

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3～5年度 総合研究報告書

(21KC2007)

研究代表者 宮島 敦子

令和6（2024）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

(別紙1) 新規規格コネクタへの適切な切替え及び安全対策の実施における留意点について (案)

(別紙2) 再生医療等製品リスク管理計画指針 (案)

(別紙3) 再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領 (パブリックコメント用案)

(別紙4) 再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領 (細則) (パブリックコメント用案)

(別紙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 (案)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 76

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)  
総合研究報告書

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/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/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  
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、研究の進め方について検討し、他社製品を組み合わせた場合の MR 下における発熱試験に関する実証試験と、他社製品を組み合わせて使用した患者に及ぼす MRI 検査の影響に関する報告に対する調査研究を実施した (R3-4 年度)。実証研究では、3 社のペースメーカおよびリードを用いて、同社及び他社製の 9 通りの組合せにおける RF 磁場による発熱試験を実施した。R3 年度は 3T、R4 年度は 1.5T の MR 装置による発熱試験を行った。各組合せにおける温度上昇について統計解析の結果、3T、1.5T 共に有意な差はなかった。R5 年度は、遺残リードを想定し、生体外で構築したモデルシステムを用いて、ISO、ASTM 等に準拠した条件で、MR 下における発熱試験を実施した。その結果、ペースメーカにリードを接続した場合に比べて、キャップ有りの遺残リードでは、組織側のリード先端部分において温度上昇が観察された。キャップ無しの遺残リードでは、キャップ有りに比べて温度上昇が小さく、さらに導電性のあるキャップでも温度上昇が抑えられた。実臨床におい

研究要旨（続き）：

ては、体液浸潤による特性変化や感染症の恐れがあることから、導電性のキャップが有用であると思われた。本研究において実施した発熱試験の結果及び文献調査の結果を踏まえて、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ワーキンググループにおいて討議を進め、施設基準及び実施条件に関する3学会合同ステートメントの改訂及び運用指針を公表した。

## 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

R4年度は規制当局、MTJAPAN、日本麻酔科学会と連携の下に検討班を設立し、神経麻酔分野のコネクタの切替えにおける実態及び課題についてアンケート調査を実施するため、切替え時の状況を整理した。R5年度は、製造販売業者及び医療機関を対象として、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した。それらの結果をもとに、切替えに伴う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間の情報伝達の考え方等について討議し、新規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案として取りまとめた。

## 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

再生医療等製品リスク管理計画（RMP）の策定に向けて、R3年度は、再生医療等製品業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）へのヒアリング等により業界のニーズ等を確認し、規制当局との連携の下に設立した検討班にてRMP指針策定の際に必要な観点や課題・留意点等について明らかにした。R4年度は、さらに既出の医薬品及び医療機器RMP指針の内容等も参考にして再生医療等製品RMP指針素案を作成し、検討班にて内容を精査した。R5年度は、R4年度に作成した再生医療等製品RMP指針（案）のたたき台に対する検討班委員や業界団体等からのコメントについて取り纏めて改訂し、検討委員会を2回開催して議論した上で、規制当局と協議してさらに改訂を重ね、検討班委員からの意見及び確認を経て、「再生医療等製品リスク管理計画指針（案）」を作成した。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。令和3年度に本邦で承認された再生医療等製品の記載に関する現状調査を行った。また日米欧における添付文書項目の比較を行った。令和4年度は、アカデミア、PMDA、製薬協、FIRM、MTJAPAN及び国衛研の委員からなる検討委員会を立ち上げ、現状の課題について議論の上、国衛研にて、改正素案を作成した。R5年度は、「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、検討委員会において素案に対する検討を行った。研究班の案を厚生労働省・医薬安全対策課に提出し、さらに同課において改訂後、令和5年10月6日より1ヶ月間の意見募集が行われた。4件の意見を受領し、概ね意見を反映する形で最終案が作成された。

研究要旨（続き）：

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

R4 年度は産官学連携の下に検討班（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。医療機器 CS の不具合報告事例については、医機連 CS の不具合報告サブ 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。これまでに患者に健康被害があった事例はないことが判明し、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た。海外の規制状況調査については、日本、米国、カナダ、豪州、欧州、英国を対象として、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た。R5 年度は、CSWG にて引き続き、海外の規制状況調査を行い、結果をとりまとめた。医機連 CS の不具合報告サブ WG と連携して、医療機器 CS 関連の不具合報告事例として記載すべき内容について検討し、医療機器 CS に関する不具合報告の基本的考え方（案）をまとめ、厚生労働省・医薬安全対策課に提出した。当該成果を受けて、令和 6 年 1 月 15 日付で、医薬安全対策課長通知（医薬安発 0115 第 2 号）「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について」が発出された。

## 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

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

条件付きMRI対応デバイスは、2012年10月にペースメーカーが日本で使用可能（保険

償還）になり、翌2013年10月よりICD、CRT-Dも日本で使用可能となり、10年が経過した。MRI対応デバイスの使用に関しては、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）から共同文書や、厚生労働省から通知が発出されている。3学会は、2012年8月（2014年1月改訂）に「MRI対応植込み型不整脈デバイス患者のMRI検査の施設基準」、2014年11月に「MRI対応植込み型不整脈治療デバイス患者のMRI検査実施条件」、2016年9月に「植込みデバイス患者のMRI検査に関する注意」を公表した。2016年に公表された文書では、MRI非対応デバイス装着患者へのMRI検査未遂例や条件付きMR対応デバイス装着患者への不適切な条件による検査例に言及し、植込みデバイス装着患者のMRI検査に際し、十分な確認を促し、条件付きMR対応デバイスの場合は、正確な理解について注意喚起を行っている。そのため、日本国内で現時点では、MRI検査適用のため、交換時において、リードと同じメーカーのMR対応デバイス本体を選択している状況にある。また、厚生労働省からも、2019年8月に「植込み型医療機器等のMR安全性にかかる対応について」の通知及び、2019年11月に「植込み型医療機器等のMR安全性に関する質疑応答（Q&A）について」が発出された。通知において、植込み型医療機器等のMR検査に関する安全性評価の実施及び添付文書における安全性評価に関する情報提供の方法（MR安全性評価の実施の有無、MR Safe・Unsafe・Conditionalのラベルリング、MR Conditionalの場合の検査に関する撮影条件等）について取りまとめられている。これらの文書や通知のもと、他社製のペースメ

一カとリードを適用した患者は、想定外の不具合が発生する可能性があることから、MRI 検査を受診できない状況にある。

そこで、本研究では、これらの他社製品を組み合わせて使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策の構築に資することを目的として、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、研究の進め方について検討し、他社製品を組み合わせた場合の MR 下における発熱試験と、他社製品を組み合わせて使用した患者に及ぼす MRI 検査の影響に関する報告に対する調査研究を実施した。令和 3-4 年度の実証試験では、同社または他社製のペースメーカーとリードを組み合わせた場合の発熱試験を実施したが、心臓植込みデバイス患者の MRI 検査を行う場合のフローチャートにおいては、リードが体内に残存している患者の MRI 検査も望まれることから、実証試験において、遺残リードを想定した発熱試験データの取得も 3 学会の合同ステートメント改訂に有用であると思われた。

本稿では、本年度実施した、遺残リードに関する発熱試験の結果、並びにこれまでの研究成果を踏まえた 3 学会の合同ステートメント改訂に関する進捗状況について報告する。

## 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

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 ISO (IEC) 80369 シリーズの発行に伴い、国内でも平成 27 年 5 月 12 日 第 27 回医薬品・医療機器等対策部会において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、呼吸システム・気体移送 (80369-2)、経腸栄養 (80369-3)、四肢のカフ拡張 (80369-5)、神経麻酔 (80369-6) の分野において進められることとなった。なお、泌尿器 (80369-4) 分野は ISO での討議が延期となり実質行われていない。呼吸システム・気体移送に関しては、ISO 規格の発行に向けた最終段階に入っている。それ以外については、すでに ISO 規格として発行されている。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った。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、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した。さらに、切替えに伴う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案に取りまとめた。

### 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、令和5年度に新たに1品目の再生医療等製品（遺伝子治療用製品）が製造販売承認を受け、令和6年3月現在、20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4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（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（in vivo 遺伝子治療製品）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、令和3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、日本製薬工業協会；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委員会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。さらに令和4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。最終年度である令和5年度は、これまでの論点を中心に詳細に議論を進めると共に、令和4年度に作成した指針素案について、議論内容を反映させる形で改訂を行い「再生医療等製品リスク管理計画指針（案）」を作成した。

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 5 年 5 月 22 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。最終年度である令和 5 年度は、改訂素案に関する議論を検討委員会で行い、内容の追加、削除、修正を行い、改訂案を厚生労働省医薬安全対策課に提出した。さらに改訂後、パブリックコメントに付され、意見を基に再改訂後、最終案とされた。

#### 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ガイドランス N60「Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity」（以下「IMDRFガイドランス」という。）が発行されたことを受け、令和2年5月13日付けで厚生労働省2課長連名通知「国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）による医療機器サイバーセキュリティの原則及び実践に関するガイドランスの公表について（周知依頼）」が発出された。さらに、IMDRFガイドラ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日付けで厚生労働省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、追補ガイドランスが発出され、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「医療機器のサイバーセキュリティ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日付けで 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。

続いて、令和5年5月23日付けで厚生労働省 医療機器審査管理課長通知「医療機器の基本要件基準第12条第3項の適合性の確認について」、令和5年7月20日付け事務連絡「医療機器の基本要件基準第12条第3項の適用に関する質疑応答集（Q&A）について」が発出された。

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、

当該調査と厚生労働省に提出した提言案に向けた検討会の状況について報告する。

## B. 研究方法

### 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

#### B-1-1. MR装置

本年度の研究では、東海大学医学部附属病院が保有するMR装置（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収集した抜去デバイスを試験に用いた。収集されたデバイスの中から、収集検体数、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80ppm、またはoffとした。

#### B-1-3. リード

本邦ではスクリータイプが多用されていることを考慮し、Abbott（ST JUDE MEDICAL）社のスクリータイプTENDRIL STS 2088TC-46、2088TC-52、2088TC-58、Boston Scientific社のスクリータイプINGEVITY + 7840、7841、7842、Medtronic社のスクリータイプ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、使用した。3社の52cmのリードを心房側、58cm（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。先端のスクリー部分の繰出し長を揃えて試験を実施した。リードキャップはAbbottの4033Aを各社のリードに共通して用いた。

#### B-1-4. その他の装置

ペースメーカ及びリードの配置は、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-1-5. 実証試験

MRI対応ペースメーカ/MRI対応リードの組み合わせについて、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/リードまたはリードのみと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9cm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）、ペースメーカ本体またはリード電極近傍（Ch3）及びペースメーカ本体反対側ファントム内の端付近（Ch4）とした。配置は、実臨床における配置（RF電界強度の弱い配置；体中心）と全体を左側に寄せた配置（RF電界強度の強い配置；体側）について実施した。

MR装置の照射条件は、体重80kg、身長175cm、年齢20歳、SAR 2.6W/kg、 $B_{1+RMS}$  4.31 $\mu$ T、T1FSE Hypにて実施した。Abbott（ST JUDE MEDICAL）社、Boston Scientific社、Medtronic社の3社のリードを体中心または体側に配置した場合について測定した。体中心の配置については、キャップ有りの場合と無しの場合の6通りについて比較した。遺残リードによる発熱試験に加えて、同社のペースメーカを接続した場合についても同様に測定し、結果を比較した。

遺残リードに対しては、キャップ有り及び無しの場合、導電性のキャップを装着した場合について、発熱試験を実施した。

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立案に役立つ提言案を作成するため、「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、本年度は検討会を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日本医療機器テクノロジー協会（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
- ・ 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
- ・ 杏林大学医学部麻酔科学教室 准教授、関博志
- ・ 関西医科大学総合医療センター 助教、吉田敬之
- ・ テルモ株式会社、奥野欣伸
- ・ 株式会社トップ品質保証本部渉外担当、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ホスピタルケア&アヴィタム事業本部事業本部長、松山健
- ・ 厚生労働省 医薬局 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. 業界団体への調査

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 に調査を行った。製造販売業者から病院までの範囲を対象とし、日本麻酔科学会委員及び事務局が整理した設問事項に対して、記入法により回答を得た。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、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. 医療機関への調査

昨年度、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の範囲に関する予備調査を行った。その結果をもとに、アンケートの設問内容を決定した。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の実施対象
- 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

アンケートは日本麻酔科学会 認定施設（1447 施設）を対象とし、アンケートを郵送し、回答はアンケートフォーム作成ツール「Questant」により Web 上にて得た。

（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-3-1-1. 再生医療等製品 RMP 指針（案）作成検討委員会

令和 4 年度に「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（案）」の ver. 1.0 を作成し、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製品等審査部の各担当者（オブザーバー）よりコメントを募集した。その後、検討委員会にて、寄せられたコメントを中心に議論した内容を踏まえて、令和5年度は指針（案）の ver. 1.0 から ver. 1.6 まで改訂した。その ver. 1.6 について改めてコメントを募集して取り纏め、検討委員会を2回開催してその内容について議論した。

#### B-3-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針（案）の作成

再生医療等製品 RMP 指針（案） ver. 1.6 に寄せられたコメントの対応と、検討委員会における討議内容を踏まえて ver. 1.6 を改訂して RMP 指針（案） ver. 2.0 を作成し、規制当局とさらに協議して改訂を進め、その後検討班委員からの意見等を取り纏めて最終案（ver. 2.3）を作成した。

#### B-3-2. 添付文書について

##### B-3-2-1. 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）が令和4年度に構築された。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、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-3-2-2. 検討委員会での議論の流れ

改訂の検討を行った記載要領等は以下の通りである。

- ・「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について」薬生発 0611 第 13 号、令和3年6月11日、厚生労働省医薬・生活衛生局長
- ・「再生医療等製品の添付文書の記載要領（細則）について」薬食安発 1002 第 13 号、平成26年10月2日、厚生労働省医薬食品局安全対策課長
- ・「再生医療等製品の使用上の注意の記載要領について」薬食安発 1002 第 9 号、平成26年10月2日、厚生労働省医薬食品局安全対策課長

令和4年度作成した改訂素案に関し、委員から意見を募集し、令和5年5月30日に班会議を開催して、主要な意見に関し検討を行い、素案の改訂を行った。ある程度、案として固まった時点で、厚生労働省医薬安全対策課に提出し、その後、同課と PMDA 委員及び業界側委員とで改訂を行い、1ヶ月間のパブリックコメント募集（令和5年10月6日から同年11月4日まで）に付された。受領した意見等に基づき、再改訂されて最終案とされた。

（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-4-1. 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：富士フイルム株式会社
- 中里俊章：キヤノンメディカルシステムズ株式会社
- 中野壮陸：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-4-2. 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。当該サブ WG と連携の下、本研究班 CSWG で、製造販売業者が報告すべき CS の不具合報告の具体的な事例を整理した。

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/地域とした。本年度は、参考文献について、簡易翻訳を作成し CSWG で共有すると共に、事務局で内容について確認し、補足、追加等を行い整理したものについて、過不足等ないか確認し、討議後、最終案を取りまとめた。

**B-4-3. 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**

本研究では、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作成することを目指し、CSWG において議論し、文書をまとめた。

（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**

**C-1-1. 実証試験**

リード用の市販のキャップを付した各社の長短 2 本のリードを、体側または体中心に配置した場合の 16 分 46 秒間の温度変化を表 2、図 3 に示した。SAR 1.0 W/Kg に規格化した結果、Ch1 では体側で 9.04-16.00°C、体中心で 3.42-5.23°C、Ch2 では体側で 9.50-10.69°C、体中心で 1.69-2.38°C、Ch3 では体側で 0.35-0.42°C、体中心で 0.15-0.23°C、Ch4 では体側で 1.19-1.23°C、体中心で 1.31-1.50°C の温度上昇が観察された。リードの会社により結果に差はほとんど観察されなかった。Ch1、Ch2 では、体側では温度上昇が Ch1 の方が Ch2 に比べて高い場合が 2 例、逆の場合が 1 例であった。体中心の場合は、3 例ともに Ch1 の方が高かった。Ch3、Ch4 では、体中心または体側の配置による温度上昇に大きな差はなかった。本試験において、位置やリードの長さにより温度上昇に差が観察され、実臨床における配置である体中心の温度上昇は小さかった。これらは、キャップ付きのリード線では、電界の接線成分による誘導電流が、露出された片方のリード先端に集中し、発熱を引き起こしたと考えられた。

次に、リード用のキャップを外した状態で、各社の長短 2 本のリードを体中心に配置した場合の温度変化を測定した。SAR 1.0 W/Kg に規格化した結果、Ch1 ではキャップ有りが 3.42-5.23°C に対し、キャップ無しでは 0.38-0.92°C の上昇、Ch2 ではキャップ有りが 1.69-2.38°C に対し、キャップ無しでは 0.46-0.69°C の上昇、Ch3 ではキャップ有りが 0.15-0.23°C に対し、キャップ無しでは 0.92-1.42°C の上昇、Ch4 ではキャップ有りが 1.31-1.50°C に対し、キャップ無しでは 1.04-1.46°C の温度上昇が観察された。Medtronic 社の遺残リードのみによる発熱

試験と、同社のペースメーカー/リードを接続した場合の発熱試験における、時間経過と温度上昇を、測定した。その結果、ペースメーカー有りに比べて、ペースメーカー無しで遺残リードのみの場合には、キャップ有無共に、Ch1 (心室) 及び Ch2 (心房) 側のリード先端部分の温度上昇が観察され、温度は MR 照射開始直後に急激に上昇し、照射終了後速やかに低下した。特に Ch1 において、キャップ有りに対してキャップ無しでは、発熱が 80% 低減した。Ch3 においては、キャップ無しにおいて発熱があり、キャップ有りとペースメーカー有りの温度上昇は殆ど観察されなかった。他の 2 社のペースメーカー/リード、リードのみでも同様の結果であった。キャップが有る場合には、リードに対する電界の接線成分によって誘導された起電力により電流が流れ、片方にはキャップが有るため、露出した電極のみから電流が散逸するため、付近の電流密度が高くなり SAR が上がると考えられる。これに対して、キャップ無しでは、両端が露出しているため、誘導電流に対して伝導電流が支配的になると共に、周囲に散逸する電流密度が薄まり SAR が下がり、温度上昇が小さくなったと考えられる。断線や体液浸潤がない条件では、キャップ無しの遺残リードの方が先端部の温度上昇が小さくなったが、実臨床においては体液浸潤による特性変化や感染症の恐れがあることから、キャップは必要であると思われる。

そこで、キャップとして、導電性のあるキャップを試作し、従来の非導電性キャップと温度上昇を比較した。その結果、Ch1 及び Ch2 において、導電性キャップでの温度上昇は、キャップ無しの場合と同程度であった。実臨床においては体液浸潤による

特性変化や感染症の恐れがあることから、導電性のキャップ（特願 2024-7503）が有用であると思われた。また、体液浸潤を想定して、Abbott 社のリードを約 1 ヶ月間生理食塩液に浸漬した後に、キャップ無しで発熱試験を実施したところ、Ch1、Ch2 における温度上昇は浸漬前と大きな差は無かった。

これらの結果も、3 学会のステートメント改訂に向けて有用なデータであると考えられた。

### C-1-2. 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 3-5 年度に実施した発熱試験の結果及び、令和 3 年度に実施した 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踏まえて、MRI 非対応患者であっても適切にスクリーニング及びプログラムされれば、MRI を安全に行うことができると考えられることから、ステートメントの改訂を進めた。

3 学会合同ステートメントワーキンググループは、心臓植込みデバイス患者の MRI 検査に関するステートメント改訂に向けた検討会を、令和 5 年の 2 月より開始し、6 月、8 月、10 月に検討会を実施した。検討会においては、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（担当：日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会）及び、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（担当：日本不整脈心電学会）、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（担当：日本磁気共

鳴医学会、日本医学放射線学会）について討議を行なった。作成した文書に対し、各学会の外部評価委員により評価を実施した。

## 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

「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 5 年 11 月 2 日、12 月 12 日、令和 6 年 1 月 30 日、計 3 回実施した。以降はメールまたは web により討議を行なった。

