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

再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用に関する研究

研究代表者　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　花尻（木倉）瑠理　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　部長
研究分担者　前田英紀　明治薬科大学　レギュラトリーサイエンス研究室　教授

研究要旨：

平成 26 年に施行された薬機法において「再生医療等製品」が新たに定義づけられて以降、体細胞 / 体性幹細胞からなる細胞加工製品だけでなく、遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品や遺伝子治療用製品といった多種多様な製品、そして令和 7 年度には世界初のヒト iPS 細胞加工製品が製造販売承認されており、市販後安全対策についても妥当性を改めて検証する必要が出てきた。また、令和 5 年度終了の厚生労働科学研究では、再生医療等製品のリスク管理計画（再生 RMP）の考え方が取り纏められ、再生医療等製品 RMP 指針（案）として公表されており、今後は RMP の活用を念頭に市販後安全対策を進めていくことを検討すべきである。本研究では、RMP の活用を見据え、再生医療等製品の市販後安全対策の新たな在り方を示すことを目標とし、国内における再生 RMP の活用方策についての提言を行う。

令和 7 年度は、再生 RMP の運用方針として、承認条件に付した上で、変更や終了については医薬品 RMP に係る今般の薬機法改正に準じた形式とし、より実効性のある制度とする方針とした。また、再生 RMP の運用開始時期についても医薬品の改正の動きに合わせることとした。さらに、再生 RMP の適切な策定及び実施のため、GVP 省令の改正を検討し、改正案を作成した。また、再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用可能性を検討することを目的として、海外における関連制度について比較・整理した。再生医療等製品は細胞治療や遺伝子治療を基盤とする高度に先進的な医療技術であり、従来の医薬品と比べ、製造工程の複雑さ、生体内での長期的な残存や変化、遅発性有害事象の可能性等、固有の不確実性を有する。このため、承認前の限られた臨床試験データのみで安全性を十分に把握することは難しく、市販後において継続的かつ計画的にリスクを監視し、必要に応じて追加措置を講じる枠組みが重要となる。米国と EU において、日本の再生医療等製品に相当する製品（米国における細胞・遺伝子治療製品（Cellular and Gene Therapy Products：CGT）、EU における先端治療製品（Advanced Therapy Medicinal Products：ATMP）について、

研究要旨（続き）：
市販後安全対策の考え方、規制文書、実施例を調査し、比較した。その結果、EU と同様に、我が国で医薬品に関して実装されている RMP を再生医療等製品の市販後安全対策に活用することが有用であると考えられた。

これまで検討してきた再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直しについては、令和 7 年度は薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項において医薬品の報告規定に整合するような改正案の作成及び制度改正に伴う代替措置について検討した。使用成績評価等の改正通知が令和 8 年 4 月 24 日に発出され、令和 8 年 5 月 1 日より省令が施行された後、医薬品と同様に外国既知重篤症例の個別報告は不要となり、使用成績評価等が課された製品については、定期報告及び使用成績評価 / 再審査申請において、外国の発現状況一覧表の提出が必要となる。本改正は、本邦における安全対策に大きな影響が生じる可能性は低いとの結論に基づくものであるが、製造販売業者は、GVP 省令に基づき、外国法人からの情報収集・記録は引き続き実施する義務があることに留意する必要がある。

A. 研究目的

平成 25 年に「薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律 84 号)」が公布され、平成 26 年に施行された「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」（薬機法、改正薬事法）において新たに「再生医療等製品」が定義づけられた。その際に、再生医療等製品の市販後の安全性等の検証のために患者登録システム（レジストリ）が構築され、関係学会の協力のもと日本再生医療学会において運用されてきた。令和 8 年 3 月現在、再生医療等製品として 23 品目が製造販売承認（条件及び期限付承認 6 品目を含む）されており、令和 6 年に条件及び期限付承認 2 品目が販売終了している。令和 7 年度には、新たに 4 品目（条件及び期限付承認 3 品目を含む）が製造販売承認され、うち 2 品目が世界初のヒト iPS 細胞加工製品として大きな注目を集めた。現在、再生医療等製品として、体細胞 / 体性幹細胞 / 人工多能性幹細胞からなる細胞加工製品だけでなく、遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品や遺伝子治療用製品といった様々な製品が製造販売されている。承認された再生医療等製品の特性は多種多様であり、使用方法の違い（移植 / 投与)、構造体の有無といった形態の違い（細胞シートや組織 / 細胞)、また遺伝子導入の有無等、細胞加工製品に分類される製品でもその特性は多岐にわたる。さらに、再生医療等製品に特有の制度である条件及び期限付承認された製品もそれぞれの特性に関係なく存在する。そのため、現状の市販後安全対策の妥当性について改めて検証する必要が出てきた。令和 3-5 年度厚生労働科学研究「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）では、再生医療等製

品のリスク管理計画（RMP）の考え方が取り纏められ、「再生医療等製品 RMP 指針（案）」として公表された。今後は RMP の活用を念頭に市販後安全対策を進めていくことを検討すべきである。

