

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年度 総括・分担研究報告書

(21KC2007)

研究代表者 宮島 敦子

令和4（2022）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための 市販後安全対策のあり方に関する研究	----- 1
宮島敦子、澤田留美、斎藤嘉朗	
II. 分担研究報告	
1. 他社製ペースメーカー/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 全体の進捗状況	----- 19
宮島敦子、齧島由二、野村祐介、中岡竜介、岡本吉弘、迫田秀行	
2. 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 実証試験	----- 27
宮島敦子、青木茂樹、黒田輝、安部治彦、中井俊子、福永一星、渋谷周平、 八ツ代諭、俵和也	
3. 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 調査研究	----- 37
安部治彦、加藤 律史、中井 俊子、渡邊 英一	
4. 再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の 臨床情報に基づく妥当性検証のあり方に関する研究	----- 57
澤田留美、斎藤嘉朗	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 147

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 医薬安全科学部 部長

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、「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」及び「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」について以下の研究を行った。

「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については、添付文書を通じて提供すべき情報が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とリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受診できない状況にある。そこで、これらの他社製品を組み合わせ使用した際の 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た。本研究では、他社製品を組み合わせ使用した場合の 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。実証試験では、3 社のペースメーカーとリードについて、同社及び他社の組み合わせで、3T の MR 装置を用いて試験を実施した。各測定ポイントにおける温度上昇に対する統計解析の結果、同社と他社組み合わせ間で有意差は認められなかった。今後、1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する予定である。調査研究では、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の MRI 検査に関する文献、MRI 対応の他社製リード/デバイス本体の組み合わせと MRI 検査に関する文献についての調査を行い、結果をまとめた。今後は、実証試験の結果の解析が終了した時点で班会議を開催し、実証試験の結果及び調査研究の結果について検討し、他社製品を組み合わせ使用した際の MR 安全性に対する提言、3 学会の共同文書の改訂に向けた参考資料としての有用性について、専門家と討議を進める予定である。

研究要旨（続き）：

「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」

再生医療等製品には、細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）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安全対策を構築する必要がある。そこで、再生医療等製品に係る市販後安全対策のあり方に関する研究の一環として、再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）及び添付文書情報の記載要領を主な対象とし、必要な調査研究を行って、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめる。

再生医療等製品 RMP について、現状の課題と留意点を調査するために、業界団体へのヒアリングや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、学官のメンバーによる検討班による再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性の検討や指針策定に係る課題を抽出した。また、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領」の改訂に関しては、欧米日における添付文書の記載様式を比較調査すると共に、近年の日本における承認 11 品目を対象に、記載内容の比較を行った。これらの調査結果及び医薬品及び医療機器を対象にする記載要領との比較結果から、課題点である可能性が考えられた項目を抽出した。令和 4 年度に、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げ、改訂案作成を開始する予定である。

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) 他社製品を組合せて使用可能な医療機器の安全対策

1)-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

1)-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

2)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

3)医療機器サイバーセキュリティ

本稿では、R3年度より研究を開始した、1)-1及び2)についての研究成果について報告する。

1)-2及び3)についてはR4年度より実施する。

植込み型医療機器等のMR安全性に関する対応については、添付文書を通じて提供すべき情報が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とリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発

生する可能性があるため、MRI検査を受けられない状況にある。そこで、これらの他社製品を組み合わせ使用した際の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と共に、研究の進め方について検討した。また、他社製品を組み合わせた場合のMR下における発熱に関する実証試験及び、他社製品を組み合わせ使用した患者におけるMRI検査の影響の調査研究を実施した。

実証試験において想定される項目としては、1) 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た。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み合わせでもほぼ変わらないと考えられ、試験が不要な項目、2) 3) 4) は試験が必要な項目であるが、2) は現状の試験技術で実施可能な項目、3) は技術開発が必要な項目、4) はメーカーの協力が必要な項目であることから、本研究においては、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。

一方、国内と欧米のガイドラインには、条件付きMRI対応デバイス患者のMRI検査の適応・推奨度について大きな乖離が生じている。特に、MRI非対応リード(legacy lead)患者でのMRI検査、遺残リードや遺残デバイス、心外膜リード患者でのMRI検査、デバイス植込み後からMRI検査までの期間(<6週間)、等に関するMRI検査の推奨度は、欧米のガイドラインと比べて我が国のガイドラインと大きく異なっている。また本邦ではMRI対応デバイスシステムは、同一メー

カーのMRI対応デバイス本体とMRI対応リードの組合せを対象としているため、仮にリードとデバイス本体がMRI対応であっても他社製リードとデバイス本体の組合せがなされている患者のMRI検査の可否についての実地医家からの問い合わせも少なくなく、臨床現場においても混乱をもたらしている。以上のことから、欧米のコンセンサス・ステートメントやガイドラインが導かれた科学的背景及びエビデンスについての植込み心臓デバイス患者のMRI検査に関する最新の文献調査を行い、今後国内での3学会合同ステートメント及びガイドラインの今後の改訂に向けた参考資料とすることを目的として、調査研究を実施した。

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。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市販後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、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめることとした。令和3年度は、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、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するために、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体へのヒアリングを行うとともに、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、設立した検討班による再生医療等製品RMP指針策定に関する討議を行った。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」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多と考えられる。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」及び「同（細則）」等の改訂を検討することとした。令和3年度は、再生医療等製品に該当する品目について、まず日米欧の添付文書の記載様式を比較調査した。さらに、日本において近年承認された品目の添付文書の記載内容を比較し、検討課題の抽出を行った。

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 実証試験

B-1. 実証試験の方法

B-1-1. MR装置

本年度の研究では、順天堂大学医学部附属病院にて、Siemens Healthineers社MAGNETOM Skyra（3T）を使用して試験を実施した。

B-1-2. デバイス本体

ペースメーカーは、日本不整脈心電学会の植込みデバイス委員会、リード関連検討部会協力のもと、実験に使用可能な抜去デバイスを収集し試験に用いた。本年度の研究では、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)、を用いた。

B-1-3. リード

本年度の実証試験では、スクリータイプ
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。

B-1-4. その他の装置

ペースメーカ、リード及び温度測定プロ
ブは実臨床における配置を参考に、ファント
ムに設置するための架台を、バイオビュー株
式会社にて作製した。

B-1-5. 発熱試験条件

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、体内埋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
準拠して、RF 磁場による発熱試験を実施し
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. 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 調 査研究

B-2. 調査研究の方法

条件付き MRI 対応デバイスシステムの欧米
での臨床使用は 2008 年からであり、本邦で

の保険償還は 2012 年である。従って、2010
年以降に公表された学術論文 (研究論文・症
例報告) を PubMed 文献検索を中心に
CEIDs、MRI 対応、MRI 非対応、安全性、ペ
ーシング閾値、センシング閾値、等の主要な
Key Word を中心に文献検索を行った。

(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-3-1. 再生医療等製品 RMP について

B-3-1-1. 再生医療等製品のリスク管理に関す る調査

再生医療等製品 4 品目 (ハートシート：自
己細胞シート、テムセル HS 注：同種間葉系
幹細胞、ステミラック注：自己間葉系幹細
胞、キムリア点滴静注：CAR-T) について、
それぞれのリスク管理に係る資料を用いて、
「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。

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-3-1-2. 業界団体へのヒアリング

再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体
として、a. 再生医療イノベーションフォーラ
ム (FIRM)、b. 製薬協、c. 日本医療機器テク
ノロジー協会 (MTJAPAN) の 3 団体に対
し、再生医療等製品のリスク管理に関する状
や再生医療等製品 RMP 指針の必要性や策定
に係る要望等のヒアリングを行った。ヒアリ
ングにおける主な質問事項は以下の通り。

- ① 「再生医療等製品 RMP 指針」は必要か？
- ② これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品 RMP 指針」「医療機器等 RMP 指針」は参考にしたか？
- ③ 「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不足情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か？
- ④ 今後を踏まえて、「再生医療等製品 RMP 指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか？
- ⑤ その他（医薬品／医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点等）
上記について、フリーディスカッションやアンケート回答等により業界団体の意見等を集めて纏めた。

B-3-1-3. 「再生医療等製品 RMP 指針」検討班

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策の構築のための再生医療等製品 RMP 指針の策定に向けて、本年度は「再生医療等製品 RMP 指針」検討班を設立して会議を 1 回開催し、その後のメールベースでの検討を含めて、現状の把握と課題の抽出を行った。

B-3-2. 添付文書について

B-3-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

欧州・米国・日本の添付文書は、各極規制機関のウェブサイト（下記）から PDF ファイルをダウンロードした。

欧州) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

米国) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

日本) <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>

調査対象品目は、なるべく日米欧で同一または類似の製品が承認されているもので、かつ 1) 遺伝子治療用製品、2) 医薬品的用途を持つ細胞加工製品、3) 医療機器的用途

を持つ細胞加工製品からそれぞれ 1 品目ずつ選択した。

B-3-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

日本の電子化された添付文書は、PMDA の情報提供サイト (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>) から入手した。調査対象は、平成 30 年度～令和 3 年 12 月末までに承認された品目（合計 11 品目）とし、承認品目は PMDA の「新再生医療等製品の承認品目一覧 (<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0004.html>)」から入手した。項目毎に、品目間の記載内容を比較した。

（倫理面への配慮）

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

C. 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 実証試験

C-1-1. デバイス本体の収集、選択

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、実験に使用可能な抜去デバイスを収集し試験に用いた。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。3 月末までに、ペースメーカー 71 体 (Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社 20 体、BIOTRONIK 社 8 体、Boston Scientific 社 12 体、Medtronic 社 25 体、SORIN 社 6 体) が収集できており、研究に向けて十分な量であることから、収集を終了した。収集された検体の中から、各社で収集検体数が多く、製品番号が同じデバイスが複数個ある、現在患者さんへ適用されているなどの状況を考慮し、本年度の実証試験では、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) を選択した。

C-1-2. 発熱試験

各組み合わせにおける 15 分間の温度変化は、Ch1 では 1.0-2.6°C、Ch2 では 1.3-2.3°C、Ch3 では 0.4-0.6°C、Ch4 では 0.1-0.3°C の温度上昇が観察された。デバイスなしの結果を差し引いた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。

2. 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 調査研究

C-2. 調査研究の結果

文献検索では、経静脈リードには断線などリード不全はないものの MRI 非対応リードである患者 (legacy lead) と MRI 対応システム患者との比較、静脈遺残リードや断線リード、心外膜リードを有する場合の安全性について検討した。

多くの臨床研究は、同一メーカーの MRI 対応システム (MRI 対応デバイス本体と MRI 対応リード) との比較における安全性を検討した臨床研究である。Legacy lead による MRI 検査については、これまでかなり多くの症例数での検討がなされている。いずれの報告からも MRI 対応システム群と比べ、不具合や健康被害の発生に差はなく、デバイスの各種パラメータについても差を認めていない。また、いずれの MRI 撮像部位であっても撮像部位に関係なく安全に施行されていた。

遺残リードや心外膜リード患者での MRI 検査による不具合や有害事象の報告は現在までなされていない。デバイス植込み後 6 週間以内の早期の MRI 検査についても同様に症例数が少ないため、現時点でこれらの患者の MRI 検査が安全であるとの判断はできないものの、理論的にはリードに影響を及ぼす程の磁

性体物質の含有量では無いため MRI 対応システムであれば MRI 検査で問題となることは無いのではないかと考えられている。しかしながら報告数が少ないため今後更なる症例の蓄積が必要である。

他社製デバイス本体とリードの組み合わせの安全性を検討した論文に関しては、2 つの後向き研究があった (Konig CA, et al Wien Klin Wochenschr 2022, 134: 286-293; Minaskeian M, et al. J Applied Clinical Medical Physics 2022, 23: e13520)。これらの研究では、同一メーカーの MRI 対応リードと MRI 対応デバイス本体による通常の MRI 対応デバイスシステムと比較して、他社製 MRI 対応リードと MRI 対応デバイス本体の組み合わせの安全性を比較検討したものである。1.5T MRI 検査による不具合や有害事象の発生、各種パラメータ (ペーシング/センシング閾値、リード抵抗、不具合や電池消耗、など) が比較検討されたが、いずれにおいても同一メーカーの MRI 対応システムと比較して有意な差はなく、不具合や有害事象の発生もなかったと報告されている。

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

C-3-1. 再生医療等製品 RMP について

C-3-1-1. 再生医療等製品のリスク管理に関する調査

再生医療等製品には、細胞加工製品と遺伝子治療用製品があり、細胞加工製品はその性質からさらに組織工学製品と細胞治療製品とに分けられる。今回、再生医療等製品のリスク管理に関する調査の対象として、組織工学製品である「ハートシート」、細胞治療製品のうち同種/自己間葉系幹細胞 (MSC) 製品である「テムセル HS 注」と「ステミラック注」、そして CAR-T 製品である「キムリア」の 4 品目を選んだ。この内、2 品目 (ハート

シートとステミラック注)は条件及び期限付承認である。

それぞれの製品のリスク管理について調べたところ、「重要な特定されたリスク」については、どの製品も主に臨床試験で報告された有害事象を挙げていた。また、ハートシートでは、手技(開胸手術や移植)に伴う有害事象が挙げられていた。「重要な潜在的リスク」としては、どの製品も生物由来原料による感染症と可能性を完全に否定することが出来ないリスクについて挙げており、さらに、海外または国内臨床試験で見られた有害事象(テムセル HS 注)、製品の不適切な取扱いによる細胞生存率の減少(キムリア)、開胸手術及び移植に伴う有害事象(ハートシート)等が挙げられていた。「重要な不足情報」としては、高齢者(ハートシート)、小児(ステミラック注)、妊婦/授乳婦(キムリア)といった臨床試験の非対象集団への使用や、長期安全性や免疫原性(キムリア)等が挙げられていた。

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、追加的安全性監視活動として、テムセル HS 注は、市販直後調査と使用成績調査とし、その理由として、製造販売後に各リスクの発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するためとしていた。ステミラック注は、追加的安全性監視活動を使用成績比較調査とし、その理由として、使用実態下において各リスクの詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するためとしていた。キムリアは、追加的安全性監視活動を製造販売後データベース調査と製造販売後臨床試験とし、その理由として、製造販売後における各リスクの発現傾向等をより詳細に把握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は、テムセル HS 注、ステミラック注、キムリアともに、添付文書へ

の記載としている。追加のリスク最小化活動としては、テムセル HS 注は、市販直後調査及び使用成績調査結果の医療機関への情報提供と副作用発生状況のホームページでの公表、ステミラック注は、医療従事者向け資材の作成、提供と使用医師及び施設に関する基準作成、キムリアは、医療従事者向け資材の作成、提供と患者向け資材の作成、提供としていた。

C-3-1-2. 業界団体へのヒアリング

再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体として、a. FIRM、b. 製薬協、c. MTJAPAN の3団体に対し、再生医療等製品の RMP の現状や再生医療等製品 RMP 指針の必要性や策定に係る要望等のヒアリングを行った。

a. FIRM

FIRM より 6 社から 13 名が出席のもと、フリーディスカッションの形式でヒアリングを行った。

b. 製薬協

ヒアリングでの質問事項を事前に送付したところ、製薬協にてアンケートを実施された(11 社から回答)。ヒアリングは、製薬協のバイオ医薬品委員会より 5 名、医薬品評価委員会より 1 名出席のもと行った。

c. MTJAPAN

ヒアリングでの質問事項を事前に送付し、2 社から 6 名が出席のもと、フリーディスカッションの形式でヒアリングを行った。

その結果、「再生医療等製品 RMP 指針」は必要であると考えている企業が多く、これまでの再生医療等製品の開発の際には「医薬品 RMP 指針」を参考にしたという意見が多かった。また、指針策定の際に必要な観点について、医薬品/医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点としては、1) 治験症例数が少ないため、一般的な医薬品のように定量的に示す事が困難、2) 既に行われている「患者登録制度」との関係性、3) 不具合/有害事象の扱いと「お

それ」のリスク管理の考え方、4) ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程について含めなくてはならない点等が挙げられた。また、これまで RMP を作成した製品には海外導入品も多いため、海外の規制との調和も望まれた。

C-3-1-3. 「再生医療等製品 RMP 指針」検討班

検討班のメンバー（北海道大学 荒戸教授、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、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、国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者）により、再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行った。討議内容は以下の通り。

① 再生医療等製品 RMP 指針は、基本的に医薬品 RMP 指針と医療機器等 RMP 指針と構造的には同様の形式とし、医薬品 RMP 指針をベースに作成していく方向性を確認。

（業界団体でのヒアリングでも医薬品 RMP 指針を参考にした企業が多かったことから、今ある医薬品 RMP 指針をベースに再生医療等製品に特有の内容を加えていく。）

② EMA における考え方として **Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products** について紹介され、特に遺伝子治療用ウイルスベクター製品、ES 細胞加工製品、自己由来軟骨細胞加工製品の 3 種を例に、リスクとリスクファクターのマトリクスを示している **Annex** 資料の有用性が示された。RMP 指針内に明記することによる提出資料とはしないが、各リスクに関してリスク因子に分解して評価する考え方は有用であり承認審査の段階での議論を活性化させる可能性を示した。

③ RMP は、医薬品では全ての製品を対象として、再審査終了後に対象から外すものもある一方、医療機器では革新的医療機器早期

承認制度による医療機器の早期実用化を図るために臨床試験の試験成績に関する資料に代替するものと位置づけられ再審査は考慮しない。この様に、医薬品 RMP と医療機器等 RMP では位置づけがそれぞれ違うことから、再生医療等製品 RMP では、「どういう目的で何を対象とするか」も論点に含めることを確認。

④ 条件及び期限付承認の製品の場合にも、RMP を見直す可能性がある事を確認。

⑤ 再生医療等製品 RMP 指針は、「細胞治療製品や遺伝子治療用製品（医薬品系）」と「組織工学製品（医療機器系）」に分ける等の議論の必要性が問題提起された。

⑥ 再生医療等製品 RMP に特化した内容について：

- ・「遺伝子治療用製品」は長期安全性を見る必要性がある。
- ・ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程について含めなくてはならない。
- ・不具合による健康被害の発生のおそれのリスク管理が必要である。

C-3-2. 添付文書について

C-3-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

今回、添付文書比較のために、可能な限り同一製品が日米欧で承認を受けている品目を選定することを目指した。その結果、1) 遺伝子治療用製品として「ゾルゲンスマ点滴静注（ノバルティスファーマ株式会社）」、2) 医薬品的用途を持つ細胞加工製品として「キムリア点滴静注（同社）」を選定した。一方で、3) 医療機器的用途を持つ細胞加工製品としては適当な候補が見当たらなかったため、自家培養軟骨「ジャック（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）」を選定した。同製品は欧米では未承認であるが、類似の製品として、「MACI (autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane)」という製品が米

国で承認されている（欧州では経営上の理由で承認取り下げ）ため、比較が可能と判断した。

これらの添付文書の記載項目の階層構造について、上位4階層までの項目（項目番号あるいは見出し記号のあるものに限る）を抜き出した。

欧州の添付文書 (SmPC)

欧州の添付文書に関する有効なガイドラインは、「A guideline on summary of product characteristics (SmPC), 2009年9月」である。すべての添付文書に共通して、冒頭にEMAが承認時に臨床的エビデンスが十分に確立されていないと判断した場合に追加するモニタリング制度 (additional monitoring) の対象と記載されていた。

大項目としては、すべての文書に共通して、10項目が用いられていたが、その大項目より下位の項目については、下記のような表記が用いられていた（例：ゾルゲンスマ）。

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Posology

Immunomodulatory regimen

すなわち、「太字」、「太字」、「下線」、「下線斜体」という順であり、これに加え、各項目において必要に応じ「●」等の記号を振り、詳細な説明が加えられていた。

米国の添付文書 (Package Insert)

米国の添付文書記載要領は、「Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements (2013年2月)」で定められており、その特徴として、警告および17種の大項目のうち、製品の特性に応じた項目のみを記し、

不要な項目は番号ごと削除するというスタイルをとっていることが挙げられる。しかし、「4 Contraindications (禁忌)」の項目は省略することが許されておらず、もし禁忌となる状況が存在しない場合は、項目を立てたうえで「None (なし)」と記載することが求められていた。

大項目以下の項目は、ほぼ第2階層までで完結している。ゾルゲンスマの例では下記のようになる。

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dose and Administration

この後に詳細な記載が続くが、項目の細分類が必要な場合は、適宜「●」等を用いて整理している。第2階層までのフォントは太字を用いる。

日本の添付文書

最後に、日本の添付文書を調査した。日本の添付文書記載項目及び記載順序は、平成26年10月2日に発出された厚生労働省医薬食品局長通知「再生医療等製品の添付文書の記載要領について（薬食発1002第12号）」（令和2年8月31日改正）を基に、令和元年度の薬機法改正による添付文書の電子化対応に関する記載要領「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）」が発出されている。また、運用に関する細則については、上記局長通知とは別に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発1002第13号）において定められている。

細則には、「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のない場合には、『項目名』を含めて省略して差し支えないこと。」という規定があるため、製品の特性に応じて省略される

項目があるが、通し番号が存在しないためどの項目が省略されているのかが分かりにくい傾向にあった。

また、大項目以下の階層構造は不明瞭で、大項目の一つ下の階層から、製品ごとに独自の記載様式がとられていることが多い。

項目番号の表記法としては、「【大項目】(番号なし)」、「1.」、「(1)」、「1)」の順、すなわち「ゴシック体」、「ゴシック体」、「明朝体」、「明朝体」が基本的であるが、必ずしも全例で統一されているわけではない。例としてゾルゲンスマの一部を示す。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1) 肝機能障害患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

（中略）

3. 不具合・副作用

(1) 重大な副作用

1) 肝機能障害、肝不全（19.5%、頻度不明）：AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。（後略）

上記「1. 使用注意」では、詳細な記述の項目番号として明朝体の「(1)」が用いられているのに対し、「3. 不具合・副作用」では、ゴシック体の「(1)」が小項目の見出し番号として用いられている。このような不統一は、文書内だけでなく文書間でも認められる。

また、「効能、効果または性能」および「用法及び用量又は使用方法」においては、大項目「(10) 使用上の注意」とは独立に、個別に「関連する使用上の注意」欄が

設けられており、患者の年齢制限（例：キムリアにおける「25歳以下（投与時）の患者に使用すること」等）や、患者の選択に関する検査法（例：キムリアにおける「フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること」等）など、使用に関する重要な制限が記載されているが、対応する品目の欧米の添付文書では、年齢制限は適応の中に含まれており、検査法に関する記載はなかった。

C-3-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

調査を行った11品目は、デリタクト注、ゾルゲンスマ点滴静注、コラテジェン筋注用、アロフィセル注、ブレヤンジ静注、キムリア点滴静注、イエスカルタ点滴静注、ステミラック注、オキユラル、ネピック、ジェイスであり、遺伝子治療用製品、ヒト体細胞加工製品、ヒト体性幹細胞加工製品と、多様な製品が含まれていた。本11品目中、条件・期限付承認品は3品目、指定再生医療等製品は4品目、最適使用推進ガイドライン対象品目は5品目であった。項目別では、「使用上の注意：重要な基本的注意」に関し、10項目を超える記載の品目（ヒト体細胞加工製品で数が多い傾向）があり、一般的な注意、前処置、及び投与後の副作用と多様な情報が記載されていた。また「使用上の注意：不具合・副作用」について、不具合は、ジェイスのみに記載されていた。「体内動態」に関しては、ヒト体性幹細胞加工製品及び一部の体細胞加工製品（細胞シート）では記載が認められなかった。

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 実証試験

D-1.

他社製品を組み合わせた場合のMR下にお

ける発熱に関する実証試験を、ISO TS 10974 及び ASTM F2182 等に準拠して実施した。各測定ポイントにおいて温度の上昇が観察され、各ポイントにおける温度上昇に対する統計解析の結果、同社と他社組み合わせ間で有意差は認められなかった。ペースメーカーの MRI モード違いによる差については、今回1社の検体についてデータを取ったが、差についての議論を行うには十分なデータとはいえない。今後、他の検体についてもデータを取得する必要があると考えている。本年度の実証試験は、3T の MR 装置を用いて実施した。R4 年度に 1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する予定である。

今回の結果の解析が終了した時点で班会議を開催し、本実証試験の結果及び調査研究の結果について検討し、他社製品を組み合わせ使用した際の MR 安全性に対する提言、3学会の共同文書の改訂に向けた参考資料としての有用性について、専門家と討議を進めたい。

2. 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 調査研究

D-2.

D-2-1. 心臓デバイスと MRI によるリスク

心臓デバイス患者の MRI 撮像にともなうリスクとして、以下がこれまで指摘されている。

- ① 静磁場における吸引力とトルク
 - ② 傾斜磁場における電流の発生
 - ③ 高周波磁場による発熱と心筋組織の灼
- の3点である。

① の静磁場における吸引力とトルクの発生に関しては、臨床的にはデバイス本体の皮下での移動やリード先端部の移動（脱落）の可能性、並びにデバイスのリセット発生による非同期モードへの移行を示唆するものであ

る。3学会合同ステートメントでは、デバイス植込み後6週間経過以降に MRI 検査を行うこととしているが、これは①による安全性を考慮しているためである。

文献調査において、デバイス植込み後6週間以内（多くはデバイス植込み後4週間～6週間）に MRI 検査が施行された報告例には、不具合や有害事象の発生及び各種パラメーターでの異常発生の報告はなかった。従って、MRI 検査の必要度や緊急度が極めて高い患者の場合には、担当医を含めた循環器医と放射線医の責任になるが、心臓デバイス植込み後6週間以内であっても MRI 検査を行うことは理論的にも大きな問題が発生することは考え難い。

② の傾斜磁場における電流の発生に関しては、臨床的には心筋に電流が発生することによる予期せぬ致死性不整脈が誘発されるリスクがある（unexpected cardiac stimulation: UCS）。今回の文献調査結果では、UCS による MRI 検査中の有害事象の発生や死亡につながるような重大事故の報告例はなかった。ただし、MRI 撮像中に非致死性不整脈（多くは、心房細動）が発生したとの報告例はあった。一方本邦における市販後調査においては、MRI 検査における致死性不整脈による有害事象の発生や死亡などの健康被害の報告例はなく、今回の文献調査においても重篤な有害事象の発生の報告はなかった。

③ の高周波磁場による発熱と心筋組織の焼灼に関しては、組織障害の結果としてセンシングやペーシング閾値の変化や心内 P 波高値や R 波高値の変化をもたらす可能性が指摘されていた。しかし文献調査の結果、実際にセンシング/ペーシング閾値や心内 P 波高/R 波高値が有意に変化したとの報告はほとんど無かった。また、MRI 非対応リード

（legacy lead）が使用されていた場合の MRI 検査についても MRI 対応リードとの比較において多施設共同前向き試験がなされているが

同様の結果が示されている。

デバイス患者のMRI検査に伴うリスクには上述のように3つの磁場がそれぞれ単独の原因となって影響を及ぼすと考えられるが、それぞれの原因が相まって影響を及ぼすこともある。その中でMRI非対応デバイスではMRI磁場環境下ではリセットが発生することがある、と報告されている。デバイスにリセットが発生するとデバイス設定モード（通常MRIモード）が自動的に変更（DDIやVVIモードなどの抑制モードとなる）され、それに伴う症状の発生や自己脈のない患者ではMRI環境下でペーシング機能が抑制され心停止となるリスクはあることが知られているが、これまでの報告例では稀である。

D-2-2. MRI非対応リード（legacy lead）とMRI検査

Legacy lead患者でのMRI検査に関する報告数はかなり多く、前向き大規模臨床研究（1.5T MRI）もなされており、各医療機関での院内プロトコールに基づいて施行された場合の安全性についてはほぼ確立した感がある。これまでにLegacy lead患者（MRI非対応システム）のMRI検査での死亡例や有害事象発生及びパラメーター（感度・閾値・リード抵抗など）上での明らかな異常の報告はない。また、MRIの撮像部位による安全性の違いもこれまでの臨床研究では報告されていない。

D-2-3. 遺残リード、断線リード、遺残デバイス、心外膜リードとMRI検査

上記を有するデバイス患者は、少なくとももののMRI検査を考慮する上では慎重であるべきである。これまでの臨床報告例には上記該当患者のMRI施行患者数がlegacy leadに比べても少なく、安全性を評価する上での症例数は少ない。しかしながら、総計125名の遺残リード患者のMRI撮像（1.5T、SAR<1.5W/Kg）報告においてはいずれもMRI撮像における何らかの不具合や有害事象の発

生はこれまで報告されていない。また、心外膜リードに関しては、温度上昇によるリスクも実験レベルでは危惧されていたものの、報告例23名の心外膜リード患者のMRI検査（内14名には心外膜遺残リード）結果では、何ら不具合や有害事象の発生を認めなかったと報告されている。これらの該当患者でのMRI検査に伴う死亡例の報告はない。

今後該当患者でのMRI検査の安全性については更なる症例の蓄積と検討が必要と考えられるが、現時点では不具合や有害事象の報告はない。

D-2-4. 他社製MRI対応リードとデバイス本体の組み合わせの安全性

MRI対応であってもリードとデバイス本体のメーカーが異なる場合は、現状国内ではMRI対応デバイスシステムとは見なされない（企業からMRIカードが発行されないため、事実上MRI検査ができない）。結果で述べたように、これまで2本の臨床研究が報告されているが、いずれもMRI撮像部位に関わらずその安全性に何ら問題はなかったと報告されている。現在、本研究プロジェクトを行っている宮島班では、他社製MRI対応リード／デバイス本体の組合せによる発熱試験がなされていることから、その結果を踏まえて今後のステートメント／ガイドライン改定での基礎資料としたい。

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-3-1. 再生医療等製品RMPについて

本年度は、現状の課題と留意点を調査するために、業界団体へのヒアリングや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検討班による再生医療等製品RMP指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品RMP指針の必要性の検討や指針策定に係る課題を抽出した。

再生医療等製品 4 品目のそれぞれの製品のリスク管理について比較検討したところ、製品毎の性質の違いと共に開発企業それぞれが国内の医薬品等の既存の指針や海外の RMP に係るガイドライン等を参考にしてリスク管理について定めているため、製品間、企業間での差異が認められた。このことから、開発側のみならず規制側両者にとって、再生医療等製品のリスク管理に関して統一した見解を示す指針の必要性が示唆された。さらに、多様な再生医療等製品に適したリスク管理に関する指針を作成するための課題抽出や論点の列挙が非常に重要であることが示された。

再生医療等製品 RMP 指針に関して、業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）へのヒアリングと検討班による議論により見えてきた指針策定に向けての課題と論点を以下に纏めた。

まず、業界団体へのヒアリングにより、開発企業の多くが再生医療等製品 RMP 指針は必要であると考えていることが判った。これまでに再生医療等製品のリスク分析（RMP）を作成した経験のある企業が複数あり、どの企業も「医薬品 RMP 指針」を参考にしてきたことが判ったため、作成する再生医療等製品 RMP 指針は「医薬品 RMP 指針」をベースに再生医療等製品に特化した内容を組み込んでいくこととした。

一方で、再生医療等製品には、細胞加工製品である組織工学製品と細胞治療製品、そして遺伝子治療用製品があり、それぞれの製品の性質が大きく異なるため、再生医療等製品 RMP 指針として細かい項目まで一律に記載を求めるには困難な点もある。それぞれを対象とした項目建てや具体例を Q&A 等で示す等の対応が必要であろう。さらに踏み込めば、医薬品系（細胞治療製品と遺伝子治療用製品）と医療機器系（組織工学製品）とに分ける方法も考えられるが、細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）は、原料等が自己

細胞か同種細胞かでリスクが異なる点や、組織工学製品では手術の手技のリスクも考慮すべきである点、遺伝子治療用製品では長期の安全性確認が必要である点、どちらに該当するか苦慮する製品が開発される可能性等、単純に医薬品系と医療機器系の 2 つに分けるだけでは対応が難しい部分も考えられる。

医薬品／医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点としては、1) 治験症例数が少ないため、一般的な医薬品のように定量的に示す事が困難、2) 既に行われている「患者登録制度」との関係性（全例調査やレジストリをどの様に安全性・有効性の監視・対策計画に結び付けていくか）、3) 不具合／有害事象の扱いと「おそれ」のリスク管理の考え方、4) ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程について含めなくてはならない点、等が挙げられる。さらに、細胞加工製品の「不均一性」や「複雑さ」はリスクとなるのか、また、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」とを明確に分けるためのポイント等を指針内で示す事ができれば有益であろう。

また、これまで RMP を作成した製品には海外導入品も多く、海外で作成した医薬品 RMP を参考にした例もあり、その整合性を図るためにも海外の規制との調和も考慮すべきであろう。さらに、RMP は、医薬品と医療機器ではその適用範囲（後発医薬品及びバイオ後続品を含む医療用医薬品／早期承認制度対象製品）や期間（再審査まで／期限無し）等が異なるため、再生医療等製品 RMP では、「期限を含め、どういう目的で何を対象（適用範囲）とするか」も論点となる。期限条件付き承認の製品の場合の適用時期や見直しの可能性についても考えなければならない。

以上の様に、再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策の現状を把握し、再生医療等製品 RMP 指針の作成のための課題と

論点を明確にすることができた。今後は、今年度明らかにした再生医療等製品 RMP 指針策定に向けての課題と論点を基に、作成する RMP 指針の形式からその内容について検討班にて具体的に議論して決定し、指針案を作成していく。

D-3-2. 添付文書について

D-3-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

日米欧における添付文書の記載様式の比較により、各極の記載様式の特徴を調べた。欧州の添付文書は、原則としてすべての項目について順序通りに記載されていたが、多様な製品が存在することを考えると、やや柔軟性に欠ける点が懸念される。EMA も問題意識を抱いているようで、現在、CAR-T 製品等を含む先端医療医薬品 (ATMP) のコア SmPC の添付文書に関するガイドラインの改訂が進行中である (2021 年 10 月にパブリックコメント終了)。一方米国では、製品ごとに不要と判断された記載項目は項目番号ごと削除されることとされており、柔軟な記載が可能となっているが、これは我が国の医薬品の添付文書の書式に近い。

日本の再生医療等製品の添付文書は、記載項目のうち、大項目については各品目で原則共通であったが、階層構造は不明瞭で、中項目の書式以下は品目ごとにばらばらであった。統一的階層構造を持つことは、添付文書の電子化を進める上でも有意義であると考えられる。

我が国の再生医療等製品の添付文書の様式を改めるとすれば、統一かつ柔軟な記載様式を求めるべきと考えられ、我が国の医薬品の添付文書の様式を参考にしつつ、基本的には現行の記載要領の考え方を継続した方が良いと考えられた。

D-3-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

日本の添付文書を対象にした調査内容、及び医薬品及び医療機器を対象にする記載要領との比較結果から、以下の点が課題である可

能性が考えられた。

- ・医薬品の添付文書記載要領のように、項目を番号立てできる可能性はあるか。
- ・「使用上の注意：重要な基本的注意」に関し、わかりやすく項目を大分類できないか。
- ・「使用上の注意：不具合・副作用」に関し、不具合の範囲をどこまでとするか (医療機関での採取時、輸送時等を含めるか)。
- ・「使用上の注意」に関し、妊婦、産婦、授乳婦、小児、高齢者等に関する情報を、「特定の背景を有する患者に関する注意」としてまとめられないか。

また記載要領の細則を同時に改訂する必要性が考えられた。

来年度は、電子添文の記載要領の改訂に向けて、産学官で構成される検討委員会を立ちあげ、実際の改訂作業を開始する予定である。

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 実証試験

他社製のペースメーカーとリード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構築に資する研究の一環として、他社製品を組み合わせた場合の MR 下における発熱に関する実証試験を実施した。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、同社と他社組み合わせ間で有意差は認められなかった。今後、1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する。

2. 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 調査研究

文献調査において、MRI 対応デバイスシステム患者での MRI 検査は、多施設前向き臨床研究での結果からもクラス I 適応は妥当であり、legacy lead 患者での MRI 検査での安全性に問題がないことが証明されているためクラス IIa 適応とする欧米のガイドラインには科学的根拠があると思われる。またデバイス植込み後 6 週間以内での MRI 検査や、遺残リード・断線リード・心外膜リードについては更なる症例数の検討が必要と思われるが、これまでの報告例では、これらの場合であっても MRI 検査に伴う不具合や健康被害の報告はなされていない。

MRI 対応デバイスシステムに他社製リード／デバイス本体の組み合わせを含めることは合理的であり理論的にも問題はないと思われるが、本研究プロジェクトでなされている実証実験の結果を参考にして今後判断されるべきである。

最後に今回の文献調査において、報告例の多くが 1.5T での MRI 検査結果であり、3T MRI での臨床研究の報告例は 1.5T に比し少なかったことは注意点として記載しておく。

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安全対策について、主にリスク管理計画指針及び電子添文の記載要領に関する現状の課題と今後の検討における留意点を明らかにした。

再生医療等製品 RMP 指針策定について、業界のニーズを確認できた。さらに指針策定に当たっての考慮すべき論点としては、再生医療等製品に特化した内容を理解し、細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）と遺伝子治療用製品のそれぞれの特性について考慮して「目的」と「適用範囲」を定めていく必要があり、また、医薬品 RMP 指針を参考

