

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

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

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

研究要旨：

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

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

研究要旨（続き）：

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、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の間の情報伝達の考え方等について討議し、新規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 RMP については、令和 4 年度に作成した再生医療等製品 RMP 指針（案）のたたき台に対する検討班委員や業界団体（FIRM, 製薬協, MTJAPAN）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。「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において、令和 4 年度作成した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。

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、産学官連携の下に検討班（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で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 52 cm のリードを心房側、58 cm (Abbott 社及び Medtronic 社) または 59 cm (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り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 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 80 kg、身長 175 cm、年齢 20 歳、SAR 2.6W/kg、 B_{1+RMS} 4.31 μ 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ブ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、⑤MTJAPAN、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、郵送にてアンケートを送付し、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 秒間の温度変化を測定した。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。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、米国では殆ど切り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1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、協議の場に含める必要があるのでは

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、事前に相性問題を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。企業や業界団体を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。

・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と。

- ・ 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と。

- ・ 「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。

- ・ 今回の切替えでよかった点、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（新規格品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ても、認められている寸法誤差範囲内の製品同士でも、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、メーカーにとつ

でもメリットとなっていないので削除する。

- ・「諸外国で新規格品が流通して、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、書き振りが検討することとした。

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。検討委員会では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 ICHE2E、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)」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／製品の特長」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切か？⇒「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后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。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、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、NIS 2 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 NIS 2 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」の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とした。

・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、メール審議を行った。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。

C-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、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別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, 渋川周平, 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)
3. その他
- 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
該当なし