

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

再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討と
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

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 (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、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 (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、国内における再生医療等製品の RMP の活用方策についての提言を行う。令和 6 年度は、再生医療等製品 RMP 指針 (案) を基に、RMP 指針の通知化とその運用に向けての課題検討を行い、検討すべき懸念や課題となるポイントを抽出した。さらに、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も検討した。再生医療等製品、医療機器、さらに医薬品の不具合等報告制度等の国際比較 (日米欧等) の調査結果等から、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ることは妥当な考え方であり、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項を改正して医薬品における副作用等報告規定に整合させ外国既知重篤症例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判断した。

研究協力者
安田 智 国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部 部長

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)

A. 研究目的

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来た。令和7年4月現在、再生医療等製品として19品目が製造販売承認（条件及び期限付承認3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。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様々な製品が製造販売されている（表1、図1）。承認された再生医療等製品の特性は多種多様であり、図2に示すように、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渡る。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ある。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）」（参考資料）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、薬機法改正に関し、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、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も検討することとした。

本年度は、1) 再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討として、令和5年度終了の厚生労働科学研究（研究分担者：澤田留美）において作成した「再生医療等製品 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について、規制当局、業界団体等と連携して検討することとし、再生医療等製品 RMP（再生 RMP）指針の通知化とその運用に向けての課題検討を行った。

また、2) 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、再生医療等製品、医療機器及び医薬品の日本 / 海外（米国 / 欧州等）における市販後安全対策に係る制度についての調査結果等から、それぞれの制度について比較・考察を行った。そして、規制当局、業界団体等と連携して再生医療等製品及び医療機器の不具合等報告制度についての見直しの必

要性について議論し、医薬品における副作用等報告要件との比較を行うことで、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の妥当性とその根拠となり得るかについて検討した。

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や、通知化及び運用に向けての課題について、本年度は 3 回の研究班会議（全体班会議 2 回、再生医療等製品分科会議 1 回）を開催して検討した。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）の各担当で構成した。

B-2. 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 年度第一回班会議にて、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、業界団体（FIRM 及び日本医療機器産業連合会；医機連）から、再生医療等製品、医療機器それぞれの外国既知重篤不具合症例報告についての現状と問題点が説明され、改正の提案等がなされた。

さらに、令和 6 年度第二回班会議にて、再生医療等製品については、日本と海外（米国、欧州、豪州）における再生医療等製品の不具合等報告制度についての調査結果（研究分担者：花尻瑠理）、また医療機器については、医療機器の市販後安全対策制度、特に不具合等報告制度の国際比較（日本、米国、欧州、豪州、カナダ）についての調査結果（研究分担者：前田英紀）が報告され、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ることの妥当性について班会議にて議論し、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項の改正の必要性について検討した。

（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. 再生医療等製品の市販後安全対策における RMP の活用方策の検討

研究班会議ではまず、令和 3-5 年度の研究班で作成した再生 RMP 指針（案）の内容と作成の経緯について確認した。概要は以下の通り。

- ✓ 用語の定義も含めて既存の医薬品 RMP / 医療機器等 RMP に偏ることなく、多様な特性を持つ再生医療等製品全体を

包含するような RMP 指針案の作成を目指した。

- ✓ 細胞加工製品と遺伝子治療用製品ではその特性が大きく異なり、製品によって「医薬品寄り」または「医療機器寄り」の考え方になるのではないかとの意見もあったが、再生医療等製品として両者を包含した形の一つの指針案を作成する方針とした。
- ✓ 業界関係者からは、特に現制度における承認申請手続きとの関連について多くの意見があったが、本再生 RMP 指針は、再生医療等製品の RMP の「考え方」の指針であるとした上で、特に承認申請資料等における取り扱いについては今後の運用に向けての課題とされた。

本研究班では、今後の運用に向けての検討を行っていく旨が確認され、運用に必要な通知等を令和 7 年度内に準備して令和 7 年度末に発出予定で進めていくこととした。通知の作成時に出てくる課題や運用にあたっての懸念について研究班で議論しつつ通知作成を進めていくこととし、業界団体へ各要所で意見出しを依頼して研究班で取り纏めていく。今回は現行の医薬品での運用と同様に製造販売承認条件での運用を予定しているが、医薬品 RMP については、現在、厚生科学審議会（医薬品医療機器制度部会）において法制化の議論が進んでいるため、将来的には再生 RMP についても法制化が検討される可能性がある。通知発出後、一定程度の経過措置期間を見込んでおり、運用に伴っては GVP 省令の省令改正も必要となってくるため、改正に係るタイミング等も踏まえて検討していくこ

ととした。

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、再生医療等製品版の作成の要否について検討した。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、「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において、以下の点を検討した。

