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政策研究事業）
分 担 研 究 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（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

研究要旨：再生医療等製品の市販後安全対策におけるリスク管理計画（Risk Management Plan：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など，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，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．

研究協力者
青木良子 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 主任研究官

A．研究目的

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，また，Risk Management Plan（RMP，リスク管理計画）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）およ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．

さらに，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．

B．研究方法

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．

C．結果

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

図 1 に，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. (図 2)

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. (図 3)

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. (図 4)

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. (図 5, 6)

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．（図 7）

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

図 8 に，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．（図 9）

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，図 10 および図 11 に示した．

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）．その結果を図 12，13 に示した．

D．考察

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．

E. 結論

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．

F. 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

G. 研究発表

学会発表

なし

論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

FDA 市販後安全対策イメージ



安全性懸念の特定

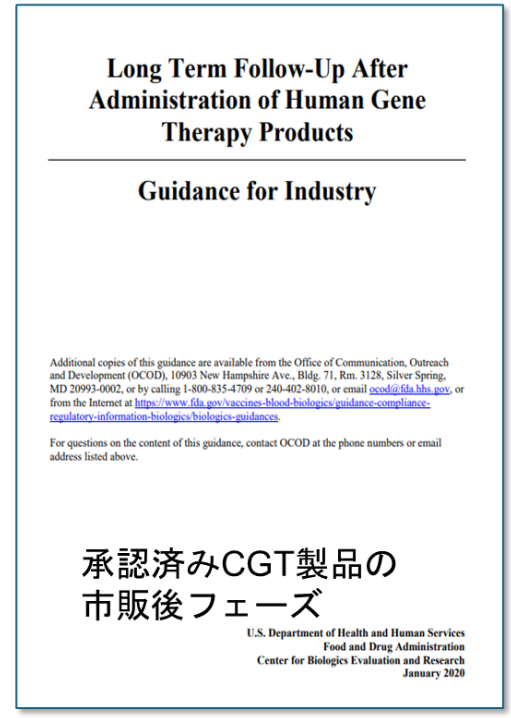
- Delayed adverse events
  遅発性有害事象
- Insertional mutagenesis
  挿入変異
- Vector persistence / genome editing risks
  ベクター持続性／ゲノム編集リスク

	安全性監視計画	リスク最小化策
通常	**Pharmacovigilance Plan – Routine** • ICSRs & FAERS reporting 自発報告 • Annual Report / BLA updates 年次報告 • Signal evaluation シグナル評価	**Risk Minimisation – Routine** • Labeling restrictions 使用制限 • Prescribing information updates 処方情報の改訂
追加	**Postmarketing Requirements (PMR/PMC)** • Long-term follow-up studies 長期追跡調査 • Registry participation レジストリ参加 • Confirmatory trials (迅速承認)検証試験	**Additional Risk Controls (If Required)** • REMS • Controlled distribution 流通管理 • Education & certification programs 教育・認定制度

継続的リスク評価

- Periodic safety reviews
- Label changes / withdrawal

図2


Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

承認済みCGT製品の
市販後フェーズ

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2020

FDA 業界向けガイダンス
ヒト遺伝子治療製品の投与後のLong Term Follow-Up(2020)

製品タイプ	推奨LTFU期間 (年)
インテグレーションベクター (Integrating vectors) (レトロ/レンチウイルス)	15
ヘルペスウイルスベクター (Herpes virus vectors)	最大15
微生物ベクター (Microbial vectors)	最大15
ゲノム編集製品 (Genome editing products)	最大15
AAVベクター (AAV vectors)	最大5

モニタリングの形式
最初の5年間：年1回以上の対面による身体診察および血液検査（血清学的検査）などの実施が求められる。
その後の10年間：対面に限らず、アンケート調査や電話などによる定期的な安否・健康状態の確認が許可される場合がある。

