

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 副所長

研究要旨：

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

研究協力者 中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所
佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
薬品部 部長

A. 研究目的

我が国では、2022年度に新たに3品目の再生医療等製品（全て細胞加工製品）が製造販売承認を受け、2023年3月現在、19品目の再生医療等製品（細胞加工製品16品目、遺伝子治療用製品3品目）が製造販売承認（条件及び期限付承認4品目を含む）を取得している（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加工製品や、がんに対するCAR-T療法に代表される遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品（所謂 *ex vivo* 遺伝子治療製品）、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様の再生医療等製品が、国内外問わず臨床開発されており、今後ますますその開発が加速されると考えられる。

一方で、再生医療等製品は「品質のばらつき」や「少ない治験症例数」に起因する想定外の不具合の発生等が考えられ、その特性を踏まえた安全対策としてのリスク管理（開発、審査から市販後まで）を実施する必要がある。また、これらの製品については、患者の安全を確保するため、添付文書等を通して使用者に適切な情報を提供する必要があるが、現状の記載要領は多様な製品の情報を適切に提供できるよう整理されていないとの意見もある。

そこで本研究では、これら再生医療等製品に係る安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画（RMP）及び、添付文書情報の記載要領に関して必要な調査研究を行い、厚生労働省における行政施策遂行のための案を取りまとめることとした。

再生医療等製品 RMP については、昨年

度までに再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的として、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）へのヒアリングとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、規制当局との連携の下に設立した検討班にて再生医療等製品 RMP 指針策定に関する討議を行い、再生医療等製品 RMP 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出した。本年度は、再生医療等製品 RMP 指針案の作成にあたってこれらの課題・留意点から必要な項目について議論を進め、これまでに発出されている医薬品や医療機器等の RMP 指針の考え方等も参考にして、再生医療等製品 RMP 指針素案の作成に取り組んだ。

一方、CAR-T 製品等の画期的な再生医療等製品が開発されているが、このような最新の製品を安全かつ有効に使用するには、医薬関係者による添付文書の正しい理解が必須である。そのため、添付文書自体が分かりやすく構成されていることが重要である。現在、再生医療等製品の電子化された添付文書に関しては、「再生医療等製品の電子化された添付文書の記載要領について、薬生発 0611 第 13 号、令和 3 年 6 月 11 日（令和 4 年 7 月 21 日最終改正）」が記載要領として発出されている。本要領は元々平成 26 年に最初に発出されたものが基になっているが、当時は細胞シートや幹細胞等が再生医療等製品として審査されており、

これらを念頭に置いて記載されたと考えられる。一方、近年は遺伝子治療用製品など、承認品目が多様化しており、現行の記載要領は不十分との指摘もある。そのため、上記「記載要領」、「同（細則）」及び「使用上の注意の記載要領」の改訂を検討することとした。令和3年度に行った国内外の添付文書に関する調査結果に基づき、二年度である令和4年度は、産学官メンバーで構成される検討委員会を立ち上げ、その議論に基づき、改訂の方向性を決定して、改訂素案を作成した。

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「リスク分析に関する資料」に関する調査

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

- ① ハートシート（自己細胞シート、条件及び期限付承認）：リスク対策計画書
- ② テムセル HS 注（同種間葉系幹細胞）：リスク対策計画書
- ③ ステミラック注（自己間葉系幹細胞、条件及び期限付承認）：再生医療等製品製造販売後リスク対策計画書
- ④ キムリア点滴静注（CAR-T）：リスク管理計画書

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

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

B-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

昨年度抽出された再生医療等製品 RMP に係る現状の課題と留意点を踏まえて、規制当局との打合せを行った後、国立衛研にて「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）及び「医療機器及び体外診断用医薬品のリスク管理指針について」（令和2年8月31日付薬生機審発0831第4号、薬生安発0831第2号）を参考に、再生医療等製品リスク管理計画（RMP）指針素案のたたき台を作成した。その内容について再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）及び検討班のメンバーである北海道大学病院臨床研究開発センターの荒戸照世教授、厚生労働省医薬安全対策課及び医療機器審査管理課の各担当者（オブザーバー）、PMDA 医薬品安全対策第二部及び再生医療等製品審査部の各担当者（オブザーバー）よりコメントを募集した。その後、検討班の会義

