制を国内に導入する方針が示されている。当該ガイドラインには具体的方法が記載されていないため、実現可能な規制方法を早急に構築する必要がある。

本研究では、産官学連携の下に検討班（WG）を設立し、医療機器CS関連の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、医療機器CSに関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。医療機器CSの不具合報告事例については、一般社団法人 日本医療機器産業連合会、製造販売後調査委員会CS不具合報告サブWGと連携し、海外における不具合事例、脆弱性に関する事例等についての調査結果が共有されたと共に、国立衛研、検討委員によても調査された。これまでに患者に健康被害があった実例はなく、CSにおいて特化した不具合の考え方はないが、不具合及び脆弱性の情報共有体制が国毎に異なると共に、当該体制構築が重要であることが判明した。個別事例を踏まえ、一般化して提示できる不具合報告事例の整理を進めている。来年度は、海外の規制状況調査を行い、各国でのCSに関連した医療機器の不具合等報告制度、関連団体との情報共有状況、その他情報収集体制についての調査を進め、文書案をとりまとめる。

研究協力者

山本栄一 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 部長
中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
岡本吉弘 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
迫田秀行 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 主任研究官

A. 研究の背景・目的

近年、科学技術の発展に伴い、IoT医療機器を含む様々な製品のほか、他社製品を組み合わせて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティ（CS）や、他社製品を組み合わせて使用する際の留意点等、市

販後安全対策に関する新たな課題が存在する。

本邦における医療機器のCSの確保については、平成27年4月28日付けで厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)・医薬食品局安全対策課長連名通知「医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について」が発出され、医療機器の安全な使用の確保のため、医療機器に関するサイバーリスクに対する適切なリスクマネジメントの実施が求められることになった。国際医療機器規制当局フォーラム(IMDRF)において、CS対策の国際的な調和を図ることを目的として、医療機器CSガイダンス N60 「Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity」(以下「IMDRFガイダンス」という。) が発行されたことを受け、令和2年5月13日に厚生労働省2課長連名通知「国際医療機器規制当局フォーラム(IMDRF)による医療機器CSの原則及び実践に関するガイダンスの公表について(周知依頼)」が発出された。さらに、IMDRFガイダンスの発行を踏まえて、医療機器へのサイバー攻撃に対する国際的な耐性基準等の技術要件を、国内に導入、整備することを目的として、市販前を中心に医療機器のCSに係る必要な開発目標及び技術的要件等について検討され、令和3年12月24日に厚生労働省2課長連名通知「医療機器のサイバーセキュリティの確保及び徹底に係る手引書について」が発出され、別添として医療機器製造販売業者向けの「医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書」が示された。国境を超えて行われる医療機器に対するサイバー攻撃への対策を一層強化して医療現場における安全性を確保するため、医療機器のCSに係る開発目標及び評価

基準が策定され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」(平成17年厚生労働省告示第122号 以下「基本要件基準」という。) が改正された。改正後の基本要件基準第12条第3項は、令和5年4月1日から適用され、1年間の経過措置期間が設定されている。IMDRFにおいては、追補ガイダンスが発出され、その内容に基づき、一般社団法人 日本医療機器産業連合会(医機連)の医療機器CS対応ワーキンググループ(WG)において、Software Bill of Materials(SBOM)の取扱いやレガシー医療機器の取扱い、脆弱性の修正、インシデントの対応等を検討し、令和5年3月31日に 厚生労働省2課長連名通知「医療機器のCS導入に関する手引書の改訂について」が発出され、医療機器製造販売業者向けの「医療機器のCS導入に関する手引書(第2版)」が示された。

医療機関等の医療情報システムに関しては、厚生労働省から「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」(第1版が平成17年3月に示され、情勢に応じた改定が隨時行われ、令和4年3月第5.2版に至っている。以下「安全管理ガイドライン」という。) が発出されている。また、医療機関における医療機器のCSに係る対応については、令和5年3月31日に 厚生労働省3課長連名通知「医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書について」が発出され、「医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書」(別添) が示された。