第 1 回の検討班会議では、本事業の概要説明を行い、本年度は製造販売業者及び医療機関を対象としたアンケートを実施して、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、その対応案を提言案として取りまとめることを確認した。海外における切替えの状況、各種アンケートの集計結果について紹介があった。アンケートの結果を整理し、事務局より提言案に載せるべき項目案と課題が示され、討議を行った。提言案の叩き台を更新し、次回討議を行うこととした。

第 2 回の検討班会議では、第 1 回に引き続き医療機関向けアンケートの集計結果について検討し、続いて提言案のたたき台について討議を行った。第 3 回の検討班会議では、引き続き、提言案についての討議を行った。対面による討議は 3 回を以て終了し、以後はメール（一部、現地及び web）にて討議を行った。

### C-2-1. 海外における切替えの状況

第 1 回の検討班会議において、海外における切替えの状況について MTJAPAN より説明があった。切替えは日本が最も先行しており、海外の一部の国でも、徐々に切り

替えが進んでいる一方で、全く開始していない国もあることが紹介された。諸外国では、どの医療機器を使用するかは、病院が決定することであり、規制当局が切替えを主導している例はほとんどない。第2回の検討班会議で、海外における状況について、Global Enteral Device Supplier Association (GEDSA) が世界各国の切替え状況について公表している NRFit Global Conversion Plans & MAP が紹介された (図1)。この組織は、経腸栄養分野の企業が母体となっている。このMAPにおいても、神経麻酔分野のコネクタの切替えは、日本では100%終了しているにも関わらず、海外の国々においては、欧州では英国、オーストリア、ドイツ等では切り替えが進みつつあるが、米国では殆ど切替えが進んでいない状況であることがわかる。ここで公表されている数値は、あくまでも概算であることに注意が必要である。

#### C-2-2 製造業者及び販売業者向けアンケート

第1回の検討班会議において、製造業者向けアンケートの集計結果が示された。接続防止コネクタ切替え時の状況等に関する21の設問事項についてMTJAPANから記入式で回答を得た。また、周知活動(のべ77回)について、実施日、訪問先/展示会等の詳細のリストと紹介に用いた配布物の例が示された。さらに、日本麻酔科学会推薦の委員より、MTJAPAN推薦委員(5社)に対して個別に依頼した各設問に対する回答及び、製品開発に関する設問に対する回答の結果が紹介された。

販売業者向けアンケートについては、検討班の日本麻酔科学会推薦委員が、出入りの卸業者に、切替え時に困ったこと及び、

切替えに関する要望事項や改善案について聞き取り調査を行った結果も紹介された。主な内容は以下の通りである。

- ・新規格品に対応した製品の発売時期がメーカーによって異なり、切替え時期の案内に苦労した。

- ・メーカーによっては欠品や切替え時期に間に合わなかった製品もあった。

- ・全国的に切替えのタイミングが重なったことで在庫不足となり、各機関で新規格品の在庫確保が困難な状態となった。在庫管理、補充コントロールが困難であった。

- ・神経麻酔領域製品の主な色調が黄色となり、旧栄養領域製品の主な色調と同一となり一部混乱が生じたが、寸法の違いにより誤接続は起こらなかった。

- ・新規格品に対応した製品を発売しない事例が出たが供給は強制ではなく致し方ない点である。

- ・新規格切替え後の旧規格品在庫数量が膨大になり、廃棄量、廃棄額が多額となった。

#### C-2-3. 医療機関向けアンケート

医療機関向けアンケートについては、日本麻酔科学会 認定施設 1447施設に郵送で行い、回答を令和5年7月31日 - 9月7日にWebにて回収した。アクセス数 1117で、回答数は 329であった。アンケートの集計結果を示した。アンケートの結果について、事務局及び各委員からの考察を整理した。第1回検討班会議において、追加の解析方法に関して意見を収集し、第2回以降の検討会にてその結果を示した。医療機関向けアンケートに関する討議の主な内容は以下の通りである。

- ・臨床医の習慣として、不明なことは販売業者に聞くことが最も多い。従って、販売業者が持ってきた資料を参照することが多

いと思われる。

・PMDAの資料はよくできていたと思われる。一方で、企業は、それぞれの企業の都合で説明を行っていた可能性も考えられる。→チェックリストは、PMDAとMTJAPANで協議して作成している。

・スケジュールを明らかにして欲しいというニーズが多かった。→企業間でスケジュールを共有することは、法規制上できない。MTJAPANとして、大まかなスケジュールをまとめたものを提供していた。

・販売業者がユーザへの情報提供を実施するので、協議の場を含める必要があるのではないか。

・相談窓口を希望する回答も多かった。情報をフィードバックするための仕組みがあるとよかったのではないか。

・新規格品のモニターのテストができた医療機関は半分程度であった。→事前にテストできれば理想的であるが、コストの問題で、試作品を提供することは難しい。

・海外で切替えが進んでいけば、テストできるのではないか。→呼吸器の分野では、国内企業がほとんどないため、海外の状況を確認してから切替えを開始すればいいのではないか。

・切替えができていない製品群として挙げられているものは、ほとんどが、局所麻酔である。→局所麻酔薬は、今回の切替えの対象ではない。Neuraxialという言葉に対する適切な日本語がなく、神経麻酔と和訳したことから混乱が生じている。

・不便になった点として、製品の選択肢が減ってしまったことが挙げられる。→企業としては、全ての製品群を残すことは難しい。→諸外国の切替えが進んでいけば、ある程度、選択肢は維持されるのではないか。

切替えの目的や意義の説明も重要と思われる。切替えにより誤注入のインシデントを防ぐことはできる。

・トラブルを収集・フィードバックする仕組みがなかったという回答が多かったが、院内でインシデントレポートを行う仕組みはあるので、インシデントに至らないトラブルについて、フィードバックする仕組みがなかったということだと考えられる。

・製造販売業者は、事前に相性問題のある程度確認してから販売しているが、全ての組み合わせを検証することは不可能であり、臨床使用後にトラブルを把握した。また、個々の企業が他社製品との相性を公表することは難しい。→臨床医から報告を挙げることは可能と思われる。企業や業界団体が取りまとめるのは難しいため、公的機関が行う必要があるのではないか。

第2回検討班会議で、追加の解析結果が示された。

第2回検討班会議で、追加の解析結果が示された。

・Q10S9FA のモニターテストの実施率、Q17SA のトラブルを収集・フィードバックする仕組みの有無について、病院規模が影響しているか検討したが、いずれも、病院規模の影響は明確にならなかった。

#### C-2-4. 提言案

第1回の検討班会議にて、アンケートの結果を整理し、事務局より提言案に載せるべき項目案と、それらに対する課題が示された。

タイトル案：「新規格コネクタへの適切な切替え及び安全対策の実施における留意点について」

<切替えまでの経緯と周知について>

課題 1：誤接続を防止するための国際規格

の導入に向けた準備

＜製造販売業者における活動について＞

課題 2：製造販売業者（MTJAPAN）の周知活動及び不具合への対応

＜PMDA の活動について＞

＜医療機関における課題、改善点について＞

課題 4：医療機関における情報提供、周知

課題 5：切替え時の課題及び切替え後の製品についての課題

項目と課題案について、討議を行なった。

主な内容は以下の通りである。

・初期リスクとは何か。→径が小さくなったため、従前と同じ締め付け方をすると、クラックが生じる可能性があることを意図している。あらかじめ予測できた部分もあるかもしれないが、製造販売業者としては問題になるとまでは予測しておらず、医療従事者との間で締め付け方に対する認識に齟齬があった可能性がある。切替えに伴い、急速に苦情が増えたが、短期間で収束した。

第 2 回検討班会議までに、提言案に入れるべき内容の追加について意見を収集し、提言案の叩き台を更新した上で、討議を行った。第 2 回検討班会議における討議の主な内容は以下のとおりである。

・Neuraxial application という言葉が神経麻酔と訳されたことにより、混乱が生じた。言葉の使い方は重要である。どのような言葉に翻訳するかは、専門家の意見も踏まえて検討すべきである旨を提言案の「3. 情報伝達について」の最後に追記する。

・「2. 切替えの意義と実施について」において、「切替えの時期」が、行政として切替えの実施を決定する時期を示すのか、医療機関が切替えを実施する時期を示すのかあいまいである。両者を区別して議論する必

要があるため、文章の流れを修正する。

・切替えの意義は、メリットとデメリットを踏まえたものと考えられる。誤接続の問題が発生する頻度は低いため、誤接続のリスクを低減するというメリットを統計的に示すことは難しいと思われる。

・切替えの目的は、誤注入リスクの低減と、安定供給と考えられる。医療機器の多くが輸入品であることを考慮すると、国際整合という観点は無視できない。

・「2. 切替えの意義と実施について」において、誤接続の問題と安定供給の問題は、段落を変えて記載する。また、「誤接続の可能性」は「誤注入の可能性」に修正する。

・ISO の会議には、日本から臨床家も参加し、新しいコネクタの導入には反対していたが、規格の制定を止めることができなかった。

・麻酔科学会による周知活動が不足していたと考えられる。→学会内でワーキンググループ（WG）を設置するなどの方法があるのではないかな。

・医療機関内で情報伝達できるような仕組みがあると望ましい。→医療機関に対して周知することも検討する。

・「1) 事前準備」において、相反している事項が並んでいるため、記載を修正する。

・「2) 初期トラブル」において、具体的な対応策が記載されていない。→今回の切替えと同様のトラブルが発生するかどうかわからないため、一般化した記載が望ましいと思われる。→初期トラブルが発生した場合に備え、その原因究明と対策の情報提供体制をあらかじめ準備するのがいいのではないかな。

・「2) 初期トラブル」において、「一斉切替え」を「すべての製造販売業者が同時期に」

に修正する。

・今回の切替えてよかった点、継続して行われるべき事項も記載する。

アンケート等の調査結果より、切替え時の課題および使用現場からの要望について、11の課題・要望事項に整理し、第3回検討班会議において討議した。提言案における修正後の項目は以下の通りである。

- ① 切替え実施の必要性が理解されていないため、切替え実施に積極的に関与できていない。
- ② 切替え実施時の想定されるリスク（初期トラブル等）が把握されていない。切替えを行うことにより、利便性が低下する可能性が十分検討されていない。
- ③ 使用前に臨床現場でテスト使用が十分できなかった（他社品との兼ね含む）。
- ④ 市販前に、他社品を用いた試験ができない理由が把握されていない。また、その理由が競争法に関するもので分かりやすい説明がされていない。
- ⑤ 初期トラブルとして、強く締めつけ過ぎることが原因で、割れ、漏れ等が発生した。
- ⑥ 新規格品の供給開始時期や仕様について確認・相談する窓口が欲しい。
- ⑦ 初期トラブルの収集、情報提供をする窓口、仕組みがあれば良かった。
- ⑧ 切替え未実施（新規格が供給されていない）の製品がある。
- ⑨ 旧製品の在庫処分コスト、保険償還できない関連製品のコスト上昇、新たに関連製品保管のためスペースの必要等、経済的な負担が生じた。
- ⑩ 製品ラインナップが減少した。

- ⑪ 依然として誤注入のリスクはあるため、切替えに意義を感じづらい。

切替え時の課題および使用現場からの要望に対する、原因説明及び対応案の項目として、1)から5)の項目が挙げられた。

1) 切替えの必要性（課題①、②、⑧、⑩）  
コネクタ製品の切替えの実施にあたっては、行政組織において臨床現場の実態も把握し、メリットとデメリットを勘案した上で、その意義や実施する時期について判断することが望ましい。アンケートにおいて、安全性が向上したとのコメントが得られているが、今後、定量的な評価を行う必要がある。また、切替えが必要な理由として、医療機器市場で国際化が進展する中、諸外国で切替えが進んだ場合、本邦のみで旧規格品の安定的に供給が困難になる懸念があった。

2) 切替え実施時期の決定（⑤他）  
神経麻酔分野における切替えは、諸外国に先行して本邦にて行われたが、諸外国より遅れて切替えを実施することにより、初期トラブルの対策後に使用できるメリットもあることから、切替え時期の判断においては、諸外国における切替えの実施状況も勘案して、判断するのが望ましい。

3) 周知活動について（課題①、②）  
神経麻酔分野における切替えにあたっては、MTJAPANを中心に、関連する諸学会等に向けて精力的に周知活動が行なわれた。切替えに関する説明会等においては、切替えに際して医療機関が行うべき具体的事項が示されているPMDAの資料が多く使われており、その有用性が示された。関連学会から各会員への情報伝達が円滑に行われていなかったことから、関連学会においては、WGの設置などにより、切替えに関する情

報収集、情報の一元化や、周知活動が行われることが望ましい。

#### 4) 切替えの実施に伴うメリット（課題②、③、④）

新規格コネクタへの切替えのメリットは、誤接続及び誤注入のリスクを低減し、患者の安全を向上することにある。アンケートの結果、薬液の誤接続による誤注入のリスクが減少し、安全性が向上したとの意見が多くあった。神経麻酔分野における切替えは、諸外国に先行して本邦にて行われたため、国際整合、安定供給等の国際的なメリットも、今後期待される。

#### 5) 切替えの実施に伴うリスク

##### 5)-1 新製品に関する情報の提供（課題②、③、④）

本アンケートでは、「新規格品の流通時期が事前にわからなかった。新規格品の見本品による使用感の確認ができなかった。」といった意見が多くあった。新製品の発売時期に係る情報は、競争法に基づくコンプライアンス上、製造販売業者間で共有できず、他社製品への適合状況を事前に評価することはできない。

##### 5)-2 初期トラブル（課題⑤）

コネクタ類のように他社製品間で組み合わせて使用する医療機器では、それぞれの製品が規格に適合しているにもかかわらず、特に他社製品間の相性に起因する漏れ等のトラブルが発生する可能性がある。初期トラブルが発生した場合に、速やかに情報収集と原因究明を行い、製品の改良や、使用法上の対策を周知する仕組みを構築することが望ましい。

##### 5)-3 経済的負担（課題⑨）

医療機関においては、旧規格品の在庫を廃

棄処分せざるを得ず、経済的負担となっていた。製造販売業者においても、旧規格品の在庫が廃棄処分になったのに加え、新規格品の開発、製造に係るコスト等が経済的負担となった。

##### 5)-4 製品ラインナップの減少と在庫の増加（課題⑨、⑩）

切替えに伴い、神経麻酔分野における製造販売業者の撤退や製品ラインナップの減少があり、臨床における利便性が低下した。一方、すべての分野のトータルとしては製品の種類が増加しているため、医療機関、製造販売業者のいずれにおいても在庫が増加し、場所の確保や管理の煩雑さが増大した。

##### 5)-5 相談等窓口（課題⑥、⑦）

医療機関ではインシデントを報告する仕組みが整えられているが、切替えにあたっては、インシデントには至らないトラブルが発生していた。また、これらは医療機器の不具合にも該当しないため、情報を収集、発信する仕組みが存在しなかった。アンケートにおいても、切替えに関する相談、情報収集・発信する窓口の必要性が指摘されており、何らかの相談等窓口を設け、新規格品の流通時期に関する情報と合わせ、トラブルの情報を迅速に発信、共有できるシステム構築が望まれる。

更新された提言案について、討議を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・①から⑩の課題について、カテゴリーで分けてはどうか。→新規格の導入及び事前の周知に関する問題、新規格品の使用開始後に生じた問題、管理上の問題に分ける。
- ・コネクタ製品の切替えの実施時期について判断は、臨床現場の実態も把握し、メリ

ットとデメリットを勘案した上で判断されるのが望ましい。→「時期を行政組織において判断」ではなく、行政組織が臨床現場の実態も把握するに修正する。

- ・MTJAPAN より新旧規格品の変換を目的としたコネクタが製品化されたことはないとのコメントがあった。

- ・「神経麻酔用の針とシリンジで吸引する薬液を取り違えて注入するリスクは依然としてある」ことを記載する。

- ・「製造販売業者が独自に作成する説明用資料では、自社内製品に限った内容になる可能性が否定できないとの指摘があった。」→「自社内製品に限った内容にならざるを得ない。」に修正する。

- ・「国際整合、安定供給等の国際的なメリット」が分かりづらい。本邦で先行して行われたことのメリットはメーカーにとってかもしれないが、実際には、メーカーにとってもメリットとなっていないので削除する。

- ・「諸外国で新規規格品が流通して、相性の問題が把握、改良対応されてから切替えを実施することにより、これらの課題は低減できると考えられる。」について、組み合わせる相手方製品が海外と異なる可能性もある。

- ・「新製品の発売時期に係る情報は、独占禁止法に基づくコンプライアンス上、製造販売業者間で共有できないため、他社製品への適合状況を事前に評価することはできない。」については、「競争法」に修正し、書き振りも検討することとした。

以上の討議を経て、提言案を最終化し(別紙1)、医薬安全対策課に提出した。

### 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-3-1. 再生医療等製品 RMP について

##### C-3-1-1. 再生医療等製品 RMP 指針(案)作成検討委員会

令和5年7月21日及び9月1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(案) ver. 1.6 に対して検討班委員及び業界団体並びに PMDA、厚生労働省から事前に寄せられたコメントは計 81 (重複内容も含む)であった。検討委員会で取り上げられた事項の例を以下に示す。

- ・再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと今後の予定

再生医療等製品 RMP は、現行の承認申請時に必要な資料となっていくのか?再生医療等製品も医薬品や医療機器等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?今後の法制化に向けた動きについては?

- ・用語の定義について

例えば「リスク」という用語のとらえ方について、医薬品は ICH E2E、医療機器は ISO14971 に基づいているが、再生医療等製品の場合はどうなのか?

- ・安全性検討事項の見直しに関し、安全性の懸念の「消失」について

安全性の懸念が「消失」する場合についても言及したらどうか?