- ✓ 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。

上記の検討事項に対して、業界団体（製薬協・FIRM・MTJAPAN）へコメントを募集し、主なものとして意見・要望が示された。概要は以下の通り。

1. 条件及び期限付承認品目の取り扱いについて

本承認に至っていない段階で RMP を公表することで、何らかの不利益が生じるのではないかという懸念があったが、基本的に審査報告書（公表）に記載されている以

上の内容を盛り込むことはないであろうから特に問題はないのではないか。ただし、記載方法については配慮が必要な点もあるかもしれない。

2. 医薬品で規定されている RMP 資材の再生医療等製品での取り扱いについて

① RMP 資材 / RMP マークは、医薬品でのみ適用されており、医療機器においては RMP 資材の規定はない。多種多様な再生医療等製品では、全ての製品に対して医薬品に準じた取り扱いとするのが妥当かについて要検討。

② RMP の改訂 / 更新の手続きが非常に煩雑である。再生医療等製品の場合、製造販売前の情報が限定的で、市販後に得られる情報に基づき、RMP が更新される可能性が高い品目も多いと思われる。手続きの簡便化についての検討を望む。

3. Q&A の作成の必要性について

再生 RMP の Q&A は必要だと考える。医薬品 RMP の Q&A を参考にする場合、どの部分が使用可能かについての明示を希望。

4. 現行の医薬品 RMP 関連通知等を再生医療等製品で代用する場合について

既に医薬品においても更新されている内容もあるため、再生医療等製品で利用する場合には最新情報を要精査。

5. 現行の再生医療等製品の製造販売後承認申請関連通知等について

当該通知等を変更しない場合においても、参照する文書や使用する書式について混乱が生じないよう対応する必要がある。

6. その他

事例集の作成や、再生 RMP 作成に関する説明会の開催を要望。

再生 RMP の運用に向けて必要な通知作成に係る課題等に関して、以上の業界団体からの意見・要望について、規制当局及び研究班にて次年度にかけて議論して、通知化へ向けて取り纏めて行くこととした。

C-2. 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

C-2-1. 再生医療等製品について

令和6年度第一回班会議にて、再生医療等製品の不具合等報告制度の見直しについて、業界団体（FIRM）から、外国既知重篤不具合症例報告についての現状と問題点が説明され、改正の提案等がなされた。概要は以下の通り。

課題 / 問題点としては、

- ✓ 外国における既知の不具合 / 副作用については、1例ずつの評価は不要ではないか？
- ✓ 医薬品では外国既知重篤副作用等症例報告は求められていない。
- ✓ 医療機器と同様に不具合等報告数が増加している。

また、海外における取り扱いとして、欧州医薬品庁（EMA）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）での制度について説明。欧米共に「再生医療等製品」としての区分はなく、日本における「再生医療等製品」は、EMA では先端医療医薬品（ATMP）、FDA ではヒト細胞・組織製品（HCT/P）と生物学的製剤（Biologics）にあたる。

以上から、外国既知重篤不具合症例については、個別症例報告ではなく集積報告を提案。代わりに定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）もしくは定期報告の様式を活用できるのではないか。個別

報告しない場合も、従来通り GVP に基づき、常に外国情報を収集・評価し、その記録は残るとした。

そして、第二回班会議にて、日本と海外（米国、欧州、豪州）における再生医療等製品の不具合等報告制度についての調査結果が、研究分担者ら（花尻、青木）より報告された。米国では医薬品（Drugs）に分類される品目と **Biologics** に分類される品目のいずれも未知・重篤の有害事象は国内外問わず 15 日報告、既知・重篤、既知及び未知・非重篤は定期安全性報告

（PSUR、PBRER 等）として提出することと規定されていた。一方、欧州では日本の再生医療等製品に相当する ATMP は医薬品と同じく、重篤有害事象はすべて 15 日以内、非重篤有害事象はすべて 90 日以内に報告することと規定されていた。欧米いずれも、再生医療等製品に相当する品目は医薬品と同じ報告要件に従っていた。

（詳細は、研究分担報告書「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」研究分担者：花尻瑠理を参照）

以上の研究調査報告を受け、研究班会議にて、再生医療等製品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ることの妥当性について議論し、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 4 項の改正の必要性について検討した。日本の再生医療等製品に相当する製品は、欧米等においては広義の医薬品に分類（欧州では ATMP、米国では細胞加工製品は **Biologics** もしくは医療機器、遺伝子治療用製品は医薬品。）されており、医薬品と同じ報告要件に従っていることから、本施