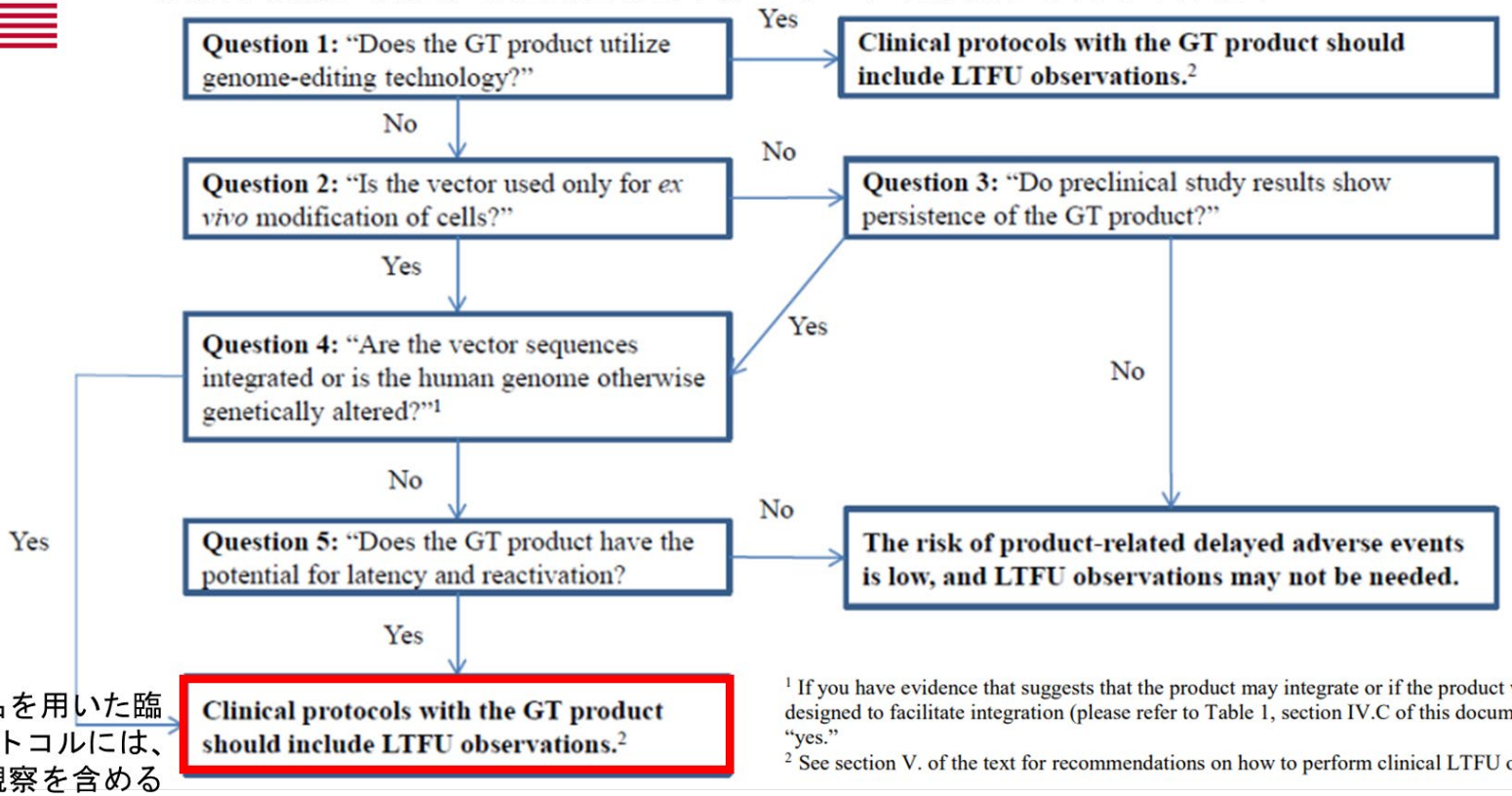
Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry(2020)

このガイダンスは、「承認済み遺伝子治療製品のスポンサー」に対して適用され、「承認条件として長期追跡調査が必要となる場合」または市販後要件（PMRs/PMCs）によるものを対象とする

図3

Figure 1. Framework to Assess the Risk of Gene Therapy-Related Delayed Adverse Events

遺伝子治療に関連する遅発性有害事象のリスクを評価するための枠組み



[1] If you have evidence that suggests that the product may integrate or if the product was intentionally designed to facilitate integration (please refer to Table 1, section IV.C of this document); the answer is "yes."