にしつつ、海外の規制との調和も考慮していく必要があると考えられた。今年度明らかにした再生医療等製品 RMP 指針策定に向けての課題と論点を基に、次年度、指針案を作成していく。

統一かつ柔軟な再生医療等製品の添付文書記載様式とする上では、我が国の医薬品の添付文書の様式を参考にしつつ、基本的には現行の記載要領の考え方を継続した方が良いと考えられた。また、近年の日本における承認品目の添付文書比較から、複数の課題候補を抽出した。次年度の記載要領の改訂において、議論の基盤とする予定である。

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, 齋島由二. 他社製品を組み合わせ使用する可能性のある医療機器の市販後安全対策に関する研究～厚生労働省研究事業における取り組み～ 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー 2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィコ横浜ノース
- 2) 安部治彦. 心臓植込みデバイス患者の MRI 撮像における現状と今後の課題～循環器科医の立場から～ 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー 2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィコ横浜ノース
- 3) 黒田輝. 心臓植込みデバイス患者の MR 安全性に関する新たな課題と解決の緒～ MR 研究者の立場から～ 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー 2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィコ横浜ノース

ス

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

2. 実用新案登録

1. 特許取得

該当なし

厚生労働行政推進事業補助金
(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)
分担研究報告書

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

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
全体の進捗状況

研究分担者	宮島敦子	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	室長
研究協力者	齋島由二	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	部長
研究協力者	野村祐介	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	室長
研究協力者	中岡竜介	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	室長
研究協力者	岡本吉弘	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	室長
研究協力者	迫田秀行	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	主任研究官

研究要旨：

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応については、添付文書を通じて提供すべき情報が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とリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受診できない状況にある。そこで、これらの他社製品を組み合わせ使用した際の 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た。

本研究では、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。実証試験は、3 社のペースメーカーとリードについて、同社及び他社の組み合わせで、3T の MR 装置を用いた試験が終了した。今後、1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する予定である。調査研究については、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の MRI 検査に関する文献、MRI 対応の他社製リード/デバイス本体の組み合わせと MRI 検査に関する文献に対する調査が終了し、報告をまとめた。

今後は、実証試験の結果解析が終了した時点で班会議を開催し、実証試験の結果及び調査研究の結果について検討し、他社製品を組み合わせ使用した際の MR 安全性に対する提言、3 学会の共同文書の改訂に向けた参考資料としての有用性について、専門家と討議を進める予定である。

A. 研究の背景・目的

近年、科学技術の発展に伴い、IoT 医療機器を含む様々な製品のほか、他社製品を組み合わせて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品を組み合わせて使用する際の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。本研究では、これらの課題を早急に解決するため、産官学メンバーから構成される検討班を設立し、必要な調査研究を行った上で、再生医療等製品及び新しい形態の医療機器に係る市販後安全対策のあり方、添付文書情報の整理、並びに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ことを目的とする。

他社製品を組み合わせて使用可能な医療機器の安全対策については、モデルケースとしてペースメーカーとリードを取り上げ、MRI 検査時における留意点の取りまとめを目指す。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った。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 (図 1)。

JRS、JSMRM、JHRS、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」を発出した。2016 年に発出された文書では、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, MR Unsafe, 条件付き MR 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、他社製のペースメーカーとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があることから、MRI 検査を受診できない状況にある。

条件付き MRI 対応デバイスとリードの組み合わせに関する情報は、現在、JSMRM の HP 及び日本不整脈デバイス工業会 (JADIA) の HP に整理、掲載されている (図 2)。JSMRM の HP では、安全情報・ガイドライン等のほか、「能動型の条件付 MRI 対応植込み型医療デバイス一覧表」として、ペースメーカー、ICD、CRT-D 等について、デバイス構成 (本体、リード) 毎に、添付文書を基に一覧が作成されている。JADIA の HP では、「不整脈デバイス患者の MRI 検査情報サイト」において MRI 対応機種組合せ検索が可能である。

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。本稿では、研究班全体の進捗状況について報告する。

B. 研究の実施経過

B-1. 検討班の設立

関連学会として、JRS、JSMRM、JHRS に事業説明を行い、学会推薦の専門家の検討班への派遣依頼と研究への協力を依頼し、JRS より順天堂大学の青木先生、JSMRM より東海大学の黒田先生、JHRS より産業医科大学の安部先生が、研究協力者として参画した。関連業界団体については、日本医療機器産業連合会（医機連）、日本画像医療システム工業会（JIRA）、JADIA に事業説明を行った。医機連より専門家 1 名が検討班に派遣された。JIRA からは、3 社より専門家が研究班に派遣された。また、JIRA より研究に用いる MR 装置本体について協力の可能性ある企業 5 社についての情報提供があった。また、JADIA 内の MRI 対応デバイス分科会及びに所属企業に事業説明、並びに協力依頼を行った。現在日本で販売されているペースメーカは全て海外企業の製品であり、研究事業への専門家派遣、研究協力については、それぞれ海外の本社への相談が必要との返答があった。後日、JADIA として専門家派遣は行わないこと、総務省への提供と同条件にてリードを販売することは可能との回答があり、後述する実証試験には当該リードを購入して使用することになった。

B-2. 研究の実施方法の決定

研究協力者の青木先生、黒田先生、安部先生と web にて（4/13, 4/15, 4/27, 5/21）、現状の把握と研究の進め方等について研究打ち合わせを行った。主な内容は以下の通りである。

<現在の状況>

- ・JHRS では、学会の植込み型デバイス委員

会の活動により、MRI 対応のペースメーカとリードの患者は、条件付きで MRI 撮影が可能になっている（施設基準、実施条件等）。

- ・海外メーカは戦略として同社製品の組合せを提案している。
- ・JADIA（会員企業 8 社）にて、MRI 検査情報サイトがある。
- ・臨床では、状態が安定していれば、電池寿命の長い他社のペースメーカ本体に交換したいと考えているが、MRI 検査においては制約があり不利益となる。

<研究の進め方等>

- ・将来的には、MRI 対応のペースメーカとリードで他社組合せであっても撮影できるようにしたい。そのための足がかりとして、非臨床試験によりデータを取ることは有用と考える。
- ・実証研究では、ファントム内に製品を配置し、MRI 実施の条件下における比吸収率 (SAR) を測定する。同社の MRI 適応組合せ品の場合と値を比較することにより議論可能と考える。
- ・サンプル提供は難しい可能性がある（特に海外メーカ）。
- ・MRI 非対応のリードについては対象にするべきでないと考える。
- ・破断リードの場合は対応が可能であるかもしれない。

研究打ち合わせを通して整理した事項について更なる検討を行うため、10/27 に検討班会議をハイブリッド形式にて実施した。安部先生よりペースメーカ装着患者の MRI 安全性に関する現状と今後の課題、黒田先生より本研究事業における試験項目の想定、必要な試験かつ現状の技術、デバイス入手、装置において実施可能な試験項目、並びに具体的な進め方が紹介され、出席者間で情報共有すると共に、研究の進め方の詳細を討議して、下記の項目を実施することとした（図 3）。

1. 実証研究：検証試験とシミュレーション

2. 調査研究：文献調査と実態調査

<実証研究>

実証研究においては、同社及び他社製 MRI 対応ペースメーカー/MRI 対応リードの組合せについて、RF 磁場による発熱に関する実証試験を行い比較検証することにした(図4)。具体的には、黒田先生、安部先生によりプロトコルを策定し、実証試験に使用する MR 装置は、順天堂大学医学部附属病院、東海大学医学部附属病院の装置を用いる。MR 装置の機種依存性の調査も必要ではあるが、まずは機種を絞り、3T と 1.5T 各 1 台として、順天堂大学病院のシーメンス Skyra (3T) と、東海大学病院のフィリップス Ingenia (1.5T) を第一候補とすることに決定した。デバイス本体については、日本不整脈心電学会協力のもと、本体の故障以外の理由で抜去したデバイスの本実証研究への使用を検討することにした。

リードは、JADIA より購入することとした。リードの選択について、デバイス本体には、心房リードと心室リードを接続するが、リード先端形状にはスクリューとタインドの二つのタイプがあり、米国ではスクリューがほとんどだが、日本では心房に対してはタインドも使用されている。心室はスクリューのみ、心房は 2 種、長さは承認組み合わせを基準として、各社 1 本ずつ購入することとした。架台の作製及び発熱試験の測定については、バイオビュー株式会社に共同研究として研究協力を依頼する方向で進めることとした。

(研究成果については、別添報告書参照。)

シミュレーションについては、本体とリードの CAD データが必須である。JADIA の協力が得られない状況のため、本研究班における実施は難しく、まずは検証試験を実施することにした。

<調査研究>

調査研究においては、2 つの TF を設立した。TF1 の文献調査については、2017 HRS Statement、2021 ESC Guidelines を中心として、MRI 非対応ペースメーカー装着患者に MRI 検査を行った事例に関する論文、学会発表等について、他社製品の組合せの観点及び MRI 撮影がもたらすメリットと撮影しないデメリットの観点からデータを精査し、JHRS より安部先生、加藤先生、中井先生、渡邊先生が担当することになった(図5)。

調査研究の TF2 実態調査として、「他社製品を組合せて使用している事例について」と「米国と日本の相違について」の調査の 2 つの項目が挙げられた(図6)。他社製品を組み合わせて使用している患者数の把握、MRI 測定が出来なかった事例数については、3 学会の文書により、国内では MRI 対応のペースメーカー/リードが他社製品の組み合わせで患者に使用されている例はないことが分かった。「米国と日本の相違について」は、米国では他社製品の組み合わせで使用、MR 撮影が実施される例があるが、日本ではその例がない理由を明らかにする上で、1)-6)の相違が明らかになれば有用な知見となると考えられる。TF1 の文献調査においても情報が得られることが期待されるが、保険制度や医療経済的背景との関連等についての調査が現状では難しいため、今後の課題とした。

B-3. 研究の進捗と今後の予定

実証試験の研究成果及び、調査研究の研究成果については、別紙 報告書にまとめた。実証試験については、今後、1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する予定である。試験結果の解析が終了した時点で班会議を開催し、実証試験の結果及び調査研究の結果について検討し、他社製品を組み合わせて使用した際の MR 安全性に対する提言、3 学会の共同文書の改訂に向けた参考資料としての有用性について、専門家と討議を進める。

また、研究事業に対して評価委員よりコメントがあった、ペースメーカー/リード以外で他社製品と組み合わせて使用する医療機器の事例については、業界団体を介した調査により把握し、その上で、他社製ペースメーカー/リードを組み合わせて例にして、1) 製品の上市後に組み合わせて使用される製品に対する安全性評価のあり方、2) 医薬関係者への安全性情報提供のあり方について検討を行い、提言にまとめる予定である。

C. 研究発表

- 1) 宮島敦子, 野村祐介, 中岡竜介, 岡本吉弘, 迫田秀行, 齧島由二. 他社製品を組み合わ

せて使用する可能性のある医療機器の市販後安全対策に関する研究～厚生労働省研究事業における取り組み～ 第49回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー2、令和3年9月10～12日、パシフィコ横浜ノース

D. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

条件付きMRI対応デバイス



2012年10月～ ペースメーカー(Medtronic社)、日本で使用可能に

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) 共同文書

- ・2012年8月、2014年1月改訂
「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
「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
「植込みデバイス患者のMRI検査に関する注意」

厚生労働省通知

- ・2019年8月
「植込み型医療機器等のMR安全性にかかる対応について」
- ・2019年11月
「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」

図1. 条件付きMRI対応デバイスと関連文書

条件付きMRI対応デバイスとリードに関する情報サイト



➤ 日本磁気共鳴医学会のHP 安全情報・ガイドライン等

「能動型の条件付MRI対応植込み型医療デバイス一覧表」

2016年12月初出、以降、一部修正、更新がなされ、最新は2020年11月更新。ペースメーカー、ICD、CRT-D等について、デバイス構成(本体、リード)毎に、添付文書を基に一覧が作成されている。

➤ 日本不整脈デバイス工業会(JADIA)のHP

日本の心臓不整脈治療デバイスを製造・販売する企業による業界団体。

「不整脈デバイス患者のMRI検査情報サイト」

トレーニング、施設基準、施設一覧、MRI対応機種組合せ検索。

都道府県別ペースメーカー等の埋込台数年次推移情報等もあり。

図2. 条件付きMRI対応デバイスとリードに関する情報

1. 実証研究

1-1. MRI実機によるペースメーカー/リード組合せ実証試験

1-2. シミュレーション

2. 調査研究

WGを作り、TFとして調査を実施する。

2-1. TF1 文献調査

論文、学会発表等について、他社製品の組合せの観点からデータを精査しまとめる

2-2. TF2 実態調査

- ・ 他社製品を組合せて使用している事例について
- ・ 米国と日本の相違について

図 3. 実証研究と調査研究

1-1. 実証試験

同社及び他社製MRI対応ペースメーカー/MRI対応リードの組合せについて、RF磁場による発熱に関する試験を行い、比較検証する。

予備検討と本試験を実施。

- ・ プロトコルの決定(黒田先生、安部先生)
- ・ MRI装置
順天堂大学病院、東海大学病院、
- ・ デバイス本体
本体の故障以外の理由で抜去したデバイスの研究への使用を検討
(日本不整脈心電学会協力)
- ・ リード
JADIA より購入
- ・ その他の装置
バイオビューに共同研究の形で協力を依頼

図 4. 実証試験の実施方法

2-1. TF1: 文献調査

(日本不整脈心電学会より、安部先生、加藤先生、中井先生、渡邊先生が担当。)

MRI非対応ペースメーカー装着患者にMRI検査を行った事例に関する海外論文

- ・ 2017 HRS(米国不整脈学会) expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices
- ・ 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
- ・ Evidence to support magnetic resonance conditional labelling of all pacemaker and defibrillator leads in patients with cardiac implantable electronic devices, Bhuva AN, et al. Eur Heart J 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab350.

上記及び新規論文、学会発表等について、他社製品の組合せの観点及びMRI撮影がもたらすメリットと撮影しないデメリットの観点からデータを精査しまとめる。

図 5. TF1 文献調査

2-2. TF2: 実態調査

- ・ 他社製品を組合せて使用している事例について
 - 他社製品を組合せて使用している患者数の把握
 - 他社製品の組合せのパターンとその数(頻度)
 - MRI測定が出来なかった事例数
- ・ 米国と日本の相違について
 - 1) 承認書上での相違
 - 2) 薬事と保険制度の関係(米国では保険会社との契約次第?)
 - 3) 添付文書の存在と扱い(添付文書の重要度?日本の添付文書における禁忌の扱い)
 - 4) 学会からのステートメント
 - 5) 責任の所在
 - 6) 医療経済的な背景(診療報酬?) 等

図 6. TF2 実態調査

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

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

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
に関する実証試験

研究分担者	宮島敦子	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究協力者	青木茂樹	順天堂大学 医学部 放射線診断学講座 教授
研究協力者	黒田 輝	東海大学 情報理工学部 情報科学科 教授
研究協力者	安部治彦	産業医科大学 医学部 不整脈先端治療学 教授
研究協力者	中井俊子	日本大学医学部 内科学系 先端不整脈治療学分野 教授
研究協力者	福永一星	順天堂大学 保健医療学部 診療放射線学科 助教
研究協力者	渋川周平	順天堂大学 保健医療学部 診療放射線学科 助教
研究協力者	八ツ代諭	BioView 株式会社
研究協力者	俵 和也	BioView 株式会社

研究要旨：

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応については、添付文書を通じて提供すべき情報が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とリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受診できない状況にある。そこで、これらの他社製品を組み合わせ使用した際の MR 安全性に係る市販後安全対策の構築に資する研究として、規制当局、関連学会、関連業界団体と連携の下に検討班を設立し、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 下における発熱に関する実証試験と、他社製品を組み合わせ使用した患者に及ぼす MRI 検査の影響に関する調査研究を実施した。

実証試験では、ペースメーカーについて日本不整脈心電学会協力のもと、本体の不具合以外の理由で抜去されたデバイス本体を収集し、試験に用いた。リードは各社より購入した。MRI モードに設定した Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific 社、Medtronic 社のペースメーカーを、同社または他社のリードを接続した状態で、ポリアクリルアミドゲルを充填したファントム内に患者における 3D 配置を参考に配置し、MR 装置 (3T) 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、同社と他社組み合わせ間で有意差は認められなかった。今後、1.5T の MR 装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する。

研究協力者

薮島由二 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 部長
野村祐介 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
中岡竜介 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
岡本吉弘 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 室長
迫田秀行 国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 主任研究官
増田麻未 BioView 株式会社

A. 研究の背景・目的

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

植込み型医療機器等の MR 安全性に関する対応については、添付文書を通じて提供すべき情報が厚生労働省から通知として发出されているが、他社製のペースメーカーとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI 検査を受けられない状況にある。そこで、これらの他社製品を組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と共に、研究の進め方について検討した。また、他社製品を組み合わせた場合の MR 下における発熱に関する実証試験及び、他社製品を組み合わせて使用した患者における MRI 検査の影響の調査研究を実施した。

実証試験において想定される項目としては、1) 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た。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み合わせでもほぼ変わらないと考えられ、試験が不要な項目、2) 3) 4) は試験が必要な項目であるが、2) は現状の試験技術で実施可能な項目、3) は技術開発が必要な項目、4) はメーカーの協力が必要な項目であることから、本研究においては、RF 磁場による本体/リードの発熱についての検討を実施した。

本稿では、実証試験の進捗状況について報告する。

B. 試験方法

B-1. MR 装置

本年度の研究では、順天堂大学医学部附属病院にて、Siemens Healthineers 社 MAGNETOM Skyra (3T) を使用して試験を実施した (図 1)。

B-2. デバイス本体

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、実験に使用可能な抜去デ

バイスを収集し試験に用いた。本年度の研究では、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)、を用いた。

ペースメーカーの MRI モードへの変更は、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、実施した。MRI モードの設定は、DOO モード 80bpm または off とした。

B-3. リード

リードについては、日本において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から、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。

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

実施した。

B-4. その他の装置

ペースメーカー、リード及び温度測定プローブは実臨床における配置を参考に、ファントムに設置するための架台を、BioView 株式会社にて作製した。

B-5. 発熱試験条件

同社または他社製の MRI 対応ペースメーカー/MRI 対応リードの組合せについて、MRI 実機を用い、体内植込み型医療機器に対する MR の影響についての国際規格 (ISO TS 10974)、MRI 適合性評価試験の発熱測定試験方法に関する国際規格 (ASTM F2182) 等を参照して、RF 磁場による発熱試験を実施した。

ファントム内にペースメーカー、リード、温度測定プローブを設置、ポリアクリルアミドゲルを 9 cm 充填し、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、15 分間、温度変化を測定した。測定箇所は、Ch1 が心室位置、Ch2 が心房位置、Ch3 がペースメーカー本体近傍、Ch4 がペースメーカー本体反対側ファントム内の端付近とした (図 4)。MR 装置の照射条件は、体重 80 kg、身長 175 cm、年齢 20 歳、SAR 1.3 W/kg、 B_{1+RMS} 2.5 μ T、T1FSE Hyp にて実施した。Medtronic 社、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific 社の 3 社のペースメーカーに対して同社または他社のリードを接続した、9 通りの組み合わせについて測定を実施した。ペースメーカー/リードなし、ペースメーカーのペーシングが off の設定場合のデータも取得した。

(倫理面への配慮)

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

C. 結果及び考察

C-1. デバイス本体の収集、選択

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、実験に使用可能な抜去デバイスを収集し試験に用いた。電池切れ、本体の不具合以外の理由で抜去され、PF 磁場、勾配磁場等による試験に用いることが可能な植込み型デバイス本体を収集した。デバイス情報として、「製品名、型番、埋植日、抜去日、抜去理由」を記載し、抜去後、病院外へ持ち出すための一次処理を実施した本体を、国立衛研へ送付いただいた。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。3月末までに、ペースメーカー71体 (Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社20体、BIOTRONIK 社8体、Boston Scientific 社12体、Medtronic 社25体、SORIN 社6体) が収集できており、研究に向けて十分な量であることから、収集を終了した。

収集された検体の中から、各社で収集検体数が多く、製品番号が同じデバイスが複数個ある、現在患者さんへ適用されているなどの状況を考慮し、本年度の実証試験では、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) を選択した。

C-2. 発熱試験

各組み合わせにおける15分間の温度変化を表1に示した。Ch1では1.0-2.6°C、Ch2では1.3-2.3°C、Ch3では0.4-0.6°C、Ch4では0.1-0.3°Cの温度上昇が観察された(表1)。デバイスなしの結果を差し引いた正味の温度上昇に対して、同社と他社組合せ間でMann-Whitney's U-testを実施したところ、有意差は認められなかった(図5)。

ペースメーカーのMRIモード違いによる差については、今回1社の検体についてデータを取ったが、差についての議論を行うには十分なデータとはいえない。今後、他の検体についてもデータを取得したいと考えている。1.5TのMR装置については、R4年度、東海大学医学部附属病院の施設での試験を予定している。

今回の結果の解析が終了した時点で班会議を開催し、本実証試験の結果及び調査研究の結果について検討し、他社製品を組み合わせ合わせて使用した際のMR安全性に対する提言、3学会の共同文書の改訂に向けた参考資料としての有用性について、専門家と討議を進めたい。

D. 結論

他社製のペースメーカーとリードを組み合わせ合わせて使用した際の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、他社製品を組み合わせ合わせた場合のMR下における発熱に関する実証試験を実施した。ISO TS 10974及びASTM F2182等を参照とした試験により、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、同社と他社組み合わせ間で有意差は認められなかった。今後、1.5TのMR装置を用いた試験を実施し、データを比較検討する。

E. 研究発表

- 1) 宮島敦子, 野村祐介, 中岡竜介, 岡本吉弘, 迫田秀行, 齋島由二. 他社製品を組み合わせ合わせて使用する可能性のある医療機器の市販後安全対策に関する研究～厚生労働省研究事業における取り組み～第49回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー2、令和3年9月10～12日、パシフィコ横浜ノース
- 2) 安部治彦. 心臓植込みデバイス患者の

MRI 撮像における現状と今後の課題～循環器科医の立場から～ 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー
2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィコ横浜ノース

- 3) 黒田輝. 心臓植込みデバイス患者の MR 安全性に関する新たな課題と解決の緒～MR 研究者の立場から～ 第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー
2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィ

コ横浜ノース

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



図 1. 実証試験に用いた MR 装置 (シーメンス Skyra 3T)

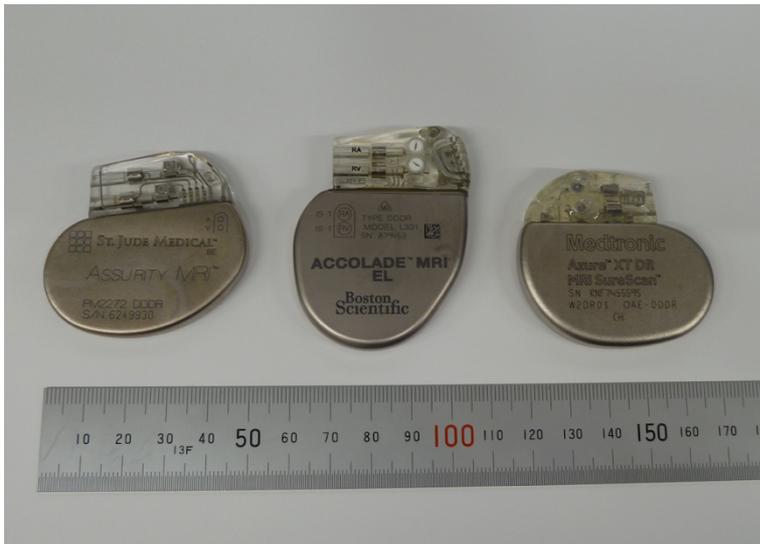
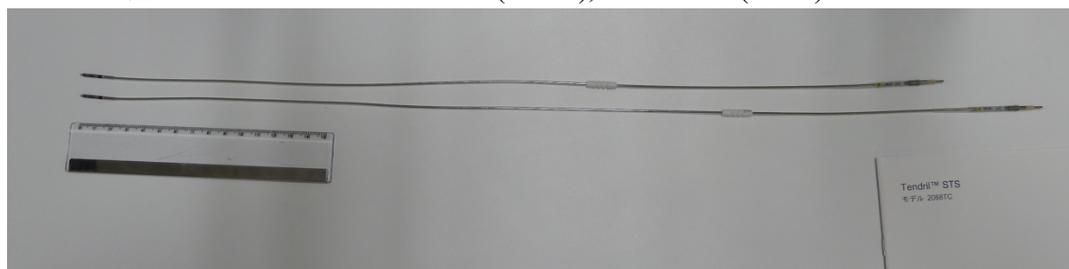
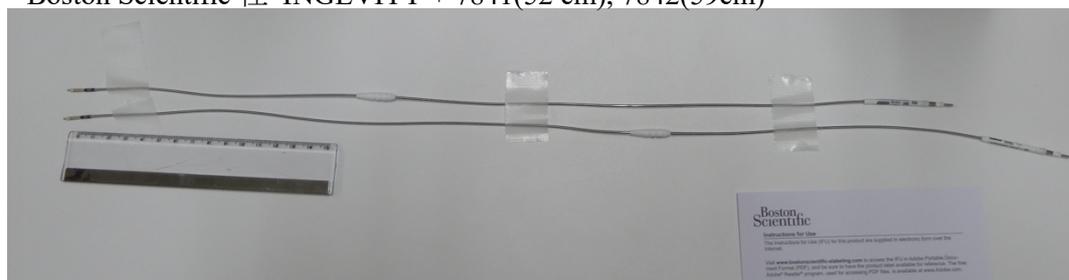


図 2. 実証試験に用いたペースメーカー

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



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



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

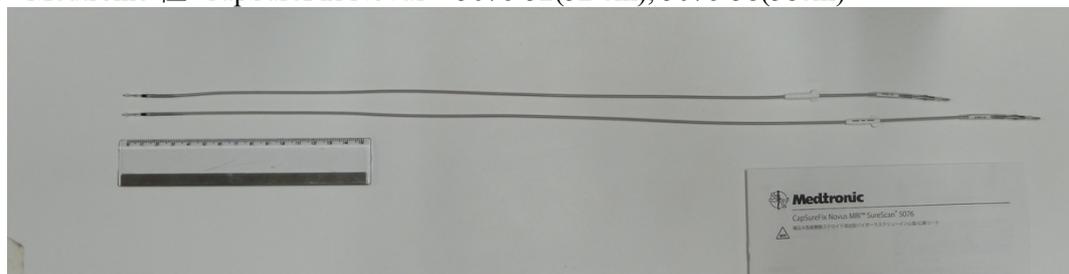


図 3. 実証試験に用いたリード

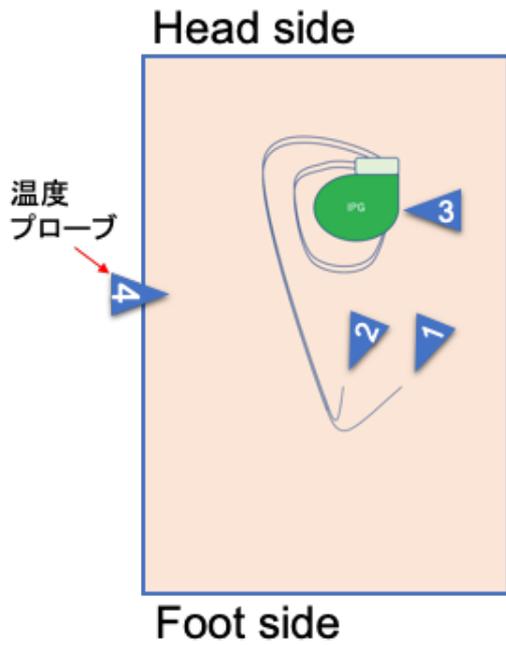


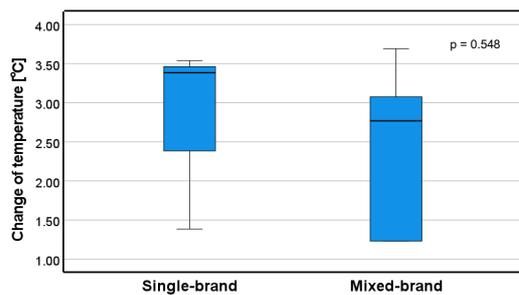
図 4. ペースメーカー/リードの配置模式図

表 1. 同社、他社製ペースメーカー/リードによる温度上昇

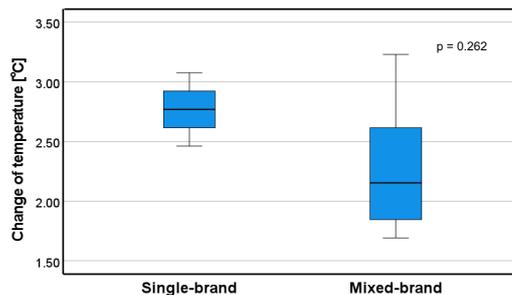
Same company		Inc [oC]	
<01>	Abbott_Abbott	Ch1	2.5
		Ch2	2.0
		Ch3	0.5
		Ch4	0.2
<03>	Boston_Boston	Ch1	1.1
		Ch2	2.2
		Ch3	0.6
		Ch4	0.2
<04>	Medtro Azure_Medtro	Ch1	2.4
		Ch2	1.8
		Ch3	0.5
		Ch4	0.1

Other		Inc [oC]	
<10>	Re_Boston_Boston	Ch1	1.2
		Ch2	1.8
		Ch3	0.2
		Ch4	0.2
<11>	Boston_Boston_OFF	Ch1	1.1
		Ch2	1.2
		Ch3	0.6
		Ch4	0.1
<12>	no device	Ch1	0.2
		Ch2	0.2
		Ch3	0.4
		Ch4	0.2

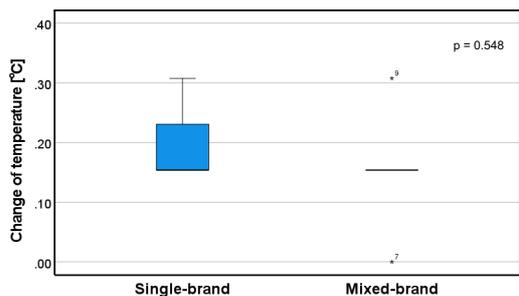
Different companies		Inc [oC]	
<02>	Boston_Abbott	Ch1	1.9
		Ch2	1.3
		Ch3	0.5
		Ch4	0.3
<05>	Abbott_Medtro	Ch1	2.6
		Ch2	1.9
		Ch3	0.5
		Ch4	0.2
<06>	Boston_Medtro	Ch1	2.2
		Ch2	2.3
		Ch3	0.5
		Ch4	0.2
<07>	Medtro Azure_Abbott	Ch1	2.1
		Ch2	1.8
		Ch3	0.4
		Ch4	0.1
<08>	Medtro Azure_Boston	Ch1	1.0
		Ch2	1.4
		Ch3	0.5
		Ch4	0.1
<09>	Abbott_Boston	Ch1	1.0
		Ch2	1.4
		Ch3	0.6
		Ch4	0.3



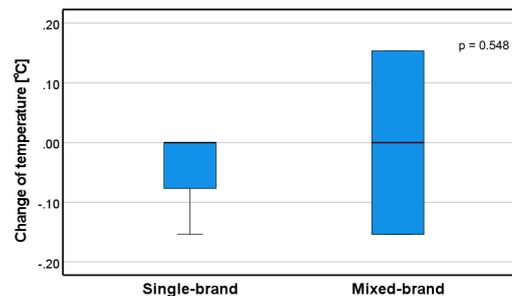
Channel 1



Channel 2



Channel 3



Channel 4

図 5. 温度上昇の解析結果

厚生労働行政推進事業補助金
(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)
分担研究報告書

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

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
に関する調査研究

研究協力者 安部 治彦 産業医科大学 医学部 不整脈先端治療学 教授
研究協力者 加藤 律史 埼玉医科大学国際医療センター 心臓内科 教授
研究協力者 中井 俊子 日本大学医学部 内科学系先端不整脈治療学分野 教授
研究協力者 渡邊 英一 藤田医科大学 ばんだね病院 循環器内科 教授

研究要旨：MRI 対応心臓デバイスシステムは、本邦では 2012 年に保険償還され、高齢者に多いデバイス患者の MRI 検査に多大な貢献をしている。しかしそれ以前にデバイス植込み手術（MRI 非対応リード：legacy lead）を受けた患者数は圧倒的に多く、それらの患者は現在も MRI 検査を受けることができない。国内においては、3 学会（日本不整脈心電学会、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会）合同ステートメントにより、施設基準や実施基準が設定されている。デバイス患者の MRI 検査の適応・推奨については日本循環器学会／日本不整脈心電学会（JCS/JHRS）ガイドラインにより MRI 対応デバイスシステム患者であってもクラス IIa 適応であり、遺残リード／デバイス・心外膜リードがある場合や植込み後 6 週間以内では MRI 検査は認められていない（クラス III 該当）。一方欧米のガイドラインでは、MRI 対応システムであれば MRI 検査はクラス 1 適応、legacy lead やデバイス植込み後 6 週間以内であってもクラス IIa 適応となっており、国内のガイドラインとの間に大きな乖離が生じており、臨床現場で混乱をもたらしている。更に、MRI 対応システムには MRI 対応であっても他社製リード／本体の組み合わせが含まれていない点も更なる医療現場での混乱の原因となっている。本研究では、これら欧米と国内の乖離の原因を探るため、科学的根拠となる文献調査を行なった。

A. 研究の背景・目的

我が国は、世界で最も MRI 検査装置が整えられ、且つ最も MRI 検査施行数が多い国である。条件付き MRI 対応心臓植込みデバイスが国内で初めて保険償還され 10 年以上

経過した。その間、心臓デバイスにおけるテクノロジーの進歩は凄まじく、当初 1.5T に限定されていた MRI 検査が現在ではほとんどの MRI 対応心臓デバイスにおいて 3T の MRI 撮像も可能となっている。

日本不整脈心電学会・日本医学放射線学会・日本磁気共鳴医学会の3学会は2012年に合同で、条件付きMRI対応心臓デバイス患者のMRI検査を安全に施行する上での必要な施設基準及び実施条件についてのステートメントを公表し、その後も一部改訂作業を行い現在に至っている。その間、米国不整脈学会（HRS）からは、2017年に心臓デバイス患者のMRI検査についてのエキスパート・コンセンサス・ステートメントが公表され、MRI対応デバイスシステム患者のMRI検査の推奨度はクラス1（エビデンスレベルA）であることが示された（図1）。非対応MRIリード（legacy lead）であってもリード断線や遺残リード・遺残デバイス、心外膜リードなどがなければMRI検査はクラスIIa推奨（エビデンスレベルB-NR）と公表された。尚、遺残リードや遺残デバイスがあればクラスIIIと報告された。2021年には欧州心臓病学会（ESC）からは新たに診療ガイドラインが公表された（図2）。MRI対応デバイスシステム患者のMRI検査は、HRSステートメント同様にクラス1適応（エビデンスレベルA）である。非対応MRIリード（legacy lead）患者のMRI検査はHRSと同様にクラスIIa適応（エビデンスレベルB）、経静脈遺残リードがある場合でも他に代替手段がなければクラスIIb適応（エビデンスレベルC、1.5T、SAR<1.5W/Kg）であった。また、デバイス植込み後6週間以内であっても2017HRSステートメント及び2021ESCガイドラインではクラスIIa適応としている。

国内における3学会（日本不整脈心電学会、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会）合同ステートメントは、主に施設基準並びに実施基準を定めたものであり、MRI検査の適応や推奨を定めたものではない。本ステートメントは、2012年に公表され、2014年に改定されている。

条件付きMRI対応デバイス患者のMRI検査の適応や推奨度については、JCS/JHRS「不整脈非薬物治療ガイドライン2018年改訂版」において、条件付きMRI対応システム患者（同一メーカーのMRI対応リードとMRI対応デバイス本体の組み合わせ、かつ遺残リードや遺残デバイス、心外膜リードなどがなく、デバイス植込み後6週間以上が経過している）に限ってのみMRI検査の施行はクラスIIa適応（エビデンスレベルC）とされたものの、これ以外の条件ではMRI検査は認められていない（図3）。

このように国内と欧米のガイドラインには、条件付きMRI対応デバイス患者のMRI検査の適応・推奨度について大きな乖離が生じている。特に、MRI非対応リード（legacy lead）患者でのMRI検査、遺残リードや遺残デバイス、心外膜リード患者でのMRI検査、デバイス植込み後からMRI検査までの期間（<6週間）、等に関するMRI検査の推奨度は、欧米のガイドラインと比べて我が国のガイドラインと大きく異なっている。また本邦ではMRI対応デバイスシステムは、同一メーカーのMRI対応デバイス本体とMRI対応リードの組合せを対象としているため、仮にリードとデバイス本体がMRI対応であっても他社製リードとデバイス本体の組合せがなされている患者のMRI検査の可否についての実地医家からの問い合わせも少なくなく、臨床現場においても混乱をもたらしている。