を開催し、寄せられたコメントを中心に内容について議論した。

B-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

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

B-2. 添付文書について

B-2-1. 検討委員会

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

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

B-2-2. 検討委員会での議論の流れ

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

毎に、現行添付文書の内容を記載した案を作成した。

（倫理面への配慮）

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「リスク分析に関する資料」に関する調査

再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品を含む）と遺伝子治療用製品がある（図 1）。昨年度、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査の対象として、細胞加工製品 4 品目（ハートシート、テムセル HS 注、ステミラック注；全てヒト体性幹細胞加工製品と、キムリア；遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品）について調べた。今年度は、同様の調査を遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注；ウイルスベクター製品について行った（表 2）。

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

「重要な特定されたリスク」については、重篤な障害が発現する恐れのある「肝障害」と臨床試験で発現が報告された「一過性の血小板減少症」が挙げられていた（表 2-1）。

「重要な潜在的リスク」としては、非臨床試験で認められた所見等から「心臓関連有害事象」、「重要な不足情報」としては、長期の安全性のデータが限られているため「長期的影響」が挙げられていた(表 2-2)。

再生医療等製品の安全性監視活動の内容とその選択理由については、通常的安全性監視活動に加えて、追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査(脊髄性筋萎縮症)と製造販売後臨床試験とし、その理由として、「重要な特定されたリスク」については製造販売後に各リスクの発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するためとし(表 2-1)、「重要な潜在的リスク」については本品投与と心臓関連有害事象との関連性を検討するため、「重要な不足情報」については本品投与後の長期の安全性上のリスクを把握して安全対策を検討するためとしていた(表 2-2)。

リスク最小化活動については、通常のリスク最小化活動として「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」に対して、添付文書への記載、追加のリスク最小化活動としては、医療従事者向け資材(適正使用ガイド)と患者向け資材の作成、提供としていた(表 2-1,2)。

次に、再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」「重要な不足情報」として挙げられた項目と、それぞれを挙げた理由について、昨年度調査した細胞加工製品 4 品目と今年度の遺伝子治療用製品 1 品目を比較検討した。検討した細胞加工製品のうち体性幹細胞加工製品であるハートシートは、構造体を有する(細胞シート)製品であり、テムセル

HS 注、ステミラック注は、どちらもヒト骨髄由来間葉系幹細胞であるが、それぞれ同種由来と自己由来である点が異なる。そして、キムリアは遺伝子導入細胞からなるヒト体細胞加工製品であり、同じ細胞加工製品ではあるものの 4 種 4 様の特性を持つ。さらに、遺伝子治療用製品を加えて 5 種 5 様の再生医療等製品について比較した。

「重要な特定されたリスク」(表 3-1)は、5 品目で計 17 のリスクが挙げられているが、全ての品目(15/17 リスク)においてそのほとんどが臨床試験で発現が報告された事象等であり、残りの 2 つのリスクはそれぞれ重篤な障害が発現する恐れがあった。

「重要な潜在的リスク」(表 3-2)は、5 品目で計 27 のリスクが挙げられている。基本的には臨床試験では報告されていない事象であるが、テムセル HS 注においては海外(または国内)における臨床試験では認められたリスクであるが、国内(または海外)の臨床試験等では確認されていないリスクが 3 つ挙げられていた。キムリアにおいて、キムリア以外の CAR-T 製品での死亡に至った例もリスクとして挙げられていた。また、細胞加工製品 4 品目で生物由来原料による感染症が挙げられ、うち 3 品目で抗生物質や生物由来原料による過敏症が挙げられていた。その他、海外文献や非臨床試験の所見によるリスクも挙げられていた。最も特徴的であったのは、ハートシートにおける「開胸手術及び移植手技に伴う事象」であり、他の 4 品目は全て静注による投与であるのに対してハートシートのみ開胸手術を伴う移植のため、リスクとして挙げられていた。