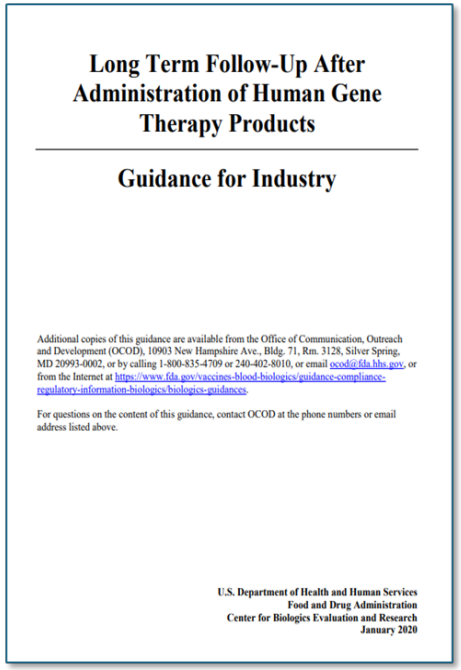
[2] See section V. of the text for recommendations on how to perform clinical LTFU observations.

GT製品を用いた臨床プロトコルには、LTFU観察を含めるべきである。

Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry(2020)

図4

付録1：長期追跡観察（LTFU）年次報告書に関する情報（編集済）



Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances.

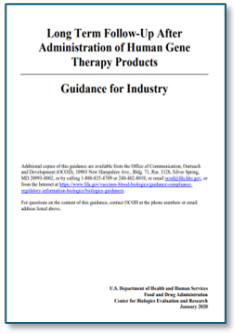
For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2020

Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry(2020)

カテゴリ	必要なLTFUデータ
プロトコルタイトル	「長期追跡観察 年次報告書（Long Term Follow-Up Observation Annual Report）」というタイトルを設定することで、FDAがデータベース内でLTFUデータを容易に検索できるようにする。
LTFUプロトコルステータス	総追跡期間（年数）、開始日、登録被験者総数、LTFU観察を完了した被験者数、継続中被験者数を記載する。LTFU観察の概要として機能する。
製品情報	ベクター持続性、クローン性解析、RCR、ゲノム編集を伴う製品におけるオン／オフターゲット解析などを含む。これはLTFUプロトコルの安全性評価の中心であり、観察期間およびモニタリング内容の設定に重要である。
非臨床情報	新規非臨床データおよび関連文献から得られる知見を含む。LTFU観察設計の方向性を導くデータおよびシグナルを提供する。
臨床情報	遅発性有害事象の簡潔な記述、腫瘍性・神経学的・血液学的・自己免疫性またはその他の疾患、臨床・検査・分子・細胞遺伝学的・病理学的・HLA解析・ディープシーケンスデータ等に基づく因果関係解析、重篤な有害事象（SAE）、製品／治療タンパク質／配列の持続性および臨床効果の持続性に関する証拠を含む。これらはLTFU観察における製品安全性評価および有効性評価の基盤となる。データの報告範囲はスポンサーの裁量による。
LTFUプロトコルの改訂	観察修正の理由、FDAとの合意内容（会議議事抄録や電子メール通信の要約を含む）、観察中止の検討内容および日付を記載する。これにより、試験結果やその他の関連情報に基づき、LTFU観察内容と期間を適宜見直すことができる。

図5


Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

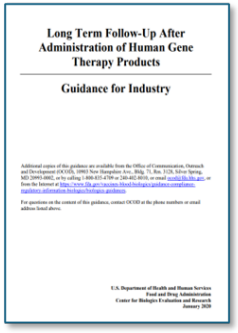
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2020

Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry(2020)

カテゴリ	LTFUデータのリクエスト	年次報告（記載内容の例）
年次報告	「長期追跡観察 年次報告書（Long Term Follow-Up Observation Annual Report）」	[製品名]：LTFU2017 年次報告書（プロトコル［#］）
LTFUプロトコル ステータス	総追跡期間、 開始日、 登録被験者総数、 LTFU完了被験者数 LTFU継続中被験者数	総追跡期間：15年 開始日：2009年10月30日 登録被験者数：30名 完了：0名 継続：20名（死亡2名、追跡不能5名、中止3名）
製品情報	ベクタ持続性に関するデータ Vector persistence	[製品名]トランスジーンPCR陽性：継続中20名のうち5年時点で17名、7年時点で3名が陽性。
	クローン性解析の結果 Clonality analyses	1%を超えるクローンが複数の検査期間にわたり検出された症例はなし。
	RCR(Replication-Competent Retrovirus)試験結果	RCR検出されず（ND）。RCR試験中止を申請中。
	ゲノム編集製品のオン／オフターゲット解析	該当なし（NA）。
非臨床情報	新たな非臨床試験データ	正常SDラットにおける大型生殖毒性試験の最終報告書（報告書［#］）。[雑誌引用]に掲載済み。追加試験なし。
	関連文献における新知見	現時点で[X]疾患に関する新規文献はなし。