そこで本研究では、再生医療等製品における RMP の活用を見据え、再生医療等製品の市販後安全対策の新たな在り方を示すことを目標とし、国内における再生医療等製品の RMP の活用方策についての提言を行うことを目的とした。

一方、薬機法改正に際し、業界から再生医療等製品及び医療機器における既知の死亡・重篤の外国症例の個別報告を不要とする改正への要望が提出された。その背景の一つとして、医薬品における副作用等報告要件との違いが挙げられている。このため、昨年度、再生医療等製品及び医療機器の現行の不具合等報告制度について、医薬品の報告要件と比較した上で見直しの必要性について検討した。

本年度は、再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討として、再生医療等製品 RMP（再生 RMP）の通知運用に向けて、運用方針を定め、再生 RMP 関連通知及び記載事例の作成について検討した。さらに、令和 7 年改正薬機法（R7.5.21 公布）による医薬品 RMP の法制化に伴う動きを見据えた再生 RMP の運用方法と運用開始時期についての検討と、再生 RMP の運用に伴う GVP 省令の改正案の作成を行った。

また、我が国における再生医療等製品の市販後安全対策を推進するために、RMP を再生医療等製品へどのように適用・発展させるべきかを検討し有用な基礎資料を得る目的で、海外規制機関である欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）で実装されている制度について調査・比較を行った。そして、我が国で承認されている再生医療等製品に相当する製品が、欧米で実際にどのような承認後措置を受けているか、実例を調査した。

再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直しについては、昨年度、再生医療等製品、医療機器の不具合等報告制度等の国際比較（日米欧等）の調査結果等を班会議にて議論し、それぞれの不具合等報告制度を見直して安全対策を現状の医薬品のレベルに合わせ、薬機法施行規則を改正することは妥当な考え方であると判断した。これを踏まえて、本年度は薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項において医薬品の報告規定に整合するような改正案の作成及び制度改正に伴う代替措置について検討した。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討

再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討として、令和 5 年度終了の厚生労働科学研究において作成した再生 RMP 指針（案）を基に、国内において市販後安全対策として RMP の活用による管理を導入した場合の課題と留意点を検討し、通知化及び運用に向けて各作業を進め、令和 7 年度は 2 回の研究班会議を開催して議論した。主な議題としては、以下の通り。

① 再生 RMP の運用方針について
② 薬機法改正による医薬品 RMP の法制

化の内容を見据えた再生 RMP の取り扱いについて

③ 再生 RMP の運用開始時期について

④ 発出する関連通知に関する業界からの要望等について

⑤ 記載事例の作成について

⑥ GVP 省令改正案の作成について

研究班のメンバーは、研究代表者、研究分担者、研究協力者に加えて、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)、医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部及び再生医療製品等審査部の各担当者（オブザーバー)、そして再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体（再生医療イノベーションフォーラム；FIRM、日本製薬工業協会；製薬協、日本医療機器テクノロジー協会；MTJAPAN）の各担当者で構成した。

B-2. 日本及び海外における再生医療等製品の市販後安全対策に係る制度についての調査

海外規制機関 EMA および FDA が公式ウェブサイトを通して公開している情報に基づき、調査を実施した。

制度比較の根拠として、以下の規制文書を参照した。

FDA

・Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products（2020 年）[1]（遺伝子治療製品の長期追跡の基本的考え方を示したもの）

・Postapproval Methods to Capture Safety and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products（2025 年）[2]（承認後にどのように安全性・有効性データを収集するかという、実務的な課題に対応する文書）

EMA

・Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of ATMP（2018 年）[3]（ATMP 製品の市販後安全対策の中核文書として位置づけられるもの）

また、一般的な原則だけでなく、実際に承認された製品にどのような追加措置が課されているか実例を確認するため、日本で販売承認されている再生医療等製品で、EU で販売承認されている製品について市販後安全対策、特に EU-RMP に関する情報を収集し、追加の Risk Minimization Measures（RMM；リスク最小化策）や Post-Authorisation Measures（PAM；市販後安全対策）に関する情報を調査した。

各規制当局の市販後安全対策に対する考え方は実際の承認条件や製品別規制措置の中に具体的に表れることから、規制文書（根拠が明確な一次資料）のみならず、ガイダンスと製品別情報をあわせて検討することとした。

B-3. 再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直し

令和 7 年度第一回班会議にて、厚生労働省より、外国既知重篤の個別報告を不要とするための薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項の改正案が提示された。また、改正が必要な通知や業界発出の手引書が整理された。さらに、新医療用医薬品に課される安全性定期報告制度では、外国の成分同一物の調査も報告対象であり、報告事項に副作用等の種類別発現状況

が含まれることから、医療機器及び再生医療等製品のうち、新医療用医薬品に相当するものとして、使用成績評価等が課された製品では、引き続き外国既知重篤症例の情報を評価するよう、使用成績評価等の様式を変更することが提案された。