本研究では、産官学連携の下にCSWGを設立し、医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、

医療機器 CS に関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。本稿では、当該調査と提言案についての進捗状況について報告する。

B. 研究方法

B-1. サイバーセキュリティワーキンググループの設立

IMDRF ガイダンスの国内導入に向け、市販後安全対策等に係る「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について」の提言案を作成するため、本研究班において、CSWG を設立し、検討会議を開催した。医機連及び公益社団法人 日本臨床工学技士会に研究協力と推薦委員の派遣を依頼した。

WG の委員メンバーは、以下の通りである。(敬称略)

- ・ 青木郁香：公益社団法人日本臨床工学技士会
- ・ 新 秀直：東京大学医学部附属病院 企画情報運営部
- ・ 北川智也：富士フィルム株式会社
- ・ 中里俊章：キヤノンメディカルシステムズ株式会社
- ・ 中野壯陛：公益財団法人医療機器センター附属 医療機器産業研究所
- ・ 肥田泰幸：東都大学 幕張ヒューマンケア学部 臨床工学科
- ・ 松元 恒一郎：日本光電工業（株） 技術戦略本部
- ・ 山田晴久：アボットメディカルジャパン 合同会社

その他、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の担当者（オブザーバー）、医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器品質管理・安全対

策部 医療安全情報管理課の担当者（オブザーバー）、そして国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者（会議事務局）により構成した。

B-2. 医療機器サイバーセキュリティの不具合報告事例と海外の規制状況の調査について

医機連 CS の不具合報告サブ WG は、医機連製造販売後調査（PMS）委員会の中のサブ WG で、「不具合報告等の手引書 第 8 版」の改訂に向け、CS の不具合報告の具体的な事例情報収集及び手引書への追加内容について討議を行なっている。本研究班 WG の医機連 PMS 委員会所属委員より、当該サブ WG の情報が提供された。

医療機器CSの不具合報告が必要な事例の整理や定義づけ、報告のスキームが、提言案を作成する上で重要な課題であることから、事務局において、米国及びEUにおける状況について調査した。

海外における医療機器のCSにおける市販後安全対策に関する規制体制や規制当局からの推奨事項等を調査した上で提言案についての検討を進めることとした。当該調査は中野委員及び中里委員が実施し、IMDRF に参加し、医療機器の薬事制度が整えられている国の規制当局を中心に、各国でのCS に関連した医療機器の不具合等報告制度、関連団体との情報共有状況、情報収集体制等について調査を進めた。対象国・地域は日本、米国、カナダ、豪州、欧州、英国の6カ国とした。

B-3. 医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について

本研究では、必要に応じて医療機器 CS

の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進め、最終的には「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」についての文書案を作成することを目的としている。事務局において、文書素案を作成したと共に、WGにおいて項目の過不足、記載内容について議論した。

(倫理面への配慮)

本研究は、医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査と医療機器CSに関する不具合報告の基本的考え方についての提言案作成に係る研究であり、倫理申請等は不要である。

C. 結果及び考察

「医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究」におけるCSWGを計5回実施した。

第1回CSWGでは、本事業の概要説明と、「新しい資本主義のフォローアップ」についての紹介があった。「新しい資本主義のフォローアップ」では、2023年度までに、薬事承認後の医療機器のサイバーセキュリティに関する情報収集や評価の方法を具体的に検討し、その内容を周知することが閣議決定された。IMDRFガイダンスの国内導入に向け、市販後安全対策等に係る技術的内容について、医機連WGと連携しながら進めていくこととした。医機連WGでの活動及び、AMED研究「医療機関における医療機器のサイバーセキュリティに係る課題抽出等に関する研究」(2019-2022)についての情報提供があった。サイバーセキュリティに関する不具合報告について、必要な事例や考え方の整理が、この研究班における主な課題となる。必要に応じて海外における不具合報告、情報共有、及び収集等に關