以上のことから、本研究の目的は、欧米のコンセンサス・ステートメントやガイドラインが導かれた科学的背景及びエビデンスについての植込み心臓デバイス患者のMRI検査に関する最新の文献調査を行い、今後国内での3学会合同ステートメント及びガイドラインの今後の改訂に向けた参考資料とすることである。

B. 研究方法

条件付き MRI 対応デバイスシステムの欧米での臨床使用は 2008 年からであり、本邦での保険償還は 2012 年である。従って、2010 年以降に公表された学術論文（研究論文・症例報告）を PubMed 文献検索を中心に CEIDs、MRI 対応、MRI 非対応、安全性、ペーシング閾値、センシング閾値、等の主要な Key Word を中心に文献検索を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 結果

主な文献調査の結果は別表に示す。

表 1 : 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

表 2 : デバイス植込み後早期（< 6 週間）の MRI 検査に関する文献

表 3 : MRI 対応の他社製リード／デバイス本体の組み合わせと MRI 検査に関する文献

文献検索結果には、経静脈リードには断線などリード不全はないものの MRI 非対応リードである患者（legacy lead）と MRI 対応システム患者との比較、静脈遺残リードや断線リード、心外膜リードを有する場合の安全性について検討した。

多くの臨床研究は、同一メーカーの MRI 対応システム（MRI 対応デバイス本体と MRI 対応リード）との比較における安全性を検討した臨床研究である。Legacy lead による MRI 検査については、これまでかなり多くの症例数での検討がなされている。いずれの報告からも MRI 対応システム群と比べ、不具合や健康被害の発生に差はなく、デバイスの各種パラメーターについても差を認めていない。また、いずれの MRI 撮像部位であっても撮像部位に関係なく安全に施行されていた（表 1）。

遺残リードや心外膜リード患者での MRI 検査による不具合や有害事象の報告は現在までなされていない。デバイス植込み後 6 週間以内の早期の MRI 検査についても同様に症例数が少ないため、現時点でこれらの患者の MRI 検査が安全であるとの判断はできないものの、理論的にはリードに影響を及ぼす程の磁性体物質の含有量では無いため MRI 対応システムであれば MRI 検査で問題となることは無いのではないかと考えられている。しかしながら報告数が少ないため今後更なる症例の蓄積が必要である（表 2）。

他社製デバイス本体とリードの組み合わせの安全性を検討した論文（表 3）に関しては、2つの後向き研究があった（Konig CA, et al Wien Klin Wochenschr 2022, 134: 286-293; Minaskeian M, et al. J Applied Clinical Medical Physics 2022, 23: e13520）。これらの研究では、同一メーカーの MRI 対応リードと MRI 対応デバイス本体による通常の MRI 対応デバイスシステムと比較して、他社製 MRI 対応リードと MRI 対応デバイス本体の組み合わせの安全性を比較検討したものである。1.5T MRI 検査による不具合や有害事象の発生、各種パラメーター（ペーシング／センシング閾値、リード抵抗、不具合や電池消耗、など）が比較検討されたが、いずれにおいても同一メーカーの MRI 対応システムと比較して有意な差はなく、不具合や有害事象の発生もなかったと報告されている。

D. 考察

1) 心臓デバイスと MRI によるリスク（図 4）

心臓デバイス患者の MRI 撮像にともなうリスクとして、以下がこれまで指摘されている。

- ① 静磁場における吸引力とトルク
- ② 傾斜磁場における電流の発生

③ 高周波磁場による発熱と心筋組織の灼の3点である。

① の静磁場における吸引力とトルクの発生に関しては、臨床的にはデバイス本体の皮下での移動やリード先端部の移動（脱落）の可能性、並びにデバイスのリセット発生による非同期モードへの移行を示唆するものである。3学会合同ステートメントでは、デバイス植込み後6週間経過以降にMRI検査を行うこととしているが、これは①による安全性を考慮しているためである。

文献調査において、デバイス植込み後6週間以内（多くはデバイス植込み後4週間～6週間）にMRI検査が施行された報告例には、不具合や有害事象の発生及び各種パラメーターでの異常発生の報告はなかった。従って、MRI検査の必要度や緊急度が極めて高い患者の場合には、担当医を含めた循環器医と放射線医の責任になるが、心臓デバイス植込み後6週間以内であってもMRI検査を行うことは理論的にも大きな問題が発生することは考え難い。

② の傾斜磁場における電流の発生に関しては、臨床的には心筋に電流が発生することによる予期せぬ致死性不整脈が誘発されるリスクがある（unexpected cardiac stimulation: UCS）。今回の文献調査結果では、UCSによるMRI検査中の有害事象の発生や死亡につながるような重大事故の報告例はなかった。ただし、MRI撮像中に非致死性不整脈（多くは、心房細動）が発生したとの報告例はあった。一方本邦における市販後調査においては、MRI検査における致死性不整脈による有害事象の発生や死亡などの健康被害の報告例はなく、今回の文献調査においても重篤な有害事象の発生の報告はなかった。

③ の高周波磁場による発熱と心筋組織の焼灼に関しては、組織障害の結果としてセンシングやペーシング閾値の変化や心内P

波高値やR波高値の変化をもたらす可能性が指摘されていた。しかし文献調査の結果、実際にセンシング／ペーシング閾値や心内P波高／R波高値が有意に変化したとの報告はほとんど無かった。また、MRI非対応リード（legacy lead）が使用されていた場合のMRI検査についてもMRI対応リードとの比較において多施設共同前向き試験がなされているが同様の結果が示されている。

デバイス患者のMRI検査に伴うリスクには上述のように3つの磁場（図4）がそれぞれ単独の原因となって影響を及ぼすと考えられるが、それぞれの原因が相まって影響を及ぼすこともある。その中でMRI非対応デバイスではMRI磁場環境下ではリセットが発生することがある、と報告されている。デバイスにリセットが発生するとデバイス設定モード（通常MRIモード）が自動的に変更（DDIやVVIモードなどの抑制モードとなる）され、それに伴う症状の発生や自己脈のない患者ではMRI環境下でペーシング機能が抑制され心停止となるリスクはあることが知られているが、これまでの報告例では稀である。

2) MRI非対応リード（legacy lead）とMRI検査（表1）

Legacy lead患者でのMRI検査に関する報告数はかなり多く、前向き大規模臨床研究（1.5T MRI）もなされており、各医療機関での院内プロトコールに基づいて施行された場合の安全性についてはほぼ確立した感がある。これまでにLegacy lead患者（MRI非対応システム）のMRI検査での死亡例や有害事象発生及びパラメーター（感度・閾値・リード抵抗など）上での明らかな異常の報告はない。また、MRIの撮像部位による安全性の違いもこれまでの臨床研究では報告されていない。

3) 遺残リード、断線リード、遺残デバイス、心外膜リードと MRI 検査 (表 1)

上記を有するデバイス患者は、少なくともものの MRI 検査を考慮する上では慎重であるべきである。これまでの臨床報告例には上記該当患者の MRI 施行患者数が legacy lead に比べても少なく、安全性を評価する上での症例数は少ない。しかしながら、総計 125 名の遺残リード患者の MRI 撮像 (1.5T、SAR<1.5W/Kg) 報告においてはいずれも MRI 撮像における何らかの不具合や有害事象の発生はこれまで報告されていない。また、心外膜リードに関しては、温度上昇によるリスクも実験レベルでは危惧されていたものの、報告例 23 名の心外膜リード患者の MRI 検査 (内 14 名には心外膜遺残リード) 結果では、何ら不具合や有害事象の発生を認めなかったと報告されている。これらの該当患者での MRI 検査に伴う死亡例の報告はない。

今後該当患者での MRI 検査の安全性については更なる症例の蓄積と検討が必要と考えられるが、現時点では不具合や有害事象の報告はない。

4) 他社製 MRI 対応リードとデバイス本体の組み合わせの安全性 (表 3)

MRI 対応であってもリードとデバイス本体のメーカーが異なる場合は、現状国内では MRI 対応デバイスシステムとは見なされない (企業から MRI カードが発行されないため、事実上 MRI 検査ができない)。結果で述べたように、これまで 2 本の臨床研究が報告されているが、いずれも MRI 撮像部位に関わらずその安全性に何ら問題はなかったと報告されている。現在、本研究プロジェクトを行なっている宮島班では、他社製 MRI 対応リード/デバイス本体の組み合わせによる発熱試験がなされていることから、その結果を踏まえて今後のステートメント

／ガイドライン改定での基礎資料としたい。

E. 結論

文献調査において、MRI 対応デバイスシステム患者での MRI 検査は、多施設前向き臨床研究での結果からもクラス I 適応は妥当であり、legacy lead 患者での MRI 検査での安全性に問題がないことが証明されているためクラス IIa 適応とする欧米のガイドラインには科学的根拠があると思われる。またデバイス植込み後 6 週間以内での MRI 検査や、遺残リード・断線リード・心外膜リードについては更なる症例数の検討が必要と思われるが、これまでの報告例では、これらの場合であっても MRI 検査に伴う不具合や健康被害の報告はなされていない (表 1、2)。

MRI 対応デバイスシステムに他社製リード/デバイス本体の組み合わせを含めることは合理的であり理論的にも問題はないと思われるが、本研究プロジェクトでなされている実証実験の結果を参考にして今後判断されるべきである。

最後に今回の文献調査において、報告例の多くが 1.5T での MRI 検査結果であり、3T MRI での臨床研究の報告例は 1.5T に比し少なかったことは注意点として記載しておく。

F. 研究発表

・安部治彦

心臓植込みデバイス患者の MRI 撮像における現状と今後の課題～循環器科医の立場から～

第 49 回日本磁気共鳴医学会大会、イブニングセミナー 2、令和 3 年 9 月 10～12 日、パシフィコ横浜ノース

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 デバイス患者のMRI検査に関するHRSステートメント

Heart Rhythm, Vol 14, No 7, July 2017

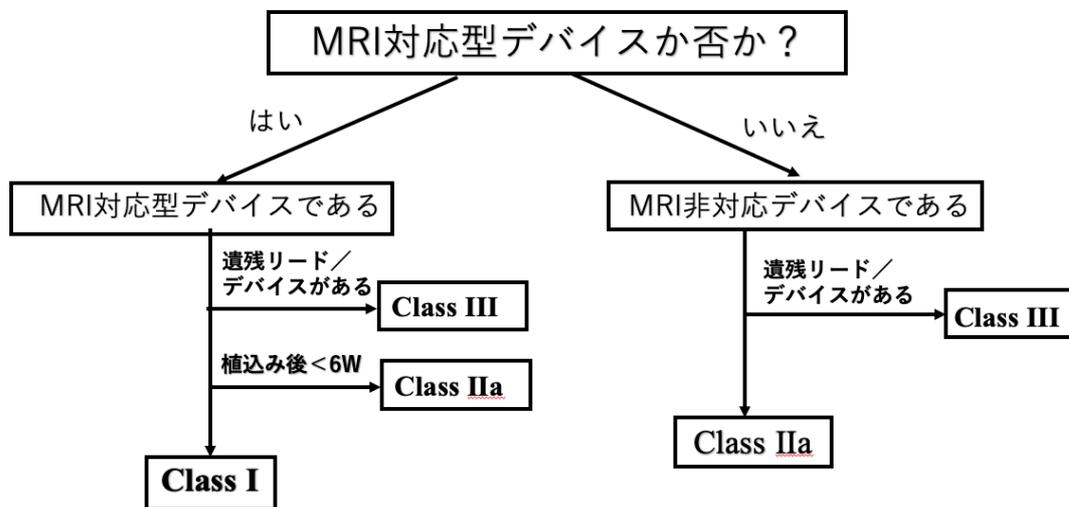


図2 デバイス患者のMRI撮像に関するESCガイドライン

2021 ESC Guideline

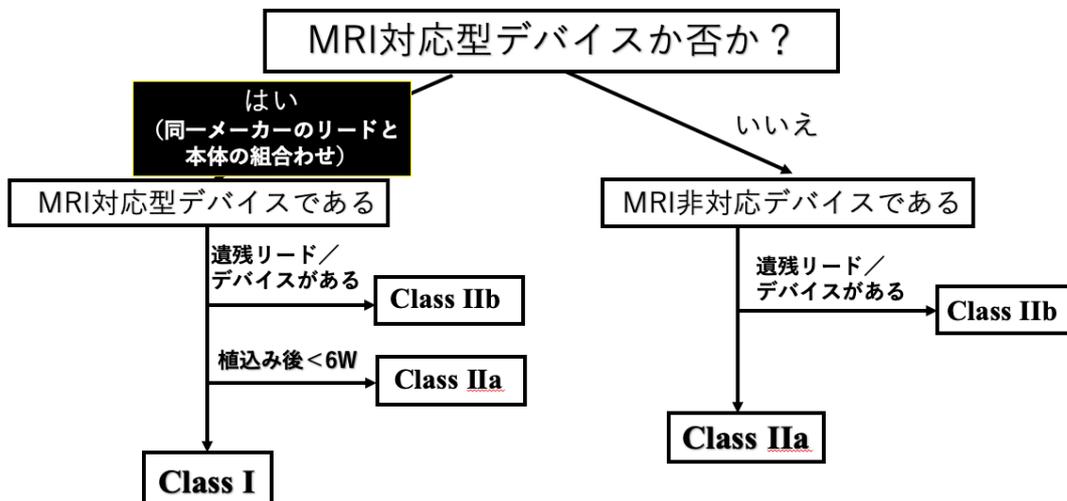


図3

本邦におけるデバイス患者のMRI撮像の現状

JCS/JHRS「不整脈非薬物治療ガイドライン2018年改訂版」

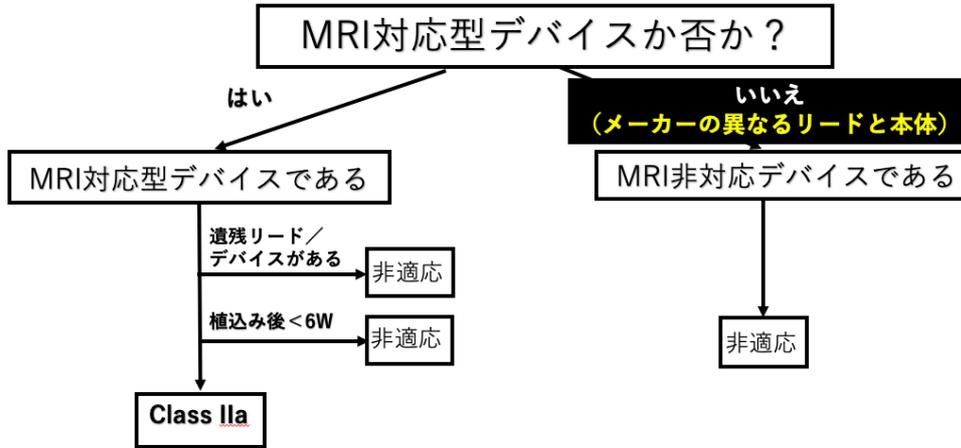


図4

3種類の磁場によるハザードマップ

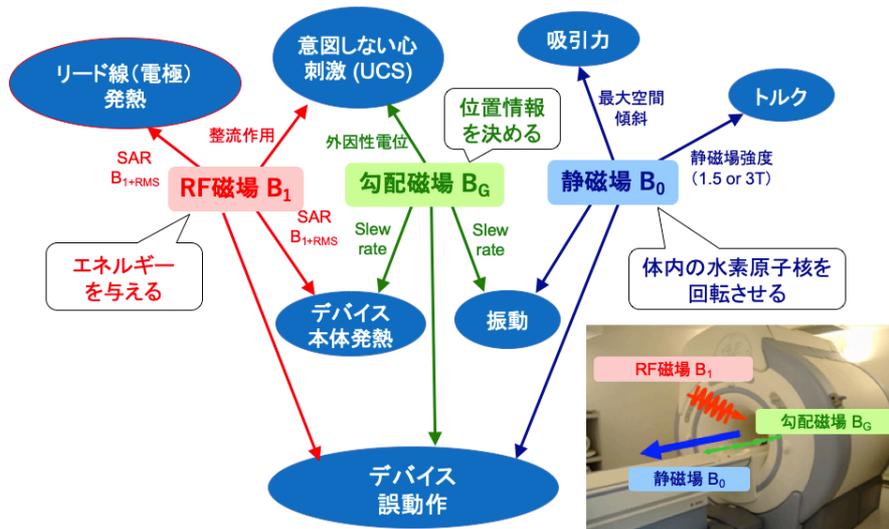


表 1

First author	Title	Journal	Year	Study type (Retrospective, or both)	Study size	Inclusion criteria (1.5T, 3Tも含めて)	Endpoint	Findings	Outcome result	Statistical Value	Limitation	Comments (遠隔リード・デバイス、非対応リード・デバイス、等)
Glikson M	2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy.	European Heart Journal	2021;42:3427-3520	guideline								epicardial leadsがある場合はstrongly reconsider MRI, abandoned leadsがある場合はbenefitが上回る場合のみで1.5T, SAR<1.5W/kgに制限, class 2b適応
Indik JH	2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices	Heart Rhythm	2017;14:e97-e153	guideline								心外膜リードやabandoned/fractured leadsがなければMRI nonconditionalの画像もclass 2a
Paterson DJ	2021 Update on Safety of Magnetic Resonance Imaging: Joint Statement From Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/Canadian Heart Rhythm Society	Canadian Journal of Cardiology	2021;37:835e847	guideline								fractured leadsやアダプター等は絶対禁忌, epi, abandoned leads, <50ms, 胸部撮影は相対禁忌
Higgins JV	Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads	Pacing Clin Electrophysiol	2014;37:1294-1299	Retrospective	19人 (16PM, 3ICD)の平均1.63のabandoned leadsを有する患者	この群はデバイスがない方がMRIは安全と考えられて35回のMRI画像された1.5T, SAR<1.5W/kg, 12人は頭部撮影	19人中11人で前後の画像、抵抗感アークがあり、変化がなかった	7日以内に明らかなadverse eventはなかった			少数, 1.5Tのみ, retrospective, 右冠の問題	12人ではhead撮影のみで、わかっているTR head coldではSARが0.05W/kg前後と低い, 35回中16回がspinal cord撮影
Pudmanabhan D	Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads.	Heart Rhythm	2018;15:2282-2333	Prospective	80人 (PM31, ICD19, CRTD13, CRTP2, no device)5, 90 abandoned leadsとmatched cohort	97MRI, median 65yo matched cohortでevent 6比較, MRI群は画像前後のcTnTチェック, 1.5T, SAR<1.5W/kg.	primary-MRI画像のsafety(eventの有無)とcTnTが上昇しないこと, secondary, 前後で認められなかった	イベントやX2乗検定とpaired t test			1.5Tのみ, ややSAR低め, 1.5W/kg未満	10 epicardial leads, 4 fragmented leadsを含む
Horwood L	Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols.	Europace	2017;19:812-817	Retrospective	142人, 160MRIのうち54人	46人では何らかの通常のMRI撮影可能な状態以外の所見があり, abandoned leadsを10人で有していた, 1.5T, <2W/kg	50%以上画像が変化した症例は8 leadsでみられた, 1例ではnoise reversion modeでベージングレートが変化した	設定変更が必要な症例は1人であったが, 1人はVT 1人は息切れで中止			1.5Tのみ,	3本のepicardial leadsを含む, JHIとMagasafeのprotocolにはいずれも対象, abandoned leadsの数は少ない
Vuorinen AM	Clinical experience of magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacing devices: focus on unrestricted patient population.	Acta Radiol	2019;60:1414-1421	Retrospective	1000人 (PM869, ICD61, CRTD39, CRTP31), 1例を除いて2003年に除脈線込みデバイス (86.9%が nonconditional device), 17人22MRIはabandoned leads.	1.5T, 105例 (10.5%)では緊急MRI, spineが30.8%と最も多い, cardiologistは立ち会わない	ERIに入りhibited modeへ変更, FOR, noise reversionがそれぞれ1人ずつ				1.5Tのみ, SARの記載なし	Kansalainen Teraiのプロトコール, 2人は6Week以内の画像, 17人22MRIはabandoned leadsで1人は5cm以下に切ったepi lead
Pulver AF	Safety and imaging quality of MRI in pediatric and adult congenital heart disease patients with pacemakers.	Pacing Clin Electrophysiol	2009;32:450-456	Retrospective	8人のCHD患者で非pacing 依存PMのみ, 11MRI (207-2008)	1.5T, 6人でepi leadあり	デバイスがメーターに変化した	全員MRIを問題なく撮像可能であった			少数, 1.5Tのみ, SARの記載なし	6本のepi leadの撮像がされている,
Berthelsen L	Safety of magnetic resonance scanning without monitoring of patients with pacemakers	Europace	2017;19:819-823	Retrospective	184人, 207MRI, PMのみ	1.5T, 2人でepi lead, 4人でabandoned leadsあり (2010-2013)	デバイスがメーターに変化した	全員MRIを問題なく撮像可能であった			1.5Tのみ, SARの記載なし, abandoned leadsは4人のみ	全員非同期モードでモニターなしで撮像されている
Strach K	Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients?	Europace	2010;12:952-960	Retrospective	114人, 114MRI, PMのみ	0.2T, abandoned leadsあり (数は未詳)	デバイスがメーターに変化した	全員MRIを問題なく撮像可能であった			0.2Tのみ, SARの記載なし	abandoned leadsやpacing dependentの記載があるが, 症例数が不明
Langman DA	Pacemaker Lead Tip Heating in Abandoned and Pacemaker-Attached Leads at 1.5 Tesla MRI	J. Magn. Reson. Imaging	2011;33:426-431	In vitro phantom試験	20-60cmのlead, abandoned expect leads, device接線leadsに分けて温度測定,	1.5T, SAR<2.1W/kgでのscan	デバイス接線の場合, abandoned capped leads 40-60cmの時, 1.5T, SAR<2.1W/kgでのscanは10%の温度上昇が最大30°Cに達する				1つのphantomとMRI設定でしか温度測定を行っていない	実験の方法は単純で1つのgeometryしか行っていないため, 臨床に即してはどうか不明らしくない

Mattar E	Impact of Capped and Uncapped Abandoned Leads on the Heating of an MR-Conditional Pacemaker Implant	Magnetic Resonance in Medicine	2015;73:390-400	in vitro phantom実験	52-65cmの4本のlead, abandoned capped leads, abandoned saline-exposed leads, dehiscent leadsに比べて温度測定、geometryも3 patternを行っている	1.5T, SAR<2W/kgでのscan	abandoned capped leadsはsaline-exposed leadsより温度が高くなる。特にデバイスとabandoned leadsの位置関係によって異なる	同様にabandoned leadがあるとき、最大7mmの上昇だが、対側にあると、最大30を越える温度上昇がある	1.5T, SAR1W/kgで一つのphantomのみでの実験	非常に多くのgeometryや異なる条件で行っている、臨床に即した実験と思われる
Yao A	Radiofrequency-induced heating of broken and abandoned implant leads during magnetic resonance examinations	Magn Reson Med.	2021;86:2156-2164.	in vitro phantom実験とcomputer modeling	実験モデルでの発熱範囲で、leadにbreak pointを作って推測	1.5T, SAR<4W/kg, <60分	平均190日以下のローデバイスで、詳細な履歴やパラメータデータはない	正常なリードに比べてin vitroで最大30倍、in vivo modelで16倍にlead tipのエネルギーが上がる	物理実験であり、厳密だが、物理上の推測される結果を推測させる重要な論文	
Gopalakrishnan J	Feasibility of MRI in patients with non-Pacemaker/Defibrillator metallic devices and abandoned leads	J Biomed Sci Eng.	2021;14(3):83-93.	Retrospective	94人、127MRI, 22 abandoned leadsを含む様々な体内デバイスをもつ患者の画像、2006-2019	1.5T, SAR<4W/kg, <60分	MRI画像後症期死亡で、詳細な履歴やパラメータデータはない	MRI画像後症期死亡で、詳細な履歴やパラメータデータはない	こちらの報告もPORも認められていない。	
Wang Y	Magnetic resonance conditionality of abandoned leads from active implantable medical devices at 1.5 T	Magn Reson Med.	2022;87:394-408.	in vitro phantom実験とcomputer modeling	実験モデル(1.4と同様)1での発熱の変化の推測		abandoned leadでplastic capしている3.5倍温度上昇がある	abandoned leadでplastic capしている3.5倍温度上昇がある	物理実験であり、厳密、1.4と同様	
Schaller RD	Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices With Abandoned Leads	JAMA Cardiol	2021;6(6):549-556.	Retrospective?	139人、200MRI, 243abandoned leads, pacing依存を含む		PORなし、他デバイスとの問題なし、残存ペースメーカーの1例で胸部の造影で停電にscanを中止	PORなし、他デバイスとの問題なし、残存ペースメーカーの1例で胸部の造影で停電にscanを中止	41人(20.5%)では頭のMRIで、頭部coilが使われている。	download不可だったのでabstractの旨のみです
Gupta SK	Safety and Clinical Impact of MRI in Patients with Non-MRI-conditional Cardiac Devices	Radiol Cardiothorac Imaging	2020 Oct;22(5):a2000	Prospective	532人、608MRI, PM46%, ICD30%, CRT19%, CRTD17%, abandoned leads2%, pacing依存27%, 2015-9		1例でCaledorのjumpがほぼ停電に上昇がフォローアップで基線に戻っている	臨床的に問題となる異常はなし	最新のデバイスのみを対象とした多数報告でPOR症例の記載はない	最新のデバイスのみを対象とした多数報告でPOR症例の記載はない
Bhuya AN	Evidence to support magnetic resonance conditional labeling of a pacemaker and defibrillator leads in patients with cardiac implantable electronic devices	European Heart Journal	2021;00:1-10	Retrospective, multicenter	970人、1148MRI, 54% non conditional PM, 39% ICD, 15% pacing依存	1.5T, SAR<2W/kg, 40 abandoned leadsを含む	MR conditionalの有無にかかわらず画像後のleadパラメータの変化は同じだった	lead関連adverse eventなし	1.5Tのみ, SAR制限あり	胸筋画像も多い
Nazarian S	Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Devices	N Engl J Med	2017;377:2555-64.	Prospective	1509人、2103MRI, PM80%, ICD629, CRT163	1.5T, epi lead, abandoned leads, ICDでpacing dependent leadsは除外	右記のように臨床的にrevisionが必要ないデバイスはないが、POR症例の1例はreplace	臨床的に長期に問題となる異常はなし、POR9人(0.4%)、変化はWilcoxon signed-rank test, いない、etc	JHHのprotocolにもとづいた画像で、epi lead, abandoned leads, pacing dependent ICD ptsなどのexclusionはある、POR deviceはいずれも2006年以前のMedtronic device	JHHのprotocolにもとづいた画像で、epi lead, abandoned leads, pacing dependent ICD ptsなどのexclusionはある、POR deviceはいずれも2006年以前のMedtronic device
Russo RJ	Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator	N Engl J Med	2017;376:755-64.	Prospective	1246人、1500MRI, 1000PM, 500ICD	1.5T, nonthoracic MRI, 除外あり	primary-死亡や機種の不具合、不整脈、POR, secondary-長期フォロー結果と機種の变化等	1例はinterrogationでペース交換、6例POR, 6例AF	Wilson score method, Pearson's product moment correlation coefficient	POR症例のデバイスは不明だが、他上記studyと同様の結果が確認
Higgins JV	"Power-on resets" in cardiac implantable electronic devices during magnetic resonance imaging	Heart Rhythm	2015;12:540-544	Prospective	198人、256MRI 大半がPM, ICD6	1.5Tのみ、SAR<1.5W/kg	PORのおおまかデバイスはいずれも2005年より前のMedtronic デバイスだった	POR9人 5MRI, 4PM (3.5%) で生じた。	1.5TのみやSAR制限 1.5W/電流	POR deviceはいずれも2005年以前のMedtronic device.電流のパラメーターの記載はなし
Nazarian S	How to perform magnetic resonance imaging on patients with implantable cardiac arrhythmia devices	Heart Rhythm	2009;6:138-143	review			JHHのprotocolが作成された後継が説明されている			JHHのprotocolが作成された後継が説明されている

Cohen JD	Determining the Risks of Magnetic Resonance Imaging at 1.5 Tesla for Patients With Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators	Am J Cardiol	2012;110:1631-1636	Retrospective	109人、125MRI、control群50人 PM89 & ICD40、single center(2006-2009)	1.5Tのみ、SAR制限はなし	primary endpointの不足、不整脈、POR、secondary endpointのデバイスパラメーターの変化	battery voltage of >0.04 V の減少 4%、 pacing threshold >0.5V増加、 3% pacing lead impedance >50 Ω 6%に見られたが、臨床的に有意な所見はなく、control群とはほぼ差はなし	primary endpointに該当する症例はなし	control群との比較 (linear mixed-model analyses)	1.5Tのみ、SAR制限はなかったため、データなし	SAR制限はなくともイベントはおきていない、control群との比較あり
Muehling OM	Immediate and 12 months follow up of function and lead integrity after cranial MRI in 356 patients with conventional cardiac pacemakers	J Cardiovasc Magn Reson	2014;16(1):39	Prospective	356人、PMのみ、電池残量が十分にある、single center(2004-2012)	1.5T頭部MRIのみ、SAR<2W/kg、<30分	PORが3例 (10.4%)、18例でpartial/full reset、19例で<0.4Vの閾値上12か月フォローアップ、27例で0.2Vの閾値下の電圧、有意な変化はなし	PORが3例 (10.4%)、18例でpartial/full reset、19例で<0.4Vの閾値上12か月フォローアップ、27例で0.2Vの閾値下の電圧、有意な変化はなし	pre_posの電圧パラメータ比較はANOVA	1.5Tの頭部MRIでPMのみ	PM非依存の人は調査下ページングにしている、POR多い	
Friedman HL	Magnetic Resonance Imaging in Patients with Recently Implanted Pacemakers	PACE	2013;36:1090-1095	Retrospective	171人、219MRI、8人が42日以内の画像、PMのみ、2008-	1.5Tのみ、SAR<1.5W/kg、<30分	前後でRF線減速、閾値上昇があるが、臨床的に有意なパラメーターの変化はなし、CKMBもほぼ同様	前後でRF線減速、閾値上昇があるが、臨床的に有意なパラメーターの変化はなし、CKMBもほぼ同様	Generalized Estimating Equation (GEE) models	1.5TのみやSAR低め1.5W/kg未満、PMのみ	急性期のためもあるが、1例でimp閾値が大きく変化している	
Möllerius M	Magnetic resonance imaging of implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions	Europace	2010;12:947-951	Prospective	103人、127MRI、105PM、22ICD、2005-2009	1.5Tのみ、SAR制限はなく、中央電2.5W/kg	波高値と振幅値は有意な変化を示した1例でreset、1例でAF、1例でarrhythmia logが消失、SARではデータに差はなかった	連続変数Wilcoxon rank sum test with continuity correction、カテゴリー変数Kruskal-Wallis test			62 scanは体幹部画像があり、SAR中央値3.2と高いが電気的パラメータに変化がなかったことは重要な情報と見られる	
Sommer T	Strategy for Safe Performance of Extrathoracic Magnetic Resonance Imaging at 1.5 Tesla in the Presence of Cardiac Pacemakers in Non-Pacemaker-Dependent Patients: A Prospective Study With 115 Examinations	Circulation	2006;114:1285-1292	Prospective	82人、115MRI、全例Medtronic PM	1.5Tのみ、pacemaker依存や胸部MRIは除外	ページング閾値はMRI後有意に上昇し、6例3.1%では1V以上の閾値上昇、リード抵抗も変化し、トリゴンは正常値をはずれて上昇したのは4人3.5%	ページング閾値はMRI後有意に上昇し、6例3.1%では1V以上の閾値上昇、リード抵抗も変化し、トリゴンは正常値をはずれて上昇したのは4人3.5%	mixed repeated-measures regression modelが使用	1.5Tのnon thoracic MRIのみでペースメーカーが依存例は含まれない		
Martin ET	Magnetic Resonance Imaging and Cardiac Pacemaker Safety at 1.5-Tesla	J Am Coll Cardiol	2004;43:1315-24	Prospective	54人、62MRI、PMのみ、1999-2002	1.5Tのみ、SAR制限はなく、画像部位の制限もなし	1V以上の閾値の変化を示した症例が9.4%だったが、output設定変更は2例1.9%のみ	1V以上の閾値の変化を示した症例が9.4%だったが、output設定変更は2例1.9%のみ	logistic regression modelと2x2 contingency table	1.5Tのみ、ページング依存者は除外されている	初期の多数例報告、Resetの記載がないところが、他の報告と異なる	
Camecho JC	Safety and Quality of 1.5-T MRI in Patients With Conventional and MRI-Conditional Cardiac Implantable Electronic Devices After Implementation of a Standardized Protocol	AJR	2016;207:599-604	Prospective	104人、113MRI(60nonconditional PM、14 conditional MRI、39ICD)2005-2015デバイス	1.5Tのみ、SAR<2W/kg、画像部位の制限はなし、5人がpacemaker依存	MRI前には62.1%で設定変更を行い、7.1%では何らかのnoiseが感知され、3.8%ではdevice関連のartifactが画像に写った	MRI前には62.1%で設定変更を行い、7.1%では何らかのnoiseが感知され、3.8%ではdevice関連のartifactが画像に写った		1.5Tのみ、ページング依存者は除外	こちらは画像への影響が主体だが、この報告もデバイストラブルやResetの記載がない	
Rahsepar AA	The Relationship between MRI Radiofrequency Energy and Function of Nonconditional Implanted Cardiac Devices: A Prospective Evaluation	Radiology	2020;295(2):307-313	Prospective(Retro?)	1464人、2028MRI、853(58%)PM、454(31%)ICD、157(11%)CRT、2003-2015デバイス	1.5T、epld、abandoned leads、ICD coaching dependentは除外	MR parameterとdevice parameterでは有意な相関はなかった	MR parameterとdevice parameterでは有意な相関はなかった		1.5Tのみ、abandoned leadsは除外、IH protocolにもとづく	SARのみではないことを示した論文	

Munawar DA	Magnetic resonance imaging in non-conditional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis	Europeace	2020;22:288-298	meta-analysis	35 cohort studiesを含む6625人、7196 MRI scans	0.5-3 T	右の他、lead failure 0.07%、有意な閾値 generator 上昇11%、P波伝導遅延?低下1.5%、0.4% failure、0.14%、inappropriate pacing 0.37%、早4.8%、high voltage impo5/0以上の上昇22.4%、ICD shock0、batteryやcharge timeが有意な変化を示したが、臨床的に有意な変化ではない	Mantel-Haenszel fixed effect, Der Simonian-Laird random effect models, Cochran's Q tests	1.5Tを超えるものは4つのみ	この分野の唯一のmeta解析か? 2020年までの報告が記載されている。 Abandoned leadsも含まれるが26本のみ、PORはすべて2005年以前のデバイスとコメント
Naehle CP	Magnetic Resonance Imaging at 1.5-T in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators	J Am Coll Cardiol	2009;54:549-55	Prospective	18人、18MRI、全例ICD、pacemaker依存や abandoned leadsは除外	1.5T SAR<2W/kg	全例で特に問題なくMRI施行可能で、デバイスとの互換もなかった			
Gimbel JR	Unexpected asystole during 3T magnetic resonance imaging of a pacemaker-dependent patient with a 'modern' pacemaker	Europeace	2009;11(9):1241-2	case report	1例報告	3T				abstractのみの閲覧です
Naehle CP	Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations	Radiology	2008;249(3):991-1001	in vitro実験と Prospectiveな臨床データ	実験は32PM、45PM leadsと44人、51MRI、頭部MRIのみ	3T、SAR<3.2W/kg	最大のforceと torqueはそれぞれ 2150mN17.8x10-3Nで最大の温度上昇は248°C		SARの記載なし、SIMの特 征画像のみの報告	2T MRIの論文はこれのみで、また全例DDDD modeに設定されているらしい論文
DEL OJO JL	Is Magnetic Resonance Imaging Safe in Cardiac Pacemaker Recipients?	PACE	2005;28:274-278	Prospective	13人、13MRI	2T	全例で有意な異常所見はなかった			
Hwang YM	Cardiac Implantable Electronic Device Safety during Magnetic Resonance Imaging	Korean Circ J	2016;46(6):804-810	Prospective	40人(38PM、2ICD)、50MRI、11人はMRI conditional、29人のnon conditional PM	1.5Tと6例で1.3T	全例で有意な異常所見はなかった	A paired t-test and an analysis of variance (ANOVA)	abandoned leads 1, epicardial leads9, <6wks2などの禁忌物が含まれている	
Gimbel JR	Magnetic Resonance Imaging of Implantable Cardiac Rhythm Devices at 3.0 Tesla	PACE	2008;31:795-801	Prospective	14人、16MRI、2004-2007	3T、SAR<2W/kg	全例で有意な異常所見はなかった		16例のMRIのうち13は頭部画像	
Nazarian	Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Devices	NEJM	2017;377:2555-64	Prospective nonrandom	1509 42% non-MRI conditional devices	1.5T、Pacemaker 58%、ICD 1509 42% non-MRI conditional devices	Adverse event, device variable changes (2103 MRI examinations in 1509 patients)			MRI非対応ペースメーカーおよびICD患者において、MRIを施行し、大きな問題なく、デバイス交換など必要なかった。MRIを安全に行うことができたとの結論である。しかし、power-on resetやマグネットによるペースキングのあった症例、AF、NSVT、PSVTなどの事例があり、安全と言いつけるには疑問が残ります。やはり、MRI非対応のデバイス (MRIモードを設定できないデバイス) でMRI検査をすることはキケンだと感じます。
Shinley S	Magnetic Resonance Imaging for Patients with Implantable Cardiac Devices: A Review of Safety and Guidelines [Internet]	Canadian Agency for Drugs and Technologies	2019 Jun 6; PMID: 31449371	Position paper (Guideline)	13の論文のreviewからの指針	1.5				1.5Tはほとんど報告書もなくMRI検査が行われたことだが、3Tでのstudyは少ないため、1.5Tにとどめておくのがよいとの見解。
Han D	Experiences of magnetic resonance imaging scanning in patients with pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators	Korean J Intern Med	2019 ; 34 : 99-107	Retrospective	35 MRI conditional vs. non-MRI conditional devices	1.5T、Pacemaker 80%、ICD 35 20%、MRI conditional vs. non-MRI conditional devices	35名の患者において43件のMRI検査が行われた。MRIの前夜でデバイスのチェックを行い、MRI対応化なし、MRI非対応デバイスとMRI非対応デバイスで差異はなかった	single center study	80% pacemaker、20% ICD、14名がMRI対応デバイス、21名がMRI非対応デバイス、Interrogation dataの検討であり、41例でMRIモードあるいはDOO/VOOを使用したと記載あり、2例ではモードの変更をおこなわずにMRI検査をおこなっている。ただし患者がペースキング依存かどうかなどについての記載はなく、モードによる患者の心拍への影響は不明。	