図6


Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

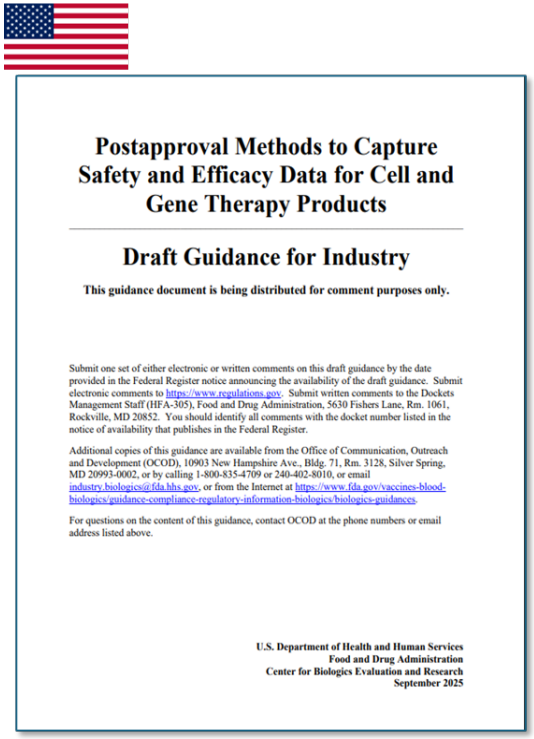
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2020

Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry(2020)

カテゴリ	LTFUデータのリクエスト	年次報告（記載内容の例）
臨床情報	遅発性有害事象とその概要	発疹1例。ステロイドで消失し他症状なし。発疹部位生検のPCRはベクタ陰性。
	腫瘍性、神経学的、血液学的、自己免疫性等の新規疾患	左耳の二次性腫瘍。PCRでベクタ配列陰性。非関連性の悪性黒色腫と判断。
	臨床・検査・分子・細胞遺伝学・病理・HLA解析・ディープシーケンスに基づく因果解析	特記事項なし（NA、拘束力のない推奨）。
	SAEの発生状況	基礎疾患に伴う敗血症による死亡2例。その他予期せぬSAEなし。
	製品／治療タンパク質／シーケンスの持続性と臨床効果の持続性	20名が試験継続中で、ベクターは骨髄およびPBMCに持続。全例で免疫再構築あり。3名でB細胞異常および血小板低下を認めるが輸血は不要。
LTFUプロトコル	LTFU観察を修正する理由	全RCR検査（n＝150）が陰性。RCR発生リスクは極めて低いと評価。
	FDAによる改訂版LTFUプロトコルの合意 会議の議論の概要／電子メールによる連絡	プレBLA会議（[日付]）で改訂内容を協議し、LTFUプロトコル［#］でのRCR試験は今後実施しないことで合意。
	LTFU中止に関する議論と日付	該当なし（NA）。

図7



Postapproval Methods to Capture Safety and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products

Draft Guidance for Industry

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Submit one set of either electronic or written comments on this draft guidance by the date provided in the Federal Register notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to https://www.regulations.gov. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email industry.biologics@fda.hhs.gov, or from the Internet at https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
September 2025

Postapproval Methods to Capture Safety and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products(2025)

FDA　業界向けガイダンス
細胞・遺伝子製品の市販後安全性および有効性データを収集するための手法(2025)