する調査等を実施し、関連部署と情報共有をしながら進めていく。

第2回 - 第5回CSWGでは、問題点整理と提言骨子案についての検討を行なった。検討項目は、医療機器の不具合報告について、医療機器の不具合事例について、医療機関における報告内容と報告先について、協調的な脆弱性の開示(CVD)等についてであった。提言作成と並行して、海外のCSに関する規制の状況についての調査も実施し、調査結果を踏まえて議論を行い、提言案に反映させることになった。医療機器の不具合報告については、医機連PMS委員会、不具合報告の手引改訂WG傘下にある「CSの不具合報告サブWG」の活動と情報共有することとした。CSWGの主な活動結果は以下の通りである。

C-1. 医療機器サイバーセキュリティの不具合報告事例について

医機連CSの不具合報告サブWGでは、医機連に所属の製造販売業者を通じて、不具合事例、脆弱性に関する事例についての調査を行った。その結果、日本での不具合に関する個別報告で様式8に相当する案件は現時点ではなかった。米国Food and Drug Administration(FDA)において、市販後管理の不具合報告は、死亡や重篤な被害を受けた場合などリスクを判断の上で報告し、基本的には従来の法規制要件に従って実施されていることが紹介された。外資系企業による調査の結果、海外においても、これまでに患者に健康被害かがあった事例はないことが判明した。FDAからの注意喚起として代表例が挙げられており、インスリンポンプ及び植込み型除細動器等の植込み医療機器に報告の事例を踏まえ、一般化して

提示できる不具合報告事例の考え方等について議論を行った。本研究における WG では、引き続きサブ WG における整理結果を共有し、提言案に反映させていく。

事務局において、米国及び EU における不具合報告、情報共有、情報収集状況に関する調査を実施し、WG において紹介した。FDA の「Cybersecurity Safety Communications and Other Alerts」、「Postmarket Management of Cybersecurity in Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff」、「Cybersecurity Vulnerabilities in Certain GE Healthcare Clinical Information Central Stations and Telemetry Servers: Safety Communication」、EU の「MDCG 2019-16 Rev.1 Guidance on Cybersecurity for medical devices」について調査し、これらの簡易翻訳、概要について紹介した。FDA の文書において、これまで CS の事故に関連した患者の負傷や死亡を認識しておらず、CS 上の脆弱性の修正と報告例は、いずれも実際に起こった事例ではなく、パッチ等で対応可能な例が挙げられていた。パッチの適用や緩和策がなされない場合、これらの脆弱性が患者に危害を与える可能性があるとしていた。EU の医療機器規則では、重大な事故の定義は、患者の死亡に繋がる場合、健康状態が一時的または永続的に悪化する場合、公衆衛生上の重大な脅威とされている。CS の観点からのインシデントと重大インシデントの区別について、こちらでも、いくつかの例が示されているのみであった。

当該調査結果は、医機連 CS の不具合報告サブ WG の調査を含めて検討を行う必要がある。WG において、調査対象の候補として、他に英国、カナダ、豪州が挙がっており、米国、EU ともに現在、改訂等が進めら

れている状況であることから、追加調査の必要性が議論された。

C-2. 海外の規制状況の調査について

海外調査結果に関して、情報を深掘りして、米国や EU がどのような考え方で CS による不具合や情報整理を実施しているかを調査、整理し、日本の環境に照らし合わせて文章を直していくのが良いとの意見があり、中野委員と中里委員が、日本、米国、カナダ、豪州、欧州、英国を対象として、各国での医療機器の CS における市販後安全対策に関する海外での規制体制や規制当局からの推奨事項等についての調査を進め、第 5 回 WG で紹介した。

<不具合報告等制度について>

一般的な医療機器不具合等報告制度については、各國において本邦と同様の報告対象、報告期限、報告者の取り決めがあることが確認された。医療機器の CS に関連した不具合報告については、一般的な不具合報告制度と区別した特別な報告クライティリアを設けている国はない。