Garofalshah E	Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging in patients with cardiac electronic implantable devices	Ash Cardiovasc Dis	2020; 113: 473-484	Guidelines															MR non-conditional device, MR-conditional non-guaranteed CIEDs (MRI対応のリード、本体であるが、メーカーが異なる場合)、MR-conditional deviceという3つの状況において、MRI検査を受ける際の期間を示している。ただし、この指針においては、安全を示すデータが十分でないことと理由に、心外臓リード、遅速リード、および使用していない断線リードがある場合はMRI禁忌とすべきとの見解。またMRI non-conditionalは1.5Tとすべき、としている。
Die H. Du	Cardiac magnetic resonance imaging using wideband sequences in patients with nonconditional cardiac implanted electronic devices	Heart Rhythm	2018; 15: 218-225	Retrospective	111	1.5T, MRI非対応ICD (n=73), CRT-D (n=29)	重大な有害事象、デバイスパラメータの変化	重大な有害事象なし。パラメータはリード抵抗値の低下があったが、臨床的に問題なし。	重大な有害事象なし。パラメータはリード抵抗値の低下があったが、臨床的に問題なし。	何らかはセンシング測定ができていない、電磁重畳も正確には測定できていない	MR non-conditionalにおいてもMRIは患者の健康障害なく adverse eventなく施行できるという結論であるが、周囲の上昇 (0.5V以上) 、リード抵抗値の変化はみられること、1年以内のフォローアップデータは十分なことから、長期的な「安全性」を保証できるものではないと考えます。								
Dina A. Mounawar	Magnetic resonance imaging in non-conditional pacemakers and defibrillators: a systematic review and meta-analysis	Europace	2020; 22: 288-298	Review	5625	1.5T (n=5518), >1.5T (n=78), 1.5T and 3T (n=29), n=551がペースメーカーが依存患者、MRI非対応デバイスにおける検討	ペースリング抑制 (0.37%)、ジェネレーター不全あり (0.14%)	ペースリング抑制 (0.37%)、ジェネレーター不全あり (0.14%)	ペースリング抑制 (0.37%)、ジェネレーター不全あり (0.14%)	ペースリング抑制 (0.37%)、ジェネレーター不全あり (0.14%)	厳格な選択および厳格なプロトコルが使用されている場合にはMRI非対応のMRIも可能との見解が、慎重に、との見解。								
Maddine Bhatia	Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Children is Safe with Most Pacemaker Systems, Including Those with Epicardial Leads	Pediatric Cardiology	2020; 41: 801-808	Retrospective	21	1.5T, MRI非対応ペースメーカー (n=20), MRI対応ペースメーカー (n=3)心臓リード患者を含む、小児および若年患者における検討	pacemaker function and adverse events	no adverse events and no alteration in pacemaker function	before and after MRI, follow-up	小児科領域でのstudy、平均年齢は10.9歳、MRI対応ペースメーカーにおける安全性を調査したもの、特にペースメーカーの安定性も安定、患者の状態にも影響なくMRIが施行される安全におこなえた、との見解。ただし、MRI中のモードはOOO(=OFF)としており、自己脈がある患者のみでの調査である									
Eduardo Colomano	Access to magnetic resonance imaging of patients with magnetic resonance-conditional pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems: results from the Really ProMRI study	Europace (2018)	2018; 20: 1001-1009	Prospective multicentre	555	1.5T, MRI対応ペースメーカー (n=270), MRI非対応ICD (n=285)	有害事象	有害事象なし、デバイスのパラメータにも臨床的問題となる変化はなし	有害事象なし、デバイスのパラメータにも臨床的問題となる変化はなし	MR対応機器を使用している患者においてMRI検査は有害事象なく安全におこなわれた。ただし、MR対応機器であっても、患者が十分理解しておらず、MRI検査を拒否している、あるいは、放射線技術師から拒否されている現状があった									
Shah AD	Magnetic resonance imaging safety in nonconditional pacemaker and defibrillator recipients: A meta-analysis and systematic review	Heart Rhythm	2018; July15(7):1001-1008.	Review (70 studies)	5099	non-conditional device	有害事象、デバイス機能不全など	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	MR非対応機器においても重大な問題なくMRI検査ができた、としているが、少数ではあるが、ICDショックがあったり、リード不全、パワースettingsが生じた事例があった。									
Shah AD	Clinical Performance of Magnetic Resonance Imaging Conditional and Nonconditional Cardiac Implantable Electronic Devices	PACE	2017; 40(9):467-475	Prospective	105	MR非対応PM 97例 vs. MR非対応16例	デバイス測定値の比較、有害事象の有無	MR非対応、非対応に差はなかった	MR非対応、非対応に差はなかった	MR非対応機器においても重大な有害事象なく、MRI検査についてMR非対応機器とリスクは同等。									
Yang E	Magnetic resonance imaging safety in patients with cardiac implantable electronic devices	Trends in Cardiovascular Medicine	2021; doi.org/10.1016/j.tcm.2021.08.001	Review		MR非対応ペースメーカー (n=73), CRT-D (n=29)	デバイス機能不全、有害事象	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	MR非対応機器においても重大な問題なくMRI検査ができた、としているが、少数ではあるが、ICDショックがあったり、リード不全、パワースettingsが生じた事例があった。									
Strom JB	Safety and utility of magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices	HR	2017; 14: 1138-1144	Prospective	123	Non-MRI conditional Device	major adverse events, デバイス機能不全	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	MR非対応機器においても重大な有害事象なく、MRI検査についてMR非対応機器とリスクは同等。									
Laura Horwood	Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols	Europace	2017; 19: 812-817	Observational	142	1.5T, ICD 106名, PM 36名	ペースメーカーの变化、有害事象	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	ペースリング抑制、ICDショック1例、power reset 94例にみられたが、健康被害なし、としている	MR非対応ペースメーカー (ICD, PM) において、ペースメーカー依存の患者においても、遅速リード (10名)、心外臓リード (3名)、電磁重畳が少なくない (証明) ながらも、重大な有害事象なくMRI検査ができた。32名の患者にリコールモード (Spray, Rainなど) が使用されていたが、有害事象なくMRI検査は終了していた。									

Dualumut S	The Safety of Cardiac and Thoracic Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices	Acad Radiol	2016;23(12):1498-1505	Observational	58 デバイス(n=8) and MRI conditional (n=51)	1.5T, 29 PM, 29 CD, MRNHS デバイス(n=8) and MRI conditional (n=51)	デバイスパラメータ、有害事象	とくに問題なくMRI終了。ただし、1名は気分不良があり、途中でMRI中止(原因は不明)	no clinically significant changes	MRI非対応デバイスであっても、MRIは安全なおこなえた
Higgins JV	Cardiac troponin T in patients with cardiac implantable electronic devices undergoing magnetic resonance imaging	J J Inerv Card Electrophysiol	2016, 45:91 - 97	Prospective	398 Tを有する患者(100例 lead)	1.5T, SAR<1.5W/kg, 遅延リードを有する患者(100例 lead)	デバイスパラメータの変化、トロポニン有無、Cardiac Troponin T (cTnT)	デバイスパラメータに変化なし、トロポニン22名でやや高くなっていたが、臨床、有害事象なし	有害事象なし、デバイスのパラメータに変化なし、トロポニン22名でやや高くなっていたが、臨床、有害事象なし	全症例でトロポニンが顕症陽性リードがある患者においても重大な有害事象なくMRI検査が可能
Cohen JD	Determining the Risks of Magnetic Resonance Imaging at 1.5 T for Patients With Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators	Am J Cardiol	2012, 2012:110-1131-1136	Retrospective	MRI症例125例 (109名の患者) とコントロール50例	non-MRI conditional, 1.5 T, MRI 施行した患者125症例 (PM 82, CRT-P 3例, ICD 24例, CRT-D 16例 (患者109名)) とMRI施行していない患者50名 (PM 22例, ICD 20, CRT-D 8例) との比較	有害事象の有無、リード不具合、デバイスパラメータの変化、デバイスパラメータの比較	臨床、問題となる有害事象なし	臨床、問題となる有害事象なし	MRI施行症例125例とMRI未施行のデバイス症例において、デバイスパラメータ、有害事象に有意差なし

表 2

First Author	Title	Journal	Year	Study type (Retrospective, or both)	Study size	Inclusion criteria (1.5T, 3Tも含めて)	Endpoint	Findings	Outcome result	Statistical Value	Limitation	Comments (遠隔リード・デバイス、併用リード・デバイス、デバイス、等)
Naethle CP,	Safety of brain 3-T MRI imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations	Radiology	2008;249(3):98	in vitro実験と Prospectiveな臨床データ	実験は32PM, 45PM leadsと44人、51MRI、頭部MRIのみ	3T、SAR<3.2W/kg, 重さ込み後3か月以上経過者		最大のforceとtorqueはそれぞれ2150mN17.8:10.3Nで最大の温度上昇は2.98°C	臨床試験では全例で有意な異常所見はなかった	頭部撮像のみ	abstractのみの開覧です	
Padmanabhan D,	Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads.	Heart Rhythm	2018;15:228	Prospective	80人 (PM31, ICD19, CRTD13, CRTP2, no device15), 90 abandoned leadsと matched cohort	97MRI, median 66yo matched cohortでeventを比較, MRIは撮像前後のcTnTチェック, 1.5T, SAR<1.5W/kg, 重さ込み後隔日記載なし	primary-MRI撮像の safety(eventの有無と cTnTが上昇しないこと, secondary-全ての adverse eventと deviceパラメーターの変化	cTnTの上昇, device parameterも前後で認められなかった	臨床イベントや CIEDの不具合、不整脈、修繕、いずれもなかった	1.5Tのみ、やや SAR低め 1.5W/kg未満	10 epicardial leads, 4 fragmented leadsを含む	
Gupta SK	Safety and Clinical Impact of MRI in Radiol Patients with Non-MRI-conditional Cardiac Devices	Radio Cardiohorac Imaging	2020 Oct 22;24	Prospective	532人、608MRI, PM46%, ICD30%, CRTP4%, CRTD17%, abandoned leads2%, pacing依存27%, 2015-9	1.5Tのみの撮像、部位の制限なし、6W以内、2000年以降の植込み例 植込み後6週未満は除外		1例でCleadのmpがほぼ倍に上昇がフォローアップでまたbaselineに戻っている	臨床的に問題となる異常はなし	1.5TのみSARの記載はない、 abandoned lead 例の胸部撮像は多くはない	最近のデバイスのみを対象とした多数例報告でPOR症例の記載はない	
Nazerian S	Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Devices	N Engl J Med	2017;377:2555	Prospective	1509人、2103MRI, PM880, ICD629, CRT163	1.5T, epi lead, abandoned leads, ICD pacing dependentは除外 (5.6週が経る)		右記のように臨床的に行きが必要なし、POR9人 (0.4%)、4%で50%以上の開離の変化を来した症例	臨床的に長期に問題となる異常はなし	1.5Tのみ、 single center, 除細動器などとは見られていない、 etc	JHHのprotocolにもついていた撮像で、 epi lead, abandoned leads, pacing dependent ICD pilsなどの exclusionはある、 POR deviceはいずれも2006年以前のMedtronic device	
Russo RJ	Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator	N Engl J Med	2017;376:755	Prospective	1246人、 1500MRI, 1000PM, 500CD	1.5T, nonthoracic MRI, multicenter, JHH studyと同等除外あり 植込み後隔日記載なし	primary-死亡や機械の不具合、不整脈、POR, secondary-長期フォロー結果と開離の変化	Wilson score method, Pearson's product moment correlation coefficient	1例はinterrogationできず交換, 6例POR, 6例AF	1.5Tのみ	POR症例のデバイスは不明だが、他上記studyと同様の電界が確認	
Higgins JV	"Power-on reset" in cardiacimplantableelectronic devices duringmagneticresonanceimaging	Heart Rhythm	2015;12:540-54	Prospective	198人、256MRI 大半がPM/CD6	1.5Tのみ、SAR<1.5W/kg 重さ込み後隔日中央30ヶ月 (IQK 12.8 - 33.6月)		PORのおきたデバイスは、いずれも2005年より前のMedtronic デバイスだった	PORが8人 9MRIscans(3.5%) で生じた。	1.5Tのみやや SAR低め 1.5W/kg未満	POR deviceはいずれも2005年以前のMedtronic device, 電氣的パラメーターの記載はなし	
Muehling OM	Immediate and 12 months followup of function and lead integrity after cranial MRI in 356 patients with conventional cardiac pacemakers	J Cardiovasc Magn Reson	2014;16(1):39	Prospective	356人、PMのみ、電池残量が十分にある、single center(2004-2012).	1.5T頭部MRIのみ、SAR<2W/kg、<30分 重さ込み後2か月以上経過者を組み入れ		PORが37例 (10.4%)、18例でpartial or full reset, 19例で0.4Vの開離上昇、27例で0.2Vの開離上昇	全てのscanは大きなトラブルのみ臨床行可能、全体としてラメータ比較はpre, postの電気パラメータ比較はANOVA	1.5Tの頭部MRIでPMのみ	PM非依存の人は開離下ベンチングにしている、POR多い	

Gimbel JR	Magnetic Resonance Imaging of Implantable Cardiac Rhythm Devices at 3.0 Tesla	PACE	2008: 31:795-81 Prospective			14人、16MRI、2004-2007	3T、SAR<2W/kg 植え込み後即日記載なし		1例でnoiseの detection、1例で胸やけ感	全例で有意な異常所見はなかった		16例のMRIのうち13は頭部断層	
Rahsepar AA	The Relationship between MRI Radiofrequency Energy and Function of Nonconditional Implanted Cardiac Devices: A Prospective Evaluation	Radiology	2020:295(2):30 Prospective (Retro?)		1464人、2028MRI、863(58%)PM、464(31%)ICD、157(11%)CRT、2003—2015デバイス	1.5T、epi lead、abandoned leads、ICD pacing dependentは除外 植え込み後週以上経過患者を 組み入れ	この時はデバイスがない方がMRIは安全と考えられて35回のMRI断層された1.5T、SAR <1.5W/kg、12人は頭部断層 植え込み後即日記載なし	胸部断層はbattery voltageの低下と関連し、lead長とResensing、周囲の変化と関連、	MRI parameterとdevice parameterでは有意な相関はなかった		1.5Tのみ、abandoned leadsは除外等JHH protocolに もとづく	SARのみではないことを示した論文	
Higgins JV	Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads	Pacing Clin Electrophysiol	2014:37:1284 Retrospective		19人、16PM、3ICDの平均1.63のabandoned leadsを着する患者	この時はデバイスがない方がMRIは安全と考えられて35回のMRI断層された1.5T、SAR <1.5W/kg、12人は頭部断層 植え込み後即日記載なし		19人中11人で前後の間断層、抵抗値データがあり、変化がなかった	7日以内に明らかでないadverse eventはなく、8人は長期使用し問題なし		少数、1.5Tのみ、retrospective、右記の問題	12人ではhead断層のみで、わかっているTR head coldではSARが0.05W/kg前後と低い、35回中16回がspinal cord断層	
Howood L	Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols.	Europace	2017:19:812 Retrospective		142人160MRIのうち46人	46人では何らかの通常のMRI断層可能な状態以外の所見があり、abandoned leadsを10人で有していた。1.5T、<2W/kg、93%は790 days (range 0-845) after device implantation.		50%以上間隔が変化した症例は8 leadsでみられた、1例ではnoise reversion modeでベータシングレートが変化	設定変更が必要な症例はいなかったが、1人はVT、1人は息切れで中止		1.5Tのみ、3本のepicardial leadsを含む、JHHとMagnasafeのprotocolにはずれた対象、abandoned leadsが少なく		
Vuolinen AM	Clinical experience of magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacing devices: unrestricted patient population.	Acta Radiol	2019:60:1414 Retrospective		1000人(PM869、ICD61、CRTD39、CRTP31)、1例を除いて2003年以降の植え込みデバイス (86.9%がnonconditional device)、17人22MRIはabandoned leads.	1.5T、105例 (10.5%)では緊急MRI spineが30.8%と最も多い、cardiologistはほぼ全員、途中に植え込み後6週以上経過患者を組み入れた断層あり		ERIに入りinhibited modeへ変更、POR、noise reversionがそれぞれ1人ずつ			1.5Tのみ、SARの記載なし	Kaasalainen Te et alのプロトコル、24人は6Week以内の断層、17人22MRIはabandoned leadsで1人は5cm以下に切ったepi lead	
Pulver AF	Safety and imaging quality of MRI in pediatric and adult congenital heart disease patients with pacemakers.	Pacing Clin Electrophysiol	2009:32:450 Retrospective		8人のCHD患者で非pacing依存PMのみ、11MRI、2007-2008	1.5T、6人でepi leadあり表より3か月以上経過している		デバイスバスマメータに変化もなかった	全員MRIを問題なく撮像可能であった		少数、1.5Tのみ、SARの記載なし	6本のepi leadの断層がされている。	
Bertelsen L	Safety of magnetic resonance scanning without monitoring of patients with pacemakers	Europace	2017:19:818-85 Retrospective		18人、207MRI、PMのみ	1.5T、2人でepi lead、4人でabandoned leadsあり2010-2013 4-6週以上前に植えこんだ患者		デバイスバスマメータに変化もなかった	全員MRIを問題なく撮像可能であった		1.5Tのみ、SARの記載なし、abandoned leadsは4人のみ	全員非同期モードでモニターなしで撮像されている	
Strach K	Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients?	Europace	2010:12:952-955 Retrospective		114人、114MRI、PMのみ	0.2T、abandoned leadsあり(数は示されず) 1-2週以上前に植えこんだ患者		デバイスバスマメータに変化なし	全員MRIを問題なく撮像可能であった		0.2Tのみ、SARの記載なし	abandoned leadsやpacing dependentの断層があるが、症例数が不明	
Gopalakrishnan PP	Feasibility of MRI in patients with non-Pacemaker/Defibrillator metallic devices and abandoned leads	J Biomed Sci Eng.	2021:14(3):85 Retrospective		94人、127MRI、22 abandoned leadsを含む様々な形状デバイスをもつ患者の断層、2006-2019	1.5T、SAR<4W/kg、<60分		平均190日のフォローアップでdevice malfunction/device不具合やalert)は認められなかった	MRI断層急性性死亡症例はなく、デバイス不具合もなかった		1.5Tのみ、single centerで、詳細な断層やバスマメータデータはない	こちらの報告もPORも認められていない	

Cohen JD	Determining the Risks of Magnetic Resonance Imaging at 1.5 Tesla for Patients With Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators	Am J Cardiol	2012;110(163)	Retrospective	109人、125MRI、control群50人、PM89&ICD40、single center(2006-2009)	1.5Tのみ、26%±2.2年なので置換もいる可能性あり	primary、死ごや増殖の不全、不整脈、POR、デバイスパラメーターの変化	battery voltage of >0.04 V の減少 4%、>0.5V増加3%、pacing threshold lead impedance >50 Ω 0.6%に見られたが、臨床的に有意な所見はなく、control群ともほぼ差はなし	primary endpoint に該当する症例はなし	control群との比較はlinear mixed-model analyses	1.5Tのみ、SAR limitをつけなかったため、データなし	SAR制限はなくともイベントはおきていない、control群との比較あり
Friedman HL	Magnetic Resonance Imaging in Patients with Recently Implanted Pacemakers	PACE	2013;36:1090-	Retrospective	171人、219MRI、8人が42日以内の置換、PMのみ、2008-	1.5Tのみ、SAR <1.5W/kg、<30分、8人が42日以内の置換	前後でP波減衰、間置上昇があるが、臨床的に有意なパラメーターの変化はなくCKMBもほぼ同様	early群とlate群の比較でも両群にパラメーターの変化はなし	Generalized Estimating Equation (GEE) models	1.5TのみややSAR低め、1.5W/kg未満、PMのみ	急性期のためもあるが、1例ではimp.閾値が大きく変化している	
Bhuya AN	Evidence to support magnetic resonance conditional labeling of all pacemaker and defibrillator leads in patients with cardiac implantable electronic devices	European Heart Journal	2021;00, 1-10	Retrospective, multicenter	970人、1148MRI、54%non conditional PM、39%CD、15% pacing依存	1.5T、SAR <2W/kg、40 abandoned leadsを含む、31人が42日以内の置換	MR conditionalの有無にかかわらず置換前後のleadパラメーターの変化は同じだった	MR conditionalの有無にかかわらず置換前後のleadパラメーターの変化は同じだった	lead関連adverse eventなし	1.5Tのみ、SAR制限あり	胸部置換も多い	
Schaller RD	Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices With Abandoned Leads	JAMA Cardiol	2021;6(5):549-4	Retrospective?	139人、200MRI、243abandoned leads、pacing依存を含む	植え込み後閉じ記載なし	PORなし、他デバイスのアレイの1層で胸部の熱感でも別にscanを中止	全例でvitalの問題や不整脈無し		41人(20.5%)では頭のMRIで、頭部coilが使われていた	download不可だったのでabstractのみの評価です	
Nezarian S	How to perform magnetic resonance imaging on patients with implantable cardiac arrhythmia devices	Heart Rhythm	2009;6:138-14	review		植え込み後閉じ記載なし					JHHのprotocolが作成された経緯が説明されている	
Goldsher D	Successful cervical MRI scan in a patient several hours after pacemaker implantation.	Pacing Clin Electrophysiol.	2009;32:1355-	case report		植え込み後1日目(四肢麻痺精査)に頸部MRIを撮像し、異常なし					Medtronic (Sigma 303 DR) with a lead (Medtronic CapSureFix 5076)	
McGuinn	Emergent use of an MRI-conditional external pacemaker in a patient with sinus arrest facilitating diagnosis of a temporal lobe neoplasm	Heart Rhythm Case Rep	2016;2:296-298	case report		植え込み13日後(脳リンパ腫)に脳MRIを撮像し、異常なし (MRI conditionalを胸壁外に留置)					Medtronic Model ADSR01 + lead (Medtronic CapSureFix Novus MRI-conditional 5076でMRI撮像)	
Kovach C	Magnetic resonance imaging in a patient with temporary external pacemaker	Heart Rhythm Case Rep.	2020;6:637-641	case report		植え込み後1日目(心筋炎)に心臓MRIを撮像し、異常なし (MRI conditionalを胸壁外に留置)(本体とリードは別メーカー)					Accolade MRI L310 (Boston Scientific) + active fixation lead (Ingevity MRI 7742)	
Chaudhry U	Cardiac magnetic resonance imaging in a patient with temporary external pacemaker: a case report.	Eur Heart J Case Rep.	2019;3:1-4.	case report		植え込み後1日目(心筋炎)に心臓MRIを撮像し、異常なし (MRI conditionalを胸壁外に留置)(本体とリードは別メーカー)					Entira 8 SR-T MRI-conditional (Biotronik) + Medtronic CapSureFix Novus MRI-conditional 4076	
Yadava M	Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: a single-center prospective study.	J Interv Card Electrophysiol.	2017;50:95-101	Prospective	227名、293 scan	植え込み4週を除外したの36週はいる					例外、PPMs manufactured before 1996 and ICDs before 2000、epicardial and abandoned leads、and pacemaker dependent ICD patients.	

表 3

First author	Title	Journal	Year	Study Sample size	Inclusion criteria	Endpoint	Findings	Outcome results	Statistic	Limitation	Comments
König CA	Is diversity harmful?—Mixed-brand cardiac implantable electronic devices undergoing magnetic resonance imaging	Wien Klin Wochenschr	(2022) 134:286–293	Retrospective single center study	158人、227MRI	1.5T、MRI-conditional groupとmixed-brand groupの比較	primary-any complication, secondary-any sign for beginning device or lead failure or minor clinical conditions. Ordinary: adverse events (death, lead or generator failure, loss of capture, new onset arrhythmia, power-on-reset). Secondary end point: P/R sensing>50% lead impedance>50ohms, pacing thresholds>0.5V at 0.4ms, decreasing battery voltage>0.04V	2.2% vs 0%でMRI conditional groupの方がprimary endpoint多かった	mixed groupでもMRI conditional groupより合併症が大きくなることはない	primaryもsecondaryも有意差なし	このテーマに焦点をあてた最初のstudyかと懸われる
Mnaskeian N	Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices with generator and lead(s) brand mismatch.	J Applied Clinical Medical Physics	2022, 23:e13520	Retrospective cohort, single center study	349 pts (24=hybrid CIEDs, 325=COEDs), no fractured epicardial leads	1.5T	hybrid CIEDs vs non-hybrid CIEDsですべてにおいて差を認めない。	hybrid CIEDsとnon-hybrid COEDsの人数に違いが大きい。Hyfracture leadやepicardial leadが本研究には含まれていない。	メーカーの異なる generatorとリードであつても、なんらかの異常はなかった。		異なるメーカーのデバイス本体とリードの組み合わせの臨床成績であるが、詳細なデータや demographic dataの開示がなされていなかった。

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

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

研究分担者 澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長
研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨：

再生医療等製品には、細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）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安全対策を構築する必要がある。そこで本分担研究では、再生医療等製品に係る市販後安全対策のあり方に関する研究の一環として、再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）及び添付文書情報の記載要領を主な対象とし、必要な調査研究を行って、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめる。

再生医療等製品 RMP について、現状の課題と留意点を調査するために、業界団体へのヒアリングや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、学官のメンバーによる検討班による再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性の検討や指針策定に係る課題を抽出した。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。そこでまず基盤資料として、1) 遺伝子治療用製品、2) 医薬品的用途を持つ細胞加工製品、3) 医療機器的用途を持つ細胞加工製品について、日米欧における添付文書の記載様式を比較調査した。さらに、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領」の改訂に向けて、近年の日本における承認 11 品目を対象に、記載内容の比較を行った。これらの調査結果及び医薬品及び医療機器を対象にする記載要領との比較結果から、課題点である可能性を有する項目を抽出した。令和 4 年度に、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げ、改訂案作成を開始する予定である。

研究協力者

佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部 部長
中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 室長

2022 年 3 月現在、我が国では 16 品目の再生医療等製品（細胞加工製品 13 品目、遺伝子治療用製品 3 品目）が製造販売承認（条件および期限付承認 4 品目を含む）を取得している（表 1）。さらに現在、COVID-19 を含む多岐に渡る疾患を対象とした細胞治療製品やがんに対する

A. 研究目的

CAR-T 療法に代表される *ex vivo* の遺伝子治療（細胞加工製品）、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様の再生医療等製品が、国内外問わず臨床開発されており、今後ますますその開発が進むと考えられる。

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、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。また、これらの製品については、患者の安全を確保するため、添付文書等を通して使用者に適切な情報を提供する必要性があるが、現状の記載要領は多様な製品の情報を適切に提供できるよう整理されていないとの意見もある。

そこで本研究では、これら再生医療等製品に係る市販後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必要な調査研究を行い、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめることとした。

本年度は、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、再生医療等製品リスク管理計画（RMP）指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出するために、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）へのヒアリングを行うとともに、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、設立した検

討班による再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行った。

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、医療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」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」及び「同（細則）」等の改訂を検討することとした。初年度である令和 3 年度は、再生医療等製品に該当する品目について、まず日米欧の添付文書の記載様式を比較調査した。さらに、日本において近年承認された品目の添付文書の記載内容を比較し、さらに一部の製品について欧米の添付文書項目とも比較し、検討課題の抽出を行った。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品 RMP について

B-1-1. 再生医療等製品のリスク管理に関する調査

下記の再生医療等製品 4 品目について、それぞれのリスク管理に係る資料を用

いて、「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

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

B-1-2. 業界団体へのヒアリング

再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体として、a. 再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、b. 製薬協、c. 日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）の3団体に対し、再生医療等製品のリスク管理に関する現状や再生医療等製品 RMP 指針の必要性や策定に係る要望等のヒアリングを行った。ヒアリングにおける主な質問事項は以下の通り。

① 「再生医療等製品 RMP 指針」は必要か？

② これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品 RMP 指針」「医療機器等 RMP 指針」は参考にしたか？

③ 「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不足情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か？

④ 今後を踏まえて、「再生医療等製品 RMP 指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか？

⑤ その他（医薬品／医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点等）

上記について、フリーディスカッションやアンケート回答等により業界団体の意見等を集めて纏めた。

B-1-3. 「再生医療等製品 RMP 指針」検討班

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策の構築のための再生医療等製品 RMP 指針の策定に向けて、本年度は「再生医療等製品 RMP 指針」検討班を設立して会議を1回開催し、その後のメールベースでの検討を含めて、現状の把握と課題の抽出を行った。

検討班のメンバーは、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、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）、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によって構成した。

B-2. 添付文書について

B-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

欧州・米国・日本の添付文書は、各極規制機関のウェブサイト（下記）から PDF ファイルをダウンロードした。

欧州) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

米国) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

日本) <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>

調査対象品目は、なるべく日米欧で同一または類似の製品が承認されているもので、かつ 1) 遺伝子治療用製品、2) 医薬品的用途を持つ細胞加工製品、3) 医療機器的用途を持つ細胞加工製品からそれぞれ 1 品目ずつ選択した。

B-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

日本の電子化された添付文書は、PMDA の情報提供サイト

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>) から入手した。調査対象は、平成 30 年度～令和 3 年 12 月末までに承認された品目 (合計 11 品目) とし、承認品目は PMDA の「新再生医療等製品の承認品目一覧 (<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0004.html>)」から入手した。項目毎に、品目間の記載内容を比較した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

C-1. 再生医療等製品 RMP について

C-1-1. 再生医療等製品のリスク管理に関する調査

再生医療等製品には、細胞加工製品と遺伝子治療用製品があり、細胞加工製品はその性質からさらに組織工学製品と細胞治療製品とに分けられる (図 1)。今回、再生医療等製品のリスク管理に関する調査の対象として、組織工学製品である「ハートシート」、細胞治療製品のうち同種/自己間葉系幹細胞 (MSC) 製品である「テムセル HS 注」と「ステミラック注」、そして CAR-T 製品である「キムリア」の 4 品目を選んだ。この内、2 品目 (ハートシートとステミラック注) は条件及び期限付承認である。

それぞれの製品のリスク管理について、「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、各表に纏めた (表 2. 「ハートシート」、表 3. 「テムセル HS 注」、表 4. 「ステミラック注」、表 5. 「キムリア」)。

「重要な特定されたリスク」については、どの製品も主に臨床試験で報告された有害事象を挙げていた (表 2~5)。また、ハートシートでは、手技 (開胸手術や移植) に伴う有害事象が挙げられていた (表 2)。「重要な潜在的リスク」としては、どの製品も生物由来原料による感染症と可能性を完全に否定することが出来ないリスクについて挙げており (表 2~5)、さらに、海外または国内臨床試験で見られた有害事象 (テムセル HS 注; 表 3)、製品の不適切な取扱いによる細胞生存率の減少 (キム

リア；表 5)、開胸手術及び移植に伴う有害事象(ハートシート；表 2)等が挙げられていた。「重要な不足情報」としては、高齢者(ハートシート；表 2)、小児(ステミラック注；表 4)、妊婦/授乳婦(キムリア；表 5)といった臨床試験の非対象集団への使用や、長期安全性や免疫原性(キムリア；表 5)等が挙げられていた。

再生医療等製品の安全性監視活動の内容とその選択理由については、通常の安全性監視活動に加えて、追加の安全性監視活動として、テムセル HS 注は、市販直後調査と使用成績調査とし、その理由として、製造販売後に各リスクの発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するためとしていた(表 3)。ステミラック注は、追加の安全性監視活動を使用成績比較調査とし、その理由として、使用実態下において各リスクの詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するためとしていた(表 4)。キムリアは、追加の安全性監視活動を製造販売後データベース調査と製造販売後臨床試験とし、その理由として、製造販売後における各リスクの発現傾向等をより詳細に把握するためとしていた(表 5)。

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は、テムセル HS 注、ステミラック注、キムリアともに、添付文書への記載としている。追加のリスク最小化活動としては、テムセル HS 注は、市販直後調査及び使用成績調査結果の医療機関への情報提供と副作用発生状況のホームページでの公表(表 3)、ステミラック注は、医療従事者向け資材の作成、提供と使用医師及び施設に関する基準作成(表

4)、キムリアは、医療従事者向け資材の作成、提供と患者向け資材の作成、提供(表 5)としていた。

C-1-2. 業界団体へのヒアリング

再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体として、a. FIRM、b. 製薬協、c. MTJAPAN の 3 団体に対し、再生医療等製品の RMP の現状や再生医療等製品 RMP 指針の必要性や策定に係る要望等のヒアリングを行った。

a. FIRM

FIRM より 6 社から 13 名が出席のもと、フリーディスカッションの形式でヒアリングを行った。ヒアリングの概要を表 6 に示した。

b. 製薬協

ヒアリングでの質問事項を事前に送付したところ、製薬協にてアンケートを実施された。アンケートへの 11 社からの回答は表 7-1 に示した。ヒアリングは、製薬協のバイオ医薬品委員会より 5 名、医薬品評価委員会より 1 名出席のもと行った。アンケート回答の概要及びその後のフリーディスカッションによるヒアリングの概要を表 7-2 に示した。

c. MTJAPAN

ヒアリングでの質問事項を事前に送付し、2 社から 6 名が出席のもと、フリーディスカッションの形式でヒアリングを行った。ヒアリングの概要を表 8 に示した。

C-1-3. 「再生医療等製品 RMP 指針」検討班

検討班のメンバー(北海道大学 荒戸教授、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、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、国立衛研の本研究課題の分担研究者及び研究協力者)により、再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行った。討議内容は以下の通り。

① 再生医療等製品 RMP 指針は、基本的に医薬品 RMP 指針 (参考資料 1) と医療機器等 RMP 指針 (参考資料 2) と構造的には同様の形式とし、医薬品 RMP 指針をベースに作成していく方向性を確認。

(業界団体でのヒアリングでも医薬品 RMP 指針を参考にした企業が多かったことから、今ある医薬品 RMP 指針をベースに再生医療等製品に特有の内容を加えていく。)

② EMA における考え方として **Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products** (参考資料 3) について紹介され、特に遺伝子治療用ウイルスベクター製品、ES 細胞加工製品、自己由来軟骨細胞加工製品の 3 種を例に、リスクとリスクファクターのマトリクスを示している Annex 資料の有用性が示された。RMP 指針内に明記することによる提出資料とはしないが、各リスクに関してリスク因子に分解して評価する考え方は有用であり承認審査の段階での議論を活性化させる可能性を示した。

③ RMP は、医薬品では全ての製品を対象として、再審査終了後に対象から外すものもある一方、医療機器では革新的医療機器早期承認制度による医療機器の早期実用化を図るために臨床試験の試験成績に関

する資料に代替するものと位置づけられ再審査は考慮しない。この様に、医薬品 RMP と医療機器等 RMP では位置づけがそれぞれ違うことから、再生医療等製品 RMP では、「どういう目的で何を対象とするか」も論点に含めることを確認。

④ 条件及び期限付承認の製品の場合にも、RMP を見直す可能性がある事を確認。

⑤ 再生医療等製品は、「細胞加工製品」と「遺伝子治療用製品」に分けられ、細胞加工製品はさらに、「組織加工製品」と「細胞治療製品」に分けられる (図 1)。そのため、再生医療等製品 RMP 指針は、「細胞治療製品や遺伝子治療用製品 (医薬品系)」と「組織工学製品 (医療機器系)」に分ける等の議論の必要性が問題提起された。