これらの事項に対して、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。

✓ 本研究班にて作成された再生医療等製品 RMP 指針(案)は、本厚労科研の報告書と共に成果物として公表される。その後、実際に本指針を運用していくにあたって通知化していく予定。通知運用の先に、医薬品 RMP/医療機器等 RMP と同様にするために、GVP 省令の改正

を視野に入れているが、具体的な時期は今のところ未定。まずは、通知運用から始めて、事務的な内容を含めて来年度以降進めて行く予定。

- ✓ 承認申請資料における取り扱いについては、再生医療等製品 RMP 指針が通知運用されていく中で、現状の「リスク対策計画」が RMP に置き換わると考えている。一方、現在求めている「製造販売後使用成績調査の計画」「実施予定の臨床試験の計画」の提出が無くなることは、現時点では考えていない。来年度以降、通知運用に向けての話し合いの中で事務的な手続きを具体的に考えていく。
- ✓ 本 RMP 指針は、報告の基準を定めているものではなく、あくまで市販後安全対策を構築していく上で、どのようなマネジメントをしていくのかという大枠の考え方を示すもの。
- ✓ 用語の定義の考え方については、再生医療等製品は、医薬品の ICHE2E と医療機器の ISO14971 のどちらを参考にしても否定されるものではないため、本指針にて用語は細かく定義しない予定。用語の定義に関する Q&A の作成も予定していない。
- ✓ 安全性検討事項の見直しにおいて、安全性の懸念が「消失」する場合も言及したらどうかという提案については、検討委員会にて議論され、最終的な記載内容については、国立衛研及び行政機関にて検討。

#### C-3-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

再生医療等製品 RMP 指針 (案) ver. 1.6 に寄せられたコメントの対応と、検討委員会における討議内容を踏まえて ver. 1.6 を

改訂して RMP 指針(案)ver. 2.0 を作成し、規制当局とさらに協議して改訂を進め、その後検討班委員からの意見等を取り纏めて最終案 (ver. 2.3) として「再生医療等製品リスク管理計画指針 (案)」(別紙 2) を作成した。

再生医療等製品の特性等に係る表現については、既出の規制文書(「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」(昭和 35 年法律第 145 号)第 23 条 25 の 2 の 3 項、「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)、H26.8.12 薬食機参発 0812 第 5 号「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、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」等)を参考にした。

「不具合」「副作用」「有害事象」については、それぞれの文意によって区別して用いた。「不具合等」とは、医療機器等 RMP 指針と同様に「不具合、副作用及び感染症」とした。また、本指針 (案) は考え方を示すものであり用語の定義は特に行わないことから「ハザード」という表現は用いないこととした。

「2.2 再生医療等製品リスク管理計画の策定における留意事項」において、追加の措置の必要性を検討するに当たって考慮する点の例示として、医薬品/医療機器等 RMP 指針には挙げられていない、再生医療等製品 RMP 指針に特化した例として、「製品に期待される機能/製品の特性」が挙げ

られた。

「3.1.2 重要な潜在的リスク」については、全体的にそれぞれの内容を見直して、例示を8つから内容を包括する形で6つへと整理した。

「3.2 安全性検討事項の見直し」において、新たな懸念に加えて懸念の消失を含む表現として、「新たな安全性に関する事項」とした。

#### C-3-2. 添付文書について

##### C-3-2-1. 検討委員会での議論

令和5年1月19日の改訂素案に関し、各委員からコメントをいただいた。なお、当該改訂素案は、細則と使用上の注意に関する各通知に関し、昨年度の議論を基に、1つにまとめたものであり、従って改訂案は、「記載要領」と「細則」の2種である。また、構成は医療用医薬品の添付文書記載要領と同様の項目番号を付したものとした。各委員から重複内容を含め、「記載要領案」に関して計43件、「細則案」に関して計52件の意見が提出された。班会議では、このうち主要な意見（「記載要領案」10件、「細則案」9件）について、議論を行い、方針を決定した。下記に例を示す。

- ・ 「再使用禁止」は、医療機器の場合とは異なり、当該患者に対して単回使用する意味であるため、きちんと定義すべきではないか？⇒副構成体として1回限り使用できることとされている器具等を含む再生医療等製品を想定しているため、その旨を記載
- ・ 使用前の不具合の例として「アフエレーシス」が記載されているが、組織採取が適切ではないか？⇒よりわかりやすい表現として「細胞・組織採取」と記載。
- ・ 11. 不具合・副作用の項目の記載順及び

下位項目はいずれが適当か？⇒「11.1 重大な副作用」「11.2 その他の副作用」

「11.3 重大な不具合」「11.4 その他の不具合」の順とすること、必要に応じて対象疾患別の記載とし、下位の項目として疾患名を設けること、また必要に応じて当該再生医療等製品の使用前及び使用後に分けて記載することとした。

- ・ 自己由来細胞加工製品に関し、臨床試験で規格を満たした製品を提供できなかった数を記載することは有用ではないか？⇒その旨、記載することとした。
- ・ カルタヘナ法の第一種使用規定の承認番号の記載は必要か？⇒承認番号の記載は不要とした。
- ・ 「警告」欄に関し、その設定理由は必ずしも記載できない場合があるが、必ず書かなくていけないのか？⇒必要に応じて記載するよう修正。

##### C-3-2-2. パブコメ案の作成及びその後の改訂

議論の結果に基づき、厚生労働省とPMDAが主導し、業界委員の意見も踏まえつつ、改訂素案を修正してパブリックコメント用の案を作成した（別紙3及び4）。パブリックコメントで4件の意見を受領したが、このうち1件は、医療用医薬品の電子添文の記載要領に沿った項目及び項番号に整合化させるため「適用上の注意」の項目を設けるものであり、本意見に基づき再改訂を行った。その他、3件は記載整備や質問等であり、適宜、再改訂が行われた。これらにより最終案が作成された。

#### 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 を令和 5 年 8 月 16 日、9 月 27 日の計 2 回実施した。以降はメールにより討議を行なった。

第 1 回 CSWG では、本事業の概要説明があった。本事業では、薬事承認後の医療機器の CS に関する情報収集や評価の方法を具体的に検討し、取りまとめ案を作成することを目指すことを確認した。昨年度より継続している、海外規制状況調査報告書の作成については、事務局で内容について確認し、補足、追加等を行い整理したものについて、過不足等ないか確認し、討議後、最終化とすることとした。

提言骨子案については、海外調査報告書の内容を受けて、まず、全体の構成についての議論を行う。第 2 回 CSWG にて、各項の内容の詳細について議論する。CS の不具合報告については、医機連 CS の不具合報告サブ WG と連携の下、製造販売業者が報告すべき CS の不具合報告の具体的な事例を整理した。第 2 回 CSWG において討議された内容を提言骨子案に反映させ、メール審議を行い 11 月末に最終案を取りまとめ（別紙 5）、医薬安全対策課に提出した。

#### C-4-1. 医療機器 CS に関する海外規制状況の調査について

昨年度より継続して、日本及び海外各国における規制状況について調査を行い、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 CSWG にてとりまとめた。参考文献の簡易翻訳を作成し委員間で共有した。事務局で内容について確認し、補足、追加等を行い整理したものについて、過不足等ないか確認し、討議後、最終版とした。海外調査報告書は骨子案を整理するための

資料とする。

第 1 回 CSWG にて、海外規制状況調査報告書案について討議を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・タイトルを「医療機器に関連したサイバーセキュリティ脆弱性に対する市販後安全対策体制の調査」に修正する。
- ・不具合報告の報告様式に関して、不具合・感染症症例報告書及び未知非重篤不具合定期報告書に限定し、判断基準と報告期限について概要を表にて掲載する。
- ・本邦における CS の脆弱性に関して、医機連の医療機器 CS 対応 WG において、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 2 つの通知が発出されたが、脆弱性に対する情報共有体制についてはまだ整っていない。製造販売業者が実施する範囲を明確にする。
- ・カナダと豪州においては、CS に関して、一般的な不具合報告制度と区別して報告できる体制が整えられていた。しかしながら、その後の情報伝達、情報共有等に関する連携についての情報は得られなかった。
- ・重大な脆弱性が見つかった場合に、企業内での情報収集、評価、報告などに関する体制の構築が重要である。製造販売業者に着目した内容を追記する。
- ・自社の医療機器製品の脆弱性が見つかった場合は、製造販売業者が責任を持って情報共有を行う必要がある。重大で共通性が高い脆弱性が見つかった場合には、協調的な脆弱性の開示（Coordinated Vulnerability Disclosure: CVD）実施する。
- ・欧州において、レジリエンス法はまだ審議の段階なので、全体として適用されるのはもう少し後になると思われる。NIS 2

が、2024年10月18日より施行予定であるため、NIS2の施行について本文を修正すると共に、不具合等報告の報告期限の部分はNIS2の内容に修正する。

第2回CSWGでは、第1回の討議において出された論点に従って修正案を作成後、委員や関係者からコメントを収集し、さらなる修正を行った案について討議を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・「3. 調査結果 3.1.2 サイバーセキュリティ脆弱性に対する情報収集及び共有体制」において、「企業内においては、脆弱性に関する情報の収集、評価、報告に関する情報共有体制の構築が必要である。」とあるが、製造販売業者が行う事項であるため、「製造販売業者は」に修正する。

第2回CSWGにおいて、討議された内容を反映させ、「海外規制状況調査報告書」最終案を取りまとめた。

#### C-4-2. 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

海外調査報告書の内容を受けて、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。医機連CSの不具合報告サブWGと連携して、医療機器CS関連の不具合報告事例として記載すべき内容について検討し、提言骨子案をまとめ、厚生労働省・医薬安全対策課に提出した。

第1回CSWGでは、全体の構成についての議論を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・本提言骨子は、製造販売業者向けであることから本文において対象を明記すると共に、内容、順番について整理する。
- ・不具合報告については、不具合によるものと疑われる症例等を知ったとき、または不具合は生じていないが、患者に重篤な健

康被害が発生するおそれのある症例等を知った場合、製造販売業者は、各報告様式に関して施行規則に従って不具合報告の義務がある。

- ・「CSに特化した報告は不要」という記載は、ニュアンスとしては理解できるものの、誤解を招く表現であるため、「この不具合は、医療機器全てに関わるもので、サイバーセキュリティに関しても同様である。」という記載に揃える。

- ・CSの事例は、現状では実績がないので、報告すべき事例ではなく、CS上の問題の事例である。あらかじめサブWGとの打合せを実施する。

- ・医療機関はPC等のウイルス感染事故の場合、国に報告する。医療機器においては、当該感染事故は報告義務もなく、情報も集まらない。メーカーがリスクを判断した場合はあがってくる可能性はあるが不具合には当てはまらない。医療機関側からの窓口を記載して欲しい。

- ・医療機関の項目をどの程度記載するかは、検討の必要がある。医政局の窓口は、情報セキュリティや院内PC等ウイルス感染による診療のストップ等（医療行為自体への影響）を懸念して設けられているため、医療機関の方からみると、薬機法の不具合との切り分けが難しくなってくる。

- ・CVDに対して製造販売業者がどのような対応、体制構築が必要かを記載する。

- ・End of Support (EOS) や End of Life (EOL)、レガシー医療機器について定義を載せた上で、製造販売業者に求められる活動について整理する。

- ・医療機関からの報告については、現行制度の医療機関報告が前提になるため、今回は無理のない範囲でまとめ、できることな

ら参考となる事例も加えて欲しい。その後の医療機関における展開については、PMDA や医機連の協力を得ながら各ガイドラインの内容を医療従事者に伝えるのは、職能団体や病院団体等を通じて行うと思われる。従来の医療機関報告も同様だが、制度が十分に活用されていない。医療機関については、制度について正しく理解するための教育が重要であると思われる。

第1回の討議において、海外規制状況調査報告書案及び提言骨子案について、論点及び多くの修正点が明らかとなった。

第2回 CSWG では、第1回の討議において出された論点に従って事務局が各文書の修正案を作成後、委員や関係者からコメントを収集し、さらなる修正を行った提言骨子案について討議した。主な内容は以下の通りである。

・本提言骨子案は製造販売業者向けであることから、医療機関における報告「4. (2) 医療機関における報告内容と報告先」、「5. (5) 医療機関における報告内容と報告先」は記載しない方向で調整することとした。医療機関における報告については、厚労科研費の報告書にまとめを記載することにした (C-3.)。

提言骨子案の全体の構成を、以下のように修正した。

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
4. 不具合報告の基本的事項
  - (1) 製造販売業者における報告内容と報告先

## 5. サイバーセキュリティに関する不具合報告

- (1) 製造販売業者における報告内容と報告先
- (2) 製造販売業者が報告すべき不具合事例
- (3) 脆弱性に関する対応
- (4) 医療機器の EOL、EOS 及びレガシー医療機器

## 6. 情報共有体制について

## 7. まとめと今後の展望

・「1.はじめに」において「医療機器は、国内外に流通すると共に、国境の枠組みを超えてサイバー攻撃が行われる可能性が高いことから」とあるが、医療機器であることそのものがサイバー攻撃を受ける可能性が高いと受け取れるため、「国境の枠組みを超えてサイバー攻撃が行われる可能性があることから」に修正した。

・「1. はじめに」に、この文書の立ち位置が分かるような文章が追加できると良い。サイバーセキュリティの不具合報告は、基本的には医療機器の不具合報告と同じ考え方であるが、CS の対策は特性を持つので、この点を強調する必要があるために文書を発出したという内容を追記することにした。

・CS の不具合の記載事例は、想定し得る事象が記載されているため、CS の不具合報告サブ WG にて、「CS の不具合報告が必要と想定される事例として討議された事例」に修正することにした。10月30日に医機連 CS の不具合報告サブ WG が開催され、サブ WG における議論を受けて、最終文案とした。

・脆弱性に関する対応に関して、「例えば MITRE 社が策定した医療機器向けのガイド (MITRE Rubric for Applying CVSS to Medical Devices) が参考となる。」とあるが、

一部の認証機関からこのガイドがうまく適応できない可能性が指摘されており、例示として残すか討議した。その結果、「参考となる資料の一つに、MITRE 社が策定した医療機器向けのガイド (MITRE Rubric for Applying CVSS to Medical Devices) がある。」に修正し、例示として残すことにした。

・医療機器の EOL、EOS 及びレガシー医療機器の定義については、IMDRF ガイダンス和訳より引用することとし、記載を整備した。

・EOS に関して、「製造販売業者は EOS に至るまでに発生した不具合に関する情報収集義務及び行政報告義務があるだけでなく、EOS 後を含めた医療機器の製品ライフサイクル全体を通して、発生した不具合に関する情報収集義務及び行政報告義務も製造販売業者に残る。」とあるが、発生した不具合に関する情報収集、行政報告義務は、EOS に至るまでと EOS 後を含めた医療機器の製品のライフサイクル全体であることから、内容を整理し修文した。

・「6. 情報共有体制について」「情報共有体制の構築・維持が必要であり」としたように、作るだけでは駄目で、それを維持していくことも重要である。「人材育成の増強」の部分は「そこに併せて継続的な人材育成が望まれる」の表現が良い。

第2回 CSWG の討議結果を提言骨子案に反映させ、修文案に対して CSWG 委員及び医機連 CS の不具合報告サブ WG よりコメントを収集し、メール審議を行い、最終案を 11 月末に厚生労働省・医薬安全対策課に提出した。

C-4-3. 医療機関における CS に関する不具合報告の内容と報告先について

本 CSWG で作成した提言骨子案は、製造

販売業者向けであることから、本文において対象を明記すると共に、医療機関における CS に関する不具合報告の内容と報告先に関する記載部分は削除した。今後、医療機関における報告に関しては、改めて討議がなされ、周知されていく必要があると思われる。本 WG にて検討した、「不具合報告の基本的事項における医療機関における報告内容と報告先」、及び「サイバーセキュリティに関する不具合報における医療機関における報告内容と報告先」を示した。

#### D. 考察

##### 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

###### D-1.3 学会による合同ステートメント改訂

令和 6 年 1 月 12 日付けで、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、施設基準及び実施条件に関する 3 学会合同ステートメントの改訂及び運用指針を公表した。

・「条件付き MRI 対応心臓植込みデバイス患者(MRI カード保有者)の MRI 検査の施設基準」(2012 年 8 月 (2014 年 1 月改訂) 公表「MRI 対応植込み型不整脈デバイス患者の MRI 検査の施設基準」の改訂)

・「条件付き MRI 対応心臓植込みデバイス患者(MRI カード保有者)における MRI 検査の実施条件」(2014 年 11 月公表「MRI 対応植込み型不整脈治療デバイス患者の MRI 検査実施条件」の改訂)

・「心臓植込みデバイス患者の MRI 検査に関する運用指針」

これらのガイドライン文書は、3 学会の HP で公開されている。

「心臓植込みデバイス患者のMRI検査に関する運用指針」においては、3学会合同ステートメント改訂に際して、以下の内容が整理されている。

心臓植込みデバイス患者のMRI検査の安全性の推奨に関して、条件付きMRI対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード保有者）とMRI非対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード非保有者）を分類し、今回の新たに定められたMRIカード非保有者のMRI検査の新たな施設基準、実施条件が示された。

MRI非対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード非保有者）のMRI検査と同意取得については、「心臓植込みデバイス本体がMRI対応であれば、MRIカード非保有者であっても、安全性のエビデンスからMRI検査が可能と考えられる状況もある。」とし、

a. MRI検査が可能と考えられる状況（MRIモードの設定ができる場合）

- ・MRI非対応リード（legacy lead）で、リード機能自体は正常である患者
- ・MRI対応リードであるが本体とリードのメーカーが異なる患者（mixed-brand）
- ・デバイス本体と接続されていない心内膜遺残リードがある患者

b. 現時点ではMRI検査は控えるべきと考えられる状況

- ・コネクタが使用されている患者
- ・心外膜リードを有する患者
- ・リード不全を伴う患者（ただし、心内膜遺残リードは除く）

に分類し、MRI検査の安全性・リスクの説明、同意取得は、MRI検査依頼医師（主治医）とMRI検査のリスクを熟知している不整脈専門医の両者により患者に十分説明を

行い、MRI検査を行うことのベネフィットが、リスクを上回ると考えられる場合に限って文書による同意取得を得て検査を行うとしている。

心臓植込みデバイス患者にMRI検査を行う場合のフローチャートが、MRI検査における安全性の推奨クラス分類と共に示されており、クラスI, IIa, IIbの各推奨クラスにおける、心臓植込みデバイス患者の状況、施設要件について詳細が述べられている。

さらに、3学会より公表されたステートメントの改訂に従って、臨床上不可欠と判断して実施したMRI検査事例を登録するレジストリ制度を設け、日本磁気共鳴医学会のHPより登録し、デバイスの種類、撮像プロトコル、患者様情報などに関するデータを蓄積し、臨床上の安全性を検討することとした。

入力項目は、条件付MRI対応でない（オフラベル）機器、機器の組み合わせ、使用MRI装置、MRI撮像部位、SARが最大の撮像シーケンス、dB/dtの影響が大きい撮像シーケンス、MRI検査前後のパルスレートとCIEDsの設定、有害事象、患者情報、施設情報の10項目で、これらの情報を報告フォームに入力する。

今後、国内における、他社製品を組合せて使用した際や遺残リードに関するMR安全性に係るデータが蓄積されることにより、これまでMRI検査が受診できない状況にあった不整脈患者が、科学的根拠を以てMRI検査を受診できるようになり、QOLの向上に役立つことが期待できるとともに、他社製品を組み合わせ使用した際のMR安全性に係る市販後安全対策に資することが期待される。

## 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

### D-2. 新規格コネクタへの適切な切替え及び安全対策の実施における留意点について

第 1-3 回の討議の結果を提言案に反映後、さらにメール（一部、現地及び web）にて討議を行い、タイトル及び全体の構成を以下のようにした。

タイトル：「新規格コネクタへの適切な切替え及び安全対策の実施における留意点について（案）～神経麻酔領域での導入の経験から～」

1. はじめに
2. 切替え時の課題および使用現場からの要望
  - ① 新規格の導入及び事前の周知に関する問題
  - ② 新規格品の使用開始後に生じた問題
  - ③ 管理上の問題
3. 原因説明及び対応案
  - 1) 切替えの必要性（課題① 事前の周知に関する問題）
  - 2) 切替え実施時期の決定（課題① 新規格の導入及び事前の周知に関する問題）
  - 3) 周知活動について（課題① 新規格の導入及び事前の周知に関する問題）
  - 4) 切替えの実施に伴うデメリット（課題② 新規格品の使用開始後に生じた問題）
    - 4)-1 新製品に関する情報の提供（課題② 新規格品の使用開始後に生じた問題）
    - 4)-2 初期トラブル（課題② 新規格品の使用開始後に生じた問題、課題④ その他）
    - 4)-3 経済的負担（課題③ 管理上の問題）
    - 4)-4 製品の品揃えの減少と在庫の増加（課題③ 管理上の問題）

メール審議における論点は、以下の通りであった。

- ・ 初期トラブルの記載
- ・ 自己血パッチ、皮膚の局所麻酔等の記載
- ・ 競争法を超えた特別な仕組みについて

初期トラブルの記載については、中立の立場からの記載にし、「製造販売業者側はこれらのトラブルのリスクを上市前から懸念しリスク低減に努めていたが、それにも拘わらず、上市後にトラブルが発生した（本アンケート 回答数 329 において、コネクタの割れ 83 件、液漏れ 61 件、外れない 47 件報告有り）。」とした。

自己血パッチ、皮膚の局所麻酔等は、旧規格の単一規格製品で実施できたが、切替え後にできなくなり利便性が低下した具体例として残すことにした。

競争法を超えた特別な仕組みに関しては、「市販前に多数の企業において、異なる企業全ての製品を用いて試験を行うことは現実的ではなく、かつ競争法に抵触する可能性がある。今後は、新規格導入に際して、企業及び学会関係者等で、予め評価する仕組みを構築するのが望ましい。」の記載に修正した。以上の討議を経て、提言案を最終化し（別紙 1）、医薬安全対策課に提出した。

### 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

現在、我が国では 20 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電子添文の記載要領等に関して、それぞれ指針及び改訂指針の最終案を作成した。

#### D-3-1. 再生医療等製品 RMP について

令和4年度に作成した再生医療等製品 RMP 指針(案)のたたき台(ver.1)に対する検討班委員や業界団体(FIRM, 製薬協, MTJAPAN)等からの計196コメントについて取り纏め、規制当局と打ち合わせをした上で、それらを反映させる形で指針(案)ver.1.6を作成した。Ver.1.6作成にあたって、既に運用されている医薬品 RMP 指針と医療機器等 RMP 指針との関連性や再生医療等製品 RMP 指針として使用する用語についても整理した。そして、指針案 ver.1.6 に対して新たにコメントを募集して取り纏めた(計81コメント)。その後、検討委員会を2回開催して、それらの内容について議論し、出された意見等を取り纏めて ver.1.6 を改訂し、ver.2.0 を作成した。その後、規制当局とさらに協議して改訂を重ね、検討班委員からの意見及び確認を経て、最終案(ver.2.3)を作成した。