「重要な不足情報」(表 3-3) は、テムセル HS 注以外の 4 品目で計 8 の不足情報が挙げられている。うち、3 品目で臨床試験において対象外や除外、または限られた使用経験である対象者についての安全性が挙げられていた。一方、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品であるキムリアと遺伝子治療用製品であるゾルゲンスマ点滴静注では、長期安全性が不足情報として挙げられていた。

C-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

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

- ・ 再生医療等製品 RMP 指針の位置づけと必要性

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

- ・ 再生医療等製品 RMP 指針の適用範囲条件及び期限付承認品目は対象となるのか?
- ・ 使用される用語について
不具合、有害事象、副作用、ハザード等、

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

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

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

C-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

検討委員会での議論の結果と、本 RMP

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

尚、本指針案で用いる用語についての方針としては、以下の通りとした。

再生医療等製品の種類を示す用語については、基本的に既に発出されている規制文書で用いられている用語を用いる。つまり「組織工学製品」「細胞治療製品」「*ex vivo* 遺伝子治療製品」「*in vivo* 遺伝子治療製品」といった表現は使用しない。「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」(平成26年政令第269号)による改正後の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令」(昭和36年政令第11号)第1条の2(別表第2)に定められている、以下の用語を使用。

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

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

C-2. 添付文書について

C-2-1. 検討委員会での議論

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

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

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

- ✓ 記載要領は現行通り、1種類として大枠を記載する。また最大の項目を挙げておき、各製品の特徴に応じて必要な項目を選択できるようにする等、可能な範囲で

製品の特徴に応じた適切な記載が容易となるよう充実をはかる。

- ✓ 医療用医薬品の添付文書記載要領と同様の項目番号を、既承認の再生医療等製品の承認品目の「使用上の注意」部分に適用した事例を国衛研で作成し、本委員会で検討する。
- ✓ 前処置の内容の記載方法は、製品ごとに必要な記載内容も異なるため、記載要領や細則での一律的に記載レベルを定めるのは難しい。
- ✓ カルタヘナ法の第一種使用として承認されている旨は、記載すべき項目等について明記した改訂案を作成する。
- ✓ 排泄に関する知見を集積した場合には、当該内容を記載するよう改訂案を作成する。
- ✓ 不具合・副作用の発生状況の概要の記載に関しては、継続して議論を行う。

C-2-2. 改訂素案の作成

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

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

D. 考察

現在、我が国では 19 品目の再生医療等製品が製造販売承認を取得しており、さら

に国内外問わず多岐にわたる疾患を対象とした臨床開発が数多く進められている。再生医療等製品には、細胞加工製品（遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品も含む）と遺伝子治療用製品があり、非常に多種多様で複雑であるため、その特性を踏まえた市販後までの安全対策を構築する必要がある。そこで本研究では、再生医療等製品に係る安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画及び添付文書情報の記載要領に関して、それぞれ指針及び改訂指針の素案を作成した。

D-1. 再生医療等製品 RMP について

D-1-1. 再生医療等製品の「リスク分析に関する資料」に関する調査

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

「重要な特定されたリスク」は、製品の特性による違いは特に見られず、全ての品

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

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

指針案作成の際に、安全性検討事項の特定の例示等に反映させていきたい。

D-1-2. 再生医療等製品 RMP 指針案作成検討委員会

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

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

D-1-3. 再生医療等製品 RMP 指針素案の作成

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

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

細胞加工製品（体細胞加工製品、体性幹細胞加工製品、胚性幹細胞加工製品、人工

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

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

D-2. 添付文書について

D-2-1. 検討委員会での議論

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

D-2-2. 記載要領等の改訂素案の作成

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

E. 結論

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後までの安全対策の課題を早急に解決するため、特に課題と考えられた再生医療等製品のリスク管理計画及び、添付文書情報の記載要領に関して、それぞれ指針及び改訂指針の素案を作成した。

E-1. 再生医療等製品 RMP について

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

E-2. 添付文書について

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

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表

該当なし

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

2. 実用新案登録

(予定を含む。)