⑥ 再生医療等製品 RMP に特化した内容について：

- ・「遺伝子治療用製品」は長期安全性を見る必要がある。
- ・ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程について含めなくてはならない。
- ・不具合による健康被害の発生のおそれのリスク管理が必要である。

C-2. 添付文書について

C-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

今回、添付文書比較のために、可能な限り同一製品が日米欧で承認を受けている品目を選定することを目指した。その結果、1) 遺伝子治療用製品として「ゾルゲンスマ点滴静注 (ノバルティスファーマ株式会社)」、2) 医薬品的用途を持つ細胞加工製

品として「キムリア点滴静注（同社）」を選定した。一方で、3) 医療機器的用途を持つ細胞加工製品としては適当な候補が見当たらなかったため、自家培養軟骨「ジャック（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）」を選定した。同製品は欧米では未承認であるが、類似の製品として、「MACI (autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane)」という製品が米国で承認されている (Vericel Corp.)。この製品は、かつて欧州でも 2013/6/27 に承認されていたが、経営的理由により販売店が欧州より撤退したため、2018/7/1 に承認撤回となった。しかし、添付文書等の各種文書は EMA のサーバー上に残されているため、比較が可能と判断した。

これらの添付文書の記載項目の階層構造について、上位 4 階層までの項目（項目番号あるいは見出し記号のあるものに限る）を抜き出した（表 9~17）。

欧州の添付文書 (SmPC)

まず、欧州における添付文書を調べた（表 9~11）。すべての文書に共通して、冒頭に下記の一文が挿入されていた。

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

（和訳：この医療製品は、追加モニタリングの対象となっています。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができます。医療関係者は、有害反応の疑

いがある場合、報告するよう求められています。有害反応の報告方法については、4.8 項を参照してください。）

これは通称「black triangle」と呼ばれている表記で、EMA が承認時に臨床的エビデンスが十分に確立されていないと判断した場合に追加するモニタリング制度 (additional monitoring) によるものである。

大項目としては、すべての文書に共通して、下記の 10 項目が用いられていた。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

3. PHARMACEUTICAL FORM

4. CLINICAL PARTICULARS

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

欧州の添付文書に関するガイドライン (A guideline on summary of product characteristics (SmPC), 2009 年 9 月) によると、これに加えて任意項目として、

11. DOSIMETRY

12. INSTRUCTIONS FOR PREPA-

RATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

の2項目が用意されているが、今回調査した3品目は該当品目ではなかったため空欄となっていた。

大項目より下位の項目については、下記のような表記が用いられていた(例:ゾルゲンスマ)。

4. CLINICAL PARTICULARS
4.2 Posology and method of administration
Posology
Immunomodulatory regimen

すなわち、「太字」、「太字」、「下線」、「下線斜体」という順であり、この表記は3品目とも同様であった。これに加え、各項目において必要に応じ「●」等の記号を振り、詳細な説明が加えられていた。なお、実際の添付文書ではインデントは入っていないが、ここでは理解の補助のため挿入した(以下同様)。

米国の添付文書 (Package Insert)

米国の添付文書(Package Insert)には、要約版である「HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION」と、全文を記載した「FULL PRESCRIBING INFORMATION」の2種があるが、ここでは後者について調査を行った(表12~14)。

米国の添付文書記載要領は、「Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements (2013年2月)」で定められており、その特徴として、下記

の警告および17種の大項目のうち、製品の特性に応じた項目のみを記し、不要な項目は番号ごと削除するというスタイルをとっていることが挙げられる。

Boxed Warning

1 Indications and Usage

2 Dosage and Administration

3 Dosage Forms and Strengths

4 Contraindications

5 Warnings and Precautions

6 Adverse Reactions

7 Drug Interactions

8 Use in Specific Populations

9 Drug Abuse and Dependence

10 Overdosage

11 Description

12 Clinical Pharmacology

13 Nonclinical Toxicology

14 Clinical Studies

15 References

16 How Supplied/Storage and Handling

17 Patient Counseling Information

たとえば、「10 Overdosage (過剰投与)」等の大項目は、今回調査した全品目において省略されている。また、文書の冒頭に「Boxed Warning」という枠囲い付きの警告欄が設けられているが、ゾルゲンスマとキムリアでは個別の警告(それぞれ急性肝障害とサイトカイン放出症候群及び神経毒性)が記されていたものの、MACIの同欄は空欄であった。

一方、「4 Contraindications (禁忌)」の項目は省略することが許されておらず、もし禁忌となる状況が存在しない場合は、項目を立てたうえで「None (なし)」と記載

することが求められている。実際に、ゾルゲンスマとキムリアについては、同欄の記載は「None」となっている。

大項目以下の項目は、ほぼ第2階層までで完結している。ゾルゲンスマの例では下記のようなになる。

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dose and Administration

この後に詳細な記載が続くが、項目の細分類が必要な場合は、適宜「●」等を用いて整理している。第2階層までのフォントは太字を用いる。なお、キムリアのように適応が複数存在する場合は、「再発または難治性の小児および若年成人の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (ALL)」と「再発または難治性の成人のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)」とで各項目を細分化し、記載するスタイルがとられていた。

日本の添付文書

最後に、日本の添付文書を調査した（表 15~17）。日本の添付文書記載項目及び記載順序は、平成 26 年 10 月 2 日に発出された厚生労働省医薬食品局長通知「再生医療等製品の添付文書の記載要領について（薬食発 1002 第 12 号）」（令和 2 年 8 月 31 日改正）を基に、令和元年度の薬機法改正による添付文書の電子化対応に関する記載要領「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）」が発出されている。これらにより下記のように定められている。

(1) 作成又は改訂年月

- (2) 承認番号等
- (3) 類別及び一般的名称等
- (4) 販売名
- (5) 警告
- (6) 禁忌・禁止
- (7) 形状、構造、成分、分量又は本質
- (8) 効能、効果又は性能
- (9) 用法及び用量又は使用方法
- (10) 使用上の注意
- (11) 臨床成績
- (12) 原理・メカニズム
- (13) 体内動態
- (14) 貯蔵方法及び有効期間等
- (15) 取扱い上の注意
- (16) 承認条件及び期限
- (17) 主要文献及び文献請求先
- (18) 製造販売業者の氏名又は名称及び住所等

運用に関する細則については、上記局長通知とは別に厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発 1002 第 13 号）において定められている。(1) ~ (4) については項目名なしに添付文書 1 ページ目の上部に記載されており、本文は (5) から始まっている。記載要領で示された両括弧付きの通し番号は、実際には付されていない。細則には、「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。」という規定があるため、製品の特性に応じて省略される項目があるが、上述の通り通し番号が存在しないため、一見しただけではどの項目が省略されているのかが分かりにくい。

また、(2) 承認番号等に「原則として、

『再使用禁止』と記載すること」と規定されているため、今回調べた3品目にはすべて「再使用禁止」の記載が1ページ目の左上部の比較的目立つ位置にある。欧米では対応する表記は品目ごとに必要性が判断されているようである。

本文は、赤枠で囲われた赤字による【警告】欄から始まり、赤枠・黒字の【禁忌・禁止】へと続く。これ以降に枠の付く項目はない。

大項目以下の階層構造は不明瞭で、大項目の一つ下の階層から、製品ごとに独自の記載様式がとられていることが多い。

項目番号の表記法としては、【大項目】(番号なし)、「1.」、「(1)」、「1)」の順、すなわち「ゴシック体」、「ゴシック体」、「明朝体」、「明朝体」が基本的であるが、必ずしも全例で統一されているわけではない。例としてゾルゲンスマの一部を示す。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

(1) 肝機能障害患者 [肝機能障害を悪化させるおそれがある。] (「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)

(中略)

3. 不具合・副作用

(1) 重大な副作用

1) 肝機能障害、肝不全 (19.5%、頻度不明): AST、ALT の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。(後略)

上記「1. 使用注意」では、詳細な記述の項目番号として明朝体の「(1)」が用いられているのに対し、「3. 不具合・副作用」では、ゴシック体の「(1)」が小項目の見出し番号として用いられている。このような不統一は、文書内だけでなく文書間でも認められる。

また、「効能、効果又は性能」および「用法及び用量又は使用方法」においては、大項目「(10) 使用上の注意」とは独立に、個別に「関連する使用上の注意」欄が設けられており、患者の年齢制限(例: キムリアにおける「25歳以下(投与時)の患者に使用すること」等)や、患者の選択に関する検査法(例: キムリアにおける「フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること」等)など、使用に関する重要な制限がかけられていることがある。対応する品目の欧米の添付文書では、年齢制限は適応の中に含まれており、検査法に関する記載はなかった。

C-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

調査を行った11品目は、デリタクト注、ゾルゲンスマ点滴静注、コラテジェン筋注用、アロフィセル注、ブレヤンジ静注、キムリア点滴静注、イエスカルタ点滴静注、ステミラック注、オキユラル、ネピック、ジェイスであり、遺伝子治療用製品、ヒト体細胞加工製品、ヒト体性幹細胞加工製品と、多様な製品が含まれていた。調査結果を表18に示す。本11品目中、条件・期限付承認品は3品目、指定再生医療等製品は4品目、最適使用推進ガイドライン対象品

目は5品目であった。項目別では、「使用上の注意：重要な基本的注意」に関し、10項目を超える記載の品目（ヒト体細胞加工製品で数が多い傾向）があり、一般的な注意、前処置、及び投与後の副作用と多様な情報が記載されていた。また「使用上の注意：不具合・副作用」について、不具合は、ジェイスのみに記載されていた。「体内動態」に関しては、ヒト体性幹細胞加工製品及び一部のヒト体細胞加工製品（細胞シート）では記載が認められなかった。

D. 考察

現在、我が国では16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（組織工学製品と細胞治療製品）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市販後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必要な調査研究を行い、規制当局における行政施策遂行のための案を取りまとめる。

D-1. 再生医療等製品 RMP について

本年度は、現状の課題と留意点を調査するために、業界団体へのヒアリングや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検討班による再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行

い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性の検討や指針策定に係る課題を抽出した。

再生医療等製品4品目のそれぞれの製品のリスク管理について、「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や、安全性監視活動、リスク最小化活動等について比較検討したところ、製品毎の性質の違いと共に開発企業それぞれが国内の医薬品等の既存の指針や海外の RMP に係るガイドライン等を参考にしてリスク管理について定めているため、製品間、企業間での差異が認められた。このことから、開発側のみならず規制側両者にとって、再生医療等製品のリスク管理に関して統一した見解を示す指針の必要性が示唆された。さらに、多様な再生医療等製品に適したリスク管理に関する指針を作成するための課題抽出や論点の列挙が非常に重要であることが示された。

再生医療等製品 RMP 指針に関して、業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）へのヒアリングと検討班による議論により見えてきた指針策定に向けての課題と論点を以下に纏めた。

まず、業界団体へのヒアリングにより、開発企業の多くが再生医療等製品 RMP 指針は必要であると考えていることが判った。これまでに再生医療等製品のリスク分析（RMP）を作成した経験のある企業が複数あり、どの企業も「医薬品 RMP 指針」を参考にしてきたことが判ったため、作成する再生医療等製品 RMP 指針は「医薬品 RMP 指針」をベースに再生医療等製品に特化した内容を組み込んでいくこととした。

一方で、再生医療等製品には、細胞加工製品である組織工学製品と細胞治療製品、そして遺伝子治療用製品があり、それぞれの製品の性質が大きく異なるため、再生医療等製品 RMP 指針として細かい項目まで一律に記載を求めるには困難な点もある。それぞれを対象とした項目建てや具体例を Q&A 等で示す等の対応が必要であろう。さらに踏み込めば、医薬品系（細胞治療製品と遺伝子治療用製品）と医療機器系（組織工学製品）とに分ける方法も考えられるが、細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）は、原料等が自己細胞か同種細胞かでリスクが異なる点や、組織工学製品では手術の手技のリスクも考慮すべきである点、遺伝子治療用製品では長期の安全性確認が必要である点、どちらに該当するか苦慮する製品が開発される可能性等、単純に医薬品系と医療機器系の 2 つに分けるだけでは対応が難しい部分も考えられる。

医薬品／医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点としては、1) 治験症例数が少ないため、一般的な医薬品のように定量的に示す事が困難、2) 既に行われている「患者登録制度」との関係性（全例調査やレジストリをどの様に安全性・有効性の監視・対策計画に結び付けていくか）、3) 不具合／有害事象の扱いと「おそれ」のリスク管理の考え方、4) ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程について含めなくてはならない点、等が挙げられる。さらに、細胞加工製品の「不均一性」や「複雑さ」はリスクとなるのか、また、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」とを明確に分けるためのポイ

ント等を指針内で示す事ができれば有益であろう。

また、これまで RMP を作成した製品には海外導入品も多く、海外で作成した医薬品 RMP を参考にした例もあり、その整合性を図るためにも海外の規制との調和も考慮すべきであろう。さらに、RMP は、医薬品と医療機器ではその適用範囲（後発医薬品及びバイオ後続品を含む医療用医薬品／早期承認制度対象製品）や期間（再審査まで／期限無し）等が異なるため、再生医療等製品 RMP では、「期限を含め、どういう目的で何を対象（適用範囲）とするか」も論点となる。条件及び期限付承認の製品の場合の適用時期や見直しの可能性についても考えなければならない。

以上の様に、再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策の現状を把握し、再生医療等製品 RMP 指針の作成のための課題と論点を明確にすることができた。今後は、今年度明らかにした再生医療等製品 RMP 指針策定に向けての課題と論点を基に、作成する RMP 指針の形式からその内容について検討班にて具体的に議論して決定し、指針案を作成していく。

D-2. 添付文書について

D-2-1. 日米欧の添付文書の様式比較

日米欧における添付文書の記載様式の比較により、各極の記載様式の特徴を調べた。欧州の添付文書は、基本的な記載項目が網羅されており、原則としてすべての項目について順序通りに記載されていた。最も秩序だった様式と言えるが、遺伝子治療用製品や、医薬品的用途を持つ細胞加工製品、医療機器的用途を持つ細胞加工製品な

ど様々な製品が存在することを考えると、やや柔軟性に欠ける点が懸念される。

EMA も問題意識を抱いているようで、現在、CAR-T 製品等を含む先端医療医薬品 (ATMP) のコア SmPC の添付文書に関するガイドラインの改訂が進行中である (2021 年 10 月にパブリックコメント終了)。一方米国では、製品ごとに不要と判断された記載項目は項目番号ごと削除されることとされており、柔軟な記載が可能となっているが、これは我が国の医薬品の添付文書の書式に近い。また、Boxed Warning という目立つ警告欄が用意されている点も日本に類似している。

日本の再生医療等製品の添付文書は、記載項目に通し番号が付与されていないため、製品の特性上削除した記載項目がある場合、その有無が分かりにくいと考えられる。また、記載項目のうち、大項目については各品目で原則共通であったが、階層構造は不明瞭で、中項目の書式以下は品目ごとにばらばらであった。一部の項目番号は、同一文書の中でも統一されておらず、記載される情報がどのレベルの階層のものであるかが分かりにくかった。特に、「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」等の項目は、「効能、効果又は性能」項目の中の一項目とされているにも関わらず、使用上の非常に重要な情報が記されていることがある。欧米の添付文書では、これら重要な制限は適応の項に含まれていることが多い。なお、我が国の医薬品の添付文書においては、これらは「5. 効能又は効果に関連する注意」のように独立した項目になっている。各項目が一意的な通し番号と項目名を持つこと、すなわち、統一的

階層構造を持つことは、添付文書の電子化を進める上でも有意義であると考えられる。

以上より、我が国の再生医療等製品の添付文書の様式を改めるとすれば、統一的かつ柔軟な記載様式を求めるべきと考えられ、我が国の医薬品の添付文書の様式を参考にしつつ、基本的には現行の記載要領の考え方を継続した方が良いと考えられた。

D-2-2. 添付文書の記載要領の改訂

日本の添付文書を対象にした調査内容、及び医薬品及び医療機器を対象にする記載要領との比較結果から、以下の点が課題である可能性が考えられた。

- ・医薬品の添付文書記載要領のように、項目を番号立てできる可能性はあるか。
- ・「使用上の注意：重要な基本的注意」に関し、わかりやすく項目を大分類できないか。
- ・「使用上の注意：不具合・副作用」に関し、不具合の範囲をどこまでとするか (医療機関での採取時、輸送時等を含めるか)。
- ・「使用上の注意」に関し、妊婦、産婦、授乳婦、小児、高齢者等に関する情報を、医薬品に関する記載要領と同様に「特定の背景を有する患者に関する注意」としてまとめられないか。

また記載要領の細則を同時に改訂する必要性が考えられた。

来年度は、電子添文の記載要領の改訂に向けて、産学官で構成される検討委員会を立ちあげ、実際の改訂作業を開始する予定である。

E. 結論

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策について、主にリスク管理計画指針及び電子添文の記載要領に関する現状の課題と今後の検討における留意点を明らかにした。

E-1. 再生医療等製品 RMP について

再生医療等製品 RMP 指針策定について、業界のニーズを確認できた。

指針策定に当たっての考慮すべき論点は、以下の通り。

- ・再生医療等製品 RMP 指針の「目的」と「適用範囲」を明確にする。(医薬品 RMP 指針と医療機器等 RMP 指針では、それぞれ異なるため。)

- ・細胞加工製品（組織工学製品と細胞治療製品）と遺伝子治療用製品のそれぞれの特性を考慮。

- ・細胞加工製品では、原料等が自己細胞か同種細胞かでリスクが異なる。

- ・組織工学製品では手術の手技のリスクも考慮。

- ・遺伝子治療用製品では長期の安全性確認が必要。

- ・治験症例数が少ない。

- ・「患者登録制度」との関係性。

- ・不具合／有害事象の扱いと「おそれ」のリスク管理の考え方。

- ・ドナーから細胞等採取して製品を製造し患者に投与するまでの一連の行程を対象。

- ・海外の規制との調和。

- ・条件及び期限付承認の製品の場合の適用時期や見直しの可能性。

E-2. 添付文書について

統一的かつ柔軟な再生医療等製品の添付文書記載様式とする上では、我が国の医

薬品の添付文書の様式を参考にしつつ、基本的には現行の記載要領の考え方を継続した方が良いと考えられた。また、近年の日本における承認品目の添付文書比較から、複数の課題候補を抽出した。次年度の記載要領の改訂において、議論の基盤とする予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

表1. 国内で承認された再生医療等製品(2022年3月現在)

販売名	一般的名称	対象疾患	承認取得者	承認年月	備考
ジェイス	ヒト自己)表皮由来細胞シート	重症熱傷先天性 巨大色素性母斑 ¹⁾ 、表皮水疱症 ²⁾	株)J-TEC	製造販売承認取得 2007年10月	¹⁾ :2016.9 ²⁾ :2018.11
ジャック	ヒト自己)軟骨由来組織	関節軟骨損傷	株)J-TEC	製造販売承認取得 2012年7月	
ハードシート	ヒト自己)骨格筋由来細胞シート	虚血性心疾患	テルモ 株)	製造販売承認 条件及び期限付)取得 2015年9月	
テムセルHS注	ヒト 同種)骨髄由来間葉系幹細胞	造血幹細胞移植時のGVHD	JCRファーマ 株)	製造販売承認取得 2015年9月	
ステミラック注	ヒト自己)骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷	ニプロ 株)	製造販売承認 条件及び期限付)取得 2018年12月	
コララジェン筋注用4mg	ベベルミゲン/ベルプラスミド	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	アンジエス 株)	製造販売承認 条件及び期限付)取得 2019年12月	遺伝子治療用製品
キムリア点滴静注	チサザンクルユールセル	CD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 CD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	ノバルティスファーマ 株)	製造販売承認取得 2019年2月	CAR-T
ソルゲンスマ点滴静注	オナセムゲン/アベバルベク	脊髄性筋萎縮症	ノバルティスファーマ 株)	製造販売承認取得 2020年2月	遺伝子治療用製品
ネビック	ヒト自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞変性症	株)J-TEC	製造販売承認取得 2020年3月	
イエスカルタ点滴静注	アキンカブタゲン/シロルユールセル	大細胞型B細胞リンパ腫	第一三共 株)	製造販売承認取得 2020年12月	CAR-T
ブレヤンジン静注	リンカブタゲン/マラルユールセル	大細胞型B細胞リンパ腫	セルジーン 株)	製造販売承認取得 2021年3月	CAR-T
デリタクト注	テセルバツレブ	悪性神経膠腫	第一三共(株)	製造販売承認 条件及び期限付)取得 2021年5月	遺伝子治療用製品
オキユール	ヒト自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞変性症	株)J-TEC	製造販売承認取得 2021年6月	
アロフセル注	ダルバドトロセル ヒト皮下脂肪由来間葉系幹細胞)	クローン病患者における複雑性痙	武田薬品工業 株)	製造販売承認取得 2021年9月	
サクラニー	ヒト自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞変性症を伴う眼表面の 角膜及び結膜の癒着	ひろさきI 株)	製造販売承認取得 2022年1月	
アベクマ点滴静注	イデカブタゲン/ピクルユールセル	再発または難治性の多発性骨髄腫	プリストリ/マイヤーズ スクイブ 株)	製造販売承認取得 2022年1月	CAR-T



図 1. 再生医療等製品の分類

表2. ハートシート_ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート（条件期限付承認）

重要な特定されたリスク

	心不全の憎悪	不整脈	局所感染	開胸手術及び移植に伴う有害事象（局所感染以外）	骨格筋採取に起因する事象（創合併症、処置後腫脹）
重要な特定されたリスクとした理由	臨床試験で1/7例で心不全の憎悪が報告され、さらに症例数が限られていることから、本品との因果関係について完全には否定できないため	本品の臨床試験では致死的な不整脈は報告されず因果関係は否定されているものの、重篤な心室性不整脈は主要な死因の一つであり、本品の移植手術の影響や原疾患による不整脈が起こることが予想されるため	本品を移植するためには開胸手術を要し、臨床試験において3/7例の開胸手術に関連する感染に関する有害事象が報告されたため	本品を移植するためには開胸手術を要し、臨床試験において局所感染を除く開胸手術及び移植手技に伴う有害事象が多く報告されている。本品特有のリスクは認められなかったものの本品のリスク/ベネフィットを判断する上で重要であることから設定	本品の臨床試験において2/7例報告されたため
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	なし	なし	なし	なし	なし
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	なし	なし	なし	なし	なし
通常のリスク 最小化活動	なし	なし	なし	なし	なし
追加のリスク 最小化活動	なし	なし	なし	なし	なし

重要な潜在的リスク

	ヒト又は動物由来原料による感染症	抗生物質、動物由来材料に対する過敏症	開胸手術及び移植手技に伴う事象（収縮性心膜炎による拡張障害、局所炎症及びそれに伴う心臓の液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む）	腫瘍の発現・再発のリスク
重要な潜在的リスクとした理由	本品は製造工程においてヒト又は動物由来原料を使用しており、十分な安全対策が取られているものの、感染症のリスクは完全には否定できないため	本品は製造工程において抗生物質及び動物由来材料を使用しており、十分希釈されるものの、これらに対してアナフィラキシー反応等の過敏症のリスクは完全には否定できないため	本品を移植するためには開胸手術を要し、臨床試験において開胸手術に関連する有害事象が報告されており、報告された事象以外にも心臓手術の合併症が起こり得ることから設定	腫瘍を既に発症している患者又は治療歴のある患者に本品が適用される可能性があることから、移植後に腫瘍と診断された場合に、本品との因果関係を考察できるよう情報収集する目的で設定
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	なし	なし	なし	なし
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	なし	なし	なし	なし
通常のリスク 最小化活動	なし	なし	なし	なし
追加のリスク 最小化活動	なし	なし	なし	なし

重要な不足情報

	高齢者への適用時の安全性
重要な不足情報とした理由	本品の高齢者への適用が予想されるが、臨床試験においての使用経験は限られていることから設定
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	なし
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	なし
通常のリスク 最小化活動	なし
追加のリスク 最小化活動	なし

表3. テムセルHS注、ヒト（同種）骨髄由来薬系幹細胞

	重要な特定されたリスク	
	骨髄幹細胞	感染症
重要な特定されたリスクとした理由	本品が、血中ビルビン様上層を伴う肝機能の悪化に影響を与え、及び重篤化を生じさせる可能性が完全には否定することは困難であり、国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため	本品が、免疫系に何らかの影響を与え、感染症の発現頻度の増加及び重篤化を生じさせる可能性が完全には否定することは困難であり、国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため
再生医療等製品安全性監視活動の内容	・通常の再生医療等製品安全性監視活動 追加の再生医療等製品安全性監視活動 1. 市販後調査 2. 使用成績調査	・通常の再生医療等製品安全性監視活動 追加の再生医療等製品安全性監視活動 1. 市販後調査 2. 使用成績調査
再生医療等製品安全性監視活動の選択理由	製造販売後において、肝機能障害に関する発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、感染症の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため
通常のリスク最小化活動	添付文書への記載（「警告」、「使用上の注意」の重要な基本的注意、重大な副作用）	添付文書への記載（「使用上の注意」の使用注意、及び重要な基本的注意、重大な副作用）
追加のリスク最小化活動	市販後調査及び使用成績調査結果の医療機関への情報提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進	市販後調査及び使用成績調査結果の医療機関への情報提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進
	副作用発生状況のホームページでの公表；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進	副作用発生状況のホームページでの公表；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進

	重要な潜在的リスク								
	同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞増殖及び分化能による腫瘍形成等）	造腫瘍性及びがん化のリスク	原疾患の再発	腎臓出血	皮膚障害	腎機能障害	原疾患以外の悪性腫瘍の増進のリスク	ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症	過敏症
重要な潜在的リスクとした理由	・本品はMNCからなる再生医療等製品であり、本品を投与することによって物理的に静脈血中の循環を促進する可能性があるため ・ラットを用いた同種細胞間系系細胞の反復移植による毒性試験において、腫瘍形成能により増殖能力が認められているため ・国内における期/相試験及び期/相試験では、同種細胞を静脈内投与した際のリスクは発現していないが、海外における臨床試験では1例認められたため	・臨床試験、国内における期/相試験及び期/相試験において、動物性細胞増殖と同時に当該事象は認められていないものの、商業幹細胞は様々な分化能を有することから、本品投与後、造腫瘍性及びがん化を引き起こす可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	国内及び海外における臨床試験において原疾患の再発に該当する有害事象の発現割合は再発率であり本品投与により原疾患の再発リスクが増大する可能性は低いと考えられるものの、本品が免疫系に何らかの影響を与え、造血幹細胞移植後の移植片対白血球効果を抑制させる可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	国内における期/相試験及び期/相試験において従来例が想定できない重篤な副作用「腎臓出血」が2/3例あったものの、海外における臨床試験では「尿蛋白」が1/3例発現した。本品が腎臓出血を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	国内における期/相試験及び期/相試験において従来例が想定できない重篤な副作用「腎臓出血」が2/3例あったものの、海外における臨床試験では「尿蛋白」が1/3例発現した。本品が腎臓出血を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	国内における期/相試験及び期/相試験において従来例が想定できない重篤な副作用「腎臓出血」が2/3例あったものの、海外における臨床試験では「尿蛋白」が1/3例発現した。本品が腎臓出血を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	本品投与による原疾患以外の悪性腫瘍の増進のリスクは極めて低いと考えられるが、海外文獻において腫瘍の増進及び転移のリスクの増加について報告があることから、本品投与後、原疾患以外の悪性腫瘍の増進に該当する有害事象が発現する可能性を完全に否定することは困難であると考えられるため	本品は、ヒト骨髄液を原材料とし、製造工程において生物由来原材料を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症のリスクを完全に否定することができないため	本品は、製造工程において生物由来原材料を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症のリスクを完全に否定することができないため

再生医療等製品安全性監視活動の内容	・通常の再生医療等製品安全性監視活動 追加の再生医療等製品安全性監視活動 1. 市販後調査 2. 使用成績調査								
再生医療等製品安全性監視活動の選択理由	製造販売後において、同種細胞の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、原疾患の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、腎臓出血の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後における皮膚障害の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、腎機能障害の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、原疾患以外の悪性腫瘍の増進に該当する有害事象が発現する可能性を完全に否定するため	製造販売後において、ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	製造販売後において、過敏症の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため	
通常のリスク最小化活動	添付文書への記載（「使用上の注意」の重要な基本的注意）	添付文書への記載（「使用上の注意」の重要な基本的注意）	添付文書への記載（「使用上の注意」の重要な基本的注意）	添付文書への記載（「使用上の注意」の重要な基本的注意）	なし	なし	なし	添付文書への記載（「使用上の注意」の重要な基本的注意）	なし
追加のリスク最小化活動	市販後調査及び使用成績調査結果の医療機関への情報提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進								
	副作用発生状況のホームページでの公表；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進								

重要な不足情報

重要な不足情報	なし
重要な不足情報とした理由	
再生医療等製品安全性監視活動の内容	
再生医療等製品安全性監視活動の選択理由	
通常のリスク最小化活動	
追加のリスク最小化活動	

表4. ステミラック注 ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞（条件期限付承認）

重要な特定されたリスク	
貧血	穿刺部位疼痛
<p>重要な特定されたリスクとした理由</p> <p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験において、治験薬製造用の末梢血採取に起因する貧血が2/17例認められたため</p>	<p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験において、骨髄液採取の際穿刺部位の疼痛が1/15例認められたため</p>
<p>再生医療等製品安全性監視活動の内容</p> <p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	<p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>
<p>再生医療等製品安全性監視活動の選択理由</p> <p>使用実態下において、貧血の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	<p>穿刺部位疼痛の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>
<p>通常のリスク最小化活動</p> <p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	<p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>
<p>追加のリスク最小化活動</p> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成、提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p> <p>使用医師及び施設に関する基準作成（基準を見た場合に使用可）；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p>	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成、提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p> <p>使用医師及び施設に関する基準作成（基準を見た場合に使用可）；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p>

重要な潜在的リスク

	過敏症 （アナフィラキシーを含む）	ヒト又は動物由来原料 による感染症	異所性組織形成のリスク	細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク	本品が有する免疫調節作用及び分泌因子の作用による併存疾患及び既往への影響
<p>重要な潜在的リスクとした理由</p> <p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、製造工程において抗生物質及び動物由来の原料が用いられるため</p>	<p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、製造工程においてヒト及び動物由来の原料が用いられるため</p>	<p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、本品の構成細胞である間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため</p>	<p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、細胞製剤の静脈内投与のリスクとして肺塞栓や血栓形成等の発生が報告されているため</p>	<p>骨髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、本品の有する免疫調節作用及び分泌される因子の作用により、癌や感染症等の併存疾患及び既往に対して悪化や発現、再発等を引き起こす可能性が否定できないため</p>	
<p>再生医療等製品安全性監視活動の内容</p> <p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	<p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	<p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	<p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	<p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	
<p>再生医療等製品安全性監視活動の選択理由</p> <p>使用実態下において、抗生物質又は動物由来の原料によるアレルギーやアナフィラキシーの発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	<p>使用実態下において、ヒト又は動物由来の原料による感染症の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	<p>使用実態下において、異所性組織形成の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	<p>使用実態下において、細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	<p>使用実態下において、併存疾患及び既往に対する悪化や発現、再発等の発現状況や重症度等の詳細な実態を把握し、適切な安全対策を検討するため</p>	
<p>通常のリスク最小化活動</p> <p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	<p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	<p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	<p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	<p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	
<p>追加のリスク最小化活動</p> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成、提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p> <p>使用医師及び施設に関する基準作成（基準を見た場合に使用可）；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p>					

重要な不足情報

小児の患者への投与時の 安全性	
<p>重要な不足情報とした理由</p> <p>骨髄損傷は小児の発症件数も多いものの、患者に対する非盲検試験においては20歳未満の患者への投与は設定されておらず、小児に対する安全性に関する情報が得られていないため</p>	
<p>再生医療等製品安全性監視活動の内容</p> <p>・通常の再生医療等製品安全性監視活動 ・追加の再生医療等製品安全性監視活動 使用成績比較調査</p>	
<p>再生医療等製品安全性監視活動の選択理由</p> <p>副作用の発現状況を把握するため</p>	
<p>通常のリスク最小化活動</p> <p>添付文書への記載（使用上の注意）</p>	
<p>追加のリスク最小化活動</p> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成、提供；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p> <p>使用医師及び施設に関する基準作成（基準を見た場合に使用可）；理由：確実な情報提供、適正使用の理解促進</p>	

表5. キムリア CAR-T

重要な特定されたリスク

サイトカイン放出症候群	感染症	重篤な神経系事象	腫瘍崩壊症候群	正常B細胞の特異的枯渇/ 低γグロブリン血症	投与後28日目までに 回復しない血球減少症
サイトカイン放出症候群 (CRS) は活性化された細胞により放出されるサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応であり、患者体内でのCAR発現細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現する。本品の作用機序から予測される軽微な毒性であり、臨床試験においても重篤なCRSの発現が報告されているため	本品治療により、一時的又は持続的に腫瘍の枯渇が引き起こされ、感染又は無γグロブリン血症を発生させる可能性がある。感染症の発症リスクを上げ、重症化のリスクを上げ、臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されているため	CAR T細胞療法後、脳症を示す事象及び感染以外の原因による脳実質等の障害事象が報告することが知られており、早期に発現する神経系事象は高頻度で発現する副作用であり、臨床試験においても輸注後に重篤な神経系事象の発現が報告されているため	CAR T発現生T細胞による治療では腫瘍細胞の崩壊に伴い、腫瘍崩壊症候群 (TLS) を生じる可能性があるがあり、臨床試験において重篤なTLSの発現が報告されているため	本品治療により、一時的又は持続的にB細胞の枯渇が引き起こされる可能性があり、感染又は低γグロブリン血症を発生し、さらに感染症又は進行性多発性骨髄腫を悪化させるおそれがあり、臨床試験においても発現が報告されているため	臨床試験において、本品輸注後28日目までに回復しない重篤な血球減少症が報告されているため (適応性の血球減少症は感染症の発症リスクを上げさせる)
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	製造販売後におけるCRSの発現傾向等をより詳細に把握するため	製造販売後における感染症の発現傾向等をより詳細に把握するため	製造販売後におけるTLSの発現傾向等をより詳細に把握するため	製造販売後における正常B細胞の特異的枯渇/低γグロブリン血症の発現傾向等をより詳細に把握するため	製造販売後における血球減少症の発現傾向等をより詳細に把握するため
通常のリスク 最小化活動	添付文書への記載 (警告、使用上の注意)	添付文書への記載 (警告、使用上の注意)	添付文書への記載 (警告、使用上の注意)	添付文書への記載 (警告、使用上の注意)	添付文書への記載 (警告、使用上の注意)
追加のリスク 最小化活動	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進
患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、早期発見

重要な潜在的リスク

脳腫瘍	複製可能なレンチウイルスの発生	二次性悪性腫瘍 (ベクター挿入部位オリゴクローム/重クロニンを含む)	自己免疫疾患の新規発症又は増悪	血液学的疾患 (再生不良性貧血、骨髄機能不全を含む)	移植片対宿主病の悪化	感染因子の伝播	製品の不適切な取り扱いによる細胞生存率の減少
本品以外のCAR発現生T細胞治療において輸注後に脳腫瘍の発症し死亡した例が報告されている。本品の臨床試験で発生した例が、本品輸注後に脳腫瘍が発症する可能性が否定できないため	本品の製造過程、又は本品を患者に輸注した後に、複製可能なレンチウイルス (RCL) が生じる可能性があるため (臨床試験ではRCLの発生は見られず) 見られず	患者のT細胞にレンチウイルスベクターを導入することにより、細胞増殖及び二次性悪性腫瘍発生の潜在的リスクを抑制する遺伝子の機能が不活性化され、T細胞自己免疫疾患はリンパ腫等二次性悪性腫瘍を起す可能性があるため	本品の輸注後のCRS等に伴い免疫状態が調整されることにより、潜在的自己免疫疾患の新規発症又は増悪を誘発する可能性があるため (臨床試験では自己免疫疾患の新規発症又は増悪は見られず)	遺伝子改変を行った細胞製剤である本品による治療が、造血機能に影響を及ぼし、血液学的疾患 (再生不良性貧血、骨髄機能不全等) を発症する可能性があるため	過去に同種造血幹細胞移植を受けた患者に、混合キメラを有する患者において、ドナー由来のT細胞を移植し輸注することにより、既存の移植片対宿主病が悪化する可能性があるため	本品の製造には生物由来原料が使用されており、未知のものを含め感染因子の伝播の可能性を完全に否定することが出来ない。本品の有効性及び安全性プロファイルに影響を与える可能性があるため	医療施設における本品の受領、保存、輸注前の検査及び静置時間、操作などの取り扱いが不適切な場合、細胞生存率が減少し、本品の有効性及び安全性プロファイルに影響を与える可能性があるため
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	製造販売後におけるRCLの発生状況をより詳細に把握するため	製造販売後における二次性悪性腫瘍の発現状況等をより詳細に把握するため	製造販売後における自己免疫疾患の新規発症又は増悪の発現状況をより詳細に把握するため	製造販売後における血液学的疾患の新規発症又は増悪の発現状況をより詳細に把握するため	製造販売後における移植片対宿主病の発現状況等をより詳細に把握するため	製造販売後における感染因子の発生状況をより詳細に把握するため	なし
通常のリスク 最小化活動	なし	なし	なし	なし	添付文書への記載 (禁忌、禁止、用法及び留意事項は使用方法、これに関連する使用上の注意、貯蔵方法及び有効期限)	添付文書への記載 (用法及び留意事項は使用方法、これに関連する使用上の注意、貯蔵方法及び有効期限)	なし
追加のリスク 最小化活動	なし	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	なし	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	なし	なし	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、理解促進
患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進