本研究では、用語の定義も含めて既存の医薬品 RMP/医療機器等 RMP に偏ることなく、多様な特性を持つ再生医療等製品全体を包含するような RMP 指針案の作成を目指した。細胞加工製品と遺伝子治療用製品ではその特性が大きく異なり、製品によって「医薬品寄り」または「医療機器寄り」の考え方になるとのご意見も頂いたが、製品毎にどちらかを明確に区分けすることはできないため、再生医療等製品として両者を包含した形の一つの指針案を作成してい

くこととした。業界側からは、特に現制度における承認申請手続きとの関連について多くのご意見を頂いた。協議を進め、本再生医療等製品 RMP 指針は、再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針であるとした上で、特に承認申請資料等における取り扱いについては今後の運用に向けての課題とされた。本指針案により、再生医療等製品のリスク管理計画について共通の「考え方」を示したことで、再生医療等製品の市販後安全対策の一助となることを期待している。

#### D-3-2. 添付文書について

##### D-3-2-1. 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、2年間で4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、細胞加工製品と遺伝子治療用製品間や、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。また、可能な限り、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」と構成を合わせるため、同様の項目及び項番号を採用し、記載すべき内容がない項目については、項番号を繰り上げることなく省略できる改訂を行った。議論を通じて、産側と官側の相互理解は深まったと考える。

##### D-3-2-2. 記載要領等案の最終案化

1ヶ月のパブリックコメント募集で4件の意見をいただき、一部反映の上、最終案が作成された。通知発出後に、その内容に

沿って再生医療等製品の電子添文が改訂され、医薬関係者における電子添文のより一層の利活用が進み、再生医療等製品の適正使用がさらに促進されることを期待している。

#### 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

CSWG の討議結果を提言骨子案に反映させ、修正案に対して CSWG 委員及び医機連 CS の不具合報告サブ WG よりコメントを収集し、メール審議を行った。主な内容は以下の通りである。

・「1. はじめに」において、この文書の立ち位置が分かるように記載を整備した。CS 対策が十分と思われても、未知の脆弱性は対応することが難しく、サイバー攻撃に起因する不具合等が起こってしまう可能性がある。医療機器においては、未対応の脆弱性を悪用されて侵入を許した、攻撃性の強いマルウェアに感染した等の時点で、その影響は当該機器に留まらず、同様の脆弱性をもつその他の医療機器や医療システム全体へも影響する等、通常の不具合とは異なり、波及性が非常に大きいことから、CS に特化した速やかな対応が必要であること及び、本文書が製造販売業者向けであることを明らかにした。

・「5. サイバーセキュリティに関する不具合報告」における製造販売業者が報告すべき不具合事例は、医療機器に共通の事例と個別医療機器の事例に分類して記載することとし、医機連 CS の不具合報告サブ WG において了承された。不具合事例の記載は、「不具合報告等の手引書の改訂版における

記載と共通である。

・CS に関する不具合事例「脆弱性が認められ、不正アクセスにより悪用の実績（誤動作、機能不全等）が発生した。」については、補足として、「不正アクセスによる悪用の実績がサポート終了（EOS）の前後にかかわらず、製造販売業者は不具合報告の必要性を適切に判断する必要がある。」を追記した。

その他、軽微な修正等を行い、最終案を11月末に厚生労働省・医薬安全対策課に提出した。同課においてさらに改訂後、令和6年1月15日付で、医薬安全対策課長通知（医薬安発0115第2号）「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について」が発出された。

#### E. 結論

##### 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

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実施した。本年度は、遺残リードを想定し、生体外で構築したモデルシステムを用いて、ISO、ASTM 等に準拠した条件で、MR 下における発熱試験を実施した。その結果、ペースメーカーにリードを接続した場合に比べて、キャップ有りの遺残リードでは、組織側のリード先端部分において温度上昇が観察された。キャップ無しの遺残リードでは、キャップ有りに比べて温度上昇が小さかった。そこで導電性のあるキャップを作製し検討したところ、温度上昇はキャップ無しと同程度であった。実臨床においては体液浸潤による特性変化や感染症の恐れがあること

から、電導性のキャップが有用であると思われた。

本研究において実施した発熱試験の結果及び文献調査の結果を踏まえて、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ワーキンググループにおいて討議を進め、令和6年1月12日付けで、施設基準及び実施条件に関する3学会合同ステートメントの改訂及び運用指針を公表した。

## 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

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、製造販売業者及び医療機関を対象として、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した。それらの結果をもとに、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間の情報伝達の考え方等について討議し、新規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案として取りまとめた。

## 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、電子添文の記載要領等に関して、それぞれ指針及び改訂指針の最終案を作成した。

### E-3-1. 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、検討班委員及び再生医療等製品の業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）からのコメントや検討委員会での議論を踏まえ、規制当局と協議して改訂を重ねて、最終的に「再生医療等製品リスク管理計画指針（案）」を作成した。

### E-3-2. 添付文書について

改訂素案に関する議論を検討委員会でを行い、内容の追加、削除、修正を行い、改訂案を医薬安全対策課に提出した。さらに改訂後、パブリックコメントに付され、意見を基に再改訂後、最終案とされた。

## 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

産官学連携の下に検討班（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。本年度は、CSWG にて、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とりまとめた。

医機連 CS の不具合報告サブ WG と連携して、医療機器 CS 関連の不具合報告事例として記載すべき内容について検討し、医療機器 CS に関する不具合報告の基本的考え方（案）をまとめ、厚生労働省・医薬安全対策課に提出した。当該成果を受けて、令和6年1月15日付けで、医薬安全対策課長通知（医薬安発 0115 第2号）「医療機器サイ

バーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について」が発出された。

#### 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) I. Fukunaga, S. Shibukawa, S. Yatsushiro, K. Tawara, T. Nakai, H. Abe, S. Aoki, A. Miyajima, K. Kuroda. MR-safety of mixed-brand combinations of cardiac implantable electronic devices: Comparison of RF-induced heating with approved single-brand at 1.5 T and 3.0 T. 2023 ISMRM (2023.6) カナダ
  - 2) 中井俊子. オフラベルデバイスのMRI検査の必要性・重要性. 第69回日本不整脈心電学会学術大会 植え込み型デバイス委員会セッション (2023.7) 札幌
  - 3) 宮島敦子. 他社製MRI対応ペースメーカー/リードを用いた発熱試験結果の報告. 第69回日本不整脈心電学会学術大会 植え込み型デバイス委員会セッション (2023.7) 札幌
  - 3) 山崎俊介, 福永一星, 渋谷周平, 八ツ代諭, 俵和也, 中井俊子, 安部治彦, 川崎英生, 佐藤秀二, 木暮陽介, 青木茂樹, 宮島敦子, 黒田輝. 1.5 と 3T における他社の本体・リード組み合わせからなる植え込み型心臓ペースメーカーの発熱に関するMR安全性. 第51回日本磁気共鳴医学会 (2023.9) 長野
  - 4) 今田奈津夫, 堀江 朋彦, 八ツ代諭, 俵和
- ##### 3. その他

也, 中井俊子, 丹羽轍, 安部治彦, 宮島敦子, 黒田輝. 遺残リードの RF 誘発加熱におけるMRI安全性. 第51回日本磁気共鳴医学会 (2023.9) 長野

- 5) 青木茂樹. Overview of Revised Institutional Criteria and Implementation Conditions for MRI of Patients with Cardiac Implantable Devices: Safety Management. 第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3) 神戸
- 6) 中井俊子. Background of the Revision of Statement for MRI Examinations of Patients with CIEDs: Patient Needs and Issues, Current Situation Overseas. 第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3) 神戸
- 7) 宮島敦子. Research on Magnetic Resonance Safety of Mixed-brand Cardiac Implantable Electrical Medical Devices/Leads. 第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3) 神戸
- 8) 加藤律史. Safety Classification of MRI Imaging in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. 第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3) 神戸
- 9) 黒田輝. Latest Status and Future Prospect of MRI safety for Cardiac Implantable Electronic Devices. 第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3) 神戸

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許出願

特願 2024-7503「植え込み型心臓電気デバイスのリードを体内に残置するためのキャップ」 (2024.5.3)

##### 2. 実用新案登録

該当なし

新規格コネクタへの適切な切替え及び安全対策の実施における留意点について（案）  
～神経麻酔領域での導入の経験から～

1. はじめに

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、国内でも平成 27 年 5 月 12 日 第 27 回医薬品・医療機器等対策部会において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。呼吸システム・気体移送: Breathing system and driving gases applications (80369-2)、経腸栄養: Enteral applications (80369-3)、四肢のカフ拡張: Limb cuff inflation applications (80369-5)、神経麻酔: Neuraxial applications (80369-6) の分野において切替えが進められることとなった。なお、泌尿器: Urethral and urinary applications (80369-4) は ISO での討議が延期となり実質行われていない。呼吸システム・気体移送に関しては、ISO 規格の発行に向けた最終段階に入っている。それ以外については、すでに ISO 規格として発行されている。各分野の切替え期間中は、新規格に基づく製品が順次上市されるため、旧規格製品との混在に起因した接続不良等、医療安全上の影響が懸念される。神経麻酔分野 (ISO 80369-6) については、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」が発出され、国際規格の国内導入が最初に実施された。切替えにあたっては、関連製品の製造販売業者の業界団体である日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN) による関連学会等への周知活動、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による切替え実施手順の具体的事項等の提示、医療機関内における周知活動と周到な準備の後、計画的に切替えが実施され、約 2 年間で切替えは完了した。しかしながら、他分野における切替えに向けて課題も見いだされた。そこで、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) 「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」において、他社製品を組み合わせる可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器の医療現場への導入に伴う市販後安全対策に関する新たな課題について、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・要望をアンケート等で調査し、その対策案を取りまとめ、新規格コネクタへの円滑な切替えを確保するために必要な留意点等を整理した。

2. 切替え時の課題及び使用現場からの要望

日本麻酔科学会認定施設を対象に実施したアンケート (送付施設数 1447、アクセス数 1117、

有効回答数 329、以下、本アンケート) 等の調査結果より、以下が課題・要望事項と考えられた。

#### ① 新規格の導入及び事前の周知に関する問題

- ・ Neuraxial application が「神経麻酔」と訳されたために麻酔領域以外の脳外科、整形外科、産婦人科、内科、小児科等の関連する領域に十分周知されなかった。
- ・ 新規格の関連製品が現場に準備されていなかったため、小児科では抗がん剤の髄注ができなかった例があった。
- ・ 切替えの必要性が現場で十分に理解されていなかった。
- ・ 新規格品の供給開始時期や仕様について確認・相談する窓口が十分用意されていなかった。
- ・ 使用前に臨床現場でテスト使用ができればよかった。

#### ② 新規格品の使用開始後に生じた問題

- ・ 初期トラブル(従来品と同程度の方でコネクタを接続した際の割れ、漏れ等)が発生した。製造販売業者側はこれらのトラブルのリスクを上市前から懸念しリスク低減に努めていたが、それにも拘わらず、上市後にトラブルが発生した(本アンケート 回答数 329 において、コネクタの割れ 83 件、液漏れ 61 件、外れない 47 件報告有り)。また、その際の対応方法についての事前の情報提供が不足していた。
- ・ 使用感(箆合力の調整、注入時の押込み力、抵抗消失法の感覚等)が従来品と異なり、臨床現場の使用者(主に医師)の慣れを必要とした。
- ・ メーカーによっては切替えを期に一部製品の生産を中止したため品揃えが減少した。
- ・ 旧規格の単一規格製品で実施できたこと(自己血パッチ、皮膚の局所麻酔等)ができなくなり利便性が低下した。
- ・ トラブルを報告する窓口や、トラブルの共有や対応方法の情報提供を行う仕組みが整備されていなかった。
- ・ 神経麻酔用の針とシリンジで吸引する薬液を取り違えて注入するリスクは防げず、実際にその事例が報告された。

#### ③ 管理上の問題

- ・ 旧製品の在庫処分費用、保険償還できない関連製品の費用の上昇、関連製品用の新たな保管スペースの確保等の負担が生じた。

### 3. 原因説明及び対応案

#### 1) 切替えの必要性(課題① 事前の周知に関する問題)

新規格コネクタへの切替えの目的は、誤接続及び誤注入のリスクを低減し、患者の安全を向上することにある。コネクタ製品の切替えの実施にあたっては、行政組織において臨床現場の実態を把握し、メリットとデメリットを勘案した上で、その意義や実施する時期について判断することが望ましい。切替えにより得られた効果については、本アンケート

において、安全性が向上したとのコメントも得られているが、今後、定量的な評価が期待される。なお、一部の製品では新規規格品のコネクタ対応に遅れが出たことや、神経麻酔用の針とシリンジで吸引する薬液を取り違えて注入するリスクは依然としてあることなどから、誤注入のリスクが完全になくなったわけではないことにも留意が必要である。

また、切替えが必要な理由として、医療機器市場で国際化が進展する中、諸外国で切替えが進んだ場合、旧規格品の安定的な供給が困難になる懸念もあった。

上記の様な切替えが必要な理由を関係者で共有することで、より主体的に切替え作業を実施することができたと思われる。神経麻酔分野における切替えを経て、検討委員会及び本アンケートより、「ISO の仕組みをより広い関係者で理解する良い機会になった。海外メーカーとの力関係を理解する機会になった（グローバル企業からの安定供給の必要性）。製造販売業の仕組みを理解できた。日本は恵まれた環境であり、不満点も出やすいが、メーカー、行政の対応がきちんとできているからこそ、大きな問題なく切替えが実施できたことは間違いない。」との意見もあった。

今回 MTJAPAN や PMDA により切替えについての情報提供があったが、医療従事者に切替えの意義、必要性及び初期トラブルの可能性について十分届かなかった。その理由の一つに、医療従事者側の規格やその変更に関する知識や関心が不十分だったことが挙げられる。今後は学会等で ISO 規格の理解を深めるための周知活動が必要である。

## 2) 切替え実施時期の決定（課題① 新規規格の導入及び事前の周知に関する問題）

神経麻酔分野における切替えは、諸外国に先行して本邦にて行われた。「規格の国際化による製品の安定供給」という目的とは逆に、供給できない製品が生じ、品揃えが減少した。国際的に安定供給された後での導入であれば、初期トラブルの発生は低減した可能性があるが、切替え時期の判断においては、諸外国における切替えの実施状況も勘案することもできる。尚、導入に当たっては、事前に臨床現場の医療従事者も含めてリスクの洗い出しを十分に行い、情報提供を行うことが望ましい。

## 3) 周知活動について（課題① 新規規格の導入及び事前の周知に関する問題）

コネクタ製品の切替えの実施にあたっては、切替えの意義（必要性）、変更点と切替え時に想定しておくべきリスク（割れ、強筋合、漏れ等の相性問題）等についての周知が重要となる。神経麻酔分野における切替えにあたっては、MTJAPAN を中心に、関連する諸学会等に向けて精力的に周知活動が行なわれた。また、医療機関内でも総務部や麻酔科が中心となり、医療従事者を対象とした説明会等が実施された。しかし、臨床現場の医療関係者からは、周知不足との意見も多くあり、学会等を通じた周知活動には限界があることが判明した。本アンケートの結果、臨床現場の医療従事者の切替えに関する情報の入手元の割合として、メーカー（74%、複数回答）に次いで納入業者（65%、同）が挙げられた。すなわち、切替え対象となる製品を実際に医療機関に納入する販売業者を通じた情報提供が有用

である可能性が示された。従って、今後の切替えの実施にあたっては、製造販売業者、行政機関と使用者の連携や販売業者の業界団体である日本医療機器販売業協会等とのさらなる連携が望ましいと考えられた。

切替えに関する説明会等においては、切替えに際して医療機関が行うべき具体的事項が示されている PMDA の資料が多く使われており、その有用性が示された。一方、上記以外に使用された製造販売業者が独自に作成した説明用資料は、自社内製品に限った内容にならざるを得ない。従って、医療機関や製造販売業者、販売業者が使用することを想定した説明資料を、公的機関や業界団体が準備することが有用である。説明用資料には、切替えの意義や経緯、変更の内容と臨床への影響等を、使用者が十分に理解できる分かりやすい内容とすることが望ましい。

また、関連学会から各会員への情報伝達が円滑に行われていなかったことから、関連学会においては、新規格導入検討早期からワーキンググループの設置などにより、切替えに関する情報収集、情報提供等情報が一元化されることが望ましい。

医療機関内においては、PMDA 等の資料も活用し、当該医療機器を主に使用する主要な診療科の医師だけでなく、関連診療科・部門の医師に加え、看護師、臨床工学技士などコメディカルにも、切替えに関する情報が周知される必要がある。

今回の神経麻酔分野における切替えでは、ISO 原文に記載されている Neuraxial application という用語は「神経幹（脳脊髄・神経）に関連する器具」を広く意味するが、その日本語訳に「神経麻酔」を用いたため、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック分野のみの規格変更との誤解につながったとの意見があった。国内における切替えを適切に進めるため、関連学会等と緊密に連絡を取り、誤解を生じない用語の選択や英語併記等の対策も重要である。

#### 4) 切替えの実施に伴うデメリット（課題② 新規格品の使用開始後に生じた問題）

新規格コネクタへの切替えでは、移行に伴う一時的なものも含め、一般的に使用感や手技上の変化、製品間の相性問題や旧規格品の在庫管理等の一定のデメリットが生じることが想定される。神経麻酔分野における切替えでもこれらの事象が生じた（後述）。避けがたいものもあるが、適切な対策により低減は可能であると考えられる。

##### 4)-1 新製品に関する情報の提供（課題② 新規格品の使用開始後に生じた問題）

本アンケートでは、「新規格品の流通時期が事前にわからなかった。新規格品の見本品による使用感の確認ができなかった。」といった意見が多くあった。切替えに十分な移行期間を設け、関連する製品群の新規格品の在庫準備ができてから一斉に切替えを実施することも考えられるが、製造販売業者の在庫増大による経済的な負担が過大になり、現実的ではない。

また、新製品の発売時期に係る情報は、競争法に基づくコンプライアンス上、製造販売

業者間で共有できないため、製品を提供する製造販売業者では、供給を開始する前に自社製品と他社製品の嵌合状況を事前に評価することはできない。しかし、患者の安全性、使用者の利便性、在庫ロス等を考えるとコンプライアンス適応についてより深い事例検証をし、他社製品との嵌合状況を検討することも必要と考える。諸外国で新規規格品が流通して、相性の問題が把握、改良対応された後に切替えを実施することも考えられるが、組み合わせる相手方製品が海外と異なる可能性もあり、この点も考慮する必要がある。

#### 4)-2 初期トラブル（課題② 新規規格品の使用開始後に生じた問題、課題④ その他）

コネクタ類のように他社製品間で組み合わせて使用する医療機器では、それぞれの製品が規格に適合し、認められている寸法誤差範囲内にあっても、製品間の相性に起因する漏れ等の初期トラブルが発生する可能性がある。神経麻酔分野における切替えに関しては、以前の製品に比べて口径が小さくなり、より力が掛かりやすくなっていたため、漏れ等の懸念からそれまでと同様の力で締め付けて、「クラックが入る、外れなくなる、液漏れの発生」等の事象が生じたと考えられる。通常、新製品の上市の際は、他社の既存製品や自社製品との組み合わせについて試験を実施し、改良を加えてから上市することができるが、すべての製造販売業者が同時期に切替えを実施する場合は、他社の新規規格品の入手が困難であるため試験及び改良を実施することは非現実的である。