行規則の改正により医薬品における副作用等報告規定に準拠して既知の死亡・重篤の外国症例について 30 日以内の報告を求めないとするにより、日本における安全対策に対して大きな懸念が生じる可能性は低いだらうと判断された。ただし、米国では既知の死亡・重篤の外国症例については定期安全性報告として提出されるものの、欧州では重篤有害事象は全て 15 日以内に報告といった様に各国での医薬品の副作用等情報収集システムの違いも見られるため、本施行規則の改正に伴う代替措置についても検討する必要がある。PBRER もしくは定期報告の様式が活用できる可能性があるが、再生医療等製品の特性の多様性から全ての製品に対して妥当な方法となり得るのかを含めて協議しなければならない。不具合等報告制度改正に伴う代替措置の具体的な制度については次年度検討していくこととなった。

C-2-2. 医療機器について

令和 6 年度第一回班会議にて、医療機器の不具合等報告制度の見直しについて、業界団体（医機連）から、外国既知重篤不具合症例報告についての現状と問題点が説明され、改正の提案等がなされた。概要は以下の通り。

背景と課題としては、

- ✓ 外国症例報告に関して、医薬品と異なり既知情報も報告されている。そして、近年の医療機器の不具合等報告の件数は、大きく増加傾向である。
- ✓ 外国症例については、GVP に基づき、製造販売業者は常に外国情報を収集して検討を行い、必要があれば措置を執

っており、それらの記録が残されている。

- ✓ 医療機器の世界における国別売上高において日本は米国に次いで2位となっており、製造販売業者が安全確保措置の判断に必要な安全管理情報が収集できる母数規模を有している。

このため、外国症例の既知の個別症例報告を不要とすることを提案する。その人的資源により、詳細な情報が収集でき具体的な対策を検討できる国内症例や未知事象等の重点的に処理すべき案件へフォーカスすることが可能となり、より具体的かつ的確・迅速な国内の安全対策および保健衛生の向上により貢献できるのではないかと。

そして、第二回班会議にて、医療機器の市販後安全対策制度、特に不具合等報告制度の国際比較（日本、米国、欧州、豪州、カナダ）についての調査結果が研究分担者（前田）より報告された。日本の行政機関に報告される医療機器不具合等報告件数は年々増加し、特に外国症例の報告件数が大きく増加傾向である。その中で不具合等報告制度の国際比較を行ったところ、日米以外では外国での不具合等個別症例の各行政機関への報告は義務化されておらず、欧州では既知症例は報告の対象外であった。米国では発生場所に関わらず同一基準の報告義務となっているが、日本での措置報告や研究報告等その他の報告制度は設けられていなかった。この様に報告種別は世界共通とはなっておらず、米国と豪州は不具合症例報告のみ求めるのに対して、欧州、カナダ、日本は不具合症例以外の報告種別からも製品の安全性に係る市販後情報を収集していることがわかった。（赤石瑚子、里見

智美、前田英紀 医療機器不具合等報告等に係る国際比較 レギュラトリーサイエンス学会誌 2024; 14(3): 293-306) さらに、医療機器の安全管理情報に関するアンケート調査（181社回答）として、製造販売業者における安全管理情報の種類、外国個別症例、トレンド分析、外国措置情報等の現状を調査した。その結果、現状において各製造販売業者は外国個別症例の収集・評価及び分析並びに措置実施は適切に運用されていることが示された。（詳細は、研究分担報告書「日本及び海外における医療機器の市販後安全対策に係る制度についての調査」研究分担者：前田英紀を参照）

以上の研究調査報告を受け、研究班会議にて、医療機器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ることの妥当性について議論し、薬機法施行規則第228条の20第2項の改正の必要性について検討した。その結果、本施行規則の改正により医薬品における副作用等報告規定に整合させ既知の死亡・重篤の外国症例について30日以内の報告を求めないとするにより、日本における安全対策に対する懸念が高まる訳ではないだろうと判断された。代替できる可能性のある制度として、使用成績評価における定期報告が挙げられた。不具合等報告制度改正に伴う代替措置の具体的な制度については次年度検討していくこととなった。

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。本研究班では、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るために、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することとし、まずは、再生 RMP 指針の通知化とその運用に向けての課題検討を行った。

通知化と運用に向けての課題として複数の事項が挙げられた。そこから見えてきたポイントとして、①再生医療等製品の多様性への考慮、②製造販売承認条件としての運用、③条件及び期限付承認品目の取り扱い、④RMP 資材の取り扱い、が懸念や課題につながるキーワードとして挙げられるのではないだろうか。図2に示した通り、再生医療等製品は、その使用方法の違い（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渡る。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。この様に製品の特性や承認制度が医薬品とは異なる部分も多く存在する再生医療等製品であるが、再生 RMP 指針（案）は、医薬品