さらに、令和7年度第二回班会議にて、改正省令が令和7年11月28日に公布され、令和8年5月1日より施行予定であること、使用成績評価等が課された製品における外国既知重篤症例情報の評価については、使用成績評価等の通知（平成26年11月21日付け薬食機参発1121第44号「医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認に係る使用成績評価の取扱いについて」、令和4年3月28日付け薬生機審発0328第1号「再生医療等製品の使用の成績等に関する調査及び再審査の取扱いについて」）を改正し、外国不具合の発現状況一覧表を含める予定であることについて説明された。班会議での検討を踏まえ、通知の改正案について業界からの意見を聴取するためコメントの募集が行われた。

（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. 再生医療等製品の市販後安全対策におけるRMPの活用方策の検討

再生医療等製品の市販後安全対策としてRMPの活用による管理を導入した場合の課題と留意点を検討し、通知化及び運用に向けて各作業を進め、研究班会議にて議論した。

① 再生RMPの運用方針、及び、② 薬機法改正による医薬品RMPの法制化の内容を見据えた再生RMPの取り扱いについては、以下の通り議論された。当初、再生RMPは医薬品RMPの従来の運用と同様、つまり、RMPを承認条件に付し、再審査時に一律終了という形を想定していたが、令和7年薬機法改正により、医薬品RMPが法制化され、さらにRMPの変更や終了をある程度フレキシブルにとらえる（再審査期間と関係なく）方針となることが検討された。つまり、医薬品RMPの現行の運用に課題があり今般法制化されることを踏まえると、必要な場合にRMPの策定や変更が行えるという点（及びその評価方法）については、再生医療等製品も可能な範囲で医薬品に準ずる内容とすることが望ましいと考えられた。そのため、再生RMPは承認条件で付す予定ではあるが、再審査時に一律にRMPを終了するのではなく、変更や終了については医薬品RMPに係る今般の法改正に準じた形式とし、より実効性のある制度とする方針とした。

上記の結果を踏まえ、当初は令和7年度内に再生RMPの通知を発出して運用へと進めることを目標としていたが、医薬品での新たな考え方を取り入れるべく、③ 再生RMPの運用開始時期については、医薬品の動きに合わせたタイミングに見直すこととした。

④ 発出する関連通知に関する業界からの要望等については、令和6年度の後半に募り、行政からの回答も踏まえて令和7年度に議論した。運用に必要な通知等の作成にあたり、医薬品のRMP関連通知（表2-1）については、再生医療等製品版の作成

の要否について、また再生医療等製品の製造販売承認審査関連の通知（表 2-2）については、改正の必要性について検討した。「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（表 2-1 の 2）の再生医療等製品版の通知案が作成され、以下の方針であることが示された。

- ✓ 新再生医療等製品の承認申請に当たっては、「再生医療等製品の製造販売承認申請について」（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 30 号）別表 1 及び「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 5 号）8（1）における「リスク対策計画」に代えて、「RMP」を添付資料とともに提出すること。
- ✓ 「再生医療等製品の使用の成績等に関する調査及び再審査の取扱いについて」（令和 4 年 3 月 28 日付け薬生機審発 0328 第 1 号）第一 1（2）、3（2）における「製造販売後調査等基本計画書」に代えて「RMP」で対応すること。

また、RMP マーク表示の要否については、医薬品でのみ適用されており医療機器には規定がないという現状を踏まえて、多種多様な再生医療等製品における RMP マーク表示の必要性や取り扱いについて今後も検討する必要があること、そして Q&A の作成は通知発出後を目途に整備していくこと等が確認された。

⑤ 記載事例の作成については、具体的にどの様な記載事例が必要かについて検討した。「再生医療等製品特有の記載事項等がある場合には必要か？」「製品の特性別（組織工学製品／細胞治療製品／遺伝子治療用製品　等）に事例が明示できるか？」等について議論した。一方で、記載事例を作成することによって、逆に記載方法に自由度がなくなる恐れについても指摘されたため、改めて業界の現場レベルからの要望を確認した結果、既存の医薬品 RMP の記載事例を参考にできる可能性も高く、現時点では作成の必要はないとの結論に至った。今後運用していく中で必要となった際に作成を検討していく方向とした。

今後、再生医療等製品の製造販売後安全管理として RMP が活用されていくことになると、最終的には再生 RMP は従来の医薬品 RMP と同様に GVP 省令下で運用されると想定される。再生 RMP の適切な策定及び実施のため、GVP 省令の改正を検討すべきであると考えられた。そのため、再生 RMP について言及した内容となる⑥ GVP 省令改正案を作成した。ただし、薬機法改正による医薬品 RMP の法制化に伴う GVP 省令の改正が進められているため、最終的にはその内容を踏まえ整合を検討していかなければならない。

C-2. 日本及び海外における再生医療等製品の市販後安全対策に係る制度についての調査

i)調査対象製品と定義:FDA と EMA の枠組みの違い

米国では、日本の再生医療等製品に相当する製品は、主として Cellular and Gene Therapy Products（CGT 製品）と呼ばれ、細胞・遺伝子治療製品という比較的広いカテゴリーとして整理されている。