CGT製品の臨床試験参加者規模が小さく、長期安全性・有効性の市販後モニタリングが重要であるため、データ収集の具体的手法を提示。

A: RWDおよびRWEの利用	堅牢なデータガバナンスが必要である。 サイバーセキュリティ、プライバシー保護、法令順守
B: EHR, Medical Claims, Vital Statistics Dataの利用 医薬品の安全性/有効性評価のために設計されたものではない	・関連する患者情報および希少疾患特有の変数の欠如。 ・医学的コーディング用語の不十分さや更新の遅延 ・症例数の少なさ/統計的検出力の不十分。
C: Registries, especially Coordinated Registry Networks, CRN）の利用	高度に精選されたRWEリソースとして一般的なRWDの限界を克服できる可能性がある。
D. Decentralized Data Collection 分散型データ収集	CGT製品の承認後データ収集において、有効性・安全性情報を効率的かつ負担少なく得る新たな手法となる。

図8

EMA 市販後安全対策イメージ

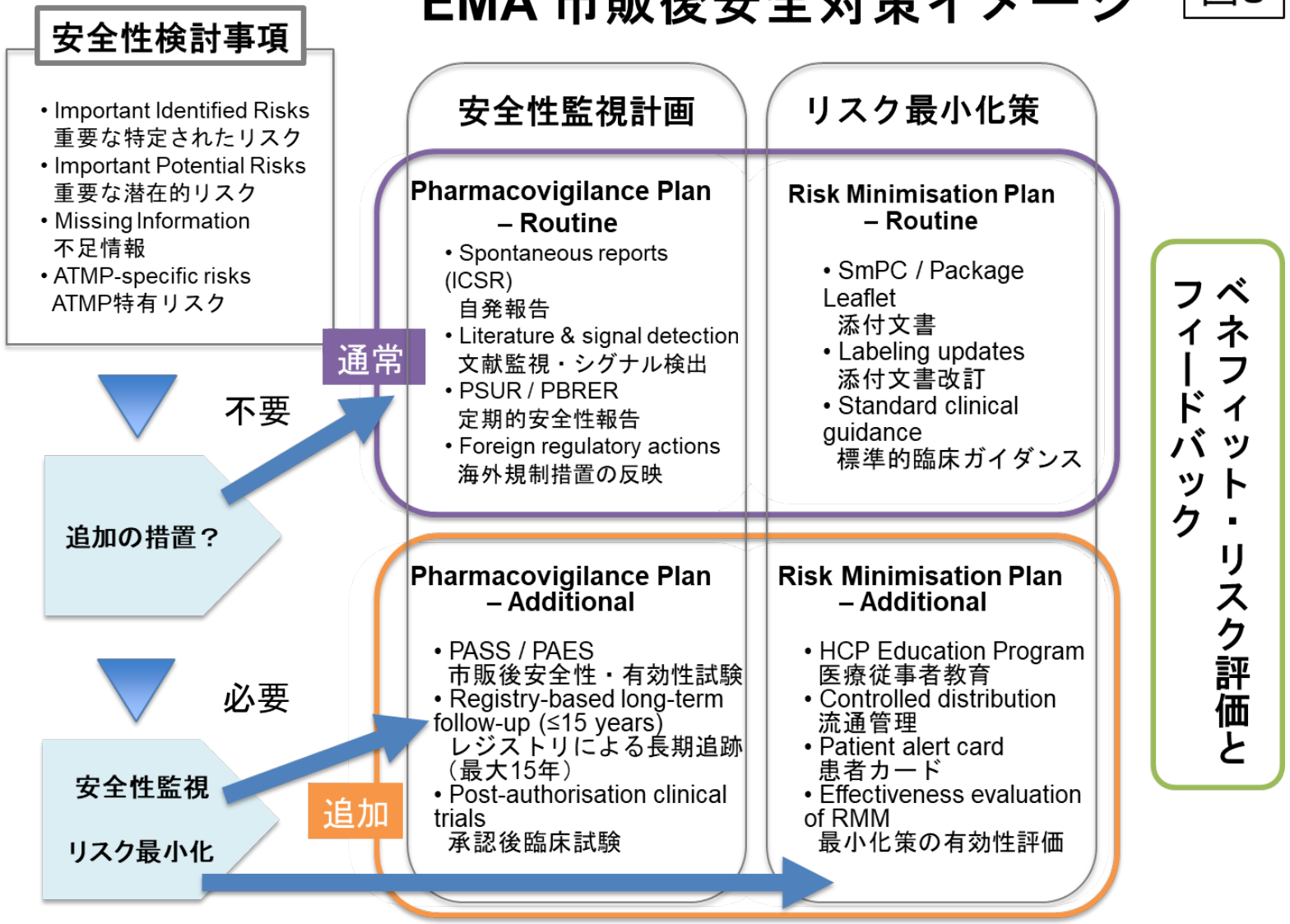
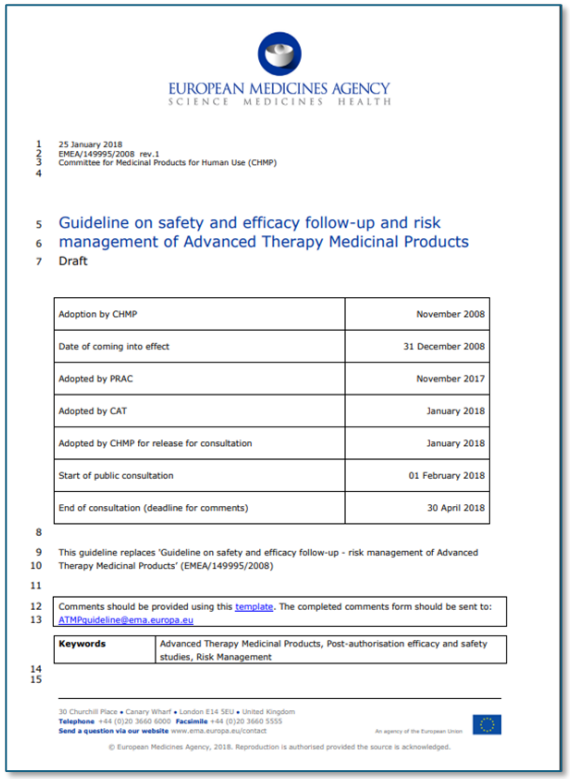


