

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(表 3)。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(表 4)。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(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、製剤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、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 <sup>1)</sup> 、表皮水疱症 <sup>2)</sup>	株)J-TEC	製造販売承認取得 2007年10月	<sup>1)</sup> :2016.9 <sup>2)</sup> :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攣	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>脊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>脊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>脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、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>脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、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>脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、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>脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、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>脊髄損傷患者に対する非盲検試験においては報告されなかったが、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>脊髄損傷は小児の発症件数も多いものの、患者に対する非盲検試験においては20歳未満の患者への投与は設定されており、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標的毒性であり、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、重症化する可能性がある。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観察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。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る。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症を誘発するおそれがあり、臨床試験においても発現が報告されているため	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観察されているため (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。本品の臨床試験で観察された例が、本品輸注後に脳腫瘍が発症する可能性があると考えられないため	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と考えられている。本品輸注後に脳腫瘍が発症する可能性があると考えられないため (臨床試験ではRCLの発生は見られず)	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、潜在的に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	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取、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	本品輸注後の免疫原性を検討するため
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（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あれば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、製品開発のパイプラインもないため	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 がないとどういった弊害があるか；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	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma</a>
Product info	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf</a>
RMP	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a>

▼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	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah</a>
Product info	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf</a>
RMP	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a>

▼ 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 (欧洲)

Name	Maci
Active substance	autologous cultured chondrocytes
Approved date	2013/6/27 <del>Withdrawn (2018/7/1)</del>
EPAR	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mac/mac">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mac/mac</a>
Product info	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mac-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mac-epar-product-information_en.pdf</a>
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	<a href="https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma">https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma</a>
Package insert	<a href="https://www.fda.gov/media/126109/download">https://www.fda.gov/media/126109/download</a>
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	<a href="https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kym-riah-tisagenlecleucel">https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kym-riah-tisagenlecleucel</a>
Package insert	<a href="https://www.fda.gov/media/107296/download">https://www.fda.gov/media/107296/download</a>
REMS	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rem/s/index.cfm?event=indvrem_sdetails.page&amp;rem_s=368">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rem/s/index.cfm?event=indvrem_sdetails.page&amp;rem_s=368</a>

**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	<a href="https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/mac-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane">https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/mac-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane</a>
Package insert	<a href="https://www.fda.gov/media/101914/download">https://www.fda.gov/media/101914/download</a>
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	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/Generalist/4900404X1020">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/Generalist/4900404X1020</a>
添付文書	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResuHDataSetPDF/300242_4900404X1020_A_01_03">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResuHDataSetPDF/300242_4900404X1020_A_01_03</a>

【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) 血栓性微小血管症 (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、 $3 \times 10^{13}$  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	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/GeneralList/4900402X1020">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/GeneralList/4900402X1020</a>
添付文書	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultSetPDF/300242_4900402X1020_A_01_05">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultSetPDF/300242_4900402X1020_A_01_05</a>

【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	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/GeneralList/4900X0000021">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/GeneralList/4900X0000021</a>
添付文書	<a href="https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/ResuIdDataSetPDF/340938_4900X0000021_A_01_06">https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saisoDetail/ResuIdDataSetPDF/340938_4900X0000021_A_01_06</a>

【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つまみながら取り出す。
- (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	プレランジ静注	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	ネビック	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 of 医療機器等安全性監視活動
  4. 2 追加 of 医療機器等安全性監視活動
  4. 3 追加 of 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 of リスク最小化活動
  6. 2 追加 of 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 of 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にも、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

<b>Draft Agreed by CPWP &amp; GTWP</b>	<b>7 October 2011</b>
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

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



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

## Table of contents

<b>Executive summary .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introduction (background) .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Scope.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Legal basis .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Methodology of the risk-based approach .....</b>	<b>4</b>
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
<b>5. Consequences for the MAA dossier .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Glossary .....</b>	<b>7</b>
<b>7. Abbreviations .....</b>	<b>7</b>
<b>References .....</b>	<b>8</b>

## 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 guideline<sup>1</sup>. 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)<sup>2</sup>.

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".

---

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

<sup>2</sup> 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

*1<sup>st</sup> 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.

*2<sup>nd</sup> 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.

*3<sup>rd</sup> 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.

*4<sup>th</sup> 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**

<b>Risk</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Toxicity resulting from unintended alteration of therapeutic gene expression</b>
<b>Risk factor</b>				
<b>Recombination/mobilisation</b>	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.
<b>Integration</b>	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)			
<b>Type of transgene and transgene expression levels</b>		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.
<b>Vector type</b>	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.	
<b>Impurities</b>	Impurities might contribute to	AAV can be difficult to purify.	Impurities can negatively	

<b>Risk</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Toxicity resulting from unintended alteration of therapeutic gene expression</b>
<b>Risk factor</b>	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.	
<b>Biodistribution</b>	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)
<b>Relevance of animal model</b>		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.	
<b>Patient-related</b>		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)	
<b>Disease-related</b>	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
<b>Risk factor</b>				
	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).	
<b>Medical procedure-related</b>	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
<b>Risk factor</b>						
<b>Cell starting material</b>	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		
<b>Culture / feeder cells and growth factors</b>	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.		

<b>Risk</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Disease transmission</b>	<b>Unwanted tissue formation</b>	<b>Toxicity</b>
<b>Risk factor</b>	Process validation and/or evaluation; 3.2.S.4 - Control of AS.					
<b>Cell population, heterogeneity &amp; differentiation potential</b>	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			
<b>Ancillary substances/devices</b>			Potential lack of compatibility of cells with administration device. CTD 3.2.P.2. - Pharmaceutical Development			
<b>Genetic stability</b>	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			
<b>Biodistribution</b>	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

<b>Risk</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Disease transmission</b>	<b>Unwanted tissue formation</b>	<b>Toxicity</b>
<b>Risk factor</b>						study. CTD 4.2.2.3 - Pharmacokinetics - Distribution
<b>Relevance of the animal model</b>	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	
<b>Patient-related</b>	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;

<b>Risk</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Disease transmission</b>	<b>Unwanted tissue formation</b>	<b>Toxicity</b>
<b>Risk factor</b> <b>Disease-related</b>			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	
<b>Medical procedure-related</b> <b>- dose</b>	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.
<b>Medical procedure-related</b> <b>- concomitant treatment</b>	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
<b>Risk factor</b> <b>Medical procedure-related -mode of administration (injection into the brain)</b>	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
<b>Risk factor</b> <b>Cell starting material</b>						
<b>Culture conditions</b>	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
<b>Cell population, heterogeneity &amp; differentiation potential</b>		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.	
<b>Genetic stability</b>	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.					
<b>Structural / functional integrity</b>			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			
<b>Ancillary substances, devices &amp; formulation</b>			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
<b>Biodistribution</b>			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.	

<b>Risk Risk factor</b>	<b>Tumour formation</b>	<b>Unwanted immunogenicity</b>	<b>Treatment failure</b>	<b>Disease transmission</b>	<b>Unwanted tissue formation</b>	<b>Toxicity</b>
<b>Relevance of the animal model</b>	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			
<b>Patient-related</b>		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	
<b>Disease-related</b>			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
<b>Medical procedure-related</b>		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.