RMP 指針の内容がベースになっている項目も多い。さらに、運用に必要な通知等の作成にあたり、現行の医薬品 RMP 関連通知を参考に作成を進めていく予定となっている。このため、例えば米国では医療機器と分類される細胞加工製品についても全て同一の方法で対応可能であるかについても確認した上で運用方法を考えていく必要があるだろう。また、市販後安全対策としての RMP の活用についての検討ではあるものの、実際には医薬品と同様に製造販売承認条件としての運用が予定されているため、その影響についても考慮していく必要がある。特に、運用開始に伴い、GVP 省令の改正も必要となってくるため改正に係るタイミング等も踏まえて検討していく予定である点についても忘れてはならない。そして、RMP 資材の取り扱いについては、RMP 資材 / RMP マークは医薬品でのみ適用されており、医療機器においては RMP 資材の規定はないため、多種多様な再生医療等製品では、全ての製品に対して医薬品に準じた取り扱いとするのが妥当かについても検討が必要であろう。再生医療等製品の特性から、全ての取り扱いについて一元的な考え方だけでなく、柔軟なケースバイケースの考え方も必要になってくるのかもしれない。

令和6年度は、再生 RMP の通知の作成時に出てくる課題や運用にあたっての懸念について抽出することができた。これらは、再生医療等製品の多様性や現行の医薬品の制度との違い等に起因すると考えられた。今年度示された課題等について検討を加えた上で、運用に必要な通知等を令和7年度内に準備して令和7年度末に発出予定

を進めていく。

D-2. 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

薬機法改正に関し、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、医薬品の報告要件と同様に不要とする不具合等報告制度改正の要望が提出された。このため、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。

再生医療等製品については、日本と海外（米国、欧州、豪州）における再生医療等製品の不具合等報告制度についての調査（研究分担者：花尻瑠理）、また医療機器については、医療機器の市販後安全対策制度、特に不具合等報告制度の国際比較（日本、米国、欧州、豪州、カナダ）についての調査及び医療機器の安全管理情報に関する製造販売業者へのアンケート調査（研究分担者：前田英紀）が実施され、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ることの妥当性について班会議にて議論し、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項の改正の必要性について検討した。

日本の再生医療等製品に相当する製品は、欧米等においては広義の医薬品に分類（米国において一部は医療機器に分類）されており、医薬品と同じ報告要件に従っていることから、本施行規則第 228 条の 20 第 4 項の改正により医薬品における副作用等報告規定に準拠して既知の死亡・重篤の外国症例について 30 日以内の報告を求め

ないとするにより、日本における安全対策に対して大きな懸念が生じる可能性は低いだらうと判断された。ただし、各国での医薬品の副作用等情報収集システムの違いも見られるため、本施行規則の改正に伴う代替措置についても検討する必要があると考えられた。

医療機器については、医療機器不具合等報告制度の国際比較調査から、日米以外では外国での不具合等個別症例の各行政機関への報告は義務化されておらず、欧州では既知症例は報告の対象外であり、米国では発生場所に関わらず同一基準の報告義務となっているものの、日本での措置報告や研究報告等その他の報告制度は設けられていないこと、また、医療機器の安全管理情報に関する製造販売業者へのアンケート調査の結果から、現状において各製造販売業者は外国個別症例の収集・評価及び分析並びに措置実施は適切に運用されていることが示されたことから、再生医療等製品と同様に、本施行規則第 228 条の 20 第 2 項の改正により、日本における安全対策に対する懸念が高まる訳ではないだらうと判断された。代替できる可能性のある制度として、使用成績評価における定期報告が挙げられた。

以上のことから、本研究班では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、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ることは妥当な考え方であり、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項及び第 4 項を改正して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

いと考えた。ただし、どちらも規制改正に伴う代替措置の検討は必要であり、具体的な制度については次年度検討していく。

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

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、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、令和 6 年度は再生 RMP 指針の通知化とその運用に向けての課題検討を行った。検討すべき懸念や課題となるポイントとして、①再生医療等製品の多様性への考慮、②製造販売承認条件としての運用、③条件及び期限付承認品目の取り扱い、④RMP 資材の取り扱い等が考えられた。今年度示された課題等について検討を加えた上で、運用に必要な通知等を令和 7 年度内に準備して令和 7 年度末に発出予定で進めていく。

E-2. 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

薬機法改正に関し、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。再生医療等製品、医療機器、さらに医薬品の不具合等報告制度等の国際比較（日米欧等）の調査結果等から、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ることは妥当な考え方であり、薬機法施行規則第 228 条の 20 第 2 項

及び第 4 項を改正して医薬品における副作用等報告規定に整合させ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考えた。ただし、どちらも規制改正に伴う代替措置の検討は必要であり、具体的な制度については令和 7 年度に検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

