

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 (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。我が国の施策の参考となる情報を得ることを目的として、日本の再生医療等製品に相当する海外の製品の市販後安全対策の現状について、令和 6 年度は、安全性監視活動 (不具合等報告制度) を調査した。その結果、米国及び EU では医薬品と同様の有害事象報告システムを用いて生物製剤の市販後安全性監視を行っていた。また、米国では生物製剤としての性質に配慮した情報収集 (ロットごとの流通の報告、逸脱の報告、血液成分による致死例の報告) を追加で行っており、豪州では公衆衛生に対する重大な脅威を 48 時間以内に報告する規定を設けていた。これらの情報は、我が国の再生医療等製品の市販後安全対策に資すると考えられる。さらに、医療機器の市販後安全対策に係る制度、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) を行った。

研究要旨（続き）：

その結果、報告種別は世界共通とはなっておらず、日本では他国と比較して多種多様の報告様式があり、不具合症例報告については不具合発生場所、発生予測の可否など細かな基準があることが分かった。さらに、製造販売業者における外国から入手する安全管理情報（外国個別症例、トレンド分析、外国措置情報等）について、情報入手頻度や入手情報の活用方法等に関するアンケート調査を医療機器製造販売業者に対して実施した。アンケート結果から製造販売業者が外国個別症例の収集・評価・分析に加え、必要に応じた措置を行っていることが示された。

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。

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。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。再生医療等製品については、日本で再生医療等製品に相当する製品につ

いて、海外（米国 / EU）における市販後安全対策に係る制度、特に不具合等報告制度について調査した。医療機器に関しては各国において医療環境や規制当局の体制等を考慮し、不具合等報告制度や市販後安全対策制度が設けられているが、今般の日本と諸外国で医療機器不具合等報告制度の報告期限や報告基準の詳細にどのような相違があるかについては明確ではない。本研究では多様化する医療機器の開発状況や不具合等報告数の増加を踏まえ、日本の制度をより効率よく、かつ正確な安全性情報を入力できる最適な制度を模索するために、安全対策に係る制度、特に不具合等報告制度の国際比較を行い、現状の日本の制度に課題点や改善点があるかを調査し、日本における不具合等報告制度の在り方について検討した。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。研究会のメンバーは、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

B-2-1. 再生医療等製品の不具合等報告制度に関する調査

海外規制機関〔欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及びオーストラリア薬品・医薬品行政局（TGA）〕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。日本の再生医療等製品に相当する製品の市販後安全対策、特に不具合等報告制度に関する情報を収集し、日本語に翻訳した上で、日本と海外の制度を比較した。

B-2-2. 医療機器の不具合制度に関する調査

B-2-2-1. 医療機器市販後安全対策制度の国際比較

海外規制機関〔欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、カナダ保健省（Health Canada）及びオーストラリア薬品・医

薬品行政局（TGA）〕のホームページに掲載されている公的情報をもとに国際比較を行った。

B-2-2-2. 医療機器の安全管理情報に関するアンケート調査

外国情報全体の報告制度において、報告数が急増する外国個別症報告の在り方を議論するため、製造販売業者が外国から入手する安全管理情報の種類や外国個別症例、トレンド分析、外国措置情報等の情報収集体制及び情報の利活用方法を調査するため、アンケート調査を行った。

B-2-3. 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に係る議論

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、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

研究会議ではまず、令和 3-5 年度の研究会で作成した再生 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会で議論しつつ通知作成を進めていくこととし、業界団体へ各要素で意見出しを依頼して研究会で取り纏めていく。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」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と。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に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

C-2-1-1. 再生医療等製品の不具合制度に関する調査

i) 日本の再生医療等製品に相当する製品の海外での呼び名と管轄部局

米国では、日本の再生医療等製品に相当する製品は、主にBiologics(生物製剤)と呼ばれ、CBERが管轄し、医療機器とみなされるもの(細胞シート製品等)についてはCDRHが管轄となる。また、Drug(医薬品)とみなされ、CDER管轄となるものもある(遺伝子治療製品等)。

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 Product** (ATMP : 先端医療医薬品) と呼ばれ、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。

ii) 米国における **Biologics** (生物製剤) の不具合等報告制度

ii-1) **Biologics** (生物製剤) の報告要件

Biologics の報告要件は、2024年8月24日発行の連邦規則 **21 CFR 600.80** に規定されている。不具合 (有害事象) が未知であるか既知であるか、重篤か非重篤かに応じて報告期限や報告形式が異なる。未知・重篤症例は情報取得後 15 日以内の報告が義務付けられている。報告形式は、**FDA3500A**, **VAERS** (ワクチンの場合)、**CIOMS I** (海外の有害事象を報告するための **FDA3500A** の代替手段、国際的に標準化された形式) のいずれかを用いる。それ以外 (未知・非重篤, 既知・重篤, 既知・非重篤) の場合は、定期安全性報告