一方、EU では、日本の再生医療等製品に

相当する製品はほぼすべて Advanced Therapy Medicinal Products（ATMP：先端医療医薬品）と呼ばれ、その中に遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、組織工学製品という三つの区分が含まれる。これらは医薬品（Medicines）と同じ市販後安全対策や安全性監視の規制下にある。

欧米における定義の差異は、単なる呼称の違いにとどまらず、どの製品群を一つの単位としてとらえるかによって、市販後に要求される安全性監視、長期追跡、リスク最小化策の設計も変わり得る。例えば、EMA では ATMP 特有のリスクを前提にガイドラインが組み立てられており、製品群全体に共通する長期的リスク管理の思想が明確である。これに対し FDA では、製品特性ごとに柔軟に対応する傾向が強く、個別のガイダンスや追加的措置によって実務的に補完している。

ii）米国における市販後安全対策：リスクの特定から継続的な安全性監視・評価まで

ii-1）FDA の市販後安全対策の全体像

米国での市販後安全対策として「安全性懸念の特定」「安全性監視」「リスク最小化」「継続的リスク評価」という一連の流れを示した。CGT 製品においては、遅発性の有害事象、製造工程に由来する品質問題、デバイス耐性やゲノム編集に伴う予期せぬリスク、ベクターの維持性、ベクターの排出と伝播といった、従来型医薬品には少ない安全性課題が存在する。FDA の枠組みでは、まずこうした懸念事項を明確化することが出発点となる。

続いて、安全性監視として通常のファーマコビジランスが位置づけられる。これには個別症例安全性報告、FAERS への報告、年次報告、シグナルの検出・評価などが含まれる。しかし、CGT 製品ではそれだけでは不十分であることが多く、必要に応じて Postmarket Requirements（PMR）/Postmarket Commitments（PMC）として長期追跡調査、レジストリ参加、検証試験などの追加措置が課される。すなわち、FDA における市販後安全対策は「通常の安全性監視」と「必要な場合の追加措置」を組み合わせる二層構造になっている。

リスク最小化策についても同様に、通常の安全対策として処方情報の改訂、使用制限の設定などが行われる一方、必要に応じて Risk Evaluation and Mitigation Strategies（REMS；リスク評価・緩和戦略）、流通管理、教育・認定制度などの強化策が導入される。そして、これらの安全性監視およびリスク最小化活動の結果を踏まえ、定期的なリスク評価が実施される。評価結果は、ラベル改訂、使用制限の見直し、場合によっては承認の維持に関する可否の判断にまでつながる。ここから理解できるのは、FDA の市販後安全対策が単発の監視作業ではなく、承認後も継続的に更新される動的なリスク管理サイクルとして設計されているという点である。

ii-2）LTFU（Long Term Follow-Up：長期追跡調査）の考え方と実務運用 [1)]

2020 年に、ヒト遺伝子治療製品の投与後の長期追跡調査（LTFU：Long Term Follow-Up）に関する FDA 業界向けガイダンスが策定された。用いているベクターの種類や製品タイプに応じて推奨される LTFU 期間が示されており、インテグレーションベクター（レトロ/レンチウイルス）、ヘルペスウイルスベクター、微生物由来ベクター、ゲノム編集製品では最大 15 年、AAV ベクターでは最大 5 年とされている。これ

は、ベクターのゲノム挿入や持続性、潜在的な遅発性リスクの程度に応じて安全性監視期間を推奨する考え方を示したものである。

また、モニタリングの方法として、診察や血液検査などの直接的な医療評価だけでなく、質問票、電話連絡、医療記録の確認など、長期追跡を現実的に実施するための柔軟な方法が例示されている。再生医療等製品では観察期間が極めて長期に及ぶことから、患者負担と実施可能性を両立させる点が重要であり、このような柔軟な追跡設計は実務上大きな意味を持つ。

本ガイダンスには、遺伝子治療製品関連の遅発性有害事象リスクを評価するためのフローチャートが示されている。ここでは、ゲノム編集技術の利用の有無、ベクターが ex vivo での修飾のみに用いられるか否か、前臨床試験で製品の持続性が認められているか否か、ベクター配列がゲノムに統合されるか否か、体内に潜伏し再活性化する可能性があるか否かといった問いが順に配置されており、これらへの回答に応じて LTFU 観察の必要性が判断される。これは、長期追跡を一律の義務として課すのではなく、製品特性に応じたリスクベースの判断を行うという FDA の基本姿勢を示している。

本ガイダンスの付録には、長期追跡調査（LTFU）に関する年次報告書の記載事項が整理されている。企業の LTFU データ、プロトコルタイトル、LTFU プロトコルのステータス、製品情報、非臨床情報、臨床情報、プロトコル改訂など、多岐にわたる項目について示されており、長期追跡が単なる患者観察でなく、製品、非臨床、臨床の各側面を統合した年次報告として管理されることがわかる。ここで特に重要なのは、長期追跡が単発の報告でなく、長期にわたって継続的に更新されるデータベース型の管理であるという点である。