検討班の会議で、新規規格品流通後に生じた製品トラブルの一部は設計段階で予知できた可能性が指摘された。しかし、市販前に多数の企業において、異なる企業全ての製品を用いて試験を行うことは現実的ではなく、かつ競争法に抵触する可能性がある。今後は、新規規格導入に際して、企業及び学会関係者等で、予め評価する仕組みを構築するのが望ましい。一方で、切替えに伴うデメリットとして、初期トラブルが発生する可能性があることを使用者が認識しておく必要がある。嵌合時の破壊強度規格がないため、「弱く締め付けてくださいとの注意喚起」が行われたが、使用者がどの程度のトルクで締め付けたら良いのかが分かりづらい状況にあった。新規規格コネクタによる想定原因を記載し、破断強度を把握、推奨締め付け力を示した上で、締め付け力（トルク）を体験できる装置で体験する等の対応ができるとよかったと思われる。

他の対応として、初期トラブルが発生した場合に、速やかに情報収集・開示と原因究明を行い、製品の改良や、使用法上の対策を周知する仕組みを構築することが望ましい。また、前項と同様に、諸外国での状況を調査することにより、この課題を低減できると考えられる。

#### 4)-3 経済的負担（課題③ 管理上の問題）

医療機関においては、切替えに向けての事務作業や周知活動等の工数増や、旧規格品の在庫の廃棄処分が経済的負担となっていた。在庫廃棄に伴う負担の軽減策として、在庫がなくなった製品群から切替えを実施した医療機関や、部署ごとに切替えを実施した医療機

関があった。前者の場合は、新規規格品と旧規格品が混在する期間が長くなり、事故の可能性や現場の負担、混乱が考えられた。また、新規規格品への切替えて、必要な関連部品が新たに増加するとともに、保険償還されない関連用品の価格が上昇し、医療機関側の負担の増加も報告された。

製造販売業者においては、旧規格品の在庫が廃棄処分になったのに加え、新規規格品の開発、製造に係る費用等も経済的負担となった。また、諸外国の市場にも販売している製造販売業者においては、より長い期間新規規格品と旧規格品の両方を製造可能な設備を維持し、在庫管理する必要があると、価格上昇の原因になっているとの指摘があった。

旧製品の在庫廃棄については、切替えの予見性を高め、計画的な生産・在庫管理を行うことで、経済的負担を低減できる可能性がある。

#### 4)-4 製品の品揃えの減少と在庫の増加（課題③ 管理上の問題）

切替えに伴い、神経麻酔分野における製造販売業者の撤退や製品の品揃えの減少があり、臨床における利便性が低下した。一方、すべての分野の規格を増やしたことで全体としては製品の種類が増加しているため、医療機関、製造販売業者のいずれにおいても在庫が増加し、場所の確保や管理の煩雑さが増大した。医療機器の供給は経済的な原則に基づいて行われていることから、切替えに伴う経済的負担から新規規格品での供給をあきらめる製造販売業者もあり、製品の品揃えの減少が生じ得る。しかし、国際規格の導入により、海外企業の参入も容易になることも想定される。

#### 4)-5 相談等窓口（課題③ 管理上の問題）

医療機関ではインシデントを報告する仕組みが整えられているが、切替えにあたっては、コネクタ部分の変形や破損、液漏れ等のインシデントには至らないトラブルが発生していた。また、これらは医療機器の不具合にも該当しないため、情報を収集、発信する仕組みが存在しなかった。医療機関向けアンケートにおいても、切替えに関する相談、情報収集・発信する窓口の必要性が指摘されており、何らかの相談等窓口（関連学会、業界団体、行政当局、第三者機関等）を設け、新規規格品の流通時期に関する情報と合わせ、トラブルの情報を迅速に収集、発信、共有できるシステム構築も望まれる。

## 再生医療等製品リスク管理計画指針（案）

## 目次

1. 緒言
  1. 1 目的
  1. 2 適用範囲
2. 再生医療等製品リスク管理計画
  2. 1 再生医療等製品リスク管理計画の策定
  2. 2 再生医療等製品リスク管理計画の策定における留意事項
  2. 3 再生医療等製品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定
  2. 4 再生医療等製品リスク管理計画の見直し
3. 安全性検討事項
  3. 1 安全性検討事項の特定
    3. 1. 1 重要な特定されたリスク
    3. 1. 2 重要な潜在的リスク
    3. 1. 3 重要な不足情報
  3. 2 安全性検討事項の見直し
4. 再生医療等製品安全性監視計画
  4. 1 通常の再生医療等製品安全性監視活動
  4. 2 追加の再生医療等製品安全性監視活動
  4. 3 追加の再生医療等製品安全性監視活動の実施計画
5. 有効性に関する調査・試験の計画
6. リスク最小化計画
  6. 1 通常のリスク最小化活動
  6. 2 追加のリスク最小化活動
    6. 2. 1 医療関係者への追加の情報提供
    6. 2. 2 患者への情報提供
    6. 2. 3 再生医療等製品の使用条件の設定
    6. 2. 4 その他の活動
  6. 3 追加のリスク最小化活動の実施計画
7. 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

## 1. 緒言

## 1. 1 目的

この指針は、再生医療等製品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、再生医療等製品リスク管理計画（再生 RMP：Risk Management Plan）を策定するための基本的な考え方を示すものである。

この指針を活用することにより、再生医療等製品の開発段階、承認審査時から製造販売後の全ての期間において、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的とする。

「再生医療等製品」とは、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（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第2条第9項に定められており、再生医療等製品には、「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）に定められるヒト又は動物細胞加工製品と遺伝子治療用製品が存在する。細胞加工製品は、製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成細胞がヒト又は動物から採取された細胞・組織又は当該細胞・組織を加工したものであり、その主たる構成細胞により、体細胞、体性幹細胞、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞の加工製品となる。また、遺伝子治療用製品は、ヒト又は動物の体内で発現し、製品の効能、効果又は性能の本質となる遺伝子を含む遺伝子発現構成体からなるものであり、その構成体から、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となる。そして、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品も存在する。この様に、再生医療等製品は、出発原料、製造工程等が多種多様であるため、それぞれの製品の特性を考慮した検討が必要である。

尚、この指針は、「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）における考え方を参考にしている。

## 1. 2 適用範囲

この指針は、再生医療等製品を対象とする。

具体的には、以下に示す時点で、この指針を基に再生医療等製品リスク管理計画の策定を検討する。

- 新再生医療等製品（法第23条の29第1項第1号に規定する新再生医療等製品をいう。以下同じ。）の承認申請を行おうとする時点
- 再生医療等製品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点

## 2. 再生医療等製品リスク管理計画

### 2. 1 再生医療等製品リスク管理計画の策定

再生医療等製品の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に再生医療等製品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、再生医療等製品について3. に示すとおり安全性検討事項を特定し、これを踏まえて、4. に示す再生医療等製品安全性監視計画及び6. に示すリスク最小化計画を策定し、また、必要に応じて5. に示す有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を策定し、これらの計画の全体を取りまとめた再生医療等製品リスク管理計画書を作成すること。

### 2. 2 再生医療等製品リスク管理計画の策定における留意事項

再生医療等製品リスク管理計画の策定に当たっては、安全性検討事項に応じて、通常の再生医療等製品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて、追加の措置の必要性を検討し、それらを実施するか否かについて、その理由や手法とともに再生医療等製品リスク管理計画書に明確に記載する。なお、再生医療等製品リスク管理計画については、承認審査の過程においてその妥当性が検討されることになるので、その検討の内容を反映するため、審査報告書の記載内容との整合性を図って整備すること。

追加の措置の必要性を検討するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

- 製品に期待される機能／製品の特徴
- 推定使用患者数
- 使用状況
- 使用方法
- 特定されているリスク集団
- 対象疾患の重篤性、合併症の重篤性及び背景発現率
- 不具合、副作用がベネフィット・リスクバランス又は保健衛生の状況に対して及ぼす影響の大きさ
- 重篤な副作用の重症度、頻度、可逆性及び予防可能性
- リスク最小化活動の実施により期待される効果
- 海外での開発又は製造販売の状況
- 海外との安全性プロファイルの相違
- 海外で実施されている調査・試験の状況及び結果
- 海外で執られた安全対策

安全性検討事項を踏まえた再生医療等製品リスク管理計画の検討の結果に関わらず、通常の再生医療等製品安全性監視活動として、法第 68 条の 10 に基づく不具合、副作用及び感染症（以下、「不具合等」という。）情報の収集、報告等、並びに通常のリスク最小化活動としての電子添文等による情報提供の適切な実施が義務付けられていることに留意すること。

## 2. 3 再生医療等製品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定

再生医療等製品リスク管理計画の策定に当たっては、各再生医療等製品安全性監視活動及びリスク最小化活動について、その結果の評価又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への報告を行う節目となる予定の時期を、活動ごとに設定し、再生医療等製品リスク管理計画書に記載すること。

節目となる予定の時期は、各再生医療等製品安全性監視活動及びリスク最小化活動ごとに設定するが、例えば、一つの活動で複数の安全性検討事項に関する検討を行う場合には、それぞれの安全性検討事項に関する目標を適切な時期に達成することができるように、各安全性検討事項に対応した節目となる評価又は報告の予定の時期を設定し、活動全体の進捗状況及び個別の安全性検討事項に係る進捗状況を管理できるようにする。

節目となる予定の時期を設定するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

- 有害事象について事前に設定しておいた頻度を十分な信頼性をもって検出できる症例数が集積する時期はいつか
- 有害事象の発現に影響を及ぼすリスク因子を十分な正確さで評価できる症例数が集積する時期はいつか
- 実施中又は実施を計画している追加の再生医療等製品安全性監視活動の結果を利用することができるようになる時期はいつか
- 追加のリスク最小化活動の対象としている安全性検討事項に関する临床上及び保健衛生上の重要性が評価できるようになる時期はいつか（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）

## 2. 4 再生医療等製品リスク管理計画の見直し

再生医療等製品リスク管理計画を一度策定した後も、製造販売後の状況に応じて適切に見直しを行い、再生医療等製品のベネフィット・リスクバランスを適正に維持するよう、その内容を改訂する必要がある。

再生医療等製品リスク管理計画に含まれるそれぞれの再生医療等製品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施状況に応じて見直しを行うことが必要であり、例えば以下の時点が挙げられる。

- 製造販売後に新たな安全性の懸念が判明した場合など、安全性検討事項の内容に変更があった時
- 再生医療等製品リスク管理計画で設定している節目となる時期
- 規制に基づく又は総合機構から指示されている定期的な報告の時期
- 新再生医療等製品の再審査申請を行う時
- 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

### 3. 安全性検討事項

#### 3. 1 安全性検討事項の特定

それぞれの再生医療等製品について、構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等及び対象疾患、使用対象となる患者群等の特性を考慮し、安全性検討事項の特定を行うこと。

安全性検討事項の特定は、その再生医療等製品における特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報のうち、ヒトにおいて発生した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該再生医療等製品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるような重要なものについて、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報として要約した安全性検討事項を特定することが求められる。

##### 3. 1. 1 重要な特定されたリスク

再生医療等製品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床試験、作用機序等から再生医療等製品との因果関係が確立または推定されており、これまでの臨床データにおいても確認されている事象
- 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から再生医療等製品との因果関係が示された事象
- 臨床試験及び製造販売後の自発報告で報告された重要な事象のうち時間的関連性、生物学的妥当性又は使用状況等から因果関係が合理的に説明されうる事象

##### 3. 1. 2 重要な潜在的リスク

再生医療等製品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床データ、製品の特性等から当該再生医療等製品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象
- 製造工程においてヒト又は動物由来原料の使用により、完全には否定できない感染症等のリスク

- 臨床試験や疫学研究において、再生医療等製品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない事象
- 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該再生医療等製品との因果関係が明らかでない事象
- 当該再生医療等製品では認められていないが、類似の再生医療等製品で認められている事象
- 当該再生医療等製品の構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等の特質から予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

### 3. 1. 3 重要な不足情報

再生医療等製品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該再生医療等製品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報は、例えば以下のものが挙げられる。

- 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報
- 当該再生医療等製品の長期の安全性等

### 3. 2 安全性検討事項の見直し

再生医療等製品の製造販売業者は、常に当該再生医療等製品の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の再生医療等製品安全性監視活動等の結果として、新たな安全性に関する事項が判明したときは、速やかに安全性検討事項の内容を見直す。安全性検討事項を変更するときは、再生医療等製品リスク管理計画の見直しを行い、再生医療等製品リスク管理計画書をはじめとした関連する文書を整備する等、必要な措置を行う。

## 4. 再生医療等製品安全性監視計画

再生医療等製品安全性監視計画については、以下を踏まえてその内容を検討する。

### 4. 1 通常の再生医療等製品安全性監視活動

製造販売業者において実施する通常の再生医療等製品安全性監視活動及びその実施体制について要約する。

### 4. 2 追加の再生医療等製品安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の再生医療等製品安全性監視活動の必要性、その理由、手法等について検討の上、その実施体制とともに要約する。再生医療等製品安全性監視活動の手法については、以下のことを考慮する。

- 新再生医療等製品においては、販売開始直後において、稀な不具合等が見出されることがあるので、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、不具合等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、不具合等の被害を最小限にすることが重要である。このため、必要に応じ、追加の再生医療等製品安全性監視活動として、市販直後調査の実施が求められる。市販直後調査については、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）、「再生医療等製品の市販直後調査の実施方法等について」

(平成 27 年 3 月 27 日付け薬食安発 0327 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知) 等の関連する法令、通知等を参照すること。

- 再生医療等製品の製造販売後に、法第 68 条の 10 に基づく不具合等報告による情報が集積され、新たな不具合及び重篤又は致死的な副作用が判明するなど、新たな安全性の懸念が判明し、安全性検討事項が変更されることがある。この場合において、追加のリスク最小化活動が実施された場合には、そのリスク最小化活動の効果の評価のために追加の再生医療等製品安全性監視活動の必要性も検討する。
- 当該再生医療等製品の適応となる患者集団において、原疾患やその合併症の自然経過といった背景の中で発現率の高い有害事象がある場合には、それが当該再生医療等製品による副作用との鑑別が困難なこともある。そのような場合にも、追加の再生医療等製品安全性監視活動の必要性を検討する。

なお、新たに特定された安全性検討事項に基づいて、追加の再生医療等製品安全性監視活動を計画し、実施する場合には、事前に総合機構と相談を行うこと。

#### 4. 3 追加の再生医療等製品安全性監視活動の実施計画

追加の再生医療等製品安全性監視活動を実施する場合には、再生医療等製品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。再生医療等製品リスク管理計画書には、各再生医療等製品安全性監視活動について、以下の事項等を含んだ概要を簡潔に記載する。また、各再生医療等製品安全性監視活動の詳細について実施計画書を作成する。

- 実施計画書の表題
- 安全性検討事項
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施計画（案）
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の目的
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施計画の根拠
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

複数の安全性検討事項に対し、一つの再生医療等製品安全性監視活動で対応する場合にはその旨を記載すること。

なお、製造販売後臨床試験を行う場合には、安全性検討事項に関するモニタリングの詳細及び試験中止についての規定を記載する。また、必要に応じて、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 89 号）第 27 条に規定する効果安全性評価委員会への情報提供及び当該試験の中間解析の実施時期を再生医療等製品リスク管理計画書に記載する。

再生医療等製品安全性監視活動として実施する調査・試験・研究において、有効性に関する情報収集を行う場合には、その旨を記載する。

#### 5. 有効性に関する調査・試験の計画

再生医療等製品の有効性に関する情報の収集を目的として調査、試験等を実施する場合には、当該調査、試験等を実施する目的、その手法等について 4. 3 を参考にして簡潔にその要約を記載する。なお、再生医療等製品安全性監視計画の策定においても有効性に関する情報の収集を考慮すること。

## 6. リスク最小化計画

リスク最小化計画とは、再生医療等製品の承認時までに得られた情報及び当該再生医療等製品の製造販売後に再生医療等製品安全性監視活動により収集された安全性等に関する情報並びにそれらの情報の評価に基づき、当該再生医療等製品のリスクを最小に抑え、ベネフィット・リスクバランスを適切に維持するために実施する個々のリスク最小化活動の全般を束ねたものをいう。リスク最小化活動は、全ての再生医療等製品において通常行われる活動と、当該再生医療等製品の特性等を踏まえ、必要に応じて通常のリスク最小化活動に追加して行われる活動がある。

### 6. 1 通常のリスク最小化活動

再生医療等製品の構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等の製造販売承認事項及び当該再生医療等製品の使用上の注意を記載した法第 65 条の二に規定する電子添文を作成し、また、必要に応じて改訂し、その内容を医療関係者に対して情報提供することは、通常行われるべきリスク最小化活動であり、その実施体制と併せて通常のリスク最小化活動として要約する。

### 6. 2 追加のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動としては、例えば、以下に示すような、通常行われる電子添文情報の提供に加えて、特に安全性検討事項について行われる医療関係者への情報提供、当該再生医療等製品の使用対象となる患者への情報提供、当該再生医療等製品の使用条件の設定等がある。個別の再生医療等製品の特性等に応じて、これらのリスク最小化活動の実施の必要性及び組合せを検討し、追加のリスク最小化計画を策定する。

#### 6. 2. 1 医療関係者への追加の情報提供

##### ○市販直後調査による情報提供

市販直後調査は、当該再生医療等製品の適正使用に関する理解を促すとともに、不具合等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、不具合等の被害を最小限にすることを目的として、再生医療等製品の販売開始後に行われるもので、4. 2 に示したとおり追加の再生医療等製品安全性監視活動であるとともに、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行う、追加のリスク最小化活動でもある。

##### ○適正使用のための資材の作成及び配布

安全性検討事項に関連し、再生医療等製品の適正使用を医療関係者に対し周知するため、総合機構と協議のうえ、適正使用のための資材を作成し、配布する。

##### ○製造販売後の再生医療等製品安全性監視活動により得られた情報の迅速な公表

安全性検討事項に関し、再生医療等製品の使用に際して特段の注意が必要な場合等においては、製造販売後の再生医療等製品安全性監視活動により得られた不具合等の集積状況等を当該再生医療等製品の製造販売業者等の特定の利用者のみ対象としたものではないホームページにおいて公表し、適切な頻度で更新を行う等により、医療関係者に対する周知を行う。この際には、関係学会等との連携を図ることや、総合機構の情報提供ホームページにも掲載を行うこと等も考慮する。

##### ○その他

安全性検討事項に関連する関係学会等の第三者の作成する適正使用を目的としたガイドライン等が存在する場合には、それらを活用して情報提供する。

#### 6. 2. 2 患者への情報提供

##### ○安全性検討事項に応じた資材の作成及び提供

安全性検討事項に関連し、総合機構と協議のうえ、再生医療等製品の特性等に応じて、患者手帳等の個別の注意点を記載した患者向け資材を作成し、提供する。

#### 6. 2. 3 再生医療等製品の使用条件の設定

再生医療等製品の特性や対象疾患の性質等に鑑み、適正使用による安全性の確保を目的として、必要に応じて使用に当たっての条件を設定する。再生医療等製品の製造販売業者は、当該使用条件を確保し得る医療機関に対して再生医療等製品を納入する等、製造販売に当たって必要な措置を講ずる。これらの条件は、再生医療等製品の電子添文の使用上の注意への記載、承認条件としての規定、安全管理手順等の一環としての規定等の形で設定される。例えば以下のものが挙げられる。

##### ○専門的知識・経験のある医師による使用の確保

重篤な副作用が懸念される製品等については、再生医療等製品を処方する医師に対して、対象疾患の治療に関する高度な専門的知識及び経験を求める。また、これに加えて、使用に際して特別な注意を要する再生医療等製品については、再生医療等製品の使用方法等に関する講習会の受講等、知識及び経験を確保するための一定の要件を定めた上で、製造販売業者における医師の登録等を求める。

##### ○再生医療等製品の使用管理体制の確保

重篤な副作用により致命的な経過をたどる可能性がある製品、使用後の患者の状態の厳格な管理が必要な製品等については、緊急時に十分な対応が可能な医療機関での使用、入院管理下での投与等の使用管理体制の確保を求める。特別な管理が必要な再生医療等製品については、管理体制の確保や、医師、薬剤師等の登録を求める。

##### ○使用対象患者の慎重な選定

再生医療等製品の有効性、安全性を確保する上で、使用対象となる患者を特に慎重に選定する必要がある再生医療等製品については、患者の状態、既往歴、治療歴、併用医薬品等の状況を勘案した条件を設定する。特に注意を要する場合には、患者の条件への適合性に係る事前確認の確保やモニタリングの実施、再生医療等製品の製造販売業者における使用患者の登録等を求める。