重要な不足情報

経緯及び授乳婦への使用	HBV/HCV/HIV患者への使用	活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用	長期安全性	免疫原性
経緯及び授乳婦を対象に本品を輸注した臨床試験の結果は報告されていないが、本品は胎児及び乳児に移行する可能性があり、Bリンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こし得るため	臨床試験においてHBV/HCV/HIV患者は除外されており、また本品を使用することは推奨されないが、HBV及びHCVウイルスの再活性化、HIVウイルスの抑制喪失の可能性があるため	臨床試験において活動性の中枢神経系浸潤を有する患者は除外されており、これらの患者に対する本品の安全性は確立されていないため	本品輸注後の長期安全性データが限られているため	免疫原性が生じる可能性があるものの、これまでに報告はないが、データが限られているため
再生医療等製品 安全性監視活動 の内容	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験	・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として 1. 製造販売後データベース調査 2. 製造販売後臨床試験
再生医療等製品 安全性監視活動 の選択理由	経緯及び授乳婦に使用された際のリスクを把握し、安全対策を検討するため	HBV/HCV/HIV患者に使用された際のリスクを把握し、安全対策を検討するため	活動性の中枢神経系浸潤を有する患者に使用された際のリスクを把握し、安全対策を検討するため	本品輸注後の長期安全性データを把握し、安全対策を検討するため
通常のリスク 最小化活動	添付文書への記載 (使用上の注意)	添付文書への記載 (使用上の注意)	なし	なし
追加のリスク 最小化活動	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成、提供、理由: 確実な情報提供、適正使用の理解促進	なし	なし	なし
患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進	患者向け資料の作成、提供、理由: 患者等への確実な説明、適正使用促進

表 6. FIRM における「再生医療等製品の RMP 指針について」ヒアリング概要

-
- ①「再生医療等製品リスク管理指針」は必要か？
- ✓ 喫緊の必要性は、現時点では感じられない
- 【理由】
- ・現在、市販後の全例調査を行っている
 - ・製品毎に性質が大きく異なり、リスクやその対応もそれぞれ
 - ・症例数が少ない など
- ✓ 今後、さらに多くの製品が開発されていく過程では必要となってくるのではないか
- ② これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品リスク管理指針」「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針」は参考にしたか？
- ✓ 「医薬品リスク管理指針」を参考にした(4社)
 - ✓ 「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針」は、策定前だったので参考にしなかった(1社)
- ③「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不足情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か？
- ✓ 具体的な事例を挙げるだけでも有用である
 - ✓ 一方で、指針内に明示されると、申請の際に手続きが増える可能性がある
- ④ 今後は踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか？
- ✓ 製品の原材料が、「自己」か「同種」かで大きく異なる
 - ✓ 症例数が少ない
 - ✓ 不具合の考え方(有効性の限界との関係)
 - ✓ 製品の個別管理が現状では可能だが、今後は？
 - ✓ 「再生医療等製品」に共通する項目(特化した内容)が挙げられれば有用
 - ✓ さらに、「細胞治療製品や遺伝子治療用製品系(医薬品系)」と「組織工学製品系(医療機器系)」に分けて、それぞれに特化した内容が示すことが出来れば有用(とは言え、現状では大きくこの 2 つに分類したとしても、それぞれ個々の製品の性質が様々なため、纏め方を熟考する必要がある)
-

表7-1. 製薬協における「再生医療等製品のRMP指針について」アンケート回答（1）

シリアル番号	設問1：再生医療等製品の再生医療等製品リスク管理指針は必要ですか？	設問2：設問1でNoと回答された方はその理由を記載してください。（自由記載）	設問3：再生医療等製品のリスク分析(またはRMP)を作成した経験はありますか？	設問4：設問3でYesと回答した人のお答えください。これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品リスク管理指針」(医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針)は参考にしましたか？	設問5：再生医療等製品に対して、「重要な特定されたリスク」(重要な潜在的なリスク)「重要な不足情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か、その理由も含めて記載してください。（細胞製品、遺伝子治療製品等でも考え異なる場合それぞれ記載してください）	設問6：今後を踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成する上から、どのような観点が必要になってくるか、具体的に考えを記載してください。	設問7：その他、医薬品/医療機器に当てはまらない製品に対するリスク分析をどう考えるか、再生医療等製品に特化した別の観点(患者登録制度とRMP作成上の問題点等)等懸念点、疑問点があれば記載してください。
1	No	<p>●一律に「再生医療等製品」でRMPを求めるとは、[期限・条件付き承認]が議論された際の、「患者の個人差の影響」や製品の「品質の均質性」は考慮する必要があると思えます。</p> <p>●これが医薬品と違わない、例えばウイルスベクターなどの医薬品でも利用されているモダリティであればRMP導入は可能かもしれませんが、細胞製品については、「患者の個人差の影響」や製品の「品質の不均質性」が大きくなり、暴露された症例数も限定的であることから、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的なリスク」を分けることが困難であると予想します。</p> <p>●また、再生医療等製品で許容されている「期限条件付き承認」の時期にRMPを適用するか否かの検討は必要であると思えます。有効性と安全性を推定し「期限・条件付き承認」を得た後も、有効性、さらなる安全性を検証して承認申請し、「承認」を得ることになります。承認に向けた安全性の検証がなされていることから、少なくとも「期限・条件付き承認」後のRMPの適用はなしまいに感じます。</p>	No	N/A	<p>●ウイルスベクターなどのモダリティでは、ウイルスベクターが医薬品の成分として特許承認され、RMPが作成されている。再生医療等製品でも、ウイルスベクターなどの工業的に均質な製品であれば、RMPの導入は可能だと思います。「重要な不足情報」を特定することはできるとは思いますが、期限条件付き承認を取った品目では、安全性については急性期の副作用等の評価に限定されています。発症(暴露)症例数も限定的であることから、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的なリスク」を分けることが困難であると予想します。</p>	<p>設問6：今後を踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成する上から、どのような観点が必要になってくるか、具体的に考えを記載してください。</p>	<p>●再生医療等製品患者登録制度とRMPの役割に重なりが生じ、二重規制にならないよう留意すべきだと思います。</p> <p>●平成 25 年第 183 回国会において、薬事法の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）が成立し、この薬事法改正では、新たに「再生医療等製品」が定義付けられ、その特性を踏まえた規制として、有効性が推定され、安全性が認められれば、特に早期に、条件及び期間を付した承認（以下「条件・期間付承認」という。）を受けられる仕組みが構築されました。この仕組みが機能するためには、市販後に有効性、更なる安全性の検証が期待されるため、フォローアップする体制や環境を整備する必要があります。このような背景の下、再生医療等製品患者登録システムが導入されていると理解しています。</p> <p>●加えて、再生医療等製品では再審査も適用されています。</p> <p>●RMPの意義としては、「医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方針を検討することが重要である。医薬品リスク管理計画（以下、RMP）は、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理をひとつの文書に分かり易くまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取組の組み立てに活用し、または、定期的に確率に評価が行われるようにするものです。また、RMPを公開して、医療関係者の皆と市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一端の充実強化が図られることが期待されます。」とあります。</p> <p>●期限条件付き承認を得るような製品の場合、その段階で「重要な特定されたリスク」(重要な潜在的なリスク)「重要な不足情報」について、具体的な事例を挙げることはし、承認後も再生医療等製品患者登録制度が継続されます。</p> <p>●今後の検討ではあると思いますが、再生医療等製品患者登録制度を適用することが、RMPを期待することを包含するのであれば、再生医療等製品については、二重の規制を避けるためRMPは不要とする点も検討してもいいかなと考えます。</p> <p>●可能な場合は、現状、再生医療等製品について、安全性の監視にあたってどのような評価を希望しているのか規制当局のお考えも知りたいと感じます。</p>
2	Yes	N/A	Yes	<p>1. 医薬品リスク管理指針(理由)自由記載(例、海外で作成されており、海外では医薬品に分類されるため等)再生医療等製品のリスク分析について、治療製品について社内で資料を作成している。医薬品リスク管理計画指針に基づき社内手順に準じ、開発中の再生医療等製品のリスク分析を実施している。なお、当社は市販後の再生医療等製品を有しており、市販後のRMP作成の経験はない。</p>	<p>具体的な事例を挙げることは有用とは思いますが、市販後製品RMPを作成した経験から具体的な理由は挙げられない。医薬品とは異なる製品ならではの視点、困難さ、特に特定と潜在を区別するポイントなどが明確になる事例があると指標となるかと考える。</p>	<p>医薬品リスク管理指針と同様の観点が必要と考える。</p>	特になし
3	Yes	N/A	Yes	<p>1. 医薬品リスク管理指針(理由)自由記載(例、海外で作成されており、海外では医薬品に分類されるため等)製品特性として(医薬品に近い製品であり、US REMS/PEU RMPに基づき作成したため、国内の規制でも近いと思われる医薬品のリスク管理指針を参考しました。</p>	<p>有用だと思えますが、製品特性による部分があるので、書き方の工夫が必要です。ただし、事例を挙げることで審査や市販後の対応がその例示に引かれてしまえばいいかな、要らないと思います。再生医療等製品の特性として、「理上のリスク以外のリスクが多くなります。それに対する考え方（遺伝子導入をしているので理論的に起こりうるリスクを潜在的なリスクとして挙げるべきか、等）や、それらについて子一代が累積してきたとき（もしは一定の使用経験があっても当該事象が認められなかった場合）にリスク対策としてどのように扱うべきかは、一定の指針があると、Globalにも説明がしやすいと思います。また、実際に治療を行う医療機関からは、同じ機種の製品が複数ある場合に、どこが同じことか理のかわらぬ、リスク以外の臨床で起こるような事象はあります。その際に、ある程度一定の基準リスクを提示することによって適切な情報提供につながる可能性もあると、最低限の事例があると良いと思います。</p>	<p>再生医療等製品は、自家製剤or他家製剤、細胞or組織の遺伝子治療品と、VUEーションに属しているため、一律の指針を示すことは難しいと思います。方針としては、ざっくりとしたのみを示してあとは各社に任せるか、考えられるVUEーションについてそれぞれ書きだすか、どこかにならないと思いますが、今後新たなタイプの再生医療等製品が出てくることを考えると、後者は現実的ではないように思います。今までにならぬタイプの製品にも対応できるように、もしくはそのような場合は臨機応変に対応できるように柔軟性を持たせた形の指針にしたいです。また、既に対応を行っている、企業が独自に行っている施設認定も併せて、市販後に評価をどうするかという点も、指針に示すのであれば、企業の側からInputさせていただきたいです。</p>	<p>患者登録制度は、規制で定められているものではない一方で、実際は求められているという点で、企業としても扱いが難しいところです。RMP等である程度明確化していただくと良いと思いますが、制度のみが先走って現状が追いつかないという状況は解決して欲しいです。また、再生医療等製品については、医療機関推進が伴って施設認定等が定められているケースがありますが、施設認定は企業が自主的にRMPの一環として行っている点で、医療機関推進がドライブと完全に一致しない場合もあると思えます。リスク最小として、どこまで企業責任でどうするか、その活動の評価をどうするかという点は、指針に示すのであれば、企業の側からInputさせていただきたいです。</p>
4	Yes	N/A	No	N/A	<p>「重要な潜在的なリスク」(重要な不足情報)についてこちらに記載する事項が明確にする目的で、具体的な事例を記載する意義はあると考えます。</p>	<p>再生医療等製品は多様で、新技術の出現もあるため、一律のリスク管理指針は難しいと考えます。再生医療等製品全体をカバーするリスク管理指針のほか、特定の分類（分野）ごとに分けたリスク指針を追加していくようなのではないかと。</p>	<p>特にございません。</p>
5	Yes	N/A	Yes	<p>1. 医薬品リスク管理指針(理由)自由記載(例、海外で作成されており、海外では医薬品に分類されるため等)海外本社で作成したRMPを参考した。</p>	<p>海外では医薬品同様、具体的な事例をそれぞれ設定しているため有用と考える。(細胞製品、医薬品相当) [なお、他家、自家や遺伝子治療製品についても特定されたリスク等、臨床試験結果におけるシベルは異なる点として、どのような製品のもの上記のリスクはあると思われるので、特定することは可能と思われる。</p>	<p>再生医療等製品は多様で、新技術の出現もあるため、一律のリスク管理指針は難しいと考えます。再生医療等製品全体をカバーするリスク管理指針のほか、特定の分類（分野）ごとに分けたリスク指針を追加していくようなのではないかと。</p>	<p>再生医療には、患者登録制度があるため、何を特定してリスク評価を義務化するか、専門家と意見交換をする必要があると考えます。一方で、RMPができれば一律の患者登録制度を義務化しなくてもケースもあるのではないかと考えます。</p>

表7-1. 製薬協における「再生医療等製品のRMP指針について」アンケート回答（2）

シリアル番号	設問1：再生医療等製品の再生医療等製品リスク管理指針は必要ですか？	設問2：設問1でNoと回答された方はその理由を記載してください（自由記載）	設問3：再生医療等製品のリスク分析(またはRMP)を作成した経験はありますか？	設問4：設問3でYesと回答した人のみ回答ください。これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品リスク管理指針」「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針」は参考にしましたか？	設問5：再生医療等製品に対して、「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不特定情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か、その理由も含めて記載してください。（細胞製品、遺伝子治療製品等でも考えが異なる場合それも記載してください）	設問6：今後を踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか、具体的に考えを記載してください。	設問7：その他、医薬品/医療機器には当てはまらない製品に対するリスク分析をどう考えるか、再生医療等製品に特化した別の論点(患者登録制度とRMP作成上の問題点等)等懸念点、疑問点があれば記載してください。
6	Yes	N/A	No	N/A	医薬品や医療機器のリスクとは異なり、医療機関における採取や加工に付随するリスクやウイルスベクター製品における伝播のリスク等の、再生医療等製品特有の性質に基づきリスクがあることが、これらに関し承認審査時及び製造販売後における一定の指針や具体的な事例があることは有用と考えます。医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針のよりに医薬品リスク管理指針の写しのようなかたちで作成するだけでは必ずしも有用とは考えませんが、製品がテクノロジー毎にICH E2Eガイドラインのような詳細な説明を加えて作成されるのであれば有用と考えます。	以下のような点に考慮が必要と考えます。 ・製品カテゴリーの定義（細胞治療製品でも自家/他家で考慮すべき点があるが、どこまで細かく分類する必要があるかを含めて検討が必要になるかと思います。） ・類似製品の定義（ベクター自体や細胞治療そのものに関するリスクをどういった基準で考慮する必要があるか） ・ウイルスベクター製品における伝播リスクをどのような場合に考慮する必要があるのか（非臨床試験における証明が不可能なケース（ベクターの動態等が非臨床試験では再現できない等）における考え方	以下のような論点があると考えます。 ・医療機関における採取や加工に付随するリスクについては製品固有のリスクとして考えるのか、また、追加のリスク最小化活動においては、施設基準を設ける方向で考えるのか ・RMPにおける患者登録制度の位置づけ（追加のリスク最小化活動として位置付けることは可能か） ・全例調査対象症例の長期観察期間中に新たに登録された患者に関する情報収集の必要性（25年といった長期の観察を行う場合に、全例調査としての解析対象以外の症例に関するデータについても解析を前提として収集する必要があるのか）
7	Yes	N/A	Yes	1. 医薬品リスク管理指針(理由)自由記載(例、海外で作成されており、海外では医薬品に分類されるため等)、機構相関してRMP形式で作成する旨の助言があったため。2. 医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針（理由）自由記載、投与前のリスクに関しては参考にした。	リスクを設定することにより、市販後の安全性情報分析がより効果的なものとなり、必要対策が迅速に取れるようになるという観点からは、医薬品と同様の仕組みを用いることは有用と考える。	長期的なリスクについての考え方や、指針が必要になる。また、製造過程、出荷前のリスクについて考慮すべきか、考慮する必要がある製品については、どの様な観点から設定すべきについて指針が必要と考える。	データ量が少ないので、十分な分析が難しい。
8	Yes	N/A	Yes	1. 医薬品リスク管理指針(理由)自由記載(例、海外で作成されており、海外では医薬品に分類されるため等)。(理由) 医薬品寄りの製品であったこともあり、作成経験が豊富なRMP形式を選択したため（事前に審査部に確認しました）・海外では医薬品に分類され、RMPが作成されていたため	有用と考えます。 -リスクのレベルを特定することで、添付文書での注意喚起レベル（重大なほか、その他のほか等）や、安全性監視活動の対応レベルについて、当局との意識合わせにもなるため -定期報告作成時のまとめ方の指針となるため	製品によって、医薬品寄りのものと医療機器よりのものがあるため、どちらのスタールでも対応できるような指針であることが望ましいと考えます。	？医薬品のRMPと同様に、再生医療等製品のリスク分析に関する資料もPMDA HPPで公開されるべきと考えます（リスクを共有し、適切な対応をとることが重要であるため）。また、医薬品のRMPと同様に、リスク分析に関する資料についても、承認取得以降もMAHがPMDAの承認を得ていくべきと考えます（現状では、承認取得以降は企業単独の自主管理となっているため）。？製造加工製品特有の課題ですが、製品が製造できないリスクに関する考え方の指針があった方がよいと考えます（リスクとして取り上げにくいべきなのか？、どの範疇（GCTP and/or GVP）で取り扱うべきなのか等）。
9	No	再生医療等製品の取り扱いはなく、製品開発のバイパスもないため	No	N/A	なし	なし	なし
10	No	再生医療等製品の取り扱いはないため	No	N/A	再生医療等製品の取り扱いがなくその特性などについて理解していませんため、回答を差し控えていただきます。	再生医療等製品の取り扱いがなくその特性などについて理解していませんため、回答を差し控えていただきます。	再生医療等製品の取り扱いがなくその特性などについて理解していませんため、回答を差し控えていただきます。
11	Yes	N/A	No	N/A	有用である。 弊社では再生医療等製品に対する開発経験に乏しいため、実際に当該製品を開発する際に直面する様々な課題への対応方法としては、具体的な事例が極めて有用である。また業界全体で見ても十分に実績のある製品群ではないことから、業界全体の共通認識のベースとなる具体事例は有用である。	リスクマネジメントの手法や文書等のMockは有用と考えられる。	弊社では当該製品群の開発経験に乏しいため、具体的なコメントには至らない。

表 7-2. 製薬協における「再生医療等製品の RMP 指針について」ヒアリング概要(1)

【アンケート回答概要】

設問 1：再生医療等製品の再生医療等製品リスク管理指針は必要ですか？

(Yes 8 社、No 3 社)

設問 2：設問 1 で No と回答された方はその理由を記載してください

(品質の不均質性等のため、重要な特定されたリスクと重要な潜在的リスクを分けることは困難、等)

設問 3：再生医療等製品のリスク分析(または RMP)を作成した経験はありますか？

(Yes 5 社、No 6 社：Yes の 5 社はすべて設問 1 も Yes と回答)

設問 4：設問 3 で Yes と回答した人のみ回答ください。これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品リスク管理指針」「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針」は参考にしましたか？

(医薬品リスク管理指針：5/5 社、医療機器リスク管理指針：1/5 社)

設問 5：再生医療等製品に対して、「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的なリスク」「重要な不足情報」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か、その理由も含めて記載してください。

(Yes 8 社、No 3 社：No の大半は『経験がないため分からない』など)

設問 6：今後を踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか、具体的に考えを記載してください。

(モダリティによるため、一律は難しい；条件・期限付承認の場合、いつから RMP を適用するのか；医薬品寄り・医療機器寄りいずれの製品でも対応できる指針、等)

設問 7：その他、医薬品／医療機器には当てはまらない製品に対するリスク分析をどう考えるか、再生医療等製品に特化した別の論点(患者登録制度と RMP 作成上の問題点等)等懸念点、疑問点があれば記載してください。

(患者登録制度と RMP との関係；再生 RMP がないとどういう弊害があるか；リスク分析の整理と公開、等)

その他：海外ですすでにある RMP との整合性を取るべき。現状、再生医療等製品では患者登録制度が課され、基本、全例登録されている。ここに再生 RMP が付加されると二重の規制とならないか。両者の関係性はどのようになるのか。

表 7-2. 製薬協における「再生医療等製品の RMP 指針について」ヒアリング概要(2)

【フリーディスカッション概要】

「米国は医薬品と医療機器と 2 つの指針、欧州は医薬品寄りの 1 つの指針があるが、日本としては指針は 2 つある方が望ましいか？」

- ✓ 医療機器に近い製品もあるため、医薬品と医療機器の 2 つを作り、製品の特性に近い方を選ばせて頂けた方がありがたい。メーカーは米国の規制を重視している。米国には REMS しかないか？→リスク管理について三極で基本的な考え方は同じはず。メーカーとしては、EU RMP を参考とした Core RMP を作り、US の REMS や日本の RMP 等グローバル展開している会社が多いのではないか。
- ✓ 海外の規制との間で矛盾が起きないようにしてほしい。
- ✓ 修復・再生等、目的に応じて PMDA と相談し、どちらの指針を適用するかを決められると望ましい。

「再生医療等製品の RMP の意義について」

- ✓ 現状 16 品目で、今後増えていく見通し。中には、RMP を策定することが有効な製品もあるだろう。作成するならばどのような指針が望ましいかを本研究班で議論してほしい。
- ✓ 医薬品と医療機器には RMP があるのに、再生医療等製品だけないのが違和感。

「患者登録制度と RMP を有機的に連携できないか？」

- ✓ 有効性の機序が不明な製品もあり、将来的に有効性が損なわれる可能性も考えられる。→現状のレジストリにおける全例調査でも有効性を確認する目的もあるのではないか？
 - ✓ 全例調査やレジストリをどのように安全性・有効性の監視・対策計画に結びつけていくかを考えるためにも RMP との連携は重要。
-

表 8. MTJAPAN における「再生医療等製品の RMP 指針について」ヒアリング概要

-
- ① 「再生医療等製品リスク管理指針」は必要か？
- ✓ 最初は国が指針・ガイドラインを示すのは必要
- ② これまでの再生医療等製品の開発の際に、「医薬品リスク管理指針」「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針」は参考にしたか？
- ✓ 医薬品の指針を参考にした
 - ✓ 医薬品寄り・医療機器寄りに指針を 2 部構成する案について：
 - ・「不具合」の取り扱いについては社内で議論があった
 - ・製品の特性に応じて、という意見があった
- ③ 「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」について、具体的な事例をそれぞれ挙げることは有用か？
- ✓ 具体例を挙げられても、あまりそれに縛られる感じはない
 - ✓ 今回は他社の医薬品 RMP の例を参考にしたが、症例数が少ないため定量的に書けないなど、一般的な医薬品と同じようには書けなかった
 - ✓ 重要な特定されたリスク等の分類で悩んだことはないか：
 - ・あまり悩まなかった
 - ・審査の過程で PMDA と相談しつつ分類した
 - ・どういう背景ならどういう整理をしていくか、ガイドがほしい
 - ✓ 全例調査と RMP との重複の手間および連携について：
 - ・全例調査は前提となっていて、特に手間はなかった
 - ・リスク最小化・使用成績調査等に落とし込んだ
- ④ 今後は踏まえて、「再生医療等製品リスク管理指針」を作成するとしたら、どのような観点が必要となってくるか？
- ✓ 「不具合」の問題
 - ✓ 手術の手技のリスク
- ⑤ その他（医薬品／医療機器には当てはまらない、再生医療等製品に特化した論点等）
- ✓ 自己細胞と同種細胞の違い
 - ✓ 「不均一性」「複雑さ」はリスクになるか：
 - ・品質はリスクマネジメントの範疇外という認識だが、リスク抽出はしており、記載するかどうかは指針内で示してほしい
 - ✓ 少ない治療症例数
 - ✓ 海外の指針で参考になるものはあるか：
 - ・現状、海外展開は視野にないため回答できない
-

表9) ゾルゲンスマ (欧州)

Name	Zolgensma
Active substance	onasemnogene apearvec
Approved date	2020/5/27
EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma
Product info	https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf
RMP	https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

- 2.1 General description
- 2.2 Qualitative and quantitative composition
Excipient with known effect

3. PHARMACEUTICAL FORM

4. CLINICAL PARTICULARS

- 4.1 Therapeutic indications
- 4.2 Posology and method of administration
Posology
Immunomodulatory regimen
Special populations
Method of administration
- 4.3 Contraindications
- 4.4 Special warnings and precautions for use
Traceability
Pre-existing immunodeficiency
Advanced SMA
Immunogenicity
Hepatotoxicity
Thrombocytopenia
Thrombotic microangiopathy
Elevated troponin-I
Immunomodulatory regimen
Shedding
Blood, organ, tissue and cell donation
Sodium content
- 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Vaccinations
- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
- 4.7 Effects on ability to drive and use machines
- 4.8 Undesirable effects
Summary of the safety profile
Tabulated list of adverse reactions
Description of selected adverse reactions
Reporting of suspected adverse reactions
- 4.9 Overdose

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

- 5.1 Pharmacodynamic properties
Mechanism of action
Clinical efficacy and safety
- 5.2 Pharmacokinetic properties
- 5.3 Preclinical safety data

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

- 6.1 List of excipients
- 6.2 Incompatibilities
- 6.3 Shelf life
- 6.4 Special precautions for storage
- 6.5 Nature and contents of container
- 6.6 Special precautions for disposal and other handling
Receipt and thawing vials
Administration of onasemnogene apearvec to the patient
Precautions to be taken for the handling, disposal and accidental exposure to the medicinal product
Shedding

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Name	Kymriah
Active substance	tisagenlecleucel
Approved date	2018/8/22
EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah
Product info	https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
RMP	https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

2.2 Qualitative and quantitative composition

Excipient with known effect

3. PHARMACEUTICAL FORM

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

4.2 Posology and method of administration

Posology

Dosage in paediatric and young adult B-cell ALL patients

Dosage in adult DLBCL patients

Pre-treatment conditioning (lymphodepleting chemotherapy)

B-cell ALL

DLBCL

Pre-medication

Clinical assessment prior to infusion

Monitoring after infusion

Special populations

Paediatric population

Elderly

Patients seropositive for hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), or human immunodeficiency virus (HIV)

Method of administration

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Preparation for infusion

Administration

4.3 Contraindications

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

Reasons to delay treatment

Blood, organ, tissue and cell donation

Active central nervous system (CNS) leukaemia or lymphoma

Cytokine release syndrome

Management of cytokine release syndrome associated with Kymriah

Neurological adverse reactions

Infections and febrile neutropenia

Prolonged cytopenias

Secondary malignancies

Hypogammaglobulinaemia

Tumour lysis syndrome (TLS)

Concomitant disease

Prior stem cell transplantation

Serological testing

Prior treatment with anti-CD19 therapy

Interference with serological testing

Sodium and potassium content

Content of dextran 40 and dimethylsulfoxide (DMSO)

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live vaccines

- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
 - Women of childbearing potential/Contraception in males and females
 - Pregnancy
 - Breast-feeding
 - Fertility

4.7 Effects on ability to drive and use machines

4.8 Undesirable effects

- Summary of the safety profile
 - B-cell ALL
 - Tabulated list of adverse drug reactions
- Description of selected adverse drug reactions
 - Cytokine release syndrome
 - Infections and febrile neutropenia
 - Prolonged cytopenias
 - Neurological adverse reactions
 - Hypogammaglobulinaemia
 - Immunogenicity
 - Reporting of suspected adverse reactions

4.9 Overdose

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

- Mechanism of action
- Clinical efficacy and safety
 - Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)
 - Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Special populations

Paediatric population

5.2 Pharmacokinetic properties

Cellular kinetics in paediatric and young adult B-cell ALL patients

Cellular kinetics in adult DLBCL patients

Distribution

Elimination

Linearity/non-linearity

Special populations

Elderly

Gender

Race/ethnicity

Body weight

Prior transplantation

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity and mutagenicity

Reproductive toxicity

Juvenile animal studies

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

6.2 Incompatibilities

6.3 Shelf life

6.4 Special precautions for storage

6.5 Nature and contents of container and special equipment for use, administration or implantation

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Inspection and thawing of the infusion bag(s)

Precautions to be taken for transport and disposal of the medicinal product

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

表11) MACI (欧州)

Name	Maci
Active substance	autologous cultured chondrocytes
Approved date	2013/6/27 Withdrawn (2018/7/1)
EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mac/mac
Product info	https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mac-epar-product-information_en.pdf
RMP	

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

- 2.1 General description
- 2.2 Qualitative and quantitative composition

3. PHARMACEUTICAL FORM

4. CLINICAL PARTICULARS

- 4.1 Therapeutic indications
- 4.2 Posology and method of administration
 - Posology
 - Special populations
 - Method of administration
- 4.3 Contraindications
- 4.4 Special warnings and precautions for use
 - General
 - Precautions for use
 - Rehabilitation
 - Cases in which MACI cannot be supplied
- 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
 - Pregnancy
 - Breast-feeding
 - Fertility
- 4.7 Effects on ability to drive and use machines
- 4.8 Undesirable effects
 - Summary of the safety profile
 - Tabulated list of adverse reactions
 - Description of selected adverse reactions
 - Reporting of suspected adverse reactions
- 4.9 Overdose

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

- 5.1 Pharmacodynamic properties
 - Paediatric population
- 5.2 Pharmacokinetic properties
- 5.3 Preclinical safety data

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

- 6.1 List of excipients
- 6.2 Incompatibilities
- 6.3 Shelf life
- 6.4 Special precautions for storage
- 6.5 Nature and contents of container and special requirement for use, administration or implantation
- 6.6 Special precautions for disposal and other handling

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

表12) ゾルゲンスマ (米国)

Trade name	ZOLGENSMA
Proper name	onasemnogene APOB protein-deficient patients with confirmed diagnosis of familial hypercholesterolemia
Approve date	2019/5/24
Summary	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma
Package insert	https://www.fda.gov/media/126109/download
REMS	N/A

WARNING

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose and Administration
- 2.2 Preparation
- 2.3 Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS (None)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Acute Serious Liver Injury, Acute Liver Failure or Elevated Aminotransferases
- 5.2 Thrombocytopenia
- 5.3 Thrombotic Microangiopathy
- 5.4 Elevated Troponin-I

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

表13) キムリア (米国)

Tradename	KYM RIAH
Proper name	tisagenlecleucel
Approve date	2017/8/30
Summary	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kym-riah-tisagenlecleucel
Package insert	https://www.fda.gov/media/107296/download
REMS	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rem/s/index.cfm?event=indvrem_sdetails.page&rem_s=368

WARNING

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 1.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage in Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 2.2 Dosage in Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)
- 2.3 Administration

Preparing Patient for KYM RIAH Administration with Lymphodepletion
 Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)
 Preparation of KYM RIAH for Infusion and Administration

- 2.4 Management of Severe Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL (up to 25 years of age):
 Adult r/r DLBCL:

4 CONTRAINDICATIONS

(None)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)
- 5.2 Neurological Toxicities
- 5.3 KYM RIAH REMS to Mitigate Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicities
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Serious Infections
- 5.6 Prolonged Cytopenias
- 5.7 Hypogammaglobulinemia
- 5.8 Secondary Malignancies
- 5.9 Effects on Ability to Drive and Use Machines

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics/Cellular Kinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Relapsed or Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 14.2 Adult Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

表14) MACI (米国)

Tradename	M ACI
Proper name	Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane
Approve date	2016/12/13
Summary	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/mac-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane
Package insert	https://www.fda.gov/media/101914/download
REMS	N/A

(No WARNING)

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

2.2 Preparation and Implantation Procedure

Pre-Operative Preparation

Implantation Procedure

2.3 Post-surgical Rehabilitation

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Malignancy

5.2 Transmissible Infectious Diseases

5.3 Pre-surgical Assessment of Comorbidities

5.4 Product Sterility

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

表15) ソルゲンスマ (日本)

販売名	ソルゲンスマ点滴静注
一般名称	オナセムノゲン アベバルボク
承認年月日	2020/3/19
承認情報まとめ	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/wiseDetail/Generalist/4900404X1020
添付文書	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/wiseDetail/ResuHDataSetPDF/300242_4900404X1020_A_01_03

【警告】 1 (省略)

【禁忌・禁止】 1～2 (省略)

【形状、構造、成分、分量及び本質】

【効能、効果又は性能】

1. 成分
2. 性状

【効能、効果又は性能】

《効能、効果又は性能に関する使用上の注意》

- (1) SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に投与すること。
- (3) 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (4) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により抗AAV9抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

【用法及び用量又は使用方法】

《用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意》

- (1) 本品の調製、静脈内投与に際しては以下の点に注意すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）
- (2) 本品投与により肝機能障害が発現することがあることから、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1) 肝機能障害患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。

(2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因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、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

(3) 本品の投与前に肝機能検査（臨床症状、AST、ALT、総ビリルビン及びプロトロンビン時間）を行うこと。本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は肝機能検査を実施し、《用法及び用量又は使用方法に関する使用上の注意》の表に従いプレドニゾロンの投与を行うこと。また、急性のウイルス性肝炎

(4) 本品の投与後に心筋トロポニンIの軽度上昇が一過性にあらわれることがあるため、本品の投与前及び本品の投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は月に1回）は心筋トロポニンIを測定すること。心筋トロポニンIの異常が認められた場合には、回復するまで測定すること。

(5) 本品の投与初期に血小板数が減少することがあるため、本品の投与前及び投与後3ヵ月間（1ヵ月間は週に1回、その後は2週に1回）は血小板数を測定すること。（「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

(6) 血栓性微小血管症があらわれることがあるため、紫斑、嘔吐、乏尿等の臨床症状の発現に注意し、定期的に血液学的検査及び腎機能検査を行うなど十分に観察すること。（「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

(7) 予防接種スケジュールは、プレドニゾロンの投与状況に応じて適切に調整すること。プレドニゾン投与中に、やむを得ず予防接種を受ける場合は、プレドニゾン投与量を考慮して、予防接種の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種を受けさせること。（後略）

3. 不具合・副作用

(1) 重大な副作用

1) 肝機能障害、肝不全（19.5%、頻度不明）：AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは基準値上限（ULN）の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値はULNの約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 2) 血小板減少症 (6.1%) : 本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至ることがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 血栓性微血管症 (頻度不明) : 破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) プレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程(承認番号: 18-36V-0003)が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第III相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。

- (3) カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験において、 3×10^{13} vg/animal投与群で脊髄の後根神経節における神経細胞の壊死及び消失を伴う炎症性変化が認められている。本所見の臨床的意義は不明である。

- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約1.4倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。

- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後12週までに生殖器官における本品ゲノムDNAの残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与12ヵ月後まで本品ゲノムDNAの血液中からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。(「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照)

- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増

- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

【臨床成績】

1. I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験 (CL-101試験)
2. CL-101試験の長期観察試験 (LT-001試験)
3. 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験 (CL-304試験)

【原理・メカニズム】

1. 作用機序
2. 薬理作用

【体内動態】

1. 血中濃度
2. 排出

【貯蔵方法及び有効期間等】

【承認条件及び期限】

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
2. 文献請求先

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

表16) キムリア (日本)

販売名	キムリア点滴静注
一般名称	チサゲンレクルユーセル
承認年月日	2019/3/26
承認情報まとめ	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/GeneralList/4900402X1020
添付文書	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultSetPDF/300242_4900402X1020_A_01_05

【警告】 1～3 (省略)

【禁忌・禁止】 1～3 (省略)

【形状、構造、成分、分量及び本質】

【効能、効果又は性能】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病
2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での白血球アフェレーシスへ製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存
5. 投与前の前処置
 - (1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法
 - (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法
6. 本品の投与
 - (1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
 - (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

前処置
投与

【使用上の注意】

1. 使用注意 (次の患者には慎重に適用すること)
2. 重要な基本的注意
3. 相互作用 (他の医薬品・医療機器との併用に関すること) 併用注意 (併用に注意すること)
4. 不具合・副作用
 - (1) 重大な副作用
 - (2) その他の副作用
5. 高齢者への適用
6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
7. 臨床検査結果に及ぼす影響血清学的検査への影響
8. その他の注意

【臨床成績】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした国際共同第II相試験 (非盲検非対照試験)
 - (1) 前処置の化学療法 (リンパ球除去化学療法)
 - (2) 国際共同第II相試験の臨床成績
2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第II相試験 (非盲検非対照試験)
 - (1) 前処置の化学療法 (リンパ球除去化学療法)
 - (2) 国際共同第II相試験の臨床成績

【原理・メカニズム】

【体内動態】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者
2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

【貯蔵方法及び有効期間等】

【承認条件及び期限】

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
2. 文献請求先

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

表17) ジャック (日本)