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

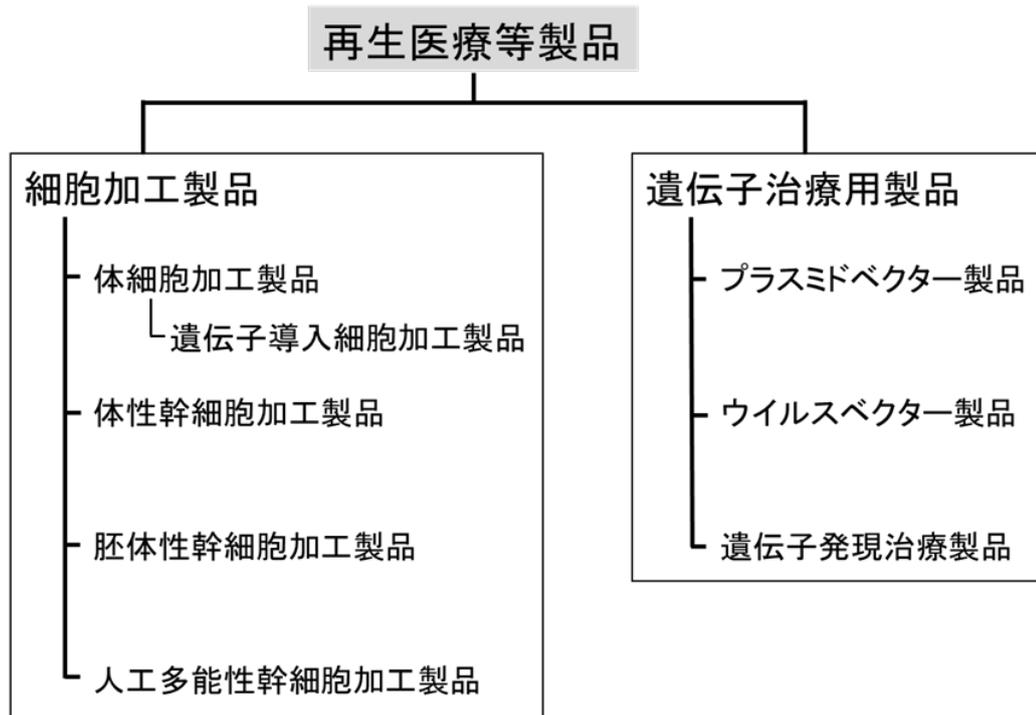


図 1. 再生医療等製品の分類

表 1. 国内で承認された再生医療等製品(2023年3月現在)

販売名	一般的名称	対疾患	承認取得者	承認年月	備考	分類
ジェイス	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	重症熱傷 ¹ 先天性巨大色素性母斑 ² 、表皮水疱症 ²	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2007年10月	*1:2016.9 *2:2018.11	ヒト体細胞加工製品 指定再生医療等製品
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		ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ハートシート	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		ヒト体性幹細胞加工製品 再生医療等製品
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		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
スファミラック注	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 2016年12月		ヒト体性幹細胞加工製品 再生医療等製品
コラジェン筋注用4mg	ベベルミンガンベルプラスミド	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	アングエス(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	プラスミドベクター製品 再生医療等製品
キムリア点滴静注	チザゲンレクルユーセル	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	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ゾルガンスマ点滴静注	オナセムガンアベバルボベク	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	ウイルスベクター製品 再生医療等製品
ネビック	ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮乾細胞症	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2020年3月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
イェスカルタ点滴静注	アキシカブタゲン シロルユーセル	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	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
プレヤンジ静注	リンカブタゲン マラルユーセル	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	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
デリタクト注	テセルバツレブ	悪性神経腫	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	遺伝子発現治療製品 再生医療等製品
オキュラル	ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮乾細胞症	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2021年6月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
アロファイセル注	ダルバドストロセル (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痺	武田薬品工業(株)	製造販売承認取得 2021年9月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
サクラシー	ヒト羊膜基質使用 ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮乾細胞症を伴う眼表面の角膜炎及び結膜の癒着	ひろさきU(株)	製造販売承認取得 2022年1月		ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品
アベクマ点滴静注	イデカブタゲン ビクルユーセル	再発または難治性の多発性骨髄腫	プリストル、マイヤーズ スクイブ(株)	製造販売承認取得 2022年1月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
カービクティ点滴静注	シルカブタゲン オートルユーセル	再発または難治性の多発性骨髄腫	ヤンセンファーマ(株)	製造販売承認取得 2022年8月	CAR-T	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ビスババ	ネルテベンドセル	水疱性角膜炎	合同会社オーロンバイオテック ウ・ジャパン	製造販売承認取得 2023年2月	希少疾病用 再生医療等製品	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品
ジャスミン	メラノサイト含有ヒト(自己)表皮由来細胞シート	非外科的治療が効果又は応答のない白斑	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2023年2月		ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品