##### ○使用に際しての患者への説明と理解の実施

再生医療等製品の使用に伴い致命的な不具合等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされる製品等については、使用に先立ち、患者及びその家族に対して再生医療等製品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で使用する旨の条件を設定する。また、特定の重篤なリスクを回避するために、患者側の理解を補助し、注意を徹底するために患者向けの資材や教育プログラム等の提供を行う。

##### ○特定の検査等の実施

再生医療等製品の使用対象患者の適切な選択や、再生医療等製品の使用により発現が予測される特定の不具合等を防止するため、再生医療等製品の使用前又は使用後に特定の検査等を実施する旨の条件を設定する。

#### 6. 2. 4 その他の活動

##### ○表示、容器・包装等の工夫

ヒューマンエラー防止等の観点から、再生医療等製品の表示、容器・包装等に特別の措置を講じる。

#### 6. 3 追加のリスク最小化活動の実実施計画

追加のリスク最小化活動を実施する場合には、再生医療等製品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。再生医療等製品リスク管理計画書には、実施中及び実施を計画している各リスク最小化活動について、以下の事項等を含んだ概要を簡潔に記載する。

- 安全性検討事項
- 当該リスク最小化活動の目的
- 当該リスク最小化活動の具体的内容
- 当該リスク最小化活動を実施する根拠
- 当該リスク最小化活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準
- 当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

#### 7. 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

各再生医療等製品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、再生医療等製品リスク管理計画に基づき、実施状況及び得られた結果についての評価を、その節目となる時期に適切に行う。評価の際には、再生医療等製品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、再生医療等製品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

再審査期間中の新再生医療等製品については、法第 23 条の 29 第 6 項の規定又は法第 23 条の 30 第 2 項前段の規定による報告に係る薬事法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 137 条の 43 に規定する使用の成績等に関する調査及び結果の報告等の際に、その評価内容を要約して報告し、その他の再生医療等製品にあつては、追加の措置の内容に応じ、報告時期を再生医療等製品リスク管理計画に規定する。

この報告の際には、再生医療等製品リスク管理計画を見直し、その検討結果を報告すること。計画の変更を行う場合には、必要に応じ、事前に総合機構と相談を行う。報告の内容については、総合機構において確認を行い、何らかの対策が必要と判断された場合には、製造販売業者に対する指示が行われる。

## 再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領（パブリックコメント用案）

## 第 1. 電子化された添付文書の記載の原則

1. 再生医療等製品の電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）は、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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 68 条の 2 第 2 項第 3 号の規定に基づき再生医療等製品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師等の医療従事者に対して必要な情報を提供する目的で再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者（選任製造販売業者を含む。以下同じ。）が作成するものであること。
2. 電子添文は最新の論文その他により得られた知見に基づき作成されるものであり、かつ医療の現場に即した内容とし、随時改訂等の見直しを行うものであること。
3. 電子添文に記載すべき内容は、原則として当該再生医療等製品が製造販売承認（以下「承認」という。）がなされた範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重要で特に必要と認められる情報については評価して記載すること。
4. 記載順序は、原則として「第 2. 記載項目及び記載順序」に従い、項目番号とともに記載すること。記載すべき内容がない項目については、記載項目を省略して差し支えないが、項目番号は繰り上げないこと。ただし、第 2 で示すア～エについて、ア及びウ、エの項目番号及び項目名、並びにイの項目番号の記載は不要であること。
5. 「使用上の注意」は、第 2 「記載項目及び記載順序」のうち、「3. 形状、構造、成分、分量又は本質」、「4. 効能、効果又は性能」及び「6. 用法及び用量又は使用方法」を除く「1. 警告」から「14. その他の注意」までの項目とする。
6. 既に記載している事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと。
7. 複数の項目にわたる重複記載は避けること。
8. 関連する項目がある場合には、相互に参照先を記載すること。
9. 「第 2. 記載項目及び記載順序」で示す「ア. 作成又は改訂年月」から「エ. 販売名」までの記載項目を電子添文の 1 ページ目の上部に記載し、「1. 警告」以降の記載内容を本文とすること。
10. 再生医療等製品の特性として次の事項を含む注意事項等を記載すること。
  - (1) 指定再生医療等製品にあつては、原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない旨、感染症の伝播を防止するために実施している安全対策の概要
  - (2) その他当該再生医療等製品を適正に使用するために必要な事項
11. 電子添文は 1. の目的により作成されるものであり、個別の再生医療等製品によらず医療従事者として医療を実施するにあたり既に注意されていると考えられる事項の記載は行わないこと。

## 第 2. 記載項目及び記載順序

ア. 作成又は改訂年月

イ. 承認番号等

ウ. 類別及び一般的名称等

エ. 販売名

1. 警告

2. 禁忌・禁止

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

4. 効能、効果又は性能
5. 効能、効果又は性能に関連する注意
6. 用法及び用量又は使用方法
7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意
8. 重要な基本的注意
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
  - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.2 腎機能障害患者
  - 9.3 肝機能障害患者
  - 9.4 生殖能を有する者
  - 9.5 妊婦
  - 9.6 授乳婦
  - 9.7 小児等
  - 9.8 高齢者
10. 相互作用
  - 10.1 併用禁忌（併用しないこと）
  - 10.2 併用注意（併用に注意すること）
11. 副作用・不具合
  - 11.1 重大な副作用
  - 11.2 その他の副作用
  - 11.3 重大な不具合
  - 11.4 その他の不具合
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
13. 過剰使用
14. その他の注意
  - 14.1 臨床使用に基づく情報
  - 14.2 非臨床試験に基づく情報
15. 体内動態
16. 臨床成績
  - 16.1 有効性及び安全性に関する試験
  - 16.2 製造販売後調査等
  - 16.3 その他
17. 原理・メカニズム
18. 貯蔵方法及び有効期間等
19. 取扱い上の注意
20. 承認条件及び期限
21. 主要文献
22. 文献請求先及び問い合わせ先
23. 製造販売業者等

### 第3. 記載要領

#### ア. 作成又は改訂年月

- (1) 当該電子添文の作成又は改訂の年月及び版数を記載すること。改訂に当たっては、その履歴が分かるようにすることでその継続性を担保すること。
- (2) 再審査結果、再評価結果又は条件及び期限付承認後に改めて行う承認申請に係る審査結果の公表、効能、効果又は性能の変更、又は用法及び用量又は使用方法の変更に伴う改訂の場合は、その旨を併記すること。

#### イ. 承認番号等

- (1) 承認番号を記載すること。
- (2) 販売開始年月を記載すること。

#### ウ. 類別及び一般的名称等

- (1) 承認時に付与された再生医療等製品の類別、一般的名称及び条件及び期限付承認、緊急承認又は特例承認された場合にはその旨を記載すること。
- (2) 一つの承認に係る再生医療等製品がコンビネーション製品であって、該当する一般的名称が複数になる場合においては、承認書の一般的名称欄に記載した主構成体の一般的名称を記載するとともに、括弧書きで、承認書等の備考に記載されている副構成体の一般的名称等を記載すること。
- (3) 指定再生医療等製品にあつては「指定再生医療等製品」、その他の再生医療等製品にあつては「再生医療等製品」の文字を記載すること。

#### エ. 販売名

承認を受けた販売名を記載すること。また英語名がある場合は、記載すること。

#### 1. 警告

当該再生医療等製品の使用範囲内における、重篤な健康被害の発生に係る注意事項について記載すること。なお、その際、「適用対象（患者）」をはじめ、「併用療法」、「使用方法」等、該当するものがある場合は、小項目を作成し記載すること。

#### 2. 禁忌・禁止

当該再生医療等製品の使用範囲内における重篤な健康被害に係る禁忌について記載すること。その際、「適用対象（患者）」をはじめ、「併用療法」、「使用方法」等、該当するものがある場合は、小項目を作成し記載すること。また、副構成体として一回限り使用できるとされている器具等を含む再生医療等製品の場合等では、再使用禁止である旨記載すること。

#### 3. 形状、構造、成分、分量又は本質

- (1) 当該再生医療等製品の性質に鑑み、形状、構造、構成細胞、導入遺伝子等について記載すること。
- (2) ヒト又は動物に由来する原料等（原料若しくは材料又はそれらの原材料（製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）をいう。以下同じ。）に関して、以下の事項を記載すること。
  - ① 当該再生医療等製品の原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）のうち、ヒト又は動物に由来する成分の名称
  - ② 当該再生医療等製品の原材料であるヒト又は動物の名称及び部位等の名称（原材料の範囲については、「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食審査発 1002 第 1 号、薬食機参発 1002 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、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）連名通知）を参考とすること。）
  - ③ ヒトの血液又はこれから得られた物を副成分とする場合及びこれ以外のヒトの血液を原料等として製造される場合にあつては、原料等である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）
  - ④ 同種由来のヒト細胞・組織原料等を原材料として製造される場合（ただし、指定再生医療等製品に限る。）にあつては、当該同種由来の原料等である細胞及び組織が採取された国の国名

#### 4. 効能、効果又は性能

- (1) 承認を受けた効能、効果又は性能を記載すること。
- (2) 再審査・再評価の終了した再生医療等製品にあっては、再審査・再評価判定結果に基づいて記載すること。

#### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

承認を受けた効能、効果又は性能の範囲における患者選択や治療選択に関する注意事項を記載すること。なお、原則として、「2. 禁忌・禁止」に該当するものは記載不要であること。

#### 6. 用法及び用量又は使用方法

- (1) 承認を受けた用法及び用量又は使用方法について記載すること。
- (2) 製品の製造の都度、患者から細胞・組織を採取する場合にあっては、その採取方法についても小項目を作成し記載すること。
- (3) 再審査・再評価の終了した再生医療等製品にあっては、再審査・再評価判定結果に基づいて記載すること。

#### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

承認を受けた用法及び用量又は使用方法の範囲であって、特定の条件下での用法及び用量又は使用方法並びに用法及び用量又は使用方法を調節する上で特に必要な注意事項を記載すること。

#### 8. 重要な基本的注意

- (1) 重大な副作用及び不具合の発生を防止する上で、使用に際して必要な検査の実施、使用期間等に関する重要な注意事項を簡潔に記載すること。
- (2) 法第68条の4の規定に基づき、再生医療等製品を取り扱う医師等の医療関係者は、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項に関して、当該製品の使用の対象者に説明を行い、同意を得て使用する必要がある旨を記載すること。
- (3) 製造販売業者が提供するマニュアル等を遵守して使用する必要がある場合は、その旨記載すること。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 特定の背景を有する患者に関する注意について、効能、効果又は性能等から臨床使用が想定される場合であって、使用に際して他の患者と比べて特に注意が必要である場合や、適正使用に関する情報がある場合に記載すること。
- (2) 使用してはならない場合は「2. 禁忌・禁止」にも記載すること。
- (3) 特定の背景を有する患者に関する注意事項を記載した上で、使用者がリスクを判断できるように、臨床試験、非臨床試験、製造販売後調査、疫学的調査等で得られている客観的な情報を記載すること。

##### (4) 9.1 合併症・既往歴等のある患者

合併症、既往歴、家族歴、遺伝的素因等からみて、他の患者と比べて特に注意が必要な患者であって、「9.2 腎機能障害患者」から「9.8 高齢者」までに該当しない場合に記載すること。

##### (5) 9.2 腎機能障害患者

- ① 体内動態、副作用発現状況等から用法及び用量又は使用方法の調節が必要である場合や、特に注意が必要な場合にその旨を、腎機能障害の程度を考慮して記載すること。

と。

- ② 透析患者及び透析除去に関する情報がある場合には、その内容を簡潔に記載すること。

#### (6) 9.3 肝機能障害患者

体内動態、副作用発現状況等から用法及び用量又は使用方法の調節が必要である場合や、特に注意が必要な場合にその旨を、肝機能障害の程度を考慮して記載すること。

#### (7) 9.4 生殖能を有する者

- ① 患者及びそのパートナーにおいて避妊が必要な場合に、その旨を避妊が必要な期間とともに記載すること。
- ② 使用前又は使用中定期的に妊娠検査が必要な場合に、その旨を記載すること。
- ③ 性腺、受精能、受胎能等への影響について注意が必要な場合に、その旨を記載すること。

#### (8) 9.5 妊婦

- ① 胎盤通過性及び催奇形性のみならず、胎児曝露量、妊娠中の曝露期間、臨床使用経験、代替治療の有無等を考慮し、必要な事項を記載すること。
- ② 注意事項は、「使用しないこと」、「使用しないことが望ましい」又は「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること」を基本として記載すること。

#### (9) 9.6 授乳婦

- ① 乳汁移行性のみならず、体内動態及び原理・メカニズムから推察される哺乳中の児への影響、臨床使用経験等を考慮し、必要な事項を記載すること。
- ② 母乳分泌への影響に関する事項は、哺乳中の児への影響と分けて記載すること。
- ③ 注意事項は、「授乳を避けさせること」、「授乳しないことが望ましい」又は「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」を基本として記載すること。

#### (10) 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（以下「小児等」という。）に用いられる可能性のある再生医療等製品であって、小児等に特殊な有害性を有すると考えられる場合や体内動態及び原理・メカニズムから特に注意が必要と考えられる場合にその旨を、年齢区分を考慮して記載すること。

#### (11) 9.8 高齢者

体内動態、副作用発現状況等から用法及び用量又は使用方法の調節が必要である場合や特に注意が必要な場合に、その内容を簡潔に記載すること。

### 10. 相互作用

- (1) 他の医薬品等を併用することにより、当該再生医療等製品又は併用医薬品等の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する組合せを記載すること。これには物理療法、飲食物等との相互作用についても重要なものを含むものであること。
- (2) 体内動態の変動により相互作用を生じる場合であって、その発現機序となる代謝酵素等に関する情報がある場合は、前段にその情報を記載すること。
- (3) 「10.1 併用禁忌」は「2. 禁忌・禁止」にも記載すること。併用禁忌にあつては、相互作用を生じる医薬品等が互いに禁忌になるよう整合性を図ること。
- (4) 「10.1 併用禁忌」及び「10.2 併用注意」の記載に当たっては、相互作用を生じる医薬品等の名称、臨床症状・措置方法、機序・危険因子等を簡潔に記載すること。また、相互作用の種類（機序等）が異なる場合には項を分けて記載すること。
- (5) 「10.1 併用禁忌」の記載に当たっては、医薬品等の名称として一般的名称及び代表的な販売名を記載すること。

- (6) 「10.2 併用注意」の記載に当たっては、医薬品等の名称として一般的名称又は薬効群名を記載すること。薬効群名を記載する場合は、原則として、代表的な一般的名称を併記すること。

#### 11. 副作用・不具合

- (1) 適用患者における当該再生医療等製品による副作用、及び当該再生医療等製品の不具合に分けて、記載すること。
- (2) 副作用・不具合の発現頻度を、精密かつ客観的に行われた臨床試験等の結果に基づいて記載すること。
- (3) 「11.1 重大な副作用」及び「11.3 重大な不具合」の記載に当たっては次の点に注意すること。
- ① 副作用・不具合の転帰や重篤性を考慮し、特に注意を要するものを記載すること。
  - ② 必要に応じて対象疾患別の記載とし、下位の項目として疾患名を項目とする項を設けること。必要に応じて当該再生医療等製品の使用前（例：細胞・組織採取を行う場合）と使用後に分けて記載すること。
  - ③ 副作用・不具合の事象名を項目名とし、初期症状（臨床検査値の異常を含む。）、発現機序、発生までの期間、リスク要因、防止策、特別な処置方法等が判明している場合には、必要に応じて記載すること。
  - ④ 海外のみで知られている重大な副作用・不具合についても、必要に応じて記載すること。
  - ⑤ 類似の製品で知られている重大な副作用・不具合については、同様の注意が必要と考えられる場合に限り記載すること。
- (4) 「11.2 その他の副作用」及び「11.4 その他の不具合」の記載に当たっては次の点に注意すること。
- ① 必要に応じて対象疾患別の記載とし、下位の項目として疾患名を項目とする項を設けること。必要に応じて当該再生医療等製品の使用前（例：細胞・組織採取を行う場合）と使用後に分けて記載すること。
  - ② 発現部位別、発現機序別等に分類し、発現頻度の区分とともに記載すること。
  - ③ 海外のみで知られているその他の副作用・不具合についても、必要に応じて記載すること。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

当該再生医療等製品を使用することによって、臨床検査値が見かけ上変動し、かつ明らかに器質障害又は機能障害と結びつかない場合に記載すること。

#### 13. 過剰使用

過剰使用時（誤用、偶発的曝露を含む。）に出現する中毒症状等を記載すること。観察すべき項目や処置方法がある場合には、併せて記載すること。

#### 14. その他の注意

##### (1) 14.1 臨床使用に基づく情報

- ① 評価の確立していない報告であっても安全性の懸念や有効性の欠如など特に重要な情報がある場合は、これを正確に要約して記載すること。
- ② カルタヘナ法の第一種使用規程として承認されている場合は、当該再生医療等製品の使用にあたっては当該規程を遵守する必要がある旨を記載すること。

##### (2) 14.2 非臨床試験に基づく情報

ヒトへの外挿性は明らかではないが、動物で認められた毒性所見であって、特に重要な情報を簡潔に記載すること。

## 15. 体内動態

当該再生医療等製品の生体内分布、生着期間、効果持続期間又は排泄等について知見を集積した場合は記載すること。

## 16. 臨床成績

### (1) 16.1 有効性及び安全性に関する試験

- ① 精密かつ客観的に行われ、信頼性が確保され、有効性及び安全性を検討することを目的とした、承認を受けた効能、効果又は性能の根拠、及び用法及び用量又は使用方法の根拠となる主要な臨床試験の結果について、記載すること。また、自己由来細胞加工製品においては、臨床試験で規格を満たした製品を提供できなかった数を記載すること。
- ② 試験デザイン（使用量、使用期間、症例数を含む。）、有効性及び安全性に関する主要な結果を、承認を受けた用法及び用量又は使用方法に従って簡潔に記載すること。
- ③ 副次的評価項目については、特に重要な結果に限り簡潔に記載することができる。

### (2) 16.2 製造販売後調査等

- ① 承認時までの臨床試験データが極めて限定的であって、「16.1 有効性及び安全性に関する試験」を補完する上で特に重要な結果（再審査終了時、再評価結果等）を記載すること。条件及び期限付承認を受けた品目が承認を受けた場合は、その結果を記載すること。その際、自己由来細胞加工製品においては、規格を満たした製品が提供できなかった数を記載すること。
- ② 原則として、再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成26年厚生労働省令第90号）に準拠して実施された結果を記載すること。
- ③ 特定の背景を有する患者での医療情報データベースを利用した調査について、臨床現場に有益な結果を記載すること。

## 17. 原理・メカニズム

当該再生医療等製品が効能、効果又は性能を発揮すると考えられる原理・メカニズムを簡潔に記載すること。

## 18. 貯蔵方法及び有効期間等

貯蔵方法及び有効期間について小項目を設けて記載すること。

## 19. 取扱い上の注意

- (1) 基準又は承認書の中で取扱い上の注意事項が特に定められているものについては、その注意を記載すること。
- (2) 指定再生医療等製品については、法第68条の7第3項及び第4項の規定に基づき、指定再生医療等製品を取り扱う医師等の医療関係者は、当該製品の使用の対象者の氏名、住所等を記録し、医療機関等においてその記録を保存する必要性がある旨を記載すること。

## 20. 承認条件及び期限

法第23条の26第1項の規定又は法第79条に基づき、承認条件が付された場合にその条件及び期限を記載すること。法第23条の26第1項の規定に基づく「条件及び期限付承認」の場合はその旨を記載すること。

## 21. 主要文献

各項目の記載の裏付けとなるデータの中で主要なものについては主要文献として本項

目に記載すること。

22. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先及び問い合わせ先の氏名又は名称、住所及び連絡先（電話番号等）を記載すること。