<関係機関での情報共有及び医療機関や関係する企業等への情報発信について>

米国、カナダ、豪州においては、CS に関連した医療機器脆弱性の情報収集について、高い関心を持って情報収集制度が整えられており、重要な脆弱性に関わる問題については、医療機器メーカーが情報を得てから短期間で関係機関に情報共有を行うような仕組みが整備されている。米国においては、医療機器を所管する FDA と、CS に関する情報を管理している規制当局間での情報共有体制が整えられていることが確認された。

また、豪州は通常の不具合報告とは別のホットラインが整備されていた。いずれの国においても、情報共有体制が極めて重要であることが判明した。

今回調査した 6ヶ国は、医療機器の規制が進んでいて積極的に実施している国を選定しており、現時点では、まだ調査不足である。参考にした情報は、公になっている文書等であり、記載内容について、過不足がないか確認する必要がある。一方で、調査時期の関係上、当該調査においては EU、米国の改訂等の情報は組み込まれており、今後も軽微な変更は考えられるが、骨格は定まった状況であることが判明した。

次年度は、事務局で参考文献の簡易翻訳を作成し、全 51 資料について内容の詳細及び情報の過不足を確認すると共に、文章を完成させてから、研究班で議論を行う。

C-3. 医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方について

医療機器 CS の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、事務局が「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」の素案(たたき台)を作成し、WG において、項目立ての過不足、記載内容について討議を行った。現時点の章立てを、図 1 に示した。

本文書の対象は、医薬品医療機器等法 第 2 条 4 号に定義された医療機器における、無線又は有線により、メディア媒体を含む他の機器、ネットワーク等との接続が可能なプログラム医療機器を含む医療機器及びプログラムを用いた附属品等を対象とした。なお、医療機器のクラス分類を問わないとした。不具合、脆弱性の定義を記載し、脆

弱性の全てが報告の対象ではなく、共通脆弱性スコアリングシステム（Common Vulnerability Scoring System : CVSS）等の広く採用されている脆弱性スコアリングシステムを採用して評価することとしている。一方で、CVSS スコアは、医療機器として臨床環境や患者安全への影響へ置き換え、再評価する必要があることから、当該部分の記載については、さらなる討議を要する。医療機器 CS に関する不具合報告においては、CS に特化した報告は不要であり、医療機器として実施する。今後、製造販売業者が報告すべき不具合事例に関しては、医機連 CS の不具合報告サブ WG における討議結果や、海外各国での医療機器の CS における市販後安全対策に関する規制体制や規制当局からの推奨事項等についての調査結果を踏まえて日本の環境に照らし合わせた上で、本提言に反映させていく必要がある。

D. 結論

産官学連携の下に検討班(WG)を設立し、医療機器 CS の不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に、医療機器 CS に関する不具合報告の基本的考え方について検討を行った。各国、情報共有体制は異なるものの、不具合報告は医療機器として実施し、CS に特化した対応はないことが判明した。引き続き海外における CS に関連した調査を進め、「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」についての文書案をとりまとめる。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

3. その他
なし

1. 特許取得
なし

提言骨子案

「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合報告の基本的考え方」 (案)

1. はじめに
2. 本文書の対象
3. サイバーセキュリティの不具合と脆弱性
 - (1) 不具合
 - (2) 脆弱性
 - (3) 不具合報告における脆弱性
4. 不具合報告の基本的事項
5. 不具合報告
 - (1) 製造販売業者における報告内容と報告先
 - (2) 医療機関における報告内容と報告先
 - (3) 製造販売業者が報告すべき不具合事例
 - (4) EOS及びEOL

図 1. 提言骨子案

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

厚生労働大臣 殿

令和5年 3月 31日

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（21KC2007）

3. 研究者名 （所属部署・職名） 医療機器部・室長
(氏名・フリガナ) 宮島 敏子・ミヤジマ アツコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項）
・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

令和5年 3月 31日

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業

2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究 (21KC2007)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 再生・細胞医療製品部・室長

(氏名・フリガナ) 澤田留美・サワダルミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

令和5年 3月 31日

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策の方に関する研究（21KC2007）

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬安全科学部 部長
(氏名・フリガナ) 斎藤 嘉朗 (サイトウ ヨシロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。