表2-1. ゼルゲンスマ点滴静注 遺伝子治療用製品(ウイルスベクター 製品) のリスク対策計画における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」

重要な特定されたリスク

	肝障害	一過性の血小板減少症
重要な特定されたリスクとした理由	本品投与によるアデノ随伴ウイルス (AAV) 9カプシド及び／又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応により、重篤な肝障害が発現する恐れがあるため	本品投与によるAAV9カプシド及び／又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応による血小板減少の可能性が考えられ、また臨床試験で一過性の血小板減少症の報告があり、重篤な血小板減少症に至る恐れがあるため
再生医療等製品 安全性監視活動の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 1. 特定使用成績調査 (脊髄性筋萎縮症) 2. 製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動 1. 特定使用成績調査 (脊髄性筋萎縮症) 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	製造販売後の肝障害の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため	製造販売後の血小板減少症の発現頻度及び好発時期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 (使用上の注意)	添付文書への記載 (使用上の注意)
追加のリスク 最小化活動	医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供；理由：確実な情報提供、早期の適切な処置の実施促進	医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供；理由：確実な情報提供、早期の適切な処置の実施促進
	患者向け資材の作成、提供；理由：患者等への確実な説明、早期発見	患者向け資材の作成、提供；理由：患者等への確実な説明、早期発見

表2-2. ゾルゲンスマ点滴静注 遺伝子治療用製品(ウイルスベクター製品)のリスク対策計画における安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」と「重要な不足情報」

重要な潜在的リスク		重要な不足情報	
重要な潜在的 リスクとした理由	<p>心臓関連有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品投与による心臓関連有害事象（虚血性心疾患、心筋症、不整脈、塞栓および血栓、心筋梗塞等）の発現リスクについては明確ではないものの、非臨床試験で認められた所見や臨床試験での発現状況を考慮したため いずれも臨床的続発症と関連していなかったものの、本品投与による心筋マーカールの変化が認められたため 	重要な不足情報 とした理由	<p>長期的影響</p> <p>本品投与後の長期の安全性のデータが限られているため</p>
	<p>再生医療等製品 安全性監視活動の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の安全性監視活動 追加の安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症） 製造販売後臨床試験 		<p>再生医療等製品安全性 監視活動の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の安全性監視活動 追加の安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（脊髄性筋萎縮症） 製造販売後臨床試験
	<p>再生医療等製品安全性 監視活動の選択理由</p> <p>本品投与と心臓関連有害事象との関連性を検討するため</p>		<p>再生医療等製品安全性 監視活動の選択理由</p> <p>本品投与後の長期の安全性上のリスクを把握し、安全対策を検討するため</p>
通常のリスク 最小化活動	<p>添付文書への記載 (使用上の注意)</p>	通常のリスク 最小化活動	なし
追加のリスク 最小化活動	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供；理由：確実な情報提供、早期発見及び重症化防止</p> <p>患者向け資材の作成、提供；理由：患者等への確実な説明、早期発見</p>		