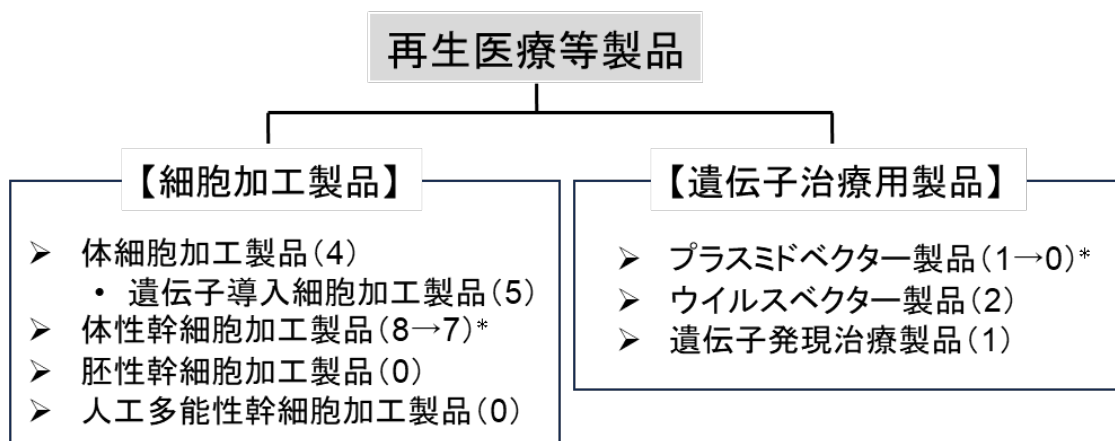
G. 知的財産権の出願・登録状況

（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

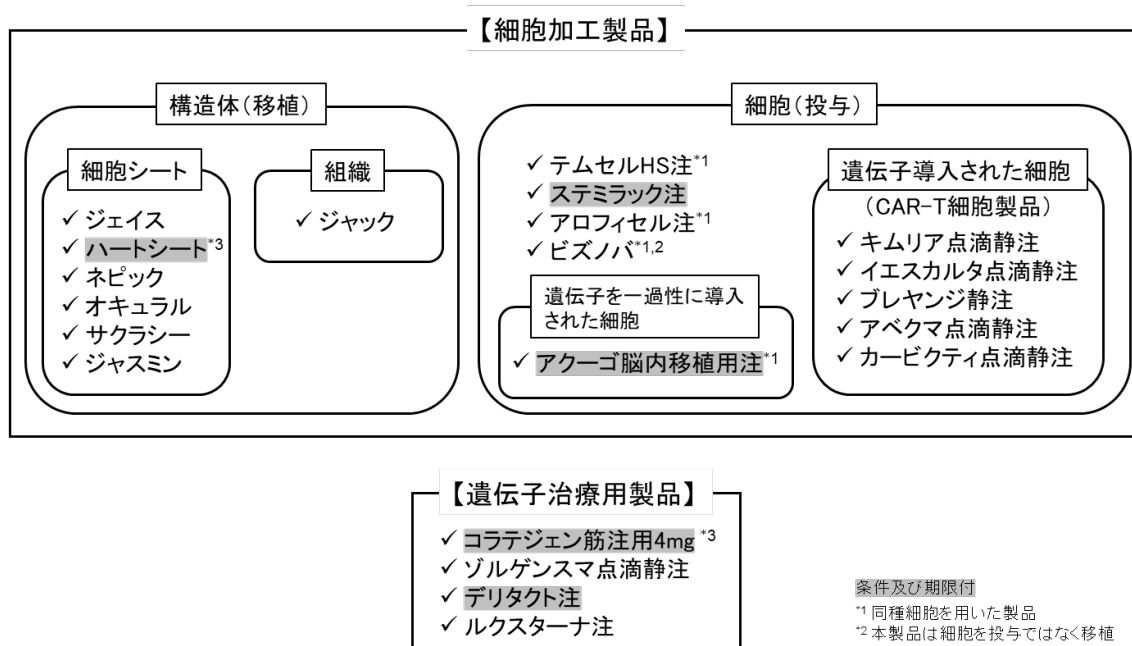
表1. 国内で製造販売されている再生医療等製品（令和7年3月現在）

販売名	一般的名称	対象疾患	製造販売業者	承認年月	分類		備考
					細胞加工製品	遺伝子治療用製品	
ジェイス	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	重症熱傷、先天性巨大色素性母斑 ¹⁾ 、 茶葉痔瘻型及び接合部型表皮水疱症 ²⁾	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2007年10月	ヒト体細胞加工製品 指定再生医療等製品	1)2016.9 2)2018.12	
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	虚血性心疾患による重症心不全	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	正式承認に至らず 2024.7販売終了	
テムセルHS注	ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞	造血幹細胞移植後の急性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		
ステミラック注	ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷に伴う神経伝達及び機械障害の改善	ニプロ(株)	製造販売承認 (条件及び期限付)取得 2018年12月	ヒト体性幹細胞加工製品 再生医療等製品		
コラテジエン筋注用4mg	ペベルミノゲンペルプラスミド	慢性動脈閉塞症における疼痛	アムジェス(株)	製造販売承認 (条件及び期限付)取得 2019年3月	プラスミドベクター製品 再生医療等製品	2024.6申請取り下げにより販売終了	
キムリア点滴静注	チサゲルクルユーセル	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 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ³⁾	ハルティスファーマ(株)	製造販売承認取得 2019年3月	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品	CAR-T ⁴⁾ 2022.8	
ゾルゲンスマ点滴静注	オナセムノゲンアベバルボベク	脊髄性筋萎縮症	ハルティスファーマ(株)	製造販売承認取得 2020年3月	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)角膜縁部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞壊死症	(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		
イェスカクタ点滴静注	アキシカプタゲンシロルユーセル	再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性初発大細胞型B細胞リンパ腫、 形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫)	ギリアド・サイエンズ(株)	製造販売承認取得 2021年1月	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品	CAR-T	
フレヤンバ静注	リソカプタゲンマラルユーセル	再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性初発大細胞型B細胞リンパ腫、 形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	プリストル・マイヤーズ スクイブ(株)	製造販売承認取得 2021年3月	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品	CAR-T	
テリタクト注	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6月	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	角膜上皮幹細胞壊死症	(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		
