

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

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

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

研究要旨：

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む製品のほか、他社製品を組合せて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品組合せ使用時の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。また、再生医療等製品については、品質のばらつきや少ない治験症例数に起因する想定外の不具合の発生等、その特性を踏まえた市販後安全対策を構築する必要がある。本年度は、1) 他社製ペースメーカ/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

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

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

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

研究要旨（続き）：

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

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

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

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

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

A. 研究の背景・目的

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

- 1) 他社製ペースメーカー/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

植込み型医療機器等のMR安全性に関する対応と添付文書を通じて提供すべき情報

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

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

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

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

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

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

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

我が国では、2022 年度に新たに 3 品目の再生医療等製品（全て細胞加工製品）が製造販売承認を受け、2023 年 3 月現在、19 品目の再生医療等製品（細胞加工製品 16 品目、遺伝子治療用製品 3 品目）が製造販売承認（条件及び期限付承認 4 品目を含む）を取得している。さらに現在、COVID-19 を含む多岐に渡る疾患を対象とした細胞加工製品や、がんに対する CAR-T 療法に代表される遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品（所謂 ex vivo 遺伝子治療製品）、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様な再生医療等製品が、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、昨年度までに再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的として、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）へのヒアリングとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、規制当局との連携の下に設立した検討班にて再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出した。本年度は、再生医療等製品 RMP 指針案の作成にあたってこれらの課題・留意点から必要な項目について議論を進め、これまでに発出されている医薬品や医療機器等の RMP 指針の考え方等も参考にして、再生医療等製品 RMP 指針素案の作成に取り組んだ。

一方、CAR-T 製品等の画期的な再生医療等製品が開発されているが、このような最新の製品を安全かつ有効に使用するには、医薬関係者による添付文書の正しい理解が必須である。そのため、添付文書自体が分かりやすく構成されていることが重要である。現在、再生医療等製品の電子化された添付文書に関しては、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について、薬生発 0611 第 13 号、令和 3 年 6 月 11 日（令

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

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

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

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

導入に関する手引書(第2版)」が示された。

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

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

B. 研究方法

1) 他社製ペースメーカー/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

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

B-1-2. ペースメーカー

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

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

B-1-3. リード

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

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

B-1-4. その他の装置

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

B-1-1-5. 発熱試験

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

(倫理面への配慮)

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

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

B-2-1. 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策検討班

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

検討班のメンバーは、以下の通りである（敬称略）。

- ・ 東京慈恵会医科大学附属第三病院麻酔科客員教授、近江禎子
- ・ 東北大学病院麻酔科助教、海法悠
- ・ 弘前大学医学部附属病院麻酔科講師、斎藤淳一
- ・ 帝京大学医学部附属病院ペインクリニック科講師、杉本真理子
- ・ テルモ株式会社、奥野欣伸
- ・ 株式会社トップ品質保証本部渉外担当、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ブ株式会社事業部長、松山健
- ・ 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全

対策課、担当者（オブザーバー）

- ・ 国立衛研、分担研究者及び研究協力者

B-2-2. 業界団体所属委員へのヒアリング

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

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

B-2-3. 医療機関所属委員への予備調査

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

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

（倫理面への配慮）

該当なし。

3) 再生医療等製品の特性等を踏まえた

市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証

B-3.再生医療等製品 RMP について

B-3-1.再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

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

① ハートシート（自己細胞シート、条件及び期限付承認）：リスク対策計画書

② テムセルHS注（同種間葉系幹細胞）：リスク対策計画書

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

④ キムリア点滴静注（CAR-T）：リスク管理計画書

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

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

B-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

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

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

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

B-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

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

B-4. 添付文書について

B-4-1. 検討委員会

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

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

B-4-2. 検討委員会での議論の流れ

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

(倫理面への配慮)

該当なし。

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

B-5-1. サイバーセキュリティワーキンググループの設立

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

WG の委員メンバーは、以下の通りである。(敬称略)