表3-1. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」とその理由

	重要な特定されたリスク	重要な特定されたリスクとした理由
ハートシート	心不全の増悪	臨床試験で17例で心不全の増悪が報告され、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は完全には否定できないため
	不整脈	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
	局所感染	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37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
	開胸手術及び移植に伴う有害事象 (局所感染以外)	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術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
テムセル	骨格筋採取に起因する事象 (創合併症、処置後腫脹)	本品の臨床試験において2/7例報告されたため
	肝機能障害	本品が、血中ビリルビンを上昇を伴う肝機能の悪化に影響を与えうる可能性が否定できないこと、また国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため
	感染症	本品が、免疫系に何らかの影響を与え感染症の発現頻度の増加及び重篤化を生じさせる可能性を完全に否定することは困難であり、国内臨床試験において当該事象の発現が高頻度に認められたため
	貧血	脊髄損傷患者に対する非盲検試験において、治療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
ステミラック	穿刺部位疼痛	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
	サイトカイン放出症候群	サイトカイン放出症候群 (CRS) は活性化されたT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、患者体内でのCAR発現生T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
	感染症	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、低又は無γグロブリン血症を発症し、感染症の発症リスクを上昇させる可能性があり、臨床試験においても重篤な感染症の発現が報告されているため
	重篤な神経系事象	CAR T細胞療法後、脳症を示唆する事象及び感染以外の原因によるせん妄等の神経系事象が発現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に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
キムリア	腫瘍崩壊症候群	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り、臨床試験においても重篤なTLSの発現が報告されているため
	正常B細胞の持続的枯渇/低γグロブリン血症	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うる可能性があり、低又は無γグロブリン血症を発症し、さらに感染症又は進行性多発性白質脳症を惹起するおそれがあり、臨床試験においても発現が報告されているため
	投与後28日目までに回復しない血球減少症	臨床試験において、本品輸注後28日目までに回復しない重篤な血球減少症が報告されているため (遅延性の血球減少症は感染症の発症リスクを上昇させる)
	肝障害	本品投与により、アデノ随伴ウイルス (AAV) 9カプシド及び/又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応により、重篤な肝障害が発現する恐れがあるため
ゾルゲンスマ	一過性の血小板減少症	本品投与によるAAV9カプシド及び/又は発現した導入遺伝子に対する免疫反応による血小板減少の可能性が考えられ、また臨床試験で一過性の血小板減少症の報告があり、重篤な血小板減少症に至る恐れがあるため

表3-2. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」とその理由

	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスクとした理由
ハートシート テムセル	ヒト又は動物由来原料による感染症	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
	抗生物質、動物由来材料に対する過敏症	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、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
	開胸手術及び移植手術に伴う事象（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う液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む）	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
	腫瘍の発現・再発のリスク	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な情報収集を目的で設定
	同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞重積及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、等）	・本品はMSCからなる再生医療等製品であり、本品を輸注することで物理的に微細血管の閉塞を生じさせる可能性があると考えられるため ・ラットを用いた同種異形間葉系幹細胞の反復静脈内投与毒性試験において、肺の循環障害による呼吸不全やそれらが認められる死亡が認められているため ・国内における第I/II相試験及び第II/III相試験では、同種細胞を静脈内投与した際のリスクは発現していないが、海外における臨床試験では1例認められたため
	造腫瘍性及びがん化のリスク	非臨床試験、国内における第I/II相試験及び第II/III相試験において海外における臨床試験において、悪所性組織形成に明確に該当する有害事象は認められていないものの、間葉系幹細胞は様々な組織への分化能力を有することから、本品投与後に、造腫瘍性及びがん化を引き起こす可能性を完全に否定することは困難であると考えるため
	原疾患の再発	国内及び海外における臨床試験において原疾患の再発に該当する有害事象の発現割合は同程度であり本品投与により原疾患の再発リスクが増大する可能性は低いと考えられるものの、本品が免疫系に何らかの影響を与え造血幹細胞移植後の移植片対白血球効果を減弱させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため
	胃腸出血	国内における第I/II相試験及び第II/III相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用「胃腸出血」が2/39例あったものの、海外における臨床試験では群間差は認められなかった。本品が胃腸出血を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため
	皮膚障害	国内における第I/II相試験及び第II/III相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用は認められなかったものの「湿疹」が1/39例発現した。本品が皮膚障害を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため
	腎機能障害	国内における第I/II相試験及び第II/III相試験において因果関係が否定できない重篤な副作用「腎機能障害」が1/39例あったものの、海外における臨床試験では群間差は認められなかった。本品が腎機能障害を発現させる可能性を完全に否定することは困難であると考えるため
原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスク	本品投与による原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進のリスクは極めて低いと考えられるが、海外文献において腫瘍の増殖促進及び転移のリスクの増加について報告があることから、本品投与後に、原疾患以外の悪性腫瘍の増殖促進に該当する有害事象が発現する可能性を完全に否定することは困難であると考えるため	
ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症	本品は、ヒト骨髄液を原材料とし、製造工程において生物由来原材料等を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等に由来する感染症のリスクを完全に否定することができないため	
過敏症	本品は、ヒト骨髄液を原材料とし、製造工程において生物由来原材料等を用いていることから、ヒト又は動物由来原料等に由来する過敏症のリスクを完全に否定することができないため	