23. 製造販売業者等

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所を記載すること。

## 再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領（細則）（パブリックコメント用案）

## 第1. 記載上の一般的留意事項

1. 項目名は、別に定めがある場合を除き、令和●年●月●日付け 薬生発●第●号厚生労働省医薬局長通知「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」（以下「局長通知」という。）に示すものを用いること。
2. 項目番号は、局長通知に示すものを用い、下位の項目をつける場合は、第3位まで「1.1.1」等と記載すること。更に項目番号が必要な場合には、両括弧を用い「(1)」等と記載すること。
3. 関連する項目を参照先として記載する場合は、項目番号を用いて末尾に「1.1.1 参照」等と記載すること。
4. 各項目の記載は、内容を十分に検討し、分かりやすい表現で記載することとし、できる限り全項目について記載することが望ましいが、記載すべき適切な情報がない場合には、「項目名」を含めて省略して差し支えないこと。ただし、項目番号は繰り上げず変更しないこと。
5. 「イ. 承認番号等」、「ウ. 類別及び一般的名称等」、「エ. 販売名」、「4. 効能、効果又は性能」、「6. 用法及び用量又は使用方法」及び「20. 承認条件及び期限」の各項目の記載に当たっては、製造販売承認（以下「承認」という。）時に添付した資料又は承認内容を正確に記載すること。
6. 「1. 警告」から「3. 形状、構造、成分、分量又は本質」まで及び「7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」から「19. 取扱い上の注意」までの各項目においては、承認時に添付した資料内容又は承認内容と同様の内容とすることとし（ただし、販売開始後に改訂する箇所についてはこの限りではない。）、記載すべき全ての内容を記載しきれない場合は、取りまとめて概要を記載するとともに、取扱説明書等を参照する旨の記載を付すことで差し支えないこと。
7. 原則として、記載内容が二項目以上にわたる重複記載は避けること。ただし、重大な副作用又は不具合の発生を防止するために複数の項目に注意事項を記載する場合にあっては、その限りでないこと。この場合、「1. 警告」、「2. 禁忌・禁止」の項目等において、記載すべき注意事項を簡潔に記載の上、その後ろに参照する項番号を「1.1.1 参照」等と記載し、参照先の項目に具体的な内容を記載すること。追加の記載に当たって、データが無い又は不十分な場合には、その記載が数量的でなく包括的な記載（例えば、慎重に、定期的に、頻回に、適宜など）であっても差し支えないこと。
8. 使用上の注意に記載すべき内容は、原則として当該再生医療等製品が製造販売承認された「効能、効果又は性能」又は「用法及び用量又は使用方法」等の範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重大な副作用・不具合（本通知において「不具合」とは「再生医療等製品の不具合」を指し、以下、単に「不具合」という。）等特に必要と認められる注意事項は記載すること。また、評価の確立していない副作用・不具合であっても重篤なものは必要に応じて記載すること。これらの事項の選択に当たっては、広範に収集した国内外の情報を評価して記載すること。なお、再生医療等製品による感染症に関する注意についても副作用に準じて記載するものであること。
9. 「15. 体内動態」「16. 臨床成績」、「17. 原理・メカニズム」及び「18. 貯蔵方法及び有効期間等」の各項目の記載に当たっては、原則として科学的な裏付けのあるもので信頼性の高いと判断される臨床試験や文献等に基づく正確な記載が必要である。この場合にあっては出典を明らかにすること。なお、例外的なデータを取り上げて、それが一般的な事実であるかのような印象を与える表現はしないこと。



#### 一般的名称

指定再生医療等製品 ○○○（販売名）

- (3) 法第 23 条の 26 第 1 項の条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品については、販売名の右又は下側に「条件及び期限付承認品目」と記載すること。一部の効能、効果又は性能が対象である場合は、「(一部) 条件及び期限付承認品目」と記載すること。なお、当該記載については、条件及び期限付承認に対応する承認条件を満たしたことに伴い、電子添文上の当該記載を削除して差し支えない。
- (4) 法第 23 条の 26 の 2 第 1 項に規定する再生医療等製品については、販売名の上又は左側に「注意－緊急承認再生医療等製品」と記載し、当該箇所を赤枠で囲うこと。
- (5) 法第 23 条の 28 第 1 項に規定する再生医療等製品については、販売名の上又は左側に「注意－特例承認再生医療等製品」と記載し、当該箇所を赤枠で囲うこと。

#### エ. 販売名

- (1) 中央部の見やすいところに、「類別及び一般的名称等」の文字よりも大きい文字で記載すること。
- (2) 複数の構成体が一承認により認められている場合であって、別途副構成体の電子添文を作成する場合にあっては、販売名だけではそれぞれの副構成体を特定することができないことから、別途添え字として販売名ではない名称を付与してそれぞれの副構成体を特定すること。

#### 1. 警告

- (1) 記載事項は、赤枠内に項目名を含めて赤字で記載すること。
- (2) 適切に使用されたとしても、致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は不具合が発現する結果極めて重大な健康被害につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること。
- (3) 警告に設定した項目については、必要に応じて、その根拠又は設定理由を記載すること。
- (4) 使用に際して発生した副作用又は不具合に対し特別の注意、応急対処法があれば簡潔に記載すること。
- (5) 承認条件により使用に際しての実施設や使用する医療従事者の基準等が求められている場合には、その旨を記載すること。
- (6) 指定再生医療等製品については例外として、本項「1. 警告」の前に、段抜き枠囲いで、以下に示す感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を記載すること。  
なお、具体的な記載表現は、別記 1 に準じたものとする。
  - ① 原料等（原料又は材料若しくはそれらの原材料（製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）をいう。以下同じ。）として、又は製造工程においてヒト又は動物の血液・細胞・組織・臓器等に由来する成分が使用されていること。
  - ② 感染症の伝播を防止するための安全対策を実施していること（具体的な安全対策は「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項等に記載する。）。
  - ③ 感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないこと。

#### 2. 禁忌・禁止

- (1) 記載事項は、赤枠内に項目名を含めて記載するが、文字は赤色を使用しないこと。
- (2) 患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質等からみて適用すべきでない患者を記載すること。なお、適用してはならない理由が異なる場合は、項を分けて記載すること。

- (3) 禁忌・禁止に設定した過敏症以外の項目については、必要に応じて、その根拠又は設定理由を記載すること。
- (4) 使用者に誤解を与えないよう、原則として承認された「効能、効果又は性能」と整合する必要があること。

### 3. 形状、構造、成分、分量又は本質

- (1) 当該再生医療等製品の全体的構造が容易に理解できるように、原則、イラストや写真等を構成体ごとに示すこと（単一の構成体であって、単に容器に充填されたものは省略して差し支えない）。
- (2) 患者に使用される主構成体の他、直接、体に接触する機械器具等（薬液等を介して身体に接する場合も含む。）の副構成体については、体に接触する部分の組成も併せて記載すること。
- (3) 当該再生医療等製品に含有され、又は製造工程において使用されている原料又は材料のうち、ヒト又は動物に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料であるヒト又は動物の名称及び使用部位等を記載すること。また、ヒト血液を原材料としている場合は、採血国及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載すること。

ただし、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）の適用を受けない原料又は材料については、こうした記載を要しない。

なお、具体的な記載方法は、以下のとおりとすること。

- ① 原料等のうち、ヒト又は動物に由来するものの名称並びに当該原料等の由来となるヒト又は動物の名称（例えば、ヒトの場合はヒト、動物の場合は動物種）及び使用部位等（例えば、血液の場合は血液、細胞・組織・臓器等の場合はその名称等）を承認書の記載に基づき記載すること。
- ② 製造工程においてヒト又は動物に由来する成分を使用している場合にも上記と同様にその名称並びに当該成分の由来となるヒト又は動物の名称及び使用部位等を記載すること。
- ③ ヒト血液を原材料として製造される場合にあつては、採血国（原則として採血国として承認書に記載されている全ての国）及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載すること。
- ④ 同種由来のヒト細胞・組織を原材料として製造される場合（ただし、指定再生医療等製品に限る。）にあつては、当該同種由来の原材料に係る採取国（原則として採取国として承認書に記載されている全ての国）を記載すること。

### 4. 効能、効果又は性能

「類別及び一般的名称等」に「（一部）条件及び期限付承認品目」と記載する品目については、対象となる効能、効果又は性能に注釈を付し明示すること。

### 5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- (1) 重大な副作用及び不具合を防止する上で、適用すべき患者の効能、効果又は性能に関連する使用上の注意がある場合は、承認内容と明確に区別して記載すること。
- (2) 患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質等からみて、他の患者よりも以下①～⑦に述べるような副作用又は不具合による危険性が高いため、適用の可否の判断、用法及び用量又は使用方法の決定等に特に注意が必要である場合、又は、臨床検査の実施や患者に対する細かい観察が必要とされる場合に記載すること。他の患者と比較して危険性が高い場合として、次のものが考えられる。なお、必要に応じて、設定理由を簡潔に記載すること（過敏症を除く）。
  - ① 副作用又は不具合が早く発現する場合
  - ② 副作用又は不具合の発現率が高い場合

- ③ より重篤な副作用又は不具合が現れる場合
  - ④ 非可逆性の副作用又は不具合が現れる場合
  - ⑤ 蓄積する又は長期使用の結果、副作用又は不具合が現れる場合
  - ⑥ 耐性が変化する場合
  - ⑦ その他
- (3) 患者選択に必要な検査・診断基準など承認を受けた効能、効果又は性能の範囲を明確にするための注意事項はこの項目に含まれること。

#### 6. 用法及び用量又は使用方法

必要に応じて図示した説明を加えることが望ましいこと。

#### 7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

重大な副作用及び不具合を防止する上で、用法及び用量、使用方法、使用回数・期間等に関連する使用上の注意がある場合は、承認内容と明確に区別して記載すること。特に製品の使用限界等、禁止すべき使用方法については、禁忌・禁止の項のみに記載すること。

#### 8. 重要な基本的注意

- (1) 重大な副作用及び不具合の発生を防止する上で、用法及び用量又は使用方法、効能、効果又は性能等、使用期間、適用すべき患者の選択、検査の実施等に関する重要な基本的注意事項があれば内容を具体的に記載すること。
- (2) 使用に当たっては、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、その同意を得て使用するよう努めなければならない旨を記載すること。なお、具体的な記載表現は別記1又は2に準じたものとする。その他製品特有の基本的注意事項は、本項に記載すること。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の記載に当たって、合併症、既往歴、家族歴、遺伝的素因等に応じて、「9.1.1〇〇の患者」と適切な項目をつけて記載すること。
- (2) 「9.2 腎機能障害患者」の記載に当たって、腎機能障害の程度は、クレアチニンクリアランス、推定糸球体濾過量（eGFR）等の具体的な指標を可能な限り記載すること。リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
- (3) 「9.3 肝機能障害患者」の記載に当たって、肝機能障害の程度は、Child-Pugh 分類等の具体的な指標を可能な限り記載すること。リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
- (4) 9.5 妊婦
  - ① 用法及び用量又は使用方法、効能、効果又は性能等から妊婦又は産婦の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。
  - ② 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
  - ③ 特に記載すべき情報としては次のものが該当すること。
    - ・ 妊婦又は産婦の身体の構造上の特徴により不具合等の発生が予想される場合の情報。
- (5) 9.6 授乳婦

- ① 用法及び用量又は使用方法、効能、効果又は性能等から授乳婦の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。
  - ② 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
  - ③ 特に記載すべき情報としては次のものが該当すること。
    - ・ 授乳婦の身体の構造上の特徴により不具合等の発生が予想される場合の情報。
- (6) 9.7 小児等
- ① 用法及び用量又は使用方法、効能、効果又は性能等から小児等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。
  - ② 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
  - ③ 特に記載すべき情報としては次のものが該当すること。
    - ・ 成人と代謝が異なる場合の情報（例えば、排泄機能が未発達であるために生ずる血中からの消失の遅延等）。
    - ・ 小児等の身体の構造上の特徴により不具合等の発生が予想される場合の情報。
  - ④ 「小児等」の記載に当たつて、新生児、乳児、幼児又は小児とはおおよそ以下を目安とする。ただし、具体的な年齢が明確な場合は「○歳未満」、「○歳以上、○歳未満」等と併記すること。なお、これ以外の年齢や体重による区分を用いても差し支えないこと。
    - 1) 新生児とは、出生後4週未満の児とする。
    - 2) 乳児とは、生後4週以上、1歳未満の児とする。
    - 3) 幼児とは、1歳以上、7歳未満の児とする。
    - 4) 小児とは、7歳以上、15歳未満の児とする。
- (7) 9.8 高齢者
- ① 高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、再生医療等製品の使用において危険性が増加するおそれがあり、一般的に、再生医療等製品の適用に当たっては常に十分な注意が必要である。用法及び用量又は使用方法、効能、効果又は性能等から高齢者に用いられる可能性のある再生医療等製品であつて、他の患者と比べて高齢者で特に注意する必要がある場合には、「9.8 高齢者」の項を設け、必要な注意を記載すること。
  - ② 高齢者の記載に当たつて、高齢者とは65歳以上を目安とし、必要に応じて75歳以上の年齢区分に関する情報も記載すること。ただし、記載に当たつて具体的な年齢が明確な場合は「○歳以上」と併記すること。なお、これ以外の年齢区分を用いても差し支えないこと。
  - ③ 記載の内容
    - 1) 臨床試験、製造販売後調査又は可能であれば体内動態等の具体的なデータから高齢者に適用した場合の問題が示唆される場合はその内容を簡潔に記載すること。
    - 2) リスクが想定されるが、臨床試験等において除外され、十分なデータがない場合はその旨を記載すること。
  - ④ 具体的な記載表現
 

前記③の具体的な記載表現は、当該再生医療等製品の特徴、高齢者の特徴、当該再生医療等製品を高齢者に適用した場合の問題点、必要な注意・処置の内容を簡潔かつ適切に記載すること。

## 10. 相互作用

- (1) 内容により措置概略として、「併用禁忌（併用しないこと）」と「併用注意（併用に注意すること）」に分けて記載すること。「併用禁忌（併用しないこと）」については、赤枠の表内に記載するが、文字は赤色を使用しないこと。
- (2) 記載様式は可能な限り表形式等にして分かりやすくすること。併用注意では、場合により記述方式で記載しても差し支えないこと。

〈記載例〉

[併用禁忌]（併用しないこと）

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
（一般的名称・販売名）		

[併用注意]（併用に注意すること）

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
（一般的名称）		

## 11. 副作用・不具合

- (1) 患者に与える健康被害のうち、再生医療等製品の使用との間の因果関係が否定できないものを「副作用」、再生医療等製品の機能の不全を「不具合」として、それぞれ小項目を挙げて記載すること。
- (2) 発現頻度については、調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載すること。原則として、承認を受けた効能、効果又は性能、及び用法及び用量又は使用方法の範囲であって、有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験を統合した結果に基づき、発現割合を百分率で小数点以下第1位まで、0.1%未満の場合はその旨をそれぞれ記載すること。自発報告や製造販売後調査等で集積し、発現頻度が不明な場合は「頻度不明」と記載すること。ただし、臨床試験データが極めて限られている場合であって、製造販売後調査等による発現頻度を記載することが特に有用な場合に限り、引用元を明記した上で、その発現頻度を記載すること。
- (3) 「重大な副作用」及び「重大な不具合」の記載に当たっては次の点に注意すること。
  - ① 当該再生医療等製品にとって特に注意する必要があるものを記載すること。
  - ② 副作用及び不具合の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等が判明している場合には、必要に応じて括弧書きで、具体的な記載を行うことが望ましい。
  - ③ 初期症状（臨床検査値の異常を含む。）があり、その状況が認められた時点で使用を中止する等の措置をとることにより症状の進展を防止できることが判明している場合には、その初期症状を記載すること。
  - ④ 海外のみで知られている重大な副作用・不具合については、原則として、国内の副作用・不具合に準じて記載すること。
  - ⑤ 同種同効品等で知られている重大な副作用・不具合については、必要に応じ本項に記載すること。
- (4) 「その他の副作用」及び「その他の不具合」の記載に当たっては次の点に注意すること。
  - ① 「重大な副作用」又は「重大な不具合」以外の副作用・不具合については発現部位別、使用目的別、作用機序又は発現機序別等に分類し、発現頻度を設定して表形式にする等分かりやすく記載すること。
  - ② 海外のみで知られているその他の副作用及び不具合についても、原則として、国内の副作用・不具合に準じて記載すること。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

再生医療等製品を使用することによって、臨床検査値が見かけ上変動し、しかも明らかに器質障害又は機能障害と結びつかない場合に記載すること（器質障害又は機能障害との関係が否定できない場合には、「11. 副作用・不具合」の項に記載すること。）。

### 13. 過剰使用

過剰使用の例があれば記載すること。

### 14. その他の注意

- (1) 評価の確立していない文献、報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して、「・・・との報告がある。」と記載すること。
- (2) 前項までのいずれにも属さないが、必要な注意（例えば、動物実験で観察されたヒトでの懸念のある安全性に関する記載等の必要事項）はこの項に記載すること。また、記載に該当するかを判断するにあたっては、致死性的か、重篤か、管理可能であるか等を考慮すること。

### 16. 臨床成績

#### (1) 16.1 有効性及び安全性に関する試験

- ① 承認申請時に用いられた臨床試験の成績又はこれに代替するものとして評価された資料を記載すること。
- ② 精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について、使用状態、期間、症例数、有効率等について、承認を受けた使用方法に従って記載すること。安全性に関する結果は、副作用、有害事象、又は不具合に基づき記載し、いずれの結果であるかを明記すること。
- ③ 他の医薬品等との比較を記載する場合には、その対照とする製品を用いた治療法が当該疾病等の治療において一般的な治療法であり、精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。
- ④ 当該再生医療等製品の承認を受けた範囲を超える「効能、効果又は性能」を示唆するような成績は記載しないこと。

#### (2) 16.2 製造販売後調査等

適切に計画され実施された、医療情報データベースを利用した調査の結果について、引用元を明記した上で記載すること。

### 18. 貯蔵方法及び有効期間等

- (1) 当該再生医療等製品の貯蔵方法、有効期間・使用の期限についてそれぞれ小項目を設けて記載すること。
- (2) 有効期間・使用の期限については、使用できる期間（日数、時間数等）を記載すること。
- (3) その他、当該再生医療等製品の使用前に品質を確認するための注意事項があれば記載すること。

### 19. 取扱い上の注意

指定再生医療等製品については、当該製品を使用した場合は、販売名、製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用年月日から起算して少なくとも20年間保存する旨を記載すること。なお、具体的な記載表現は別記1に準じたものとする。

### 20. 承認条件及び期限

- (1) 承認条件及び期限が付された場合にのみ記載すること。承認条件又は期限に変更又は延長があった場合には記載を変更すること。
- (2) 当該承認条件を満たした後に当該記載を削除する改訂を行うことは差し支えないが、承認条件を満たすまでの間は削除しないこと。

#### 21. 主要文献

- (1) 各項目の記載の裏付けとなるデータの中で主要なものについては主要文献として本項目に記載すること。なお、臨床成績の記載（比較試験成績、副作用等）の裏付けとなる文献は優先的に記載することが望ましいこと。
- (2) 主要文献として記載した文献の内容を引用している該当部分については、使用者が当該文献を検索できるように引用番号を付すこと。
- (3) 主要文献はバンクーバー方式（著者名、雑誌名、発行年、巻数、最初の頁 -最後の頁）で記載すること。
- (4) 社内資料を引用している場合は、使用者による文献請求が容易となるよう、可能な限り当該資料の具体的な内容を明示して記載すること。承認申請資料概要が公表されている場合は、該当する承認年月日及び資料番号を併記すること。
- (5) 当該再生医療等製品の承認を受けた範囲を超える「効能、効果又は性能」を示唆するような文献は記載しないこと。