- ・ 青木郁香：公益社団法人日本臨床工学技

士会

- ・ 新 秀直：東京大学医学部附属病院 企画情報運営部
- ・ 北川智也：富士フイルム株式会社
- ・ 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・生活衛生局 医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の担当者 (オブザーバー)、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 医療機器品質管理・安全対策部 医療安全情報管理課の担当者 (オブザーバー)、そして国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者 (会議事務局) により構成した。

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

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

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

状況について調査した。

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

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

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

C. 結果

1) 他社製ペースメーカー/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. 発熱試験

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

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

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

C-1-2. 発熱試験結果及び文献調査結果についての討議

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

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

＜発熱試験の結果について＞

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

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

・実証試験の結果を上手く活用できる方法については、別途検討が必要である。

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

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

＜文献調査の結果について＞

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

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

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

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

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

C-2.

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

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

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

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

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

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

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

<切替え状況の調査アンケートで医療機関に確認すべき内容>

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

＜切替え状況の調査アンケートで製造販売業者に確認すべき内容＞

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

＜アンケートの対象＞

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

製造販売業者へのアンケートも必要と思われる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C-3. 再生医療等製品 RMP について

C-3-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

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

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

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

められた所見等から「心臓関連有害事象」、「重要な不足情報」としては、長期の安全性のデータが限られているため「長期的影響」が挙げられていた。

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

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

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

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

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

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

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

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

C-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

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

- ・ 再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性

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

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

- ・ 使用される用語について

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

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

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

C-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

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

尚、本指針案で用いる用語についての方針としては、以下の通りとした。

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

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

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

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

C-4. 添付文書について

C-4-1. 検討委員会での議論

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

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

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

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

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

されている旨は、記載すべき項目等について明記した改訂案を作成する。

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

C-4-1. 改訂素案の作成

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

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

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

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

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

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

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

C-5-1. 医療機器サイバーセキュリティの不具合報告事例について

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

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

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

例が示されているのみであった。

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

C-5-2. 海外の規制状況の調査について

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

<不具合報告等制度について>

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

<関係機関での情報共有及び医療機関や関係する企業等への情報発信について>

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

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

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

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

D. 考察

1) 他社製ペースメーカー/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. 学会合同ステートメント改訂に向けた検討について

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

もとにした討議を行い、今後目指す方向性として、

1) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査の安全管理体制と施設基準・実施基準の改訂

2) 心臓植込みデバイス患者の MRI 検査における推奨度とエビデンスレベルの再考

3) 心臓植込みデバイス患者における MRI 検査施行時の登録制度

について、科学的根拠に基づいた検討を進めることが確認された。

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

D-2.

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

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

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

討班から正式に協力を依頼することとした。

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

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

D-3. 再生医療等製品 RMP について

D-3-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

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

「重要な特定されたリスク」は、製品の特性による違いは特に見られず、全ての品

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

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

例示等に反映させていきたい。

D-3-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

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

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

D-3-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

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

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

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

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

D-4. 添付文書について

D-4-1. 検討委員会での議論

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

D-4-2. 記載要領等の改訂素案の作成

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

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

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

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

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

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

E. 結論

1) 他社製ペースメーカー/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 1.5T の MR 装置を用いて実施したところ、ファン トムの各測定ポイントにおける温度上昇が 観察された。温度上昇に対する統計解析の 結果、昨年度実施した 3T の MR 装置同様、 同社と他社組合せ間で有意差は認められな かった。

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

2) 誤接続防止コネクタの国内導入に係る留意点と安全対策

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

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

再生医療等製品の特性等を踏まえた市 販後までの安全対策の課題を早急に解決す

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

E-1. 再生医療等製品 RMP について

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

E-2. 添付文書について

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

4) 医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関する研究

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

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

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

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

不整脈心電学会学術大会、令和 4 年 6 月 8～11 日、横浜

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