販売名	ジャック
一般的名称	ヒト (自己) 軟骨由来組織
承認年月日	2012/7/27
承認情報まとめ	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/GeneralList/4900X0000021
添付文書	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/ResuIdDataSetPDF/340938_4900X0000021_A_01_06

【警告】 1～6 (省略)

【禁忌・禁止】

再使用禁止

〈適用対象 (患者)〉 (1)～(7)

〈使用方法〉 (1)～(2)

【形状、構造、成分、分量及び本質】

1. 本品

1. 1 培養軟骨パッケージ
(培養軟骨の寸法)
(動物由来原材料)
1. 2 皮内テスト用アテロコラーゲン
(動物由来原材料)
1. 3 組織運搬セット
1. 4 ジャック用テンプレート
1. 5 ジャック用コラーゲン膜
(動物由来原材料)

【効能、効果又は性能】

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

- (1) 標準的に受け入れられている外科的治療法の適応となる患者に対して本品は適用されるべきではないこと。本品は、他に治療法がない場合の選択肢の一つであること。
- (2) 本品を使用せずとも処置が可能であるか十分に検討し、【臨床成績】等の項を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の使用を慎重に検討すること。
- (3) 移植した培養軟骨が生着し軟骨組織を形成するデータは得られていないこと。

【用法及び用量又は使用方法】

1. 移植計画の策定

- (1) 担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者から所定の様式が担当医師に送付される。
- (2) 担当医師は、術前検査として、あらかじめウシ血清に対するアレルギーの有無を確認するため牛肉アレルギー検査を、ウシ真皮由来コラーゲンに対するアレルギーの有無を確認するため皮内テスト用アテロコラーゲンをを用いて皮内テストを実施する。(後略)
- (3) 担当医師は、所定の様式を用いて培養軟骨の必要個数、組織採取予定日、移植予定日、その他必要な情報を記載し、製造を依頼する。
- (4) ジャック用コラーゲン膜及びジャック用テンプレートは、培養軟骨の必要個数、移植箇所、移植部位の形状等を考慮して、最大でそれぞれ2枚を同梱する。
- (5) 移植計画ごとに、患者を特定できる固有のコードを発行する。

2. 皮内テストの実施 (培養軟骨の移植4週間以上前)

- (1) 皮内テスト用アテロコラーゲンの包装を開け、ガラスシリンジ部分を指で掴みながら取り出す。
- (2) ゴム栓を外し、注射針をルアーロック部にねじ込み確実に装着する。
- (3) 針先を傷つけないよう注射針のニードルキャップをまっすぐ引き抜いて外す。
- (4) ブランジャーをゆっくりと押して、アテロコラーゲン約0.1 mLを前腕部に皮内注入する。

3. 組織運搬セットの送付

4. 組織の採取

5. 医療機関における採取組織の保存

- (1) 清潔な環境下 (例えば、手術室・処置室等) で組織運搬用チューブの外箱を開封し、組織運搬用チューブに液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に濁りがないことを確認する。組織運搬用チューブは大きく傾けたり振ったりしない。
- (2) 組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔な環境下で採取した軟骨組織を組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬する。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。
- (3) 通常の手技に従って採血を行う。採取した血液は、血液保管用チューブに保管する。
- (4) 組織運搬用チューブ、血液保管用チューブ、及び所定の様式に固有のコードを付し、取り違えを防止する。

6. 採取組織の運搬

7. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

- (1) 培養軟骨パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送される。医療機関は、培養軟骨パッケージの納入時に断熱輸送容器が封印されていることを確認する。封印が解けている場合には開
- (2) 断熱輸送容器の封印バンドを切断し、培養軟骨パッケージを取り出す。
- (3) 培養軟骨輸送容器に記載されている組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合し、納入個数を確認する。

- (4) 目視により、培養軟骨輸送容器のひび割れ、欠け、液漏れ、培養軟骨輸送液の濁り及び異物が無いことを確認し、使用直前まで8～25℃の貯蔵条件で保管する。これらに問題がある場合には使用しない。
- (5) 培養軟骨輸送容器に表示されている使用期限までに移植する。使用期限を超えた場合は使用しない。

8. 移植前の確認

9. 移植の手順（例）

- (1) 通常の外科的手技に従い、軟骨の欠損部を露出する。
- (2) 欠損部の変性した軟骨等を除去し、軟骨下骨を露出させる。
- (3) 欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形する。
- (4) 必要に応じて、ジャック用テンプレート等を用いて移植部の形状を型取りする。
- (5) 培養軟骨を固定するための固定膜（ジャック用コラーゲン膜又は骨膜）を次の手順で移植部に置く。1) ジャック用コラーゲン膜を用いる場合型取りしたジャック用テンプレート等と同じ形状及び大きさにジャック用コラーゲン膜を切り出し、（後略）
- (6) 固定膜の約半周を周囲の軟骨に縫着する。縫着は約3 mm間隔とする。
- (7) 培養軟骨を取り出し、必要に応じて、型取りしたジャック用テンプレート等を用いて移植部の形に合わせてトリミングする。移植部と固定膜の間に培養軟骨の平らな面が骨側になるように挿入する。
- (8) 固定膜の残りの半周を同様に縫着する。これとは別にPull-out法により固定膜の固定を行う。
- (9) 関節を屈伸しても固定膜が剥離しないこと、培養軟骨の漏出が見られないことを確認し、通常の外科的手技に従い創を閉鎖する。

（用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意）

- (1) 取り違え防止のため、培養軟骨の適用に際しては培養軟骨輸送容器に記載された組織コードと医療機関で保管する所定の様式の組織コードを照合すること。
- (2) 培養軟骨の乾燥を防ぐため、移植直前に培養軟骨輸送容器から培養軟骨を取り出すこと。
- (3) 培養軟骨は薄く脆弱なため慎重に取扱うこと。
- (4) 培養軟骨が移植部位から脱落しないよう、固定膜で移植部位を覆い、周囲を縫合固定すること。
- (5) 培養軟骨パッケージが出荷されない可能性があることから、そのような場合には、培養軟骨を用いる治療以外の保存的療法を含めた処置を行わざるを得ない可能性があること。
- (6) 移植片と周囲の軟骨の高さが異なる場合は、移植部位の肥厚等の原因となる可能性があること。
- (7) 軟骨下骨の変性や出血は、移植部位の肥厚等の原因となる可能性があること。
- (8) 本品は感染が存在する部位には使用しないこと。
- (9) ジャック用テンプレートは移植しないこと。
- (10) 培養軟骨を固定する固定膜が完全に縫着されていることを確認すること。
- (11) 培養軟骨移植後の荷重により培養軟骨が剥離する可能性があるため、「自家培養軟骨『ジャック®』医療従事者向け手引書」を参照し、培養軟骨移植後の荷重動作に十分に注意すること。
- (12) 皮内テスト用アテロコラーゲンは、医療機関からの連絡を受け、医療機関にクール便にて送付される。医療機関は、使用直前まで冷蔵（2～10℃）で保管すること。
- (13) 組織運搬セットは、組織採取日に合わせて、封印された断熱輸送容器で医療機関へ送付される。医療機関は、使用直前まで断熱輸送容器に入れた状態のまま保管すること。
- (14) 培養軟骨パッケージは、移植日に合わせて、封印された断熱輸送容器で医療機関に送付される。医療機関は、使用直前まで断熱輸送容器に入れた状態のまま保管すること。培養軟骨パッケージを断熱輸送容器から取り出す場合は、8～25℃の貯蔵条件で保管すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシー反応等の過敏症状を起こす可能性があるため、使用に際しては、十分な問診を行うこと。
- (2) 培養軟骨を複数回移植した経験は極めて限られている。複数回移植する場合には、初回移植時の感作により2回目以降の移植時にアレルギーが惹起される可能性があるため、移植後のアレルギー反応を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- (3) 培養軟骨について、軟骨下骨に異常が認められる部位への移植、及び同一部位への複数回の移植に関する情報は限られていること。
- (4) 培養軟骨の移植後5年を超える有効性及び安全性に関する情報は、極めて限られていること。
- (5) 製造した培養軟骨が規格に適合しない等の理由により、培養軟骨パッケージが出荷されない可能性があること。
- (6) 患者に対し、次の点を説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。

2. 皮内テスト用アテロコラーゲンの使用方法に関する注意

- (1) コラーゲンは血小板凝集を惹起させ血栓現象を引き起こすため、アテロコラーゲンを血管内に注入しないこと。
- (2) 炎症反応あるいは感染が存在する部位は、それらが完全に治癒してから使用すること。

- (3) ゴム栓が緩んだり抜けたりしている場合、又は未使用であってもゴム栓を一度でも外した場合は、無菌性が保証されていないため使用しないこと。
- (4) ブランジャーは逆引き防止のため抜けやすい構造になっているため、ブランジャー部分を摘んで取り出さないこと。
- (5) ブランジャーが外れた場合の再接続は、ゴム栓を押さえて行うこと。
- (6) 注射針がルアーロックに確実に装着されていることを確認すること。
- (7) ルアーロックとの嵌合性等を考慮し、適切な針以外の注射針を使用しないこと。
- (8) 注射針が外れアテロコラーゲンが漏れ出るおそれがあるため、注入時には急激に高い圧力を加えないこと。
- (9) 注射針のニードルキャップを外すとき、注射針の針先がニードルキャップに触れないようにすること。また、針部には直接手を触れないこと。
- (10) 培養軟骨使用後の有害事象の発現を少なくするために、皮内テストを2回行うことを推奨する。

3. 不具合・副作用

3. 1 不具合

3. 2 副作用

- (1) 組織採取後の副作用：感染症、関節可動域低下、疼痛
 - (2) 培養軟骨移植後の副作用：適用部位疼痛、関節可動域低下、処置後腫脹、発赤腫脹、適用部位熱感、移植後関節液貯留、アナフィラキシー等の過敏症、感染症、腰痛、軟骨損傷、関節拘縮、関節内癒着、滑膜炎
 - (3) 皮内テスト用アテロコラーゲンの使用によって以下の反応が起こりうるが、これらに限定されるものではない。発赤、紅斑、硬結、腫脹、掻痒症、触痛/痛み、関節痛、発疹/蕁麻疹、発疹/関節痛、腕のむくみ、筋痛、息切れ、クルブ腫脹、発疹、発熱、（後略）
4. 高齢者への適用
5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
6. その他の注意

【臨床成績】

- 1. 被験者背景と有効性評価
- 2. 安全性評価

【原理・メカニズム】

【貯蔵方法及び有効期間等】

- 1. 培養軟骨パッケージ
 - 〈貯蔵方法〉
 - (1) 断熱輸送容器内で保管すること。容器内の温度は8～25℃とし、容器の水ぬれに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。
 - (2) 容器を傾けたり上下を逆にしないこと。振動を避け、使用まで常に水平を保つこと。
 - 〈有効期間〉
- 2. 皮内テスト用アテロコラーゲン
 - 〈貯蔵方法〉
 - 〈有効期間〉
- 3. ジャック用テンプレート
 - 〈貯蔵方法〉
 - 〈有効期間〉
- 4. ジャック用コラーゲン膜
 - 〈貯蔵方法〉
 - 〈有効期間〉

【取扱い上の注意】

【承認条件及び期限】

- 1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること。
- 2. 製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

- 1. 主要文献
- 2. 文献請求先

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

表 18. 再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成 30 年度以降承認分）

再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成30年度以降承認分）

	遺伝子発現治療製品	ウイルスベクター製品	プラスミドベクター製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体細胞加工製品（細胞シート）
	デリタクト注	ゾルゲンスマ点滴静注	コラテジェン筋注用	アロフィセル注	プレヤンジ静注	キムリア点滴静注	イエスカルタ点滴静注	ステラミック錠	オキュラル	ネビック	ジェイス
参照添付文書	2021年6月	2021年3月	2021年8月	2021年9月	2022年2月	2022年3月	2021年4月	2020年10月	2021年6月	2021年9月	2021年9月
条件・期限付承認	○		○					○			
指定再生医療等製品				○					○	○	○
最適使用推進ガイドライン	○		○		○	○	○	○			
ヒト・動物由来原料の注意記載									○	○	○
警告	専門の医師・医療機関での使用	学会の適正使用指針、専門の医師・医療機関での使用	条件・期限付承認	学会の適正使用指針、専門の医師・医療機関での使用	専門の医師・医療機関での使用	専門の医師・医療機関での使用	専門の医師・医療機関での使用	講習を受けた専門の医師による使用	学会の適正使用指針、専門の医師・医療機関での使用	学会の適正使用指針、専門の医師・医療機関での使用	専門の医師・医療機関での使用
	条件・期限付承認		専門の医師・医療機関での使用	製品の無菌試験・マイコプラズマ否定試験結果への対応	サイトカイン放出症候群	サイトカイン放出症候群	サイトカイン放出症候群	専門の医療機関での使用	製品の無菌試験結果への対応	製品の無菌試験結果への対応	動物由来原料使用に関する感染症の可能性
					脳症等の神経系事象	脳症等の神経系事象	脳症等の神経系事象	条件・期限付承認			動物由来原料使用によるアレルギー
											製品の無菌試験の結果への対応
禁忌・禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止	再使用禁止
	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	採取した患者本人に使用	採取した患者本人に使用	採取した患者本人に使用	採取した患者本人に使用
			悪性腫瘍患者への投与制限		採取患者本人のみに使用	採取患者本人のみに使用	採取患者本人のみに使用	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴	過敏症既往歴

再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成30年度以降承認分）

	遺伝子発現治療製品	ウイルスベクター製品	プラスミドベクター製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体細胞加工製品（細胞シート）
	デリタクト注	ゾルゲンスマ点滴静注	コラテジェン筋注用	アロフィセル注	ブレヤンジ静注	キムリア点滴静注	イエスカルタ点滴静注	ステラミック錠	オキュラル	ネピック	ジェイス
											製品の封印確認
											粘着性創傷被覆材の使用禁止
											貯蔵条件
形状、構造、成分、分量又は本質	成分・含量	成分・含量	成分・含量	成分・含量	成分・含量	成分・含量	成分・含量	概要	各構成体の形状、構造、成分、分量	各構成体の形状、構造、成分、分量	各構成体の形状、構造、成分
	性状	性状	性状	形状				各構成体の形状、成分、分量			
			主成分に関する理化学的知見（名称、本質）					ヒト・動物由来成分である			
			包装								
									イラストあり	イラストあり	イラストあり
効能・効果又は性能	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
効能・効果又は性能に関連する使用上の注意	適応患者の選択（治療歴）	投与患者の選択（遺伝子構造）	有効性未確立の症状	適応患者の選択（治療歴）	適応患者の選択（病理、化学療法）	投与患者の選択（年齢）	適切な適応患者の選択の重要性	なし	適応患者の選択（眼状態）	適応患者の選択（眼状態）	適応患者の選択（皮膚状態）
	適切な適応患者の選択の重要性	投与患者の選択（年齢）	適切な適応患者の選択の重要性	適切な適応患者の選択の重要性	適切な適応患者の選択の重要性	投与患者の選択（タンパク発現）		対処療法であること	対処療法であること	適応患者の選択（皮膚状態）	
		進行患者における有効性・安全性未確立	病変の種類による投与リスク（禁忌）			適切な適応患者の選択の重要性			リスクのある患者への対応		

再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成30年度以降承認分）

	遺伝子発現治療製品	ウイルスベクター製品	プラスミドベクター製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体細胞加工製品（細胞シート）
	デリタクト注	ゾルゲンスマ点滴静注	コラテジェン筋注用	アロフィセル注	ブレヤンジ静注	キムリア点滴静注	イエスカルタ点滴静注	ステラミック錠	オキュラル	ネピック	ジェイス
		体外診断薬等による適用患者の選択（抗AAV9抗体陰性）	病変の種類による投与リスク（禁忌）								
用法及び用量又は使用方法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
					医療機関における白血球アフエーシス	医療機関における白血球アフエーシス	医療機関における白血球アフエーシス	原料採取時に行う事項（採取、輸送）	細胞シートの製造時に行う事項（採取、輸送）	細胞シートの製造時に行う事項（採取、輸送）	移植計画
					医療機関からのアフエーシス産物の輸送	医療機関でのアフエーシス産物の保存	医療機関からのアフエーシス産物の輸送	患者への適用時に行う事項（静注方法）	細胞シートの移植時に行う事項（移植前の処理、移植方法）	細胞シートの移植時に行う事項（移植前の処理、移植方法）	医療機関における組織の採取
					医療機関における受け入れ後の保存	医療機関からのアフエーシス産物の輸送	医療機関における受け入れ後の保存				医療機関における採取組織の保存
					投与前の前処置	医療機関における受け入れ後の保存	投与前の前処置				医療機関からの採取組織の輸送
					本品の投与	投与前の前処置、化学療法の方法	本品の投与				医療機関における受け入れ時の確認・対応
						本品の投与					表皮細胞シート移植前の処置
											表皮細胞シート移植
											シートの1回あたりの最大移植枚数

再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成30年度以降承認分）

	遺伝子発現治療製品	ウイルスベクター製品	プラスミドベクター製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体細胞加工製品（細胞シート）
	デリタクト注	ゾルゲンスマ点滴静注	コラテジェン筋注用	アロフィセル注	プレヤンジ静注	キムリア点滴静注	イエスカルタ点滴静注	ステラミック錠	オキュラル	ネピック	ジェイス
用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	併用医薬品	調製、投与時の注意	投与部位の決定と投与方法の注意	投与前検査等の重要性	投与前の患者の前処置上の注意	投与前の患者の前処置上の注意	投与前の患者の前処置上の注意	原料採取時に行う事項に関する注意	細胞シート製造時の注意事項	細胞シート製造時の注意事項	細胞シート製造時の注意事項（採取組織面積の目安等）
	投与力所数による1カ所あたりの投与量	肝機能障害発現時の処置	運用上の注意	投与時の膿孔の処置上の注意	本品を投与する際の注意	本品を投与する際の注意	本品を投与する際の注意	本品を投与する際の注意	細胞シート移植時の注意事項	細胞シート移植時の注意事項	細胞シート移植時の注意事項
	有効性未確立の術法			投与前の調製上の注意							
	病変の種類による投与リスク			本品の投与上の注意							
	調製から投与までの時間										細胞シート取扱のイラストあり
使用上の注意（使用注意：慎重投与）	なし	1項目	3項目	1項目	2項目	2項目	2項目	9項目	1項目	1項目	なし
使用上の注意（重要な基本的注意）	5項目	7項目	4項目	2項目	10項目	10項目	10項目	11項目	1項目	1項目	9項目
使用上の注意（相互作用）	医薬品との相互作用	記載なし	他の療法との併用注意	記載なし	医薬品、生ワクチン投与時の相互作用	生ワクチン投与時の相互作用	生ワクチン投与時の相互作用	医薬品、生ワクチン投与時の相互作用	記載なし	記載なし	記載なし
使用上の注意（不具合・副作用）	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用の記載のみ	副作用＋不具合（移植部位の剥離、消失）

再生医療等製品 日本の添付文書調査（平成30年度以降承認分）

	遺伝子発現治療製品	ウイルスベクター製品	プラスミドベクター製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体性幹細胞加工製品（細胞シート）	ヒト体細胞加工製品（細胞シート）
	デリタクト注	ゾルゲンスマ点滴静注	コラテジェン筋注用	アロフィセル注	ブレヤンジ静注	キムリア点滴静注	イエスカルタ点滴静注	ステラミック錠	オキュラル	ネビック	ジェイス
使用上の注意（高齢者への適用）	記載なし	記載なし	○	記載なし	○	○	○	○	記載なし	記載なし	○
使用上の注意（妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
使用上の注意（その他の注意）	カルタヘナ、動物実験での毒性	カルタヘナ、動物実験での毒性、抗薬物抗体価上昇、患者排泄物への汚染	記載なし	動物実験での毒性	治療後の血液・臓器提供制限、長期経過観察の重要性	治療後の血液・臓器提供制限、長期経過観察の重要性	治療後の血液・臓器提供制限、長期経過観察の重要性	臨床検査値観察の重要性	記載なし	記載なし	過剰使用の項目あり
臨床成績	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○（使用成績調査結果の記載もあり）
原理・メカニズム	8行	11行	3行	10行	17行	8行	9行	5行	4行	3行	3行
体内動態	血中濃度及び排出、分布（動物データも記載）	ヒト血中濃度、排出	血中濃度、分布・代謝、排泄（動物データも記載）	動物での分布・消失データ記載（ヒト体内動態試験の実施なし）	ヒト血中濃度のみ	ヒト血中濃度のみ	ヒト血中濃度のみ	動物での分布・消失データのみ	記載なし	記載なし	記載なし



薬食安発 0411 第 1 号
薬食審査発 0411 第 2 号
平成 24 年 4 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品リスク管理計画指針について

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常に医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。特に新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、「医薬品安全性監視の計画について」（平成 17 年 9 月 16 日付け薬食審査発 0916001 号・薬食安発 0916001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）を示してきました。このたび、医薬品安全性監視計画に加えて、医薬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、「医薬品リスク管理計画」を策定するための指針を別添のとおり取りまとめましたので、御了知のうえ貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

この指針は、新医薬品及びバイオ後続品については平成 25 年 4 月 1 日以降製造販売承認申請する品目から適用し、後発医薬品については適用時期を別途通知します。

医薬品リスク管理計画指針

目次

1. 緒言
 1. 1 目的
 1. 2 適用範囲

2. 医薬品リスク管理計画
 2. 1 医薬品リスク管理計画の策定
 2. 2 医薬品リスク管理計画の策定における留意事項
 2. 3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定
 2. 4 医薬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. 医薬品安全性監視計画
 4. 1 通常の医薬品安全性監視活動
 4. 2 追加の医薬品安全性監視活動
 4. 3 追加の医薬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 医薬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. 医薬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

医薬品の承認時や製造販売後に、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を安全性検討事項（Safety Specification）として集約し、それを踏まえて医薬品安全性監視活動の計画（医薬品安全性監視計画）を立てることについては、「医薬品安全性監視の計画について」（平成17年9月16日付け薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知。以下「ICH E2E ガイドライン」という。）により示され、対応が行われてきた。

この指針は、ICH E2E ガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加えて、医薬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、医薬品リスク管理計画（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、医薬品の開発段階、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。

なお、この指針の適用に当たっては、新医薬品、バイオ後続品又は後発医薬品など、それぞれの医薬品の特性を考慮した対応が必要である。

1. 2 適用範囲

この指針は、後発医薬品及びバイオ後続品を含む医療用医薬品を対象とする。

具体的には、以下に示す時点に、この指針を基に医薬品リスク管理計画の策定を検討する。

- 新医薬品（薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。以下同じ。）の承認申請を行おうとする時点
- バイオ後続品の承認申請を行おうとする時点
- 追加の医薬品安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動（以下「追加の措置」という。）が実施されている先発医薬品に対する後発医薬品の承認申請を行おうとする時点
- 医薬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. 医薬品リスク管理計画

2. 1 医薬品リスク管理計画の策定

医薬品の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に医薬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、医薬品について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. に示す医薬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医薬品リスク管理計画書を作成する。

2. 2 医薬品リスク管理計画の策定における留意事項

医薬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、通常の医薬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医薬品リスク管理計画書に明確に記載する。なお、医薬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。

- 推定使用患者数
- 投与状況
- 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
- 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医薬品リスク管理計画の検討の結果として、追加の措置が必要でないと判断される医薬品においても、通常の医薬品安全性監視活動として、法第77条の4の2に基づく副作用及び感染症情報の収集、報告等、並びに通常のリスク最小化活動としての添付文書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。

2. 3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定

医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、各医薬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、各活動ごとに設定し、医薬品リスク管理計画書に記載する。

節目となる予定の時期は、各医薬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ようになる時期はいつか
- 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ようになる時期はいつか
- 実施中又は実施を計画している医薬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
- 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臨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 医薬品リスク管理計画の見直し

医薬品リスク管理計画を一度策定した後にも、製造販売後の状況に応じて適切に見直しを行い、医薬品のベネフィット・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。

医薬品リスク管理計画に含まれるそれぞれの医薬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
- 医薬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
- 新医薬品の再審査申請を行う時

3. 安全性検討事項

3. 1 安全性検討事項の特定

それぞれの医薬品について、有効成分、剤型等の薬剤としての特徴、対象疾患、投与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。

安全性検討事項の特定は、その医薬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、ヒトにおいて発現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、当該医薬品のベネフィット・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。

安全性検討事項の特定については、ICH E2E ガイドラインを参照すること。

3. 1. 1 重要な特定されたリスク

医薬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。

- 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）
- 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医薬品との因果関係が示された副作用等
- 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

3. 1. 2 重要な潜在的リスク

医薬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。

- 非臨床データから当該医薬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
- 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬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有害事象
- 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医薬品との因果関係が明らかでない有害事象
- 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等
- 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、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

医薬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、製造販売後の当該医薬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

3. 2 安全性検討事項の見直し

医薬品の製造販売業者は、ICH E2E ガイドラインに基づき、常に当該医薬品の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の医薬品安全性監視活動等の結果として、新たな安全性の懸念が判明したときは、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、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、医薬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. 医薬品安全性監視計画

医薬品安全性監視計画については、ICH E2E ガイドラインを参照し、以下を踏まえてその内容を検討する。

4. 1 通常の医薬品安全性監視活動

製造販売業者において実施している通常の医薬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 追加の医薬品安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の医薬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。医薬品安全性監視活動の手法については、医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法も含め、ICH E2E ガイドラインの別添「医薬品安全性監視の方法」を参照するほか、以下のことも考慮する。

- 新医薬品においては、販売開始直後において、稀で重篤な副作用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、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用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、追加の医薬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、化粧品及び医療機器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）、「医療用医薬品の市販直後調査の実施方法等について」（平成 18 年 3 月 24 日付け薬食安発第 0324001 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。
- 医薬品の製造販売後に、法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用等報告による情報が集積され、新たに重篤又は致命的な副作用等が判明するなど、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医薬品安全性監視活動の必要性も検討する。
- 当該医薬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、それが当該医薬品による副作用等との鑑別が困難なこともある。そのような場合にも、追加の医薬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、追加の医薬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 追加の医薬品安全性監視活動の実施計画

追加の医薬品安全性監視活動を実施する場合には、医薬品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。医薬品リスク管理計画書には、各医薬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、各医薬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
- 当該医薬品安全性監視活動の実施計画（案）
- 当該医薬品安全性監視活動の目的
- 当該医薬品安全性監視活動の実施計画の根拠
- 当該医薬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
- 当該医薬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、一つの医薬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。

なお、製造販売後臨床試験を行う場合においては、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、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号）第19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医薬品リスク管理計画書に記載する。

医薬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

医薬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、医薬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、医薬品の承認時までには得られた情報及び当該医薬品の製造販売後に医薬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、当該医薬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、全ての医薬品において通常行われる活動と、当該医薬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

医薬品の用法、用量、効能、効果等の製造販売承認事項及び当該医薬品の使用上の注意を記載した法第 52 条に規定する添付文書を作成し、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。

また、「「患者向医薬品ガイドの作成要領」について」（平成 17 年 6 月 30 日付け薬食発第 06300001 号厚生労働省医薬食品局長通知）及び「患者向医薬品ガイドの運用について」（平成 18 年 2 月 28 日付け薬食安発第 0228001 号・薬食監麻発第 0228002 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長連名通知）に基づき作成される患者向医薬品ガイドは、通常のリスク最小化活動とする。

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、通常行われる添付文書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、当該医薬品の投与対象となる患者への情報提供、当該医薬品の使用条件の設定等がある。個別の医薬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、当該医薬品の適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを目的として、医薬品の販売開始後の 6 か月間行われるもので、4. 2 に示したとおり追加の医薬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、医薬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。

○製造販売後の医薬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、医薬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、製造販売後の医薬品安全性監視活動により得られた副作用等の集積状況等を当該医薬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、総合機構の医薬品医療機器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、医薬品の特性等に応じて、患者手帳等の個別の注意点等を記載した患者向け資材を作成し、提供する。

6. 2. 3 医薬品の使用条件の設定

医薬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。医薬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医薬品を納入する等、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、医薬品の添付文書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

治療域が狭い医薬品、重篤な副作用等が懸念される医薬品等については、医薬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、投与に際して特別な注意を要する医薬品については、医薬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。

○医薬品の使用管理体制の確保

重篤な副作用等により致命的な経過をたどる可能性がある医薬品、投与後の患者の状態の厳格な管理が必要な医薬品等については、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。特別な薬剤管理が必要な医薬品については、管理体制の確保や、医師、薬剤師等の登録を求める。

○投与対象患者の慎重な選定

医薬品の有効性、安全性を確保する上で、投与対象となる患者を特に慎重に選定する必要がある医薬品については、患者の状態、既往歴、治療歴、併用薬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、医薬品の製造販売業者における投与患者の登録等を求める。

○投与に際しての患者への説明と理解の実施

医薬品の投与に伴い致命的な副作用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医薬品等については、投与に先立ち、患者及びその家族に対して医薬品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で投与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

医薬品の投与対象患者の適切な選択や、医薬品の使用により発現が予測される特定の副作用等を防止するため、医薬品の投与前又は投与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、医薬品の表示、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、医薬品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。医薬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. 医薬品リスク管理計画の評価及び総合機構への報告

各医薬品安全性監視活動、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、医薬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、医薬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、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

再審査期間中の新医薬品については、法第14条の4第6項の規定又は法第14条の5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63条に規定する安全性定期報告の際に、その評価内容を要約して報告し、その他の医薬品にあつては、追加の措置の内容に応じ、報告時期を医薬品リスク管理計画に規定する。

この報告の際には、医薬品リスク管理計画の見直しについて、その検討結果も報告することとし、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。

薬生機審発 0831 第 4 号
薬生安発 0831 第 2 号
令和 2 年 8 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

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

医療機器の製造販売後のリスク管理計画を策定するための指針については、「医療機器製造販売後リスク管理指針について」（平成 29 年 7 月 31 日付け薬生機審発 0731 第 1 号・薬生安発 0731 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。以下「従前連名通知」という。）において、その具体的な取扱いについて示したところです。

今般、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の一部を改正する法律（令和元年法律第 63 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（昭和 35 年法第 145 号。以下「法」という。）第 23 条の 2 の 5 第 12 項の規定により条件を付して同条第 1 項又は第 15 項の承認を行う制度（以下「医療機器等条件付き承認制度」という。）が施行されることになりました。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等の一部を改正する法律の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令（令和 2 年厚生労働省令第 155 号）による改正後の医薬品、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）に定める医療機器又は体外診断用医薬品のリスク管理計画（以下「医療機器等リスク管理計画」という。）を策定するための指針を別添のとおり取りまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願います。

この指針は、「医療機器及び体外診断用医薬品の条件付き承認の取扱いについ

て」(令和2年8月31日付け薬生機審発0831第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)に示す、医療機器等条件付き承認制度の対象となる医療機器又は体外診断用医薬品に適用します。

なお、従前連名通知に基づいた医療機器製造販売後リスク管理指針に係る医療機器については、本通知に関わらず、なお従前のとおり取り扱うことといたします。

医療機器等リスク管理計画指針
目次

- 1 緒言
 1. 1 目的
 1. 2 適用範囲

2. 医療機器等リスク管理計画
 2. 1 医療機器等リスク管理計画の策定
 2. 2 医療機器等リスク管理計画の策定における留意事項
 2. 3 医療機器等リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定
 2. 4 医療機器等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. 医療機器等安全性監視計画
 4. 1 通常の医療機器等安全性監視活動
 4. 2 追加の医療機器等安全性監視活動
 4. 3 追加の医療機器等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 適正使用管理活動
 6. 2. 2 その他のリスク最小化活動
 6. 3 追加のリスク最小化活動の実施計画

7. 医療機器等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

製造販売業者が医療機器に関連するハザードを特定し、リスクの推定及び評価を行い、これらのリスクをコントロールし、そのコントロールの有効性を監視する手順については、JIS T 14971 にて規定され、対応が行われてきた。

この指針は、JIS T 14971 に示されている医療機器のリスクアセスメント及びそれを踏まえたリスクマネジメントの概念を踏まえて、医療機器又は体外診断用医薬品（以下「医療機器等」という。）のリスクの低減を図るための適正使用管理を含めた、医療機器等リスク管理計画を策定するための基本的な考え方を示すものである。

医療機器等条件付き承認制度は承認申請前に得られる限られた臨床データでは明らかにならないリスクへの対応を慎重に行うことが前提であるため、市販後においては医療機器等の使用条件の設定、市販後のデータ収集などの製造販売後のリスク管理を開発段階から計画する必要がある。医療機器等リスク管理計画を策定することで、市販後の医療機器等の適正な使用を担保し、保健衛生上の危害防止を図ることを目的とする。また、市販後に得られたデータは、実施施設の拡大等の医療機器等リスク管理計画の内容の見直しだけでなく、今後の医療機器等の改善や将来の承認申請にも活用しうると考えられる。

なお、この指針の適用に当たっては、それぞれの医療機器等の特性を考慮した対応が必要である。

1. 2 適用範囲

この指針は、「医療機器及び体外診断用医薬品の条件付き承認の取扱いについて」（令和2年8月31日付け薬生機審発 0831 第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）に示す、医療機器等条件付き承認制度の対象となる医療機器等に適用する。これらの承認申請を行おうとする時点で、この指針をもとに医療機器等リスク管理計画の作成を検討すること。

2. 医療機器等リスク管理計画

2. 1 医療機器等リスク管理計画の策定

医療機器等の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に医療機器等の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医療機器等について3に示すとおり安全性検討事項を策定し、これを踏まえて、4に示す医療機器等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医療機器等リスク管理計画書を作成すること。

2. 2 医療機器等リスク管理計画の策定における留意事項

医療機器等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、通常の医療機器等安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて、追加の措置についてその手法とともに医療機器等リスク管理計画書に明確に記載する。なお、医療機器等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。

- 推定使用患者数
- 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、副作用及び感染症（以下「不具合等」という。）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
- 重大な不具合等の重篤度、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
- 不明なリスク集団（重要な不足情報）
- 海外での開発又は製造販売の状況
- 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医療機器等リスク管理計画の検討の結果に関わらず、通常の医療機器等安全性監視活動として、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10に基づく不具合等情報の収集、報告等、並びに通常のリスク最小化活動としての添付文書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 医療機器等リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定

医療機器等リスク管理計画の策定に当たっては、各医療機器等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、医療機器等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、各医療機器等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こと。

2. 4 医療機器等リスク管理計画の見直し

医療機器等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、医療機器等のベネフィット・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。

医療機器等リスク管理計画に含まれるそれぞれの医療機器等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、例えば以下の時点に見直しが必要になる。

- 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
- 使用状況により使用者の拡大を図る時期
- 医療機器等リスク管理計画で設定している節目となる時期
- 法令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
- 医療機器等の使用成績評価申請を行う時期

3. 安全性検討事項

3. 1 安全性検討事項の特定

それぞれの医療機器等について、形状・構造及び原理、使用目的又は効果、使用方法等の特性を考慮し、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については、その医療機器等においてハザードを特定し、推定したリスクのうち、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生する等の理由から、当該医療機器等のベネフィット・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

特定されたハザードから推定されたリスクのうち、臨床データでも十分に確認された重大な危害となるものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床試験等において当該医療機器等との因果関係が十分に明らかにされており、これまでの臨床データにおいても確認されている重大な不具合等
- 製造販売後に多くの自発報告があり、使用状況等から因果関係が示唆される不具合等

3. 1. 2 重要な潜在的リスク

特定されたハザードから推定された重大なリスクのうち、臨床データからの確認が十分でないもので重大な危害となるものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。

- 非臨床データから当該医療機器等の安全性の懸念となりう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
- 類似の医療機器等で認められている医療機器に関連した重大な不具合等であるが、臨床データ等では認められていない事象
- 当該医療機器等の形状・構造及び原理等の特質から推定される重大なリスク

3. 1. 3 重要な不足情報

医療機器等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、製造販売後の当該医療機器等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。

- これまでの臨床での使用経験がほとんどないが、使用が想定されるなどの理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報

3. 2 安全性検討事項の見直し

医療機器等の製造販売業者は、常に当該医療機器等の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の医療機器等安全性監視活動等の結果として、新たな安全性の懸念が判明したときは、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、医療機器等リスク管理計画の見直しを行い、医療機器等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、必要な措置を行うこと。

4. 医療機器等安全性監視計画

医療機器等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こと。

4. 1 通常の医療機器等安全性監視活動

製造販売業者において実施している通常の医療機器等安全性監視活動及びその実施体制について要約すること。

4. 2 追加の医療機器等安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の医療機器等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。

なお、新たに特定された安全性検討事項に基づいて、追加の医療機器等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 追加の医療機器等安全性監視活動の実施計画

追加の医療機器等安全性監視活動が実施可能となるよう、医療機器等リスク管理計画書に記載をする必要がある。そのため医療機器等リスク管理計画書には、各医療機器等安全性監視活動について、以下の事項を含んだ概要を簡潔に記載する。また、各医療機器等安全性監視活動の詳細について実施計画書を作成すること。

- 実施計画書の表題
- 安全性検討事項
- 当該医療機器等安全性監視活動の実施計画（案）
- 当該医療機器等安全性監視活動の目的
- 当該医療機器等安全性監視活動の実施計画の根拠
- 当該医療機器等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