表3-2. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な潜在的リスク」とその理由(つづき)

	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスクとした理由
ステミラック	過敏症 (アナフィラキシーを含む)	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
	ヒト又は動物由来原料による感染症	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
	異所性組織形成のリスク	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
	細胞を静脈内投与した時の肺塞栓、血栓形成等のリスク	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
	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	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憎悪や発現、再発等を引き起こす可能性が否定できないため
	脳浮腫	本品以外のCAR発現生T細胞治療において輸注直後に脳浮腫を発現し死亡に至った例が報告されている。本品の臨床試験では報告されなかったが、本品輸注後に脳浮腫が発症する可能性が否定できないため
	複製可能なレンチウイルスの発生	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) が生じる可能性が理論的に否定されないため (臨床試験ではRCLの発生は見られず)
キムリア	二次性悪性腫瘍 (ベクター挿入部位オリゴクローン/単クローン性を含む)	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症の潜在的リスクを制御する遺伝子の機能が不活化され、T細胞性白血病又はリンパ腫等二次性悪性腫瘍を起こす可能性があるため
	自己免疫疾患の新規発生又は増悪	本品の輸注後のCRS等に伴い免疫状態が修飾されることにより、理論的に自己免疫疾患の新規発症又は増悪が発生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)
	血液学的疾患 (再生不良性貧血、骨髄機能不全を含む)	遺伝子改変を行った細胞製剤である本品による治療が、造血細胞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
	移植片対宿主病の悪化	過去に同種造血幹細胞移植を受け、混合キメラを有する患者においては、ドナー由来のT細胞を形質導入し輸注することにより、既存の移植片対宿主病が悪化する可能性があるため
	感染因子の伝播	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ため
	製品の不適切な取り扱いによる細胞生存率の減少	医療施設における本品の受領、保存、輸注前の解凍及び精製時間、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
	心臓関連有害事象	・本品投与による心臓関連有害事象 (虚血性心疾患、心筋症、不整脈、塞栓性および血栓、心筋梗塞等) の発現リスクについては明確ではないものの、非臨床試験で認められた所見や臨床試験での発現状況を考慮したため ・いずれも臨床的観察と相関していなかったものの、本品投与による心筋マーカーの変化が認められたため

表3-3. 「リスク分析に関する資料」における安全性検討事項の「重要な不足情報」とその理由

	重要な不足情報	重要な不足情報とした理由
ハートシート	高齢者への適用時の安全性	本品の高齢者への適用が予想されるが、臨床試験における使用経歴は限られていることから設定
ステミラック	小児の患者への投与時の安全性	脊髓損傷は小児の発症件数も多いものの、患者に対する非盲検試験においては20歳未満の患者への投与は設定されておらず、小児に対する安全性に関する情報が得られていないため
キムリア	妊婦及び授乳婦への使用	妊婦及び授乳婦を対象に本品を輸注した臨床試験の結果は得られていないが、本品は胎児及び乳汁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
	HBV/HCV/HIV患者への使用	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
	活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用	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
	長期安全性	本品輸注後の長期の安全性データが限られているため
	免疫原性	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
ゾルゲンスマ	長期的影響	本品投与後の長期の安全性のデータが限られているため