アロフィセル注	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痔瘻	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	角膜上皮幹細胞壊死症を伴う眼表面の 角膜及び結膜の癒着	CynoBio(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	イデカプタゲンピクルユーセル	再発又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	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品	CAR-T	
カベクティ点滴静注	シルタカプタゲンオトルユーセル	再発又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9月	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品	CAR-T	
ビズナバ	ネルテバドセル	水疱性角膜炎	合同会社オーリオンバイ オテック・ジャパン	製造販売承認取得 2023年3月	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	非外科的治療が無効又は適応とならない白斑	(株)J-TEC	製造販売承認取得 2023年3月	ヒト体細胞加工製品 再生医療等製品		
ルクスターナ注	ボレチゲン ネバルボベク	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による 遺伝性網膜ジストロフィー	ハルティスファーマ(株)	製造販売承認取得 2023年6月	ウイルスベクター製品 再生医療等製品		
アークゴ脳内移植用注	バンデフィテムセル	外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善	サンバイオ(株)	製造販売承認取得 (条件及び期限付)取得 2024年7月	ヒト体性幹細胞加工製品 指定再生医療等製品		



* 2024年に1品目販売終了のため

図1. 再生医療等製品の分類と市販品目数(R7.3現在)



条件及び期限付

*1 同種細胞を用いた製品

*2 本製品は細胞を投与ではなく移植

*3 2024年に販売終了

図2. 再生医療等製品の特性について

表 2-1. 医薬品の RMP 関連通知

1	医薬品リスク管理計画指針について	H24.4.11 薬食安発0411第 1 号/薬食審査発0411第 2 号
2	医薬品リスク管理計画の策定及び公表について	R4.3.18 薬生薬審発0318 第 2 号/薬生安発0318 第 1 号
3	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及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について	H25.3.11 薬食発0311第 7 号
4	医薬品リスク管理計画（RMP）における追加のリスク最小化活動のために作成・配布する資材への表示について	R6.6.28 事務連絡
5	医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）の一部改訂について	R6.6.20 事務連絡
6	「医薬品リスク管理計画の実施に基づく再審査期間終了後の評価報告について」の一部改正について	【一部改正】 H30.3.2 薬生安発0302第 1 号
7	再審査終了時点における RMP 掲載のための資料提出について	R5.3.15 事務連絡
8	医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について	H31.3.14 薬生薬審発0314 第 4 号/薬生安発0314 第 4 号
9	バイオ後続品の承認条件解除時におけるRMP掲載のための資料提出について	R4.9.30 事務連絡
10	医薬品リスク管理計画書の公表資料及び追加のリスク最小化活動として作成・提供する資材の公表に関する留意点について	R4.3.18 薬機安企発第0318001号
11	医薬品リスク管理計画書（RMP）の提出方法について	R4.12.26 医薬品医療機器総合機構 審査業務部

表 2-2. 再生医療等製品の製造販売承認審査関連の通知

12	再生医療等製品の製造販売承認申請について	H26.8.12 薬食発0812第30号
13	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	H26.8.12 薬食機参発0812第 5 号
14	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	R4.3.28 薬生機審発0328第 1 号
15	再生医療等製品の製造販売後承認条件評価基本計画書及び製造販売後調査等基本計画書の記載方法等について	R2.3.23 薬生機審発0323第 3 号