- 当該医療機器等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、一つの医療機器等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おいては、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「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年厚生労働省令第36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医療機器リスク管理計画書に記載する。

医療機器等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、その旨を記載すること。

5. 有効性に関する調査・試験の計画

医療機器等の有効性に関する情報の収集を目的として試験等を実施する場合には、当該試験等を実施する目的、その科学的手法等について4.3を参考にして簡潔にその要約を記載する。なお、医療機器等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。医療機器等安全性監視計画において有効性に関する調査・試験の計画の概要を記載している場合は、概要の記載を省略することは差し支えないが、調査・試験をする有効性の項目は記載すること。

6. リスク最小化計画

リスク最小化計画とは、医療機器等の承認時までに得られた情報、当該医療機器等の製造販売後に医療機器等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及び関連学会が作成する適正使用基準等に基づき、当該医療機器等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、全ての医療機器等において通常行われる活動と、医療機器等の特性等を踏まえ、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

医療機器等の形状・構造及び原理、使用目的又は効果、使用方法等の製造販売承認事項並びに当該医療機器等の使用上の注意を記載した添付文書を

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、通常に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こと。

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、通常行われる添付文書情報の提供に加えて、以下に示すような適正使用管理活動等がある。その他、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、当該医療機器等の使用の対象となる患者への情報提供等がある。個別の医療機器等の特性に応じて、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こと。

6. 2. 1 適正使用管理活動

○ 関連学会による適正使用基準の策定

医療機器等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、関連学会と協力の上、適正使用基準を作成する。適正使用基準には、実施医、実施施設等の要件を規定するほか、使用に当たって特に注意が必要な症例や合併症への対応方法、講習、トレーニング、プロクタリング等の実施計画、実施施設を拡大する場合の考え方等が含まれる。関連学会としては、日本医学会又は日本歯科医学会の分科会（以下「分科会」という。）が考えられ、当該品目の使用及び使用に当たって発生しうる合併症の治療に関連の深い学会が関与することを基本とする。分科会以外の学会が主体となる場合は、分科会との関係及び適正使用基準の作成等に当たり、必要に応じ、分科会の協力が得られることを説明すること。

○ 適正使用基準を遵守するための必要な措置

上記適正使用基準を踏まえ、医療機器等の使用方法等に関する教育訓練の受講等、知識及び経験を確保するための教育訓練のプログラムを関連学会と連携の上、製造販売業者において策定、実施する。また、適正使用基準で定めた施設基準を満たしうる医療機関に対して医療機器等を納入する等、製造販売に当たって必要な措置を講ずる。これらの措置内容は、医療機器等リスク管理計画の中で規定する。また、適正使用基準の遵守状況については、製造販売業者において定期的に確認すること。確認の頻度、方法等については予め計画しておくこと。

6. 2. 2 その他のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動は、適正使用基準に基づく医師や施設の要件等の遵守を基本とするが、その他に以下のようなことも考慮すること。

○ 適用患者の慎重な選定

医療機器等の有効性、安全性を確保する上で、適用対象となる患者を特に慎重に選定する必要がある医療機器等については、患者の状態、既往歴、治療歴、併用医薬品、併用医療機器又は併用再生医療等製品を含む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、医療機器等の製造販売業者における使用患者の登録等を求める。

○ 適用に際しての患者への説明の実施

医療機器等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医療機器等については、適用に先立ち、患者及びその家族に対して医療機器等の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で適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

医療機器等の適用患者の適切な選択や、医療機器等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、医療機器等の適用前又は適用後に特定の検査等を実施する旨の条件を設定する。

○ 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、医療機器等の表示、容器・包装等にタグをつけるなど特別の措置を講じる。

6. 3 追加のリスク最小化活動の実施計画

追加のリスク最小化活動が実施可能となるよう、医療機器等リスク管理計画書を記載する必要がある。そのため、医療機器等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こと。

- 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. 医療機器等リスク管理計画の評価及び総合機構への報告

各医療機器等安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動に関し、医療機器等リスク管理計画に基づく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、医療機器等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、あらたなリスク最小化活動が必要ないのか等の評価及び考察も行う。

使用成績評価期間中の医療機器等については、法第 23 条の 2 の 9 第 6 項の規定又は法第 23 条の 2 の 10 第 2 項前段の規定による報告に係る医薬品、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施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 114 条の 43 に規定する報告の際に、その評価内容を要約して報告する。この報告の際には、医療機器等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。



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 February 2013
EMA/CAT/CPWP/686637/2011
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products

Draft Agreed by CPWP & GTWP	7 October 2011
Draft Agreed by BWP, SWP and Guideline Consistency Group	October/November 2011
Adoption by CAT for public consultation	9 December 2011
Adoption by CHMP for public consultation	19 January 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2012
Draft Agreed by Guideline Consistency Group	7 January 2013
Adoption by CAT	12 January 2013
Adoption by CHMP	11 February 2013
Date for coming into effect	12 February 2013

Keywords	<i>Advanced Therapy Medicinal Product, risk-based approach, risk, risk factor</i>
-----------------	--



Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC for ATMPs

Table of contents

Executive summary	3
1. Introduction (background)	3
2. Scope.....	3
3. Legal basis	4
4. Methodology of the risk-based approach.....	4
4.1. Risks	4
4.2. Risk factors	4
4.3. Risk profiling.....	5
4.4. Fictitious examples to illustrate the risk-based approach	6
5. Consequences for the MAA dossier	7
6. Glossary	7
7. Abbreviations	7
References	8

Executive summary

The clinical use of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in humans may be associated with specific risks to the patient and to third parties. These risks are determined by various risk factors, which are related to the quality, biological activity and application of the ATMP. Since ATMPs are very diverse in nature (i.e. gene therapy medicinal products (GTMPs), somatic cell therapy medicinal products (sCTMPs), tissue engineering products (TEPs), and combined ATMPs), a flexible approach to address and evaluate potential risks associated with the clinical use of ATMPs is described in the 'Risk-based approach'.

The concept of a 'Risk-based approach' has been introduced to the legislation with the revision of Annex 1, part IV of Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2009/120 EC. The aim of the risk-based approach in the development of ATMPs is to determine the extent of quality, non-clinical and clinical data to be included in the Marketing Authorisation Application (MAA), in accordance with the scientific guidelines relating to the quality, safety and efficacy of medicinal products and to justify any deviation from the requirements of this Annex.

The application of the risk-based approach in the preparation of a MAA dossier is optional. However, in cases where the risk-based approach is being applied, the applicant is advised to follow the methodology as laid down in the present guideline.

1. Introduction (background)

The risk-based approach is based on the identification of various risks associated with the clinical use of an ATMP and risk factors inherent to the ATMP with respect to quality, safety and efficacy.

The risk factors associated with a specific risk (e.g. tumourigenicity, treatment failure) are likely to be product specific and multifactorial (see definitions of risk and risk factor in 4.1 and 4.2). Risk factors are related to, for example, the biological characteristics of the product, the manufacturing process, and the specific therapeutic use of the ATMP. For each risk factor, its contribution to an identified risk associated with the product under development will need to be evaluated in order to conclude on each risk. This guideline describes the intention of the risk-based approach and details its methodological application. The methodology is based on the identification of risks and associated risk factors of an ATMP and the establishment of a specific profile for each risk. With the use of the identified risk profile the applicant shall justify the extent of data presented in the various sections of the MAA dossier.

2. Scope

This guideline is applicable to all ATMPs, as defined in Directive 2001/83/EC, Part IV, Annex I (somatic cell therapy and gene therapy medicinal products) and in Regulation (EC) No. 1394/2007 (tissue engineered products and combination products). The guideline should be read in conjunction with relevant technical guidance for cell-based therapy (somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products) and gene therapy medicinal products, i.e. the Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006) and the Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99).

3. Legal basis and relevant guidelines

The 'Risk-based approach' is an optional approach that has been introduced to the legislation with the revision of Annex 1, part IV of Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2009/120 EC.

4. Methodology of the risk-based approach

The risk-based approach, is defined as a strategy aiming to determine the extent of quality, non-clinical and clinical data to be included in the Marketing Authorisation Application (MAA), in accordance with the scientific guidelines relating to the quality, safety and efficacy of medicinal products and to justify any deviation from the technical requirements as defined in Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC. The risk-based approach should be distinguished from Risk Management Systems as defined in Regulation (EU) No 1235/2010, Environmental Risk Assessment according Article 8(3) of Directive 2001/83/EC and the Benefit / Risk Assessment in the context of a marketing authorisation evaluation. It should also be differentiated from risk analysis such as it is used for medical devices or as part of quality management of ATMP production as described in ICHQ9/Annex 20 GMP guideline¹. The risk-based approach should also not be used to address risk-based quality management and risk factors, which are subject to principles of GMP, GLP and GCP. It is important to appreciate that the risk-based approach profiles each risk inherent to the product and not the risk of a product as whole. Thus it does not provide a rigid system classifying different degrees of product risk such as high- or low-risk products.

The collection of data within the concept of the risk-based approach should be an on-going process prior to the submission of the MAA. It is important to note that this process starts at the beginning of product development and matures over time, as the knowledge of the product and its characteristics increases. Nonetheless, applicants, using the risk-based approach, are expected to present in the application dossier the picture of the risk profiles as it is at the time of MAA (see section 4.3).

4.1. Risks

For the purposes of this guideline 'risk' is defined as a "potential unfavourable effect that can be attributed to the clinical use of ATMP and is of concern to the patient and/or to other populations (e.g. caregivers and off spring)².

Risk identification should start as early as product development.

Risks associated with the clinical use of ATMPs include for example: unwanted immunogenicity, disease transmission, tumour formation, treatment failure, unwanted tissue formation, and inadvertent germ line transduction, as well as toxicity due to degradation/leaching of toxic compounds from structural components, due to unintended alteration of cell homeostasis, due to unwanted targeting of cells/organs, due to deregulated therapeutic gene expression and due to contaminants from the production process.

4.2. Risk factors

For the purposes of this guideline, 'risk factor' is defined as a "qualitative or quantitative characteristic that contributes to a specific risk following handling and/or administration of an ATMP".

¹ e.g. management of risks during production such as those associated with microbial contamination, equipment, disposable materials.

² adapted from benefit-risk methodology project (see EMA 549682/2010)

Aspects that should be taken into account when identifying risk factors include, but are not limited to the nature of the product, non-cellular components, biodistribution, manufacturing issues and clinical aspects.

Examples of risk factors that can be associated with cell-based medicinal products could include, but may not be limited to, the origin of cells or tissues (autologous vs. allogeneic), the ability of cells to proliferate and differentiate, the ability to initiate an immune response (as target or effector), the level of cell manipulation (in vitro/ex vivo expansion/activation, genetic manipulation), aspects of the manufacturing process, non-cellular components, the mode of administration (ex vivo perfusion, local, systemic) and the duration of exposure (short to permanent).

Risk factors that can be associated with GTMPs depend on the vector as well as on the transgene expression cassette used, and, in the case of a cell-based GTMP also on the cell population to be genetically modified. Typical risk factors include, but may not be limited to, the potential of the vector for and its extent of chromosomal integration, vector immunogenicity, the capacity of the vector for latency/reactivation and/or mobilization and its potential for recombination/re-assortment and biodistribution to non-target sites. Risk factors may also be attributable to expression of the therapeutic or any other transgene delivered and to the duration of expression. In the case of a cell-based GTMP, risk factors as described for cell-based medicinal products may also be applicable. The replication-incompetence or -competence of a vector and its capacity to inadvertently replicate after complementation by a respective wild-type or helper virus may also have to be taken into consideration as risk factors.

Furthermore, the clinical use of the ATMP should also be considered when identifying risk factors. Patient-, disease-, and medical procedure related risk factors (including those associated with administration of the ATMP) may contribute to a specific risk.

4.3. Risk profiling

The risk profiling is defined as a methodological approach to systematically integrate all available information on risks and risk factors in order to obtain a profile of each individual risk associated with a specific ATMP. The four steps towards risk profiling are detailed below.

The Methodology of Risk Profiling

1st step: To identify risks associated with the clinical use of the ATMP

The risk-based approach starts with the identification of risks associated with the clinical use of the ATMP, taking into consideration any relevant risks to the patient and/or third parties. Risk identification should start as early as product development and can be supported by reference to published data. In general the risks of an ATMP are not necessarily any different to those of other classes of medicinal product. Examples of risks are given in section 4.1.

2nd step: To identify product specific risk factors contributing to each identified risk

The applicant should identify any relevant risk factor that may contribute to the identified risk. These risk factors may be related for instance to the nature and composition of the product, manufacturing process, nonclinical and clinical aspects. Please note that these risk factors may contribute to several risks and may be interlinked in their impact on a specific risk. Risk factors associated with an ATMP under development and its clinical application should be identified starting at procurement of starting material, following throughout product development and continuing during clinical trials.

3rd step: To map the relevant data for each identified risk factors against each of the identified risks

In order to evaluate the contribution of each risk factor to an identified risk, the relevant source of data regarding each risk factor should be mapped with the help of a 2 dimensional table (see examples shown in the Annex to this guideline). With the help of this matrix the association between risk factors and risks could be systematically scanned for risk factor – risk relationships. For those risk factor-risk combinations, where a relationship has been identified, the following information should be provided: 1. scientific description of the relationship; 2. studies performed to address this relationship or justification for omission of own studies; 3. locations of these studies in the Common Technical Document (CTD) of the application dossier.

4th step: To conclude on the risk factor – risk relationships

In order to conclude on the risk factor-risk relationships a narrative text addressing risk-risk factor combinations identified to be of relevance for the use of the respective ATMP should be composed. To this end, risk factor-risk combinations for which, based on current substantial scientific knowledge, a reasonable relationship has been identified shall be further detailed in respect to

- (i) their causative scientific relationship;
- (ii) an overview of studies that have been performed to determine the impact of the identified risk factors on the particular risk. In case such studies have been omitted, a scientifically sound justification shall be provided why quality, non-clinical and/or clinical data are not needed to be presented in the dossier;
- (iii) a conclusion whether the provided scientific data (quality, non-clinical and clinical) and/or published information addressing the individual risk factor-risk combinations are considered adequate and sufficient to support an MAA. It is expected that on completion of the profiling of the identified risk-risk factor combinations a specific profile for each risk can be concluded.

4.4. Fictitious examples to illustrate the risk-based approach

Examples of different matrix tables regarding a GTMP (see Annex 1), a sCTMP (Annex 2) and a TEP (Annex 3) are provided in the Annex to this guideline to illustrate the methodology of the risk-based approach. It should be noted that these are fictitious, non-exhaustive examples. They are given for illustration purposes and to serve as a guide to use the methodology, but not as technical guidance. In the matrix table, examples of risk factors and risks are also given for illustrative purposes and are not exhaustive. The applicant should identify relevant risk factors and risks specific to his product.

For technical guidance on cell-based and gene therapy medicinal products, the reader is referred to relevant technical guidance for cell-based therapy (somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products) and gene therapy medicinal products (i.e. Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006) and Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99), Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/67639/2008), Directive 2009/120/EC and other more specific guidelines and reflection papers).

In the matrix tables, blank boxes indicate that based on the current substantial scientific knowledge no reasonable risk factor-risk relationship exists.

5. Consequences for the MAA dossier

It will be important for the applicant to present the risk-based approach to the development of their product in a logical and meaningful way, in order to contribute to the justification of the data package at the time of MAA assessment. This information should be included to Module 2.2 ('Introduction') of the CTD.

It is recommended that Applicants wishing to use the risk-based approach communicate their intention to EMA and Rapporteurs early in Pre-submission (i.e. before/at the Pre-submission meetings). Applicants should also mention the use of the risk-based approach in the cover letter to the marketing authorisation application dossier and refer to section 2.2 (Introduction) for documentation of the risk-based approach.

There are no prescribed templates for the presentation of this information as such the applicant can develop a format of their choosing. However it is recommended to follow the methodology delineated in this guideline and to include a well written and concise overview of the strategy and a discussion of the conclusions and justifications in relation to the extent of data included in the MAA dossier.

The result of the risk-based approach, when applied and as described in Module 2.2 ('Introduction'), can be used as one of the starting points for the safety specifications as part of the Risk Management Plan (see also Guideline on safety and efficacy follow-up- risk management of Advanced Therapy Medicinal Products (EMA/149995/2008)).

6. Glossary

Risk-based approach: a strategy to determine the extent of quality, non-clinical and clinical data to be included in the Marketing Authorisation Application dossier.

Risk: a potential unfavourable effect that can be attributed to the clinical use of the ATMP and is of concern to the patient and/or to other populations (e.g. caregivers and off spring).

Risk factor: a qualitative or quantitative characteristic that contributes to a specific risk following handling and/or administration of an ATMP.

Risk profiling: a methodological approach to systematically integrate all available information on risks and risk factors in order to obtain a profile of each individual risk associated with a specific ATMP.

7. Abbreviations

AAV: Adeno-associated virus

AE: Adverse Event

ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product

CE-marked: (Conformité Européenne)-marked (= European accreditation system for medical devices)

CNS: Central Nervous System

CTD: Common Technical Document

AS: Active substance (=Drug substance)

FP: Finished Product (=Drug Product)

GCP: Good Clinical Practice

GLP: Good Laboratory Practice
GMP: Good Manufacturing Practice
GTMP: Gene Therapy Medicinal Product
hESC: human Embryonic Stem Cell
HLA: Human Leukocyte Antigen
MAA: Marketing Authorisation Application
PoC: Proof of Concept
RMP: Risk Management Plan
sCTMPs: somatic Cell Therapy Medicinal Product
SmPC: Summary of Product Characteristics
TEPs: Tissue Engineered Product

References

- Regulation (EC) No. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
- Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2009/120/EC amending Directive 2001/83/EC relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products
- Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)
- Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/67639/2008)
- Note for guidance on gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)
- ICHQ9 Quality Risk Management
- EUDRALEX Volume 4. EU Guidelines on Good Manufacturing Practice Annex 20 GMP guideline
- Regulation (EU) No 1235/2010 on pharmacovigilance of medicinal products for human use
- Guideline on safety and efficacy follow-up- risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)

Annex 1: Example: AAV vector expressing the human fictionase enzyme (FE) administered i.m. for the treatment of FE deficiency disease

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Toxicity resulting from unintended alteration of therapeutic gene expression
Risk factor				
Recombination/mobilisation	Recombination may lead to replicating AAV. Tumor formation depends on level of AAV genome integration into host genome. Addressed in CTD 3.2.P.5 - Control of FP and CTD 4.2.3 –Toxicology (toxicology/integration studies).	Recombination / Mobilisation may lead to increased immunogenicity due to higher number of vector / RCV particles. Addressed in CTD 3.2.P.5 - Control of FP and CTD 4.2.3 -Toxicology.	Recombination during manufacture might lead to loss of the transgene and consequently loss of function. Addressed in CTD 3.2.P.5 - Control of FP.	Mobilisation (with wt virus and helper coinfection) might result in higher levels of therapeutic gene expression. Toxic effects other than immunogenicity due to overexpression is considered to be low. Addressed in CTD 4.2.1 - Pharmacology and CTD 4.2.3 - Toxicology studies, and justified by literature information.
Integration	AAV vectors are able to integrate into the genome albeit at low levels. Integration studies have been performed (CTD 4.2.3- Toxicology) and demonstrate absence of integration. See also risk factor 'biodistribution' (CTD 4.2.2 - Pharmacokinetics)			
Type of transgene and transgene expression levels		The therapeutic gene is of human origin and respective endogenous gene product in patients is present but defective. This might cause unwanted immunogenicity. Expression of therapeutic protein addressed and justified in CTD 5.3.5 -Reports of efficacy and safety studies.	Impaired transgene expression might lead to treatment failure. Transgene expression and potency studies and in vivo proof-of-concept studies. Addressed in CTD 3.2.P.5 - Control of FP and 4.2.1. - Pharmacology.	Over-expression of transgene in target cells is not considered to be of concern. Toxic effects other than immunogenicity due to over-expression is considered to be low. CTD 4.2.1 - Pharmacology, CTD 4.2.3 - Toxicity and justified by literature data.
Vector type	AAV is not known to be tumorigenic <i>per se</i> . A low potential of AAV for insertional mutagenesis exists (see RF 'integration'). Addressed in integration studies (CTD 4.2.3 - Toxicology). Justification of lack of tumorigenicity studies based on respective integration data.	AAV is known to be immunogenic. Addressed in immunogenicity and Toxicity studies (CTD 4.2.3), and Clinical safety studies (CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies,).	Pre-existing immunity to the vector might impair efficiency of treatment. Furthermore repeated administration may increase immunologic responses against the vector that might also impair efficiency of treatment. Addressed in CTD 4.2.1 - Pharmacology and 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	
Impurities	Impurities might contribute to	AAV can be difficult to purify.	Impurities can negatively	

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Toxicity resulting from unintended alteration of therapeutic gene expression
Risk factor	tumour formation. Full information and documentation on starting materials is given. Control of cellular and viral impurities are addressed in release testing (CTD 3.2.S.4 – Control of critical steps and intermediates, and 3.2.P.5 – Control of FP).	Amount and type of impurities may lead to immunogenic reactions. Addressed in CTD 3.2.S.2 (Manufacture), 3.2.S.4 (Control of AS), 4.2.3 (Toxicology), and 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	influence the efficacy of treatment. Addressed in drug substance control CTD 3.2.S.4 - Control of AS.	
Biodistribution	Biodistribution of the vector contributes to the risk of tumour formation via vector persistence and integration events (see risk factor on integration). Inclusion of transduced non-target organs in studies on episomal/ integrated vector status. Addressed in CTD 4.2.2- Pharmacokinetics (biodistribution), CTD 4.2.3 – Toxicology (integration studies).	Biodistribution of the vector to non-target, immunogenic sites. Addressed in biodistribution / immunogenicity studies -CTD 4.2.2 - Pharmacokinetics (biodistribution), CTD 4.2.3 - Toxicology (immunogenicity), CTD 5.3.5 -Reports of efficacy and safety studies, (clinical safety).	Treatment failure might be induced by unwanted immunogenicity due to biodistribution to non-target, immunogenic sites. Addressed in biodistribution and long-term transgene expression studies. CTD 4.2.1 - Pharmacology and CTD 4.2.2 – Pharmacokinetics.	Toxicity as a result of transgene-overexpression in non-target cells considered to be low. Evaluation of toxicity and transgene expression levels in non-target tissues and cells. CTD 4.2.2 - Pharmacokinetics (biodistribution) and 4.2.3 - Toxicology (toxicity)
Relevance of animal model		Animal model is not predictive for immunogenicity in patients due to differences in immune responses. An additional animal model to address immunogenicity was used. Addressed in CTD 4.2.3 - Toxicology (immunogenicity) and in clinical studies CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	Animal model may not be predictive for treatment failure due to differences in the immune status of animal and patients. Immune status of the animal model has been matched to the patient's situation (e.g. pre-treatment with the vector to induce seroconversion in animals). See CTD 4.2.1 - Pharmacology and 4.2.3 - Toxicology.	
Patient-related		Immune reaction might be triggered dependent on immune status of the patient. Addressed in non-clinical studies using vector-pretreated animals (CTD 4.2.3 - Toxicology) and in CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies (clinical safety)	Immune status e.g. pre-existing immunity to the vector of patient might influence efficiency of therapy. Addressed in non-clinical (CTD 4.2.1 - Pharmacology) and clinical studies (CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies)	
Disease-related	The underlying disease might be linked to a higher incidence of cancer. This might bias the safety	Variable levels of dysfunctional protein may be expressed in the patients resulting in immune	Immune response against the transgene might compromise treatment efficacy. Addressed in	

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Toxicity resulting from unintended alteration of therapeutic gene expression
Risk factor				
	data. Addressed in CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	reactions to the therapeutic protein. Addressed in CTD 5.3.5 -Reports of efficacy and safety studies.	the non-clinical pharmacology (CTD 4.2.1) and toxicology studies (CTD 4.2.3), and in Reports of efficacy and safety studies (CTD 5.3.5).	
Medical procedure-related	Concomitantly administered immune suppressants might lead to tumour formation. Addressed in CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	A high local dose administered i.m. might cause local inflammatory response due to immunoreaction to a vector component or the expressed therapeutic protein. Addressed in CTD 4.2.3 - Toxicology and 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies.	Difficult administration of multiple injections i.m. might result in incomplete dosing. Addressed in CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies and SmPC	

Blank box means that based on the current substantial scientific knowledge no reasonable risk factor/risk relationship exists.

Annex 2: Example: human embryonic stem cell-derived cells secreting bioactive substances injected into the CNS

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor						
Cell starting material	hESC have inherent capability for teratoma formation. Risk addressed in other sections of this table and in CTD 3.2.S.2.3 - Control of Materials	Possible HLA mismatching. Controlled by donor screening and selection. CTD 3.2.R – Regional information.		Information on cell origin not complete. Lack of information on donor and derivation addressed through viral testing. CTD - 3.2.S.2.3 - Control of Materials (control of HSA used in IVF medium), CTD 3.2.A.2 - Adventitious Agents Safety Evaluation		
Culture / feeder cells and growth factors	Culture with GFs or hormones to enhance proliferation/trigger differentiation may induce tumour formation. Process related impurities controlled - CTD 3.2.S.2.3 - Control of Materials; 3.2.S.2.5 -	Possible immune reaction to animal derived materials, feeder cells - impurities controlled in CTD 3.2.S.2.3 - Control of materials; 3.2.S.3.2 - Impurities.		Potential for disease transmission from cell source, animal derived materials / feeder cells. Viral safety testing of relevant starting and raw materials. CTD 3.2.S.2.3 - Control of materials; 3.2.S.3.2 - Impurities.		

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor	Process validation and/or evaluation; 3.2.S.4 - Control of AS.					
Cell population, heterogeneity & differentiation potential	Undifferentiated and undesirable lineage commitment cells resulting from non-synchronised differentiation. Product related impurities controlled CTD 3.2.S.2.5 - Process validation and/or evaluation; 3.2.S.4 - Control of AS.	Undesirable lineage commitment cells resulting from non-synchronised differentiation; immune reaction CTD 3.2.S.2.5 - Process validation and/or evaluation; 3.2.S.4 - Control of AS.	Presence of cells with inappropriate characteristics resulting from non-synchronised differentiation / Undifferentiated and undesirable lineage committed cells CTD 3.2.S.2.5 - Process validation and/or evaluation; 3.2.S.4 - Control of AS (potency assay for AS) CTD - 3.2.S.3 - Characterisation and for FP CTD 3.2.P.5 - Control of FP and CTD 3.2.P.8 - Stability			
Ancillary substances/devices			Potential lack of compatibility of cells with administration device. CTD 3.2.P.2. - Pharmaceutical Development			
Genetic stability	Genetic instability is associated with tumorigenicity. Genetic stability tested. CTD - 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution (in vivo tumorigenicity study)		Genetic instability may result in potential loss of secreted bioactive substances. Stability of cells in the final formulation - CTD 3.2.P.8 – Stability			
Biodistribution	Tumour formation in different organs - Biodistribution study CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution	Distribution of cells may increase risk of immunogenicity. Biodistribution study CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution	Potential loss of activity due to loss of cells by migration. Biodistribution study CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution		Tissue formation in different organs. Biodistribution study CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution	Secretion of bioactive substances in unintended microenvironments may lead to toxic effects. Biodistribution

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor						study. CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution
Relevance of the animal model	Age, dosing, immunocompetence and duration of the available animal study may not be appropriate for detection of tumor formation - In vivo tumorigenicity study CTD 4.2.3.4 - Toxicology - Carcinogenicity		Limitations of used animal model may reduce predictive value of efficacy, POC study - CTD 4.2.1 -Pharmacology		animal study may not be appropriate for detection of unwanted tissue formation PoC CTD 4.2.1 - Pharmacology and biodistribution CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution	
Patient-related	Malignancy in patients may result from the patient's medical/treatment history including age and immunosuppressive status. Reports of efficacy and safety studies and Post-marketing studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;	Unwanted immunogenicity may be caused by HLA mismatching, release of bioactive substances or mode of delivery. Reports of efficacy and safety studies including immunomonitoring and Post-marketing studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;	Possibilities for treatment failure may be due to patient's age, disease phase, false stratification for treatment. Set inclusion/exclusion criteria based on preclinical testing. Reports of efficacy and safety studies and Post-marketing studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;		CNS microenvironment may support unwanted tissue formation due to patient history, prior therapies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports; CTD 5.4. Literature References	Patient's medical/treatment history may determine the potential for hypersensitivity to bioactive substances. Pre-treatment testing and stratification. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor Disease-related			Nonresponsiveness to expected released substance, due to patient's medical/treatment history, may result in treatment failure. Exclusion criteria, stratification and preventive measures. Reports of efficacy and safety studies and Post-marketing studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;		CNS microenvironment may support unwanted tissue formation due to patient history, prior therapies. CTD 5.3 - Clinical Study Reports; CTD 5.4. Literature References	
Medical procedure-related - dose	Risk for tumour formation due lacking of dose definition from non-clinical studies. Dose finding studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;		Risk for treatment failure resulting from inefficacious dose. Set limits for determination of dose optimum by dose finding studies. CTD 5.3. - Clinical Study Reports;		CNS microenvironment w/wo suprathereapeutic dose may support unwanted tissue formation CTD 5.3. - Clinical Study Reports and 5.4. Literature References	Potential risk for toxicity due to suprathereapeutic dose and/or ectopic administration and excessive production of active substances. CTD 5.3. - Clinical Study Reports; CTD 5.4 Literature References.
Medical procedure-related - concomitant treatment	Risk for tumour formation due to previous use of immune suppressants. In vivo tumorigenicity study. Safety AEs reported in CTD 2.5 - Clinical overview, CTD 2.7 - Clinical Summary, CTD 5.3 - Clinical Study reports.		Risk for treatment failure due to effect of concomitant treatment on engraftment and biological activity. Safety AEs reported in CTD 2.5 - Clinical overview, CTD 2.7 - Clinical Summary, CTD 5.3 - Clinical Study reports	Risk of infection or reactivation of latent infection due to use of immune suppressants. CTD 4.4. Safety AEs reporting. CTD 2.5 clinical overview, CTD 2.7 Clinical Summary, CTD 5.3 Clinical Study reports.	Risk for unwanted tissue formation due to effect of concomitant treatment on engraftment, differentiation state and biological activity of cells. Safety AEs reported in CTD 2.5 - Clinical overview, CTD 2.7 - Clinical Summary, Nonclinical biodistribution CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution; CTD 5.3. - Clinical Study Reports;	Additive effect of concomitant treatment on toxicity at a given cell dose (e.g. effect of immuno-suppressive therapy (e.g. potential reactivation or latent virus). Safety AEs reported in CTD 2.5 -Clinical overview, CTD 2.7 -Clinical Summary, CTD 5.3 - Clinical Study reports.

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor Medical procedure-related -mode of administration (injection into the brain)	Potential tumor formation at local and/or distant sites resulting from administration procedure. In vivo tumorigenicity study CTD 4.2.3.4 - Toxicology - Carcinogenicity, CTD 5.3 - Clinical Study Reports and CTD 5.4 - Literature Reference		Treatment failure may result from inadequate administration. Validation of surgical procedures. CTD 5.3 -Clinical Study Reports, training instructions for physicians (Risk Management Plan) and prescriber information (SmPC).		Risk from unwanted tissue formation (e.g. scar and/or ectopic tissue formation). Validation of surgical procedure and proof of concept nonclinical studies. Biodistribution studies CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution, CTD 4.2.3 - Toxicity, CTD 5.3 - Clinical Study Reports, CTD 5.4. Literature References	

Blank box means that based on the current substantial scientific knowledge no reasonable risk factor/risk relationship exists.

Annex 3: Example: autologous chondrocytes in suspension for the treatment of articular defects due to trauma

Risk	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Risk factor Cell starting material						
Culture conditions	Risk for cell transformation due to culture conditions. Limit to population doubling, CTD 3.2.S.2.4. & 5, literature data for similar products and cell senescence studies. CTD 3.2.S.2.5 -Process validation and/or evaluation & 3.2.S.4.2. -Analytical procedures.	Potential for immune reaction in patient. Removal of animal-derived materials and antibiotics. CTD - 3.2.S.2.3 - Control of materials, 3.2.S.3.2 - Impurities.	Influence of cell culture (i.e. time, population doublings) on chondrocyte senescence / dedifferentiation may result in treatment failure. Control of population doublings. CTD 3.2.S.2.3 - Control of materials, 3.2.S.3 - Characterisation, cartilage formation model in vivo. CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution	Potential for mycoplasma contamination. Microbiological control. - CTD 3.2.A.2 - Adventitious Agents Safety Evaluation		

Risk factor	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Cell population, heterogeneity & differentiation potential		Potential for immune reaction against activated autologous cells CTD 3.2.S.2.3 - Control of materials, 3.2.S.3.2 - Impurities.	Presence of non-target cells. Limit cell population doubling - CTD 3.2.S.2.4 - Controls of critical steps and intermediates and 3.2.S.2.5 - Process validation and/or evaluation, specification for fibroblasts CTD 3.2.S.4.1 -Specification, potency assay addressing hyaline cartilage formation CTD 3.2.S.3 - Characterisation and 3.2.P.5 - Control of FP. Apoptosis assay 3.2.P.5 - Control of FP.		Presence of cells with inappropriate characteristics. Set specification limits for fibroblasts. CTD 3.2.S.2.4 - Controls of critical steps and intermediates and 3.2.S.2.5 - Process validation and/or evaluation.	
Genetic stability	Potential for genetic instability due to long cell culture. Limit to population doubling literature data & cell senescence studies CTD 3.2.S.2.5., Process validation and/or evaluation, 4.2.3 - Toxicology.					
Structural / functional integrity			Sub-optimal extracellular matrix formation and function. Potency assay for FP CTD 3.2.P.5 - Control of FP and CTD 3.2.P.8 - Stability			
Ancillary substances, devices & formulation			Potential impact of administration device on biological activity; biocompatibility with device studied - CTD 3.2.P.2 - Pharmaceutical Development			Potential toxicity of device. Device CE marked for intended purpose. CTD 3.2.R - Regional information
Biodistribution			Failure of containment of cells in situ. Biodistribution study. CTD-4.2.2. - Pharmacokinetics or: Justification based on biodistribution studies with similar products.		Potential migration of cells out of implantation site. Biodistribution study. CTD 4.2.2. – Pharmacokinetics.	

Risk factor	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Relevance of the animal model	Age, dosing, immuno-competence and duration of animal study not appropriate for detection of tumour formation. Tumourigenicity Study CTD 4.2.3.4 - Toxicology - Carcinogenicity		Available animal model is not reflecting human disease. See proof of concept. - CTD 4.2.1 - Pharmacology and discussion in CTD 2.4 - Non -clinical overview			
Patient-related		Risk for unwanted immunogenicity due to patient history (Allergy to components of product). Patient selection criteria (Contraindication), pre-treatment testing for allergies. CTD 5.3 - Clinical study reports	Risk for treatment failure due to patient history (age, suboptimal microenvironment) and insufficient dose finding data. Determination of age optimum and dose limits based on in vivo and/or in vitro testing CTD 5.3 - Clinical study reports		Risk for unwanted tissue formation due to microenvironment (lack of maturation in situ, scar tissue formation) CTD 2.5.- Clinical overview	
Disease-related			Risk for cell failure to differentiate due to chronic inflammation and other factors. Stratification based on patient history and pre-treatment testing. Reports of efficacy and safety studies and Post-marketing studies. CTD 5.3.5 - Reports of efficacy and safety studies, 5.3.6 - Reports of post-marketing experience and 5.3.7 - Case report forms and individual patient listings			

Risk factor	Tumour formation	Unwanted immunogenicity	Treatment failure	Disease transmission	Unwanted tissue formation	Toxicity
Medical procedure-related		Unwanted immune reaction & allergy to concomitant substances at site of application (Joint). Contraindication in patient history, pre-treatment testing for allergies. Safety AEs reported in CTD 2.5- Clinical Overview, 2.7 - Clinical Summary & 5.3 - Clinical Study reports	Accidental ectopic dissemination. Validation of method for surgical procedures CTD 5.3. – Clinical study reports, training instructions for physicians (Risk Management Plan) and prescriber information (SmPC).	Risk for joint infection. CTD 2.5. - Clinical Overview; 2.7. - Clinical Summary; 5.3. - Clinical Study reports	Hypertrophic growth due to surgical procedure; Safety AEs reported in CTD - 2.5 -Clinical Overview; 2.7 - Clinical Summary; 5.3 - Clinical Study reports	

Blank box means that based on the current substantial scientific knowledge no reasonable risk factor/risk relationship exists.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（21KC2007）
3. 研究者名（所属部署・職名） 医療機器部・室長
（氏名・フリガナ） 宮島敦子・ミヤジマアツコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業
2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 再生・細胞医療製品部・室長
(氏名・フリガナ) 澤田留美・サワダルミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
2. 研究課題名 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（21KC2007）
3. 研究者名（所属部署・職名） 医薬安全科学部 部長
（氏名・フリガナ） 斎藤 嘉朗（サイトウ ヨシロウ）

4. 倫理審査の状況

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

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

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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