さらに付録には、LTFU 年次報告書のサンプルテンプレートが具体的に示されている。そこには、年次報告書のタイトル、LTFU プロトコルのステータス、製品情報、非臨床情報、臨床情報、LTFU プロトコルの内容や改訂理由などが標準的様式として例示されている。臨床情報には、遺伝子治療に関連する有害事象、悪性腫瘍、神経学的・血液学的・自己免疫的な異常、重篤有害事象、免疫応答、LTFU 中止の議論などが含まれており、遺伝子治療製品特有の遅発性リスクを幅広く把握しようと意図している。FDA がテンプレートを提示することにより、企業ごとの報告のばらつきを抑え、横断的に比較・評価しやすい報告体系を構築している。

FDA は 2025 年に、“Postapproval Methods to Capture RWD and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products（細胞/遺伝子治療製品の市販後安全性/有効性データを収集するための手法）” に関する業界向けガイダンスを策定した。[2] ここでは、Real World Data（RWD）/ Real World Evidence（RWE）の活用、Electric Health Record（EHR）・医療保険請求データ・死亡統計データの利用、レジストリ、とりわけ医療機器の有効性や安全性を評価するための Coordinated Registry Networks（CRN；医療連携ネットワーク）の活用、さらに分散型データ収集の考え方が示されている。CGT 製品（細胞/遺伝子治療製品）では対象患者数が少なく、従来の大規模市販後調査を単独で行うことが難しい場合が多い。そのため、既存の医療データ基盤やレジストリを活用して効率的に安全性・有効性評価を行うという方向性は、今後の市販後調査の中心的課題となる。FDA はこの点を独立したガイダンスとして扱っており、市

販後安全対策を単なる副作用収集と考えず、データインフラの設計と利活用を検討すべき課題と考えていることを示している。

III）EUにおける市販後安全対策:リスクの特定から継続的な安全性監視・評価まで

III-1）EU における ATMP の市販後安全対策の全体像:RMP の活用―安全性監視活動とRMM

EU における市販後安全対策の基本構造を示した。EU では、医薬品と同様にすべてのATMP について RMP を策定する義務が課せられている。最初に安全性検討事項を設定し、次に追加の対策が必要かを判断し、その必要性に応じて安全性監視計画とリスク最小化策を組み合わせていく。安全性検討事項としては、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、不足情報、ATMP に特有のリスクなどがあり、これらの内容を踏まえて通常の対策のみで足りるか、追加の対策が必要かを判断する。

通常の安全性監視活動には、有害事象の自発報告、文献調査、シグナル検出、PSUR（定期的安全性最新報告）/PBRER（定期的ベネフィット・リスク評価報告）、海外規制当局の措置情報などが含まれる。追加の安全性監視活動としては、Post Authorization Safety Study（PASS，市販後安全性研究）、レジストリを用いた長期追跡、承認前/後の臨床試験などが位置づけられている。一方、通常の RMM として、SmPC（製品概要）、PL（患者向け添付文書）、標準的臨床ガイダンスが策定され、追加のRMMとして、教育用プログラム、流通管理、患者アラートカード、RMM の有効性評価などが導入される。

RMP で特に重要なのは、安全性監視活動とリスク最小化活動を並列して構築し、それぞれの成果についてフィードバックを行い、最終的なベネフィット・リスク評価につなげていく点である。すなわち、単に有害事象を集めるだけでなく、その情報を実際のリスク低減措置へ反映し、さらにその有効性も評価するという循環型の仕組みが重要である。これは、ATMP のように長期的な不確実性が大きい製品群では特に合理的な考え方であり、日本における制度設計を考えるうえでも大きな示唆を与える。

III-2）EMA の「ATMP の安全性/有効性監視及びリスク管理に関するガイドライン」

EMA は 2018 年に “Guidelines about Advanced Therapy Medicinal Products safety and efficacy follow-up and risk management”を策定した。ここには、目的と背景、適用範囲、安全性調査、有効性調査、RMP 要件、フォローアップ研究、その他の実務的事項が整理されており、ATMP に対する長期フォローアップとリスク管理の制度的な骨格が示されている。

このガイドラインでは、ATMP の安全性調査として、製品特性、有害反応、感染、オフターゲット影響などを考慮した長期的監視が求められ、有効性についても長期有効性や遅発性影響の把握が重視されている。また，RMP には ATMP 特有の要件が含まれ、調査規模や観察期間、方法論についても製品特性に応じた設計が求められる。観察期間が 15 年程度に及ぶ例も示されており、EMA が ATMP を長期不確実性の高い製品として扱っていることを明確に示している。