【参考資料】

再生医療等製品リスク管理計画指針（案） 目次

1. 緒言
 1. 1 目的
 1. 2 適用範囲
2. 再生医療等製品リスク管理計画
 2. 1 再生医療等製品リスク管理計画の策定
 2. 2 再生医療等製品リスク管理計画の策定における留意事項
 2. 3 再生医療等製品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定
 2. 4 再生医療等製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. 再生医療等製品安全性監視計画
 4. 1 通常の再生医療等製品安全性監視活動
 4. 2 追加の再生医療等製品安全性監視活動
 4. 3 追加の再生医療等製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 再生医療等製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. 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

1. 緒言

1. 1 目的

この指針は、再生医療等製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、再生医療等製品リスク管理計画（再生 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、再生医療等製品の開発段階、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。

「再生医療等製品」とは、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 2 条第 9 項に定められており、再生医療等製品には、「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）に定められるヒト又は動物細胞加工製品と遺伝子治療用製品が存在する。細胞加工製品は、製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成細胞がヒト又は動物から採取された細胞・組織又は当該細胞・組織を加工したものであり、その主たる構成細胞により、体細胞、体性幹細胞、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞の加工製品となる。また、遺伝子治療用製品は、ヒト又は動物の体内で発現し、製品の効能、効果又は性能の本質となる遺伝子を含む遺伝子発現構成体からなるものであり、その構成体から、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となる。そして、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品も存在する。この様に、再生医療等製品は、出発原料、製造工程等が多種多様であるため、それぞれの製品の特性を考慮した検討が必要である。

尚、この指針は、「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）における考え方を参考にしている。

1. 2 適用範囲

この指針は、再生医療等製品を対象とする。

具体的には、以下に示す時点で、この指針を基に再生医療等製品リスク管理計画の策定を検討する。

- 新再生医療等製品（法第 23 条の 29 第 1 項第 1 号に規定する新再生医療等製品をいう。以下同じ。）の承認申請を行おうとする時点
- 再生医療等製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. 再生医療等製品リスク管理計画

2. 1 再生医療等製品リスク管理計画の策定

再生医療等製品の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に再生医療等製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、再生医療等製品について 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. に示す再生医療等製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再生医療等製品リスク管理計画書を作成すること。

2. 2 再生医療等製品リスク管理計画の策定における留意事項

再生医療等製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、通常の再生医療等製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再生医療等製品リスク管理計画書に明確に記載する。なお、再生医療等製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。

- 製品に期待される機能／製品の特性
- 推定使用患者数
- 使用状況
- 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再生医療等製品リスク管理計画の検討の結果に関わらず、通常の再生医療等製品安全性監視活動として、法第 68 条の 10 に基づく不具合、副作用及び感染症（以下、「不具合等」という。）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電子添文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 再生医療等製品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定

再生医療等製品リスク管理計画の策定に当たっては、各再生医療等製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、活動ごとに設定し、再生医療等製品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、各再生医療等製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症例数が集積する時期はいつか
- 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症例数が集積する時期はいつか

- 実施中又は実施を計画している追加の再生医療等製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
- 追加の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 再生医療等製品リスク管理計画の見直し

再生医療等製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、再生医療等製品のベネフィット・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。

再生医療等製品リスク管理計画に含まれるそれぞれの再生医療等製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
- 再生医療等製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
- 新再生医療等製品の再審査申請を行う時
- 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

3. 安全性検討事項

3. 1 安全性検討事項の特定

それぞれの再生医療等製品について、構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等及び対象疾患、使用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こと。

安全性検討事項の特定は、その再生医療等製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、ヒトにおいて発生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、当該再生医療等製品のベネフィット・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。

3. 1. 1 重要な特定されたリスク

再生医療等製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、作用機序等から再生医療等製品との因果関係が確立または推定されており、これまでの臨床データにおいても確認されている事象
- 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再生医療等製品との因果関係が示された事象
- 臨床試験及び製造販売後の自発報告で報告された重要な事象のうち時間的関連性、生物学的妥当性又は使用状況等から因果関係が合理的に説明されうる事象

3. 1. 2 重要な潜在的リスク

再生医療等製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、製品の特性等から当該再生医療等製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
- 製造工程においてヒト又は動物由来原料の使用により、完全には否定できない感染症等のリスク

- 臨床試験や疫学研究において、再生医療等製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再生医療等製品との因果関係が明らかでない事象
- 当該再生医療等製品では認められていないが、類似の再生医療等製品で認められている事象
- 当該再生医療等製品の構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等の特質から予測されるが、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