(**PAER**, **PSUR**, **PBRER**) による報告を行う。

ii-2) **Drugs** (医薬品) にはなく **Biologics** (生物製剤) だけに当てはまる報告要件

Biologics について、ワクチンに特化した報告形式 (**VAERS**) があること、**Lot Distribution Report** (ロット流通報告) を求められること、**Biological Product Deviation Reports** (生物製剤逸脱報告) の提出要件があること、血液成分に特化した報告ルールがあることが医薬品とは異なる。

ii-3) “**Unexpected**” (予期しない, 未知) の定義

連邦規則 **21 CFR 310.305(b)**、

314.80(a)、および **600.80(a)**に

“**Unexpected**”の定義があり、「添付文書 (**labeling**) に記載されていない有害事象」を意味する。

iii) EU における **Advanced Therapy Medicinal Product** (ATMP : 先端医療医薬品) の不具合等報告

EU において、ATMP は **Medicines** (医薬品) と同じ有害事象報告制度の対象である。日米欧の医薬品の副作用等報告制度については後述する。

iv) 米国と EU の定期安全性報告の種類
米国では、未知・非重篤、既知・重篤、既知・非重篤の有害事象については定期安全性報告により報告を行う。定期安全性報告には、国内基準の形式として **PADER** (医薬品のみ)、**PAER** (医薬品及び生物製剤) がある。また、国際基準の **PSUR** (**ICH E2C (R1)** 準拠) 及び **PBRER** (**ICH E2C (R2)** 準拠) の形式で作成して提出することもできる。

EU では、国際基準の **ICH** 基準を採用している。EU の法令では定期安全性報告の呼称を **PSUR** で統一しているが、実際には **PSUR** 及び **PBRER** で提出することが可能である。

v) 豪州における生物製剤 (**biologicals**) の不具合等報告制度

v-1) 豪州における **biologicals** の報告要件

豪州の **biologicals** の報告要件は、特に報告期限に関して米国や EU と異なる特徴がみられる。公衆衛生に対する重大な脅威 (**Serious threat to public health**) とみなされる有害事象が発生した場合は 48 時間以内に報告、豪州国内で重篤有害事象が発生した場合は 10 日以内に報告、重篤に近

い有害事象が発生した場合は 30 日以内に報告することが規定されている。また、国外で発生した有害事象（重篤，重篤に近い，非重篤）については個別に報告する必要はないが、有害事象の記録は保管しておき、要請があれば TGA に報告すること、必要と考えられる場合は PSUR での報告を検討すること、グローバル有害事象の分析にはこれらの国外の報告を含めることが求められている。

v-2) 公衆衛生に対する重大な脅威

(Serious threat to public health) の定義

Biologicals に関連する公衆衛生に対する重大な脅威とは、有害事象がその biologicals のベネフィット・リスクバランスまたは全体的な安全性プロファイルに変化をもたらす場合である。公衆衛生に対する重大な脅威の「公衆衛生」という語は、集団に対するリスク（伝染病など）を意味するのではなく、同じドナー由来の生物学的製剤による治療を受ける個々のレシピエントにおける有害事象のリスクを意味している。

vi) 米国及び EU における市販後医薬品の副作用情報収集及び評価のシステム（日本の再生医療等製品に相当する製品との比較）

過去に我々が、令和 4 年 3 月 18 日開催の第 7 回医薬品等行政評価・監視委員会にて報告した調査資料を用いて、米国および EU で生物製剤と医薬品とで報告要件等に違いがあるか調査した。米国では未知・重篤を 15 日以内に報告、それ以外は定期安全性報告に含めて報告することは医薬品と生物製剤で同じであった。EU は、医薬品の有害事象について、未知か既知かにかか

わらず、重篤症例を 15 日以内に報告、非重篤症例を 90 日以内に報告することと規定しており、これは ATMP についても同じ扱いであった。（参考情報）

C-2-1-2. 再生医療等製品の不具合等報告制度の見直しに係る議論

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。

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ろうと判断された。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

C-2-2-1. 医療機器市販後安全対策制度の国際比較

安全対策に係る制度、特に不具合等報告制度の国際比較を行った。調査では、日本における不具合等報告制度の歴史、各種様式、海外規制機関〔欧州医薬品庁

（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、カナダ保健省（Health Canada）及びオーストラリア薬品・医薬品行政局（TGA）〕の制度概要を文献的に調査し、比較した。

不具合症例報告については、いずれの国も健康被害の重篤性が高い症例ほど短い報告期限が設定されているが、各国によって症例の発生場所により報告基準を区別するかについては違いがあった。

措置報告については、他国から医療機器を輸入している割合が大きい国と思われる欧州、カナダ、日本において提出が求められている。

最後に研究報告については、日本とカナダでのみ求められているが、その性質は

異なる。日本では製造販売業者が主体的に文献情報を行政に報告する仕組みであるのに対して、カナダでは当局自ら文献等情報を分析したうえで、製造販売業者の見解を提出するように求めている。