III-3）EMA 承認 ATMP における市販後安全対策の具体例

EMA の公式ウェブサイトの各医薬品の European Public Assessment Report（EPAR，欧

州公開医薬品審査報告書）のページから、Risk-management-plan summary に記載されている追加のリスク最小化策（additonal Risk Minimization Measures：aRMM）、及び Product Information の“Obligation to conduct post-authorisation measures”（承認後に製造販売承認取得者（MAH）が実施することを法的に義務付けられた安全性・有効性の確認試験）を抜粋して整理した。

III-3-1）CAR-T 細胞治療製品

CAR-T 細胞治療製品に着目した場合、Kymriah，Yescarta，Breyanzi，Abecma，Carvykti の各製品の RMP に aRMM として、

- 管理された流通プログラム
- 医療従事者向け教育プログラム、患者向け教育プログラム、患者アラートカードを実装することが記載されている。

また、承認後措置（Post-Authorisation Measure：PAM）として、PASS、市販後有効性研究（Post-authorisation efficacy study：PAES）、レジストリ、特定プロトコルに基づく長期フォローアップなどが課されている。

EMA はガイドライン上に示した一般原則を、製品ごとに具体的な教育資材、使用管理、長期追跡調査義務という形で個別実装していることがわかる。

III-3-2）遺伝子治療製品の aRMM と PAM

Zolgensma，Luxturna，Vyjuvek などの遺伝子治療製品では、医師向けの製品特異的教育プログラム、患者向け情報資材、使用に関する動画、手技説明書などが設定され、あわせて PASS や LTFU 研究、長期有効性・安全性確認のための承認後措置が義務づけられている。これらの製品では、単に有害事象を収集するだけでなく、適正使用の担保そのものが重要なリスク最小化策として位置づけられている点が特徴的である。再生医療等製品は手技や投与施設、患者選択の影響を強く受けるため、教育や情報提供を組み込んだ RMM が重要となる。

iv）日本の再生医療等製品に相当する各製品（CGT（米国）、ATMP（EU））について実装されている市販後安全性対策の比較表

一般的な原則だけでなく、実際に承認された製品にどのような追加措置が課されているか実例を確認するため、日本で販売承認されている再生医療等製品について、キムリア Kymriah (tisagenlecleucel) およびゾルゲンスマ Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)を例とし、FDA と EMA の安全性検討事項を比較した（キムリアについては REMS 撤廃前後の比較も含む）。

C-3. 再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直し

令和 7 年度第一回班会議において、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項の改正案については、第 2 号のイにおける「外国医療機器」の記載の削除及びロにおける「当該医療機器の使用上の注意等から予測することができる外国医療機器の不具合を除く」という記載の追加が提案された。また、第 1 号のロ及びハにおいて、発生傾向が不明な場合等に 15 日以内の報告を求めることが明確化された。当該改正案について、関係者から特段の異論はなかった。使用成績評価等の対象製品において、外国既知重篤症例に関する情報を報告することについても、特段コメントなく了承された。

令和 7 年度第二回班会議での検討を踏

まえ募集された、使用成績評価等の通知改正案に関する業界からの主なコメントは以下のとおり。

- ✓ 発現状況一覧表の作成の対象となる症例「製造販売後調査等以外で発生した外国不具合・感染症症例のうち、施行規則第 228 条の 20 第２項に基づいて報告された症例並びに施行規則第 228 条の 20 第２項第２号イ及びロに相当する症例」について、今回の制度改正で外国既知重篤症例について対象に含むことが不明確。
- ✓ 発現状況一覧表は、国内と外国で区分しやすい様式としてほしい。
- ✓ 再生医療等製品において、外国症例に関する情報の報告について医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意された定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）をもって代える場合、現状の使用成績等定期報告の報告期限内に PBRER を入手・提出することは困難（※）である。

（※使用成績等定期報告の報告期限日が調査単位期間の満了日から２か月以内とされている一方、PBRER の規制当局への提出期限日は、データロックポイントから 70 日目とされており、２か月以内の作成や入手が困難な場合がある。参考として、PBRER の添付が求められている医薬品安全性定期報告の提出期限に関しても、調査単位期間の満了日から 70 日以内とされている。）

コメントを踏まえた対応は以下のとおり。

- ✓ 「施行規則第 228 条の 20 第２項第２号イ及びロに相当する症例」を明確化するため、改正前の施行規則と同様、施行規則の医薬品の報告対象に関する条文における重篤症例に関する定義を引用し、以下の記載ぶりに変更。

  死亡又は施行規則第 228 条の 20 第1項第1号ハ（1）～（5）に掲げる症例等（以下「重篤な健康被害」という。）の発生のうち医療機器（再生医療等製品）の不具合による影響であると疑われるもの又は医療機器（再生医療等製品）の不具合によって死亡若しくは重篤な健康被害の発生するおそれがあるものであって、使用上の注意等から予測ができるもの
- ✓ 外国の発現状況一覧表について、国内とは別の様式を新規作成。
- ✓ PBRER の提出を行う場合に限り、当該 PBRER については調査単位期間の満了日から 70 日以内に提出することで差し支えないとした。