再生医療等製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、製造販売後の当該再生医療等製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
- 当該再生医療等製品の長期の安全性等

3. 2 安全性検討事項の見直し

再生医療等製品の製造販売業者は、常に当該再生医療等製品の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の再生医療等製品安全性監視活動等の結果として、新たな安全性に関する事項が判明したときは、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、再生医療等製品リスク管理計画の見直しを行い、再生医療等製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. 再生医療等製品安全性監視計画

再生医療等製品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。

4. 1 通常の再生医療等製品安全性監視活動

製造販売業者において実施する通常の再生医療等製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 追加の再生医療等製品安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の再生医療等製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。再生医療等製品安全性監視活動の手法については、以下のことを考慮する。

- 新再生医療等製品においては、販売開始直後において、稀な不具合等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、不具合等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、不具合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、追加の再生医療等製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、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）、「再生医療等製品の市販直後調査の実施方法等について」（平成 27 年 3 月 27 日付け薬食安発 0327 第 1 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。
- 再生医療等製品の製造販売後に、法第 68 条の 10 に基づく不具合等報告による情報が集積され、新たな不具合及び重篤又は致命的な副作用が判明するなど、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再生医療等製品安全性監視活動の必要性も検討する。
- 当該再生医療等製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、それが当該再生医療等製品による副作用との鑑別が困難なこともある。そのような場合にも、追加の再生医療等製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、追加の再生医療等製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 追加の再生医療等製品安全性監視活動の実施計画

追加の再生医療等製品安全性監視活動を実施する場合には、再生医療等製品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。再生医療等製品リスク管理計画書には、各再生医療等製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、各再生医療等製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
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施計画（案）
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の目的
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施計画の根拠
- 当該再生医療等製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
- 当該再生医療等製品安全性監視活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

複数の安全性検討事項に対し、一つの再生医療等製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こと。

なお、製造販売後臨床試験を行う場合には、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、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年厚生労働省令第 89 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再生医療等製品リスク管理計画書に記載する。

再生医療等製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

再生医療等製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、試験等を実施する目的、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、再生医療等製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、再生医療等製品の承認時までには得られた情報及び当該再生医療等製品の製造販売後に再生医療等製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、当該再生医療等製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、全ての再生医療等製品において通常行われる活動と、当該再生医療等製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

再生医療等製品の構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能等の製造販売承認事項及び当該再生医療等製品の使用上の注意を記載した法第65条の二に規定する電子添文を作成し、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。

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、通常行われる電子添文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、当該再生医療等製品の使用対象となる患者への情報提供、当該再生医療等製品の使用条件の設定等がある。個別の再生医療等製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、当該再生医療等製品の適正使用に関する理解を促すとともに、不具合等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、不具合等の被害を最小限にすることを目的として、再生医療等製品の販売開始後に行われるもので、4. 2に示したとおり追加の再生医療等製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、再生医療等製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。

○製造販売後の再生医療等製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、再生医療等製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、製造販売後の再生医療等製品安全性監視活動により得られた不具合等の集積状況等を当該再生医療等製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、再生医療等製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 再生医療等製品の使用条件の設定

再生医療等製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。再生医療等製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再生医療等製品を納入する等、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、再生医療等製品の電子添文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

重篤な副作用が懸念される製品等については、再生医療等製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、使用に際して特別な注意を要する再生医療等製品については、再生医療等製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。

○再生医療等製品の使用管理体制の確保

重篤な副作用により致命的な経過をたどる可能性がある製品、使用後の患者の状態の厳格な管理が必要な製品等については、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。特別な管理が必要な再生医療等製品については、管理体制の確保や、医師、薬剤師等の登録を求める。

○使用対象患者の慎重な選定

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

○使用に際しての患者への説明と理解の実施

再生医療等製品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

される製品等については、使用に先立ち、患者及びその家族に対して再生医療等製品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で使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

再生医療等製品の使用対象患者の適切な選択や、再生医療等製品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、再生医療等製品の使用前又は使用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、再生医療等製品の表示、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施計画

追加のリスク最小化活動を実施する場合には、再生医療等製品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。再生医療等製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. 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

各再生医療等製品安全性監視活動、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、再生医療等製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、再生医療等製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、再生医療等製品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

再審査期間中の新再生医療等製品については、法第 23 条の 29 第 6 項の規定又は法第 23 条の 30 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 137 条の 43 に規定する使用の成績等に関する調査及び結果の報告等の際に、その評価内容を要約して報告し、その他の再生医療等製品にあつては、追加の措置の内容に応じ、報告時期を再生医療等製品リスク管理計画に規定する。

この報告の際には、再生医療等製品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。