C-2-2. 医療機器の安全管理情報に関するアンケート調査

医療機器製造販売業者 181 社に対して、外国から入手する安全管理情報に関するアンケート調査を令和 6 年 11 月から 12 月に行った。初回集計結果を調査したところ、外国個別症例の収集を行っていない、外国製造者との安全管理情報提供に関する取決めがない、自社によるトレンド分析を実施していないと回答した企業がいたことから、該当企業に対して回答内容について再確認を行った。再調査の結果、外国個別症例の収集については外国製造販売業者ではなく、海外販売代理店から情報入手している場合や外国個別症例を正しく理解していない場合などがあり、実態としては全ての企業において適切な安全性情報の収集体制があることが分かった。外国製造者との安全管理情報提供に関する取決めについては、外国製造業者ではなく、海外代理店等との安全管理情報提供に関する取決めがあることが確認された。自社によるトレンド分析の実施状況については、QMS 省令第 61 条及び ISO13485/2016 8.4 で要求されるデータ分析の 1 つとして、苦情情報のトレンド分析を実施、又は外国製造業者によるトレンド分析結果を入手しているとの回答が得られた。

その他のアンケート結果から読み取れることとして、以下の通り。

- ・内資の多くが輸入及び/又は輸出を行っ

ており、外国症例等の情報入手が必要となる企業数は外資と合わせると 162 社であった。

- ・外国症例等の情報入手が必要となる企業のうち 8 割を超える企業が、10 人未満の従業員で安全管理を実施していた。

- ・外国個別症例は、全体で約 96%の企業が収集していると回答した。活用実態としては、内資は設計製造へのインプットに活用、外資は特に活用していないとする回答が最も選択されていた。

- ・外国個別症例を収集していながら、特に活用していないと回答する企業のうち、約半数の企業が自社又は製造元によるトレンド分析は実施していた。

C-2-2-3. 医療機器の不具合等報告制度の見直しに係る議論

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。

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。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¹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 年度末に発出予定で進めていく。

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

¹ 令和 6 年度時点での医薬品の運用を指す。

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がなされ、日本の再生医療等製品に相当する製品の市販後安全対策のうち、特に不具合等報告制度について、米国、EU、豪州の情報を収集し、内容を比較した。米国では **Drugs** と **Biologics** について、未知・重篤は 15 日以内に報告、それ以外は定期安全性報告に含めて報告、と同じ基準を用いていた。また、未知・重篤の報告期限は国内症例であるか国外症例であるかにかかわらず同じとしていた。一方で、**Biologics** 製品の特徴を考慮した報告要件（ワクチンに特化した報告様式、製品の流通だけでなく、製品ロットの流通の報告、逸脱に関する報告、血液成分に特化したルール（致死例は発生後 7 日以内に報告））を設けていた。EU は **ATMP** を **Medicines** と同じ報告要件に従うよう定めており、生物製剤であることによる特別な報告ルール等は設けていなかった。豪州は、公衆衛生に対する重大な脅威とみなされる事象を 48 時間以内に報告すること、国内の重篤有害事象を 10 日以内（または重篤に近い有害事象を 30 日以内）に報告する一方で、国外の有害事象は報告義務を課さないなど、米国とは違いがみられた。米国と EU において、

医薬品と生物製剤で同じ不具合等報告制度（報告期限等）を用いていることが明らかになったことから、我が国においても医薬品に対して用いている市販後安全対策を再生医療等製品に適用できることが期待される。

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が実施され、医療機器不具合等報告に関する国際比較では、報告種別は世界共通とはなっていない。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分かった。不具合症例報告については、日本では、発生場所、発生予測の可否、健康被害の重篤性、発生率の推移、厚生労働大臣指定品目の該当性有無の 5 つの視点から異なる報告種別及び報告期限を設定しており、他国と比較して多種多様の報告制度が設けられていることが特徴であった。アンケート調査では、各社により頻度は異なるが、外国個別症例の収集を適切に実施されていること、外国製造業者等との安全管理情報提供に関する文書の取り決めがあること、自社あるいは海外製造業者からのトレンド分析を実施されていることを踏まえ、安全管理情報を適切に入手し、分析する体制が構築されていると考えた。外国個別症例情報の評価のみを契機として外国措置とは別に本邦における安全確保措置を実施した経験を有する企業が確認されたが、回収、注意事項等情報の改訂、情報提供の措置実

施につながっており安全管理情報の収集体制が適切に構築されていると思慮する。

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。

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。

米国、EU、豪州を対象に、日本の再生医療等製品に相当する製品の不具合等報告制度を調査した結果、国によって生物製剤としての特徴に応じた情報収集を行っていることが明らかとなった（ロットごとの流通報告、逸脱報告、血液成分による致死例は早期に報告、公衆衛生に対する重大な脅威は緊急に報告 等）。一方で、特に米国や EU では医薬品と同じ有害事象報告システムを生物製剤についても用いており、医薬品で有効な市販後安全性監視が再生医療等製品にも有効であることが考えられる。

医療機器不具合等報告に関する国際比較では、各国の医療環境や医療機器の国内製品供給率等の状況を踏まえた不具合等報告制度体制が構築されていると考えられた。安全管理情報に関するアンケート調査からは現状において各製造販売業者は外国個別症例の収集・評価および分析ならびに措置実施は適切に運用されていると考えられた。

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. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

赤石瑚子、里見智美、前田英紀 医療機器不具合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

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