以上の検討を踏まえ、使用成績評価等の改正通知が令和８年４月 24 日に発出された（医薬機審発／医薬安発 0424 第１号及び第４号）。令和８年５月１日より省令が施行された後、外国既知重篤報告については報告不要となり、使用成績評価等が課された製品については、定期報告及び使用成績評価/再審査申請において、外国の発現状況一覧表の提出が必要となる。

D. 考察

D-1. 再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討

再生医療等製品が薬機法上に定義づけられて以降、体細胞 / 体性幹細胞 / 人工多能性幹細胞からなる細胞加工製品だけでなく、遺伝子導入細胞からなる細胞加工製

品（CAR-T 細胞製品）や遺伝子治療用製品といった多種多様な製品が製造販売承認されてきており、現状の市販後安全対策の妥当性について改めて検証する必要が出てきた。また、令和 5 年度終了の厚生労働科学研究では、再生医療等製品の RMP の考え方が取り纏められ、再生 RMP 指針（案）として公表された。RMP の活用を念頭に市販後安全対策を進めていくことを検討するために、本研究班では昨年度までに、再生 RMP 指針（案）を基に国内において RMP の活用による管理を導入した場合の課題と留意点について、規制当局、業界団体等と連携して検討してきた。今年度は、再生 RMP の運用方針を定め、再生 RMP 関連通知及び記載事例の作成について検討した。さらに、令和 7 年改正薬機法による医薬品 RMP の法制化に伴う動きを見据えた再生 RMP の運用方法と運用開始時期についての検討と、再生 RMP の適切な策定及び実施のために GVP 省令の改正案の作成を行った。

厚生労働省より通知「再生医療等製品リスク管理計画の策定及び公表について」の原案が示された。再生 RMP の運用方針としては、当初は従来の医薬品 RMP と同様に RMP を承認条件に付し、再審査時に一律終了とする予定であった。しかし、令和 7 年薬機法改正により、医薬品 RMP が法制化されてその運用が変わり、終了が再審査期間とは関係なく内容に応じて期間が決定されることとなった。つまり、医薬品 RMP の従来の運用方法に課題があり見直されたことを踏まえ、再生医療等製品も医薬品に準ずる内容とすることが望ましいと考えられたため、再生 RMP は承認条件を付した上で、変更や終了については医薬品 RMP に係る今般の法改正に準じた形式とし、より実効性のある制度とする方針とした。このため、当初は令和 7 年度内に再生 RMP に関する上記通知を発出して運用へと進めることを目標としていたが、運用開始時期については医薬品 RMP の改正に合わせたタイミングに見直す案を検討した。必要な関連通知等については、昨年度に業界より要望等を募り、今年度、行政からの回答が示された。班会議にて議論され、RMP マーク表示についての取り扱いは来年度も検討を続けることとなった。また、要望の高かった Q&A の作成については、通知発出後の経過措置期間に対応していくこととなった。記載事例作成の要望も多く寄せられたため、今年度作成に着手すべく必要となるパターン等について具体的に検討した結果、既存の医薬品 RMP の記載事例を参考にできる可能性も高く、現時点では作成の必要はないとの結論に至った。今後運用していく中で必要となった際に作成を検討していく方向とした。さらに、再生 RMP の適切な策定及び実施のため、GVP 省令の改正が必要であると考え、現行の GVP 省令から再生 RMP に係る部分の改正案を作成したが、薬機法改正による医薬品 RMP の法制化に伴う GVP 省令の改正が進められているため、来年度、最終的な整合を検討する必要があるだろう。

今年度は、再生 RMP の運用に向けて、通知原案の作成や GVP 省令の改正案の作成等、具体的に作業を進めることが出来た。一方で、令和 7 年薬機法改正に伴い、再生 RMP の運用方針についても医薬品に準じた形式とするため、当初の令和 7 年度

内の通知発出目標から目標設定の置き直しをすることになったが、最終年度である令和 8 年度には、今年度までに作成された通知が発出され、改正された GVP 省令も公布される予定となっており、再生 RMP が承認条件となり、その終了時期は薬機法改正後の医薬品 RMP に準じた形での運用が開始されていく案で検討していく予定である。

D-2. 日本及び海外における再生医療等製品の市販後安全対策に係る制度についての調査

日本の再生医療等製品に相当する FDA および EMA の製品（CGT, ATMP）の市販後安全対策は、中核となる制度が異なるものの（EU は RMP、米国では REMS だが、2026 年 4 月現在米国では REMS を課せられた CGT 製品はないため、通常の市販後安全対策が適用されている）全体像は似通っている。いずれも、「安全性懸念の特定」「安全性監視」「リスク最小化」「継続的リスク評価」という流れの中で、再生医療等製品に特有のリスクを捉える構成となっている。遅発性有害事象、製造由来の品質変動、遺伝子編集に伴うリスク、ベクターの体内残存や排出などが安全性懸念として想定され、その後の監視計画や追加的措置に反映される。安全性監視の面では、通常の副作用報告、FAERS 報告、年次報告、シグナル評価に加え、必要に応じて PASS/PAES（EU）または PMR/PMC（米国）として長期追跡調査、患者レジストリ、確認試験などが求められる点が特徴である。また、リスク最小化の手段として、添付文書改訂や使用条件の設定にとどまらず、流通管理、教育・認証制度などの強化策が導入され得ることが明らかになった。

