

再生医療等製品「エレビジス点滴静注」の安全対策について（概要）

1. 経緯

- 5 月 13 日 条件及び期限付承認（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）

※現時点では国内未販売

＜承認条件＞

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品の長期の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験並びに本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
3. 「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（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

- 6 月 16 日 製造販売業者が海外の歩行不能患者における急性肝不全の死亡例を報告（※国内では歩行不能患者は適応外）
- 8 月 28 日 上記の死亡例（急性肝不全）を踏まえた添付文書改訂（資料 1-6）
- 11 月 20 日 関連資材の改訂内容について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）において専門協議を実施

2. 本調査会で議論する事項

本品に関する添付文書以外の関連資材や使用における連携体制等に関する内容は以下のとおりであり、具体的な検討事項は資料 1-2 に論点としてまとめている。

①添付文書以外の関連資材等

- 承認条件に基づき本品を使用する医療機関、医師等の要件を定めた「適正使用指針」（日本小児神経学会作成。資料 1-3）
- 医療従事者向けの「適正使用ガイド」（製造販売業者作成。資料 1-4）
- 患者・家族向け資材（製造販売業者作成。資料 1-5）

※これらの改訂案の概要は別紙 1 参照

②本品の使用における連携体制、製造販売後調査

- 適正使用ガイドに基づき確保する他科・他施設との連携体制
- 本品を使用する医療機関が投与患者に関する相談先として利用するために、製造販売業者が確保している専門家チームであるエキスパートパネル（適正使用ガイドに記載）
- 製造販売業者が実施予定の使用成績調査（承認条件に基づく全例調査）

○ 国立精神・神経医療研究センターが所有する疾患レジストリへの症例登録

※適正使用指針では、本品を使用する医療機関が上記の使用成績調査と疾患レジストリへの症例登録に協力することが要件として記載されている。

3. その他

急性肝不全による死亡例等を踏まえ、米国では 11 月 14 日に添付文書を改訂。肝機能障害に関する基本的な改訂の方向性は本邦の添付文書改訂と同様であるが、（米国では当初承認の範囲であった）歩行不能患者を適応から除外している。なお、改訂内容を踏まえた本邦における資材等の改訂要否は確認中。

(1) 本品投与前の肝機能検査の実施及び本品の投与可否の判断

添付文書改訂において、投与前後に実施すべき肝機能検査及び異常が認められた場合の対応を追記したが、具体的な検査項目、検査頻度はガイドにも記載しており、改訂を予定している。

またガイドには、投与前の肝機能検査値・画像検査に異常（脂肪肝、肝腫大、脾腫等）が認められた場合には、適切な診療科医と相談し治療可否（投与の延期を含む）等を検討することの記載を予定している。

(2) 本品投与前のステロイド投与に関連する注意喚起

本品の投与により AAV に対する免疫反応が発現することがあるため、投与前後にプレドニゾロンの投与を行うこととしており、投与方法を添付文書及びガイドで示している。

添付文書改訂において、プレドニゾロンの投与による感染症の発症や増悪に関する注意喚起を追記した。ガイドにおいても、同様の内容と、ワクチン接種に関する注意を追記することとしている。

(3) 本品投与後に肝機能障害が発現した場合の対応

添付文書改訂において、急性肝不全を重大な副作用として追記した。肝機能障害については既知のリスクだが、ガイドにおいて、肝機能障害発現時のプレドニゾロンによる治療／プレドニゾロン以外の治療や適切な診療科医との連携、肝機能障害発現時及び軽快/回復時の検査項目・検査頻度について、より具体的に記載する予定である。

(4) 他科／他施設との連携、専門家への相談体制の確保

本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件は、指針（製造販売業者に対する承認条件に基づく適正使用指針）において規定される予定である。

ガイドでは、肝機能障害、急性肝不全を含む重大な副作用のマネジメントのため、重篤な副作用が発現した場合の対応のために他科／他施設との連絡先を確保し、緊急時には速やかに対応できる体制を本品投与前に構築することを追記する予定である。

また、製造販売業者においては、小児神経、小児肝臓内科等の医師で構成される専門家チーム（BRIDGE-NMD：神経筋疾患遺伝子治療安全性最適化ネットワーク）との連携体制を確保しており、投与前の投与の可否の判断や投与後の重篤な副作用が生じた場合には本品を投与する医師・施設が相談できるようにしている。

エレビスに関する連携体制の概要

全例調査、疾患レジストリへの登録に加えて、
エキスパートパネルも指針に規定して一体的
に進めるよう関係を明確化