#### 23. 製造販売業者等

販売元、提携先等の氏名又は名称を記載する場合は、製造販売業者に続いて記載すること。

指定再生医療等製品の感染症伝播のリスクに関する冒頭注意書き記載例
----------------------------------

ヒト又は動物由来の細胞を使用している場合
<p>本再生医療等製品は、<u>ヒト又は動物の名称及び組織等の名称</u>*<sup>1</sup>由来の細胞を使用しており、原材料となった<u>組織等</u>を採取する際には、<u>問診、感染症関連の検査</u>を実施するとともに、<u>製造工程における一定の不活化処理</u>*<sup>2</sup>などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、<u>ヒト又は動物の名称及び組織等の名称</u>を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。</p> <p>* 1) 由来となるヒト又は動物の名称及び組織等の名称を記載する。</p> <p>* 2) 原材料となった血液等を採取する際の問診、感染症検査の他、感染症伝播のリスクを避ける目的で何らかの処理を行っている場合に記載する。</p> <p>* 下線部は当該製品に合わせた記載とすること。</p>
製造工程中にヒト血清アルブミン等血液由来成分を使用している場合
<p>本再生医療等製品は、製造工程中にヒト血清アルブミンを使用しており、原材料となった血液を採取する際には<u>問診、感染症関連の検査</u>を実施するとともに、<u>製造工程における一定の不活化処理</u>などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するヒト血清アルブミンに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。</p>

注)

感染症伝播のリスクに関連する製品に含まれる細胞・成分の詳細、原材料である血液の採血方法（献血又は非献血の別）については、「形状、構造、成分、分量又は本質」の項に記載する（局長通知第3、3.を参照）。また、感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等については、「使用上の注意」等の適切な項に記載する。

指定再生医療等製品の用上の注意の重要な基本的注意の項における患者への説明の記載例

「患者への説明」

本再生医療等製品の使用に当たっては、疾病の治療における本再生医療等製品の必要性和ともに、本再生医療等製品の有効性及び安全性その他本再生医療等製品の適正な使用のために必要な事項、及び本再生医療等製品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液（／細胞・組織名等）を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本再生医療等製品を使用するよう努めること。

自己由来細胞加工製品については、上記に加えて以下を記載すること。

製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。

指定再生医療等製品の取扱い上の注意の項における記録の保存の記載例

「記録の保存」

本製品は指定再生医療等製品に該当することから、本製品を使用した場合は、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記録し、使用年月日から起算して少なくとも20年間保存すること。

再生医療等製品の用上の注意の重要な基本的注意の項における患者への説明の記載例
--

## 「患者への説明」

本再生医療等製品の使用に当たっては、疾病の治療における本再生医療等製品の必要性とともに、本再生医療等製品の有効性及び安全性その他本再生医療等製品の適正な使用のために必要な事項について、患者に対して説明し、その同意を得て、本再生医療等製品を使用するよう努めること。

自己由来細胞加工製品については、上記に加えて以下を記載すること。

製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。

## 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

近年、医療機器の IoT（Internet of Things）化の加速、病院内のイントラネット環境構築に加え、サイバー攻撃の高度化が進んでいることから、医療機器のサイバーセキュリティ（CS）の確保が大きな社会的課題となっている。医療機器は、国内外に流通すると共に、インターネットに接続された医療機器については、国境の枠組みを超えてサイバー攻撃が行われる可能性があることから、CS 対応の国際調和を図ることを目的として、国際医療機器規制当局フォーラム（International Medical Device Regulators Forum：IMDRF）において、医療機器サイバーセキュリティガイダンス N60「Principles and Practices for Medical Device Cybersecurity（医療機器サイバーセキュリティの原則及び実践）」（以下「IMDRF ガイダンス」という。）が取りまとめられ、「国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）による医療機器サイバーセキュリティ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）」（令和 2 年 5 月 13 日付け薬生機審発 0513 第 1 号・薬生安発 0513 第 1 号・厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長・医薬安全対策課長連名通知）によって、我が国においても、医療機器製造販売業者に対して IMDRF ガイダンスを導入することが示された。また、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。

基本的に医療機器の CS は、サイバー攻撃により医療機器の不具合や患者不利益が発生しないように未然に予防することが重要であるため、医療機器 CS の確保に当たり、市販前では、医療機器のサイバー攻撃に対する耐性が確保されるよう、設計及び開発を行い、市販後では、意図した環境での使用、脆弱性の修正（パッチ、アップデート）及びインシデントへの対応等の製造販売業者による適正な管理及び使用者である医療機関内等で適正な管理が相互になされることが必要である。たとえその時点で CS 対策が十分と思われても、未知の脆弱性は対応することが難しいので、サイバー攻撃に起因する不具合等が起こってしまう可能性がある。また、既に判明している重大な脆弱性に対して医療機器の CS 対応及び製造販売業者の情報提供が不十分なまま放置されていた場合には、いつでもサイバー攻撃に起因する不具合等が発生し得ると考える必要がある。医療機器においては、未対応の脆弱性を悪用されて侵入を許してしまった、攻撃性の強いマルウェアに感染してしまった等の時点で、その影響は当該機器に留まらず、同様の脆弱性をもつその他の医療機器や医療システム全体へも影響する等、通常の不具合とは異なり、波及性が非常に大きいことから、

CS に特化した速やかな対応が必要である。従って、新たな被害を生じさせないためにも迅速に原因を究明するとともに、適切な安全確保措置を講じる必要がある。本文書では、不具合報告制度における製造販売業者向けの医療機器 CS の基本的考え方を整理する。

## 2. 本文書の対象

本文書は、医療機器の製造販売を規制する「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」（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 2 条 4 項に定義された医療機器のうち、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（SaMD：Software as a Medical Device）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する。なお、医療機器のクラス分類を問わない。

本文書においては、医療機器 CS における、市販後安全対策の一環である不具合報告制度に関する製造販売業者向けの基本的考え方を整理するとともに医薬品医療機器等法に基づいて報告が必要と想定される事例を提示する。市販前を中心とした医療機器 CS に関しては、令和 3 年 12 月 24 日付け薬生機審発 1224 第 1 号・薬生安発 1224 第 1 号：厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長・医薬安全対策課長通知「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」別添「医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書」が参考となる。さらに IMDRF において追補ガイダンスが取りまとめられ、その内容に基づき、令和 5 年 3 月 31 日付け薬生機審発 0331 第 11 号・薬生安発 0331 第 4 号・厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長・医薬安全対策課長通知「医療機器のサイバーセキュリティ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「医療機器のサイバーセキュリティ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 5 年 5 月第 6.0 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、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（研究開発代表者：公益財団法人医療機器センター専務理事中野壮陸）の検討結果が取りまとめられ、令和 5 年 3 月 31 日付け 医政参発 0331 第 1 号・薬生機審発 0331 第 16 号・薬生安発 0331 第 8 号・厚生労働省医政局参事官（特定医薬品開発支援・医療情報担当）・医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長・医薬安全対策課長通知「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」別添「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」が発出された。

また、本文書の他、一般社団法人 日本医療機器産業連合会が編集している医療機器安全管理情報 不具合報告書等の手引書（以下「不具合報告書等の手引書」という。）や、国内外のその他の関連ガイドラインも考慮するべきである。

### 3. サイバーセキュリティの不具合と脆弱性

#### (1) 不具合

「不具合」の事象は広く具合の悪いことと定義されており、いわゆる機器自体の故障や「不具合」の原因が機器とは関係なく、使用者側の要因で発生する事象も含まれる。この不具合は、医療機器全てに関わるもので、CSに関する場合も同様である。これらの事象をまとめると次のようになる。

医療機器の「不具合」の種類

- ✓ 仕様上の問題
- ✓ 不良品
- ✓ 故障・破損
- ✓ 添付文書等の不十分な記載（医薬品医療機器等法第 63 条の 2）
- ✓ 機器による有害事象

「不具合」を上記の 5 種類に分類したが、これらの不具合事象の内訳は多様であり、安全性上、対策を施し、他への影響を可及的速やかに最小にとどめる必要のある事象から、対策の緊急性がない軽微な事象や、発生機序や発生頻度が既知の事象までが含まれる。「機器による有害事象」は、その他上記 4 つの不具合が原因となる場合や、他の要因で発生する場合もある。

#### (2) 脆弱性

JIS T 81001-1:2022 3.4.22 において、ぜい（脆）弱性（vulnerability）として次のように定義されている。

システムのセキュリティポリシーを破るために悪用される可能性のある、システムの設計、導入又は運用管理における欠陥又は弱み。

医療機器においては、ネットワーク等を介した機能・性能の向上に伴って、サードパーティ製ソフトウェアの使用も増大しており、既知の脆弱性だけでなく、設計検証の過程で発見することが困難な未知の脆弱性が含まれていることを考慮しなければならない。

一般的に、脆弱性を悪用された場合、「機器設定の不正変更」、「診断・治療に対する不正変更又は無効化」、「機密データの喪失又は開示」、「機器の誤動作」、「他の機器・システムへの攻撃・拡散」等が想定され、結果として医療機器の「不具合」に分類された様々な事象を引き起こす原因となる可能性がある。

### 4. 不具合報告の基本的事項

## (1) 製造販売業者における報告内容と報告先

製造販売業者等は、不具合によるものと疑われる症例等を知ったとき、又は患者に重篤な健康被害が発生するおそれのある不具合を知った場合には、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項の規定により、「医薬品等の副作用等の報告について」の一部改正について」令和 3 年 7 月 30 日付け薬生発 0730 第 8 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知を参照し、所定の様式により以下の報告書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療機器品質管理・安全対策部 医療機器安全課（以下「PMDA」という。）に提出しなければならない。

- 医療機器不具合・感染症症例報告書（国内／外国）
- 医療機器に係る不具合の発生率変化調査報告書
- 医療機器の研究報告／外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告書
- 医療機器品目指定定期報告書
- 医療機器未知非重篤不具合定期報告書

不具合等報告書は、報告期限内に、PMDA に提出する。なお、国内死亡症例についての全ての症例並びに外国医療機器に係る製造、輸入又は販売の中止等保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置が講じられた場合の全ての措置内容について、PMDA に対し、ファックス等により速やかに第一報の報告をする。報告期限は、施行規則第 228 条 20 第 2 項に従って、発生もしくは発生のおそれのある健康被害の重篤性に応じて、情報入手日から 15 日、30 日、又は定期報告として、PMDA に報告することが定められている。

調査を開始する時点では、常に厳しい期限である 15 日を前提に作業を進めると共に、報告期限内に報告すべき事項の調査が完了しない場合でも、報告期限を厳守する。その場合には、それまでに得られた調査結果を未完了報告とし、発生した事象によりその患者・使用者の受けた、又は受けるおそれのある障害のレベルを知りうる範囲で報告する。医療機関側からの報告と齟齬のないことが要求されるが、緊急時における第一報の場合にはその精度は問わない。その場合、所定様式の今後の対応欄に追加報告を行う旨記載し報告期日までに報告する。後日、追加報告時にはその精度を高めるべく報告企業は努力すべきである。なお、医療機関側との整合はその時点において取られるべきである。

## 5. サイバーセキュリティに関する不具合報告

### (1) 製造販売業者における報告内容と報告先

医療機器 CS に関する不具合報告も、これまでと同様に医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項の規定に従い実施する。製造販売業者等は、「医薬品等の副作用等の報告について」令和 3 年 7 月 30 日付け薬生発 0730 第 8 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知を参照とし、所定の様式により報告書を PMDA に提出しなければならない。

## (2) 製造販売業者が報告すべき不具合事例

収集された当該医療機器のソフトウェアの脆弱性に関する情報に対して、有効性及び安全性等に関する影響等を製造販売業者が評価し、CSに関連して医療機器に不具合が発生し、健康被害が発生し又は健康被害の発生のおそれがある場合や、不正アクセスへの脆弱性に対し外国医療機器の安全確保措置が実施された場合には、不具合等報告の可否を検討する必要がある。

報告すべきCSに起因して発生する医療機器の不具合としては、以下のような事例が想定される。現時点ではサイバーセキュリティに関する不具合事例の蓄積が乏しいことから、製造販売業者は、当該例示のみを判断材料とすることなく、使用状況や（想定される）健康被害等を十分に考慮し、医薬品医療機器等法施行規則第228条の20第2項に従って適切に判断する必要がある。事例は、一般社団法人日本医療機器産業連合会（以下「医機連」という。）PMS委員会 不具合報告の手引き改訂WG傘下 サイバーセキュリティの不具合報告サブWGにて、CSの不具合として討議された事例であり、本文書の他、不具合報告書等の手引書の改訂版を参照されたい。レガシー医療機器（(4)項参照）においても同様に考慮すること。

### 医療機器に共通の事例

- ▶ 脆弱性が認められ、不正アクセスにより悪用の実績（誤動作、機能不全等）が発生した\*。
- ▶ あらかじめ計画されたアップグレードオプションが適用されず（不適切に放置された）、ネットワークに接続されたレガシー医療機器のソフトウェアの脆弱性に対し不正アクセスにより悪用の実績（誤動作、機能不全等）が発生した。
- ▶ DDoS攻撃（Distributed Denial of Service attack／分散型サービス拒否攻撃）により、画像診断装置等が意図せず機能停止した。

### 個別医療機器の事例

- ▶ ネットワーク接続された輸液ポンプの未使用ネットワークポートに対する不正アクセスにより設定が変更され、輸液の過剰投与や意図しない停止が起こった。
- ▶ インスリンポンプの設定が不正アクセスにより変更され、インスリンの投与量が想定より増加し、低血糖に至った。
- ▶ 植込み型除細動器の設定が不正アクセスにより変更され、ペーシング不全又はセンシング不全が発生したため、心停止状態の持続や不整脈が誘発された。

\* 不正アクセスによる悪用の実績がサポート終了（EOS）の前後にかかわらず、製造販売業者は不具合報告の必要性を適切に判断する必要がある。

なお、医薬品医療機器等法 68 条の 9 第 1 項にあるように、医療機器 CS に係る安全管理体制で重要なことは、製造販売業者等は当該医療機器での不具合が発生した際には、適切な措置を行う。さらに、通常の GVP 体制に従い、適時適切かつ積極的に情報収集すると共に、科学的に分析評価した上で、必要な情報を早急に医療機関等へ提供するなど必要な措置を講じ、被害の拡大を防止することも重要である。また、発生原因を調査すると共に、自己検証を行うことで、確実に以後の CS 実施体制を構築する必要がある。安全確保措置には以下のような手段がある。

- 医療機関への情報提供
- 回収・改修等
- 添付文書、取扱説明書の改訂
- 同一製品への処置（販売停止、製造中止、廃棄等）

いずれの作業も重複して実施する場合がある。措置の実施に当たり、適切に記録することなどが必要である。また、措置の実施にあたり都道府県、厚生労働省、PMDA への報告だけでなく、医療機関、患者への連絡等、関係者への報告・情報共有についても検討が必要である。なお、安全確保措置として緊急安全性情報等（イエローレター、ブルーレター）を作成する場合には、「緊急安全性情報等の提供に関する指針について」平成 26 年 10 月 31 日付け薬食安発 1031 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知を参照すること。

一方で、製造販売業者が、自社の医療機器の脆弱性情報、他社の医療機器にも関係する脆弱性情報やセキュリティアドバイザリーを開示する場合、その緩和策及び補完的対策が立案できていない状況で開示すれば、即座にサイバー攻撃の標的になってしまうこともあるため、脆弱性情報を開示するタイミングは注意を要する。脆弱性の影響が大きく一般の場合、自社の対策だけでなく、場合によっては分野を超えた連携が必要な場合がある。この場合、製造販売業者は、規制当局等と連携して、必要な調整を実施する協調的な脆弱性の開示（CVD : Coordinated Vulnerability Disclosure）のプロセスを確立し実施する。

### (3) 脆弱性に関する対応

脆弱性に関しては、全てが報告の対象ではない。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透明性を確保分析・評価を行うことは有用であるが、一般の情報セキュリティにおける使用を想定した CVSS スコア（基本値、現状値）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。参考となる資料の一つに、MITRE 社が策定した医療機器向けのガイド（MITRE Rubric for Applying CVSS to Medical Devices）がある。

製造販売業者は、脆弱性に関して当該医療機器のソフトウェア部品表（SBOM）及び設計

情報等から脆弱性が存在するソフトウェアの存在、使用の有無及び機能性能に関する影響等評価し、使用目的、使用部位、蓋然性等を総合的に判断した結果、当該脆弱性の悪用が原因で、死亡や重篤な健康被害が発生した場合、又は発生するおそれがあると判断した場合には、報告の要否や区分を評価、判断し、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項の規定により規制当局への不具合等の報告を実施すること。上記評価の結果、当該医療機器において、脆弱性が存在するソフトウェアが使用されていない場合、又はセキュリティパッチ等の対策により問題が除去又は機能性能に影響がない程度にリスクを低減可能で健康被害が発生するおそれがないと判断できる場合は、製造販売業者は、規制当局への不具合等の報告を実施する必要はない。但し、経時的にモニターし、報告の必要が出てきた場合には報告する。

#### (4) 医療機器の EOL、EOS 及びレガシー医療機器

医療機器の CS を考える上で、医療機器の製品ライフサイクルと製造販売業者の責任及び情報提供について配慮する必要がある。医療機器の EOL (End of Life)、EOS (End of Support) 及びレガシー医療機器は以下のように定義されている。

EOL (End of Life)	製品寿命終了。製品のライフサイクルにおいて、製造業者が定めた有効期間を超えた製品の販売を終了し、製品について正式な EOL プロセス（顧客への通知等）を実施する時点。（IMDRF ガイダンス和訳より）
EOS (End of Support)	サポート終了。製品のライフサイクルにおいて、製造業者が全てのサポート活動を中止する時点。サービスサポートは、この時点を超えない。（IMDRF ガイダンス和訳より）
レガシー医療機器	現在のサイバーセキュリティの脅威に対してアップデート又は補完的対策等の合理的な手段で保護できない医療機器で、販売開始以降の年数にかかわらず。 (IMDRF ガイダンス和訳より、一部修正)

既知の脆弱性情報等を対策した設計に基づく製品であっても、セキュリティアップデートが提供できなくなる EOS 後も継続して使用される場合、又は新たな緊急性の高い脆弱性に起因した事象が発生した場合は EOL に達していなくても、即座にレガシー医療機器になることもある。製造販売業者には EOS に至るまでのみならず EOS 後を含めた医療機器の製品ライフサイクル全体を通して発生した不具合に関する情報収集義務（医薬品医療機器等法 68 条の 2 の 6 第 1 項）及び行政報告義務（医薬品医療機器等法 68 条の 10 第 1 項）が残る。EOS 後の継続した使用に関しては、決して推奨できる状態ではないと共に、継続して使用する責任は医療機関にあることは、全ての関係者が理解しておかねばならず、そのために製造販売業者は、積極的な情報提供を行い、顧客との連携、医療機関と認識を共有することが重要である。

## 6. 情報共有体制について

医療機器の不具合等については、医薬品医療機器等法に基づく医療機器不具合等報告制度の中で、PMDA への報告が可能な体制となっている。国内における医療機器の CS 脆弱性に対する安全対策として、製造販売業者は、CS 脆弱性による医療機器の不具合や健康被害が見つかった場合には、当該医療機器の影響等を評価し、不具合報告の要否について判断し、必要に応じて不具合等を報告する。その際に、製造販売業者は、医療機関、使用者、規制当局及び脆弱性発見者等と必要な情報共有等を行い、連携したアプローチを実施することが求められる。そのために製造販売業者は、脆弱性に関する情報の収集、評価、報告に関する情報共有体制の構築、維持が必要であり、併せて継続的な人材育成が望まれる。

国内において、CS については、内閣府、経済産業省、警察庁、その他独立行政法人や民間の非営利団体によって積極的な情報収集や関係企業等への情報提供が行われている。医療機器の不具合等報告を管轄している厚生労働省においても、令和 3 年 6 月 28 日付け事務連絡「医療機関を標的としたランサムウェアによるサイバー攻撃について（注意喚起）」等により、製造販売業者やその他医療関係者へ、脆弱性に関する情報提供を行った事例がある。

## 7. まとめと今後の展望

本文書では、国内における医療機器の CS 脆弱性に対する安全対策として、CS 脆弱性による医療機器の不具合や健康被害が見つかった場合、又は患者に重篤な健康被害が発生するおそれのある不具合を知った場合の報告対象の考え方を整理した。

一方で、諸外国の取り組みを考慮すると、今後は、医療機器に関連した CS 脆弱性が見つかった際に、関係者間で情報共有等を行い、連携して対処するための具体的な手順の確立が望まれる。

別紙4

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
澤田留美	再生医療等製品における市販後の安全対策	市原幸依	遺伝子治療用製品の開発・申請戦略<承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保>	サイエンス&テクノロジー株式会社	東京	2023	199-208

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