D-3. 再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直し

令和 6 年度の研究において、医療機器及び再生医療等製品の不具合等報告制度である薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項を見直し、医薬品と同様に外国既知重篤の個別報告を不要とすることで、本邦における安全対策に大きな影響が生じる可能性は低いとの結論が出された。これに基づき、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項の改正案及び、制度改正に伴う代替措置として、使用成績評価等が課された製品における外国不具合情報の発現状況一覧表の提出が検討された。

薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項については、第 2 号において外国既知重篤症例の個別報告を除外する改正がなされるとともに、第 1 号において、発生傾向が不明な場合等に 15 日以内の報告を求めることが明確化された。使用成績評価等が課された製品における対応としては、関連する通知が改正され、外国の発現状況一覧表の様式が新たに追加された。

以上のことから、令和 8 年 5 月 1 日の省令施行に伴い、医療機器及び再生医療等製品の外国不具合等報告制度について、医薬品と整合した対応がなされることとなった。

E. 結論

E-1. 再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討

再生 RMP の運用方針として、再生 RMP は承認条件で付す予定ではあるが、再審査時に一律に RMP を終了するのでは

なく、変更や終了については医薬品 RMP に係る今般の薬機法改正に準じた形式とし、より実効性のある制度とする方針とした。また、再生 RMP の運用開始時期については、医薬品の改正の動きに合わせたタイミングに見直すこととした。記載事例については、既存の医薬品 RMP の記載事例を参考にできる可能性も高く、現時点では作成の必要はないとの結論に至った。再生 RMP の適切な策定及び実施のため、GVP 省令の改正を検討し、改正案を作成した。ただし、薬機法改正による医薬品 RMP の法制化に伴う GVP 省令の改正が進められているため、最終的に整合を検討する必要がある。

E-2. 日本及び海外における再生医療等製品の市販後安全対策に係る制度についての調査

欧米の再生医療等製品に相当する製品の市販後安全対策においては、承認時の審査だけで安全性を完結的に評価することは困難であり、承認後の長期的・動的なリスク管理が制度の中核をなしていた。FDA は、LTFU ガイダンス、リスク評価フレームワーク、年次報告テンプレート、RWD 活用指針を通じて、市販後にどのように安全性・有効性データを集め、評価するかを具体的に示していた。一方 EMA は、Pharmacovigilance Plan（PVP；医薬品安全性監視計画）と RMP を制度的に統合し、個別製品ごとに追加 RMM や PASS/PAES を課すことで、承認後の安全性・有効性確認をより明示的に管理している。

日本において再生医療等製品の RMP 活用を検討する際には、これらの海外制度から複数の示唆が得られる。第一に、製品定義とリスク特性を明確にし、製品群に応じた市販後監視の考え方を整理する必要がある。第二に、通常の有害事象報告に加え、長期追跡、レジストリ、追加試験、RWD 活用などを柔軟に組み合わせる仕組みが重要である。第三に、教育資材、管理流通、認証制度などのリスク最小化策を、製品の使用実態に即して積極的に設計することが求められる。第四に、これらの措置の有効性自体を継続的に評価し、ベネフィット・リスク評価に反映させる循環型の制度運用が必要である。

以上より、本研究では、再生医療等製品の市販後安全対策における RMP のあり方を検討するための基礎資料として、FDA および EMA の制度と運用を体系的に比較した。今後、日本においても、再生医療等製品特有の不確実性に対応できる柔軟かつ実効的な RMP 運用を構築することが期待される。

E-3. 再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度の見直し

再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度が改正され、医薬品と同様に外国既知重篤症例の個別報告が不要となった。本改正は、本邦における安全対策に大きな影響が生じる可能性は低いとの結論に基づくものであるが、製造販売業者は、GVP 省令に基づき、外国法人からの情報収集・記録は引き続き実施する義務があることに留意する必要がある。

＜参考文献・資料＞

1） U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Long term follow-up after administration of human gene therapy products. 2020.（米国食品医薬品局 業界

向けガイダンス:ヒト遺伝子治療製品投与後の長期追跡調査）
https://www.fda.gov/media/113768/download
2） U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Postapproval Methods to Capture Safety and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry; Availability. 2025.（米国食品医薬品局 業界向けドラフトガイダンス:承認後に細胞治療製品および遺伝子治療製品の安全性・有効性データを取得する方法）
https://www.fda.gov/media/188891/download
3） European Medicines Agency: Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products. 2018.（ATMP の安全性・有効性フォローアップ及びリスクマネジメントに関するガイドライン）
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-and-efficacy-follow-and-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision-1_en.pdf

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 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