図9



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 January 2018
EMEA/149995/2008 rev.1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products
Draft

Adoption by CHMP	November 2008
Date of coming into effect	31 December 2008
Adopted by PRAC	November 2017
Adopted by CAT	January 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	January 2018
Start of public consultation	01 February 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 April 2018

This guideline replaces 'Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of Advanced Therapy Medicinal Products' (EMEA/149995/2008)

Comments should be provided using this template. The completed comments form should be sent to: ATMPguideline@ema.europa.eu

Keywords	Advanced Therapy Medicinal Products, Post-authorisation efficacy and safety studies, Risk Management

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products

EMA　ガイドライン
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(2018)

分類	内容詳細
目的と背景	Article 14(4) 52 Regulation (EC) No 1394/2007, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004に基づく、ATMPの承認後安全性・有効性フォローアップとリスク管理を規定。ATMP特有リスクを考慮し、以前のガイドライン(2008)を更新したもの。
適用範囲	ATMPの承認後PV活動対象。 intervention試験フォローアップは範囲外である。
安全性懸念	製品由来腫瘍性、免疫反応、感染、off-target変異リスク、意図しないon-targetリスクを特定。
有効性懸念	長期耐久性、遅発性効果を評価。
RMP要件	- SS：ATMP特有リスク詳細記載（EU追加要件含む）。 - PV計画：観察研究・レジストリ活用。 - リスク最小化：教育・患者登録推奨、有効性測定。
フォローアップ研究	- サンプルサイズ：疾患・リスクに基づく。 - 方法：観察・コホート研究、レジストリ。 - 期間：製品特性に応じ長期（例：15年）
その他	個人データ保護、電子形式、GVPモジュール併用推奨。

図10

製品名	Additional Risk minimization measures (Risk Management Plan)	Obligation to conduct post-authorisation measures (EPAR Product Information) *RMPに同文記載あり
Kymriah	1. 管理された流通プログラム 2. 教育プログラム 3.リスク最小化策の有効性を評価する計画と、その成功を判断するための基準	PASS：Kymriahの安全性（長期安全性を含む）をさらに明確にするために、申請者はALLおよびDLBCL患者を対象とした疾患レジストリ（disease registry)のデータに基づく試験を実施し、その結果を提出すること。
		更新報告書：年次安全性報告書および5年ごとの中間報告書 試験結果の最終報告書提出期限：2038年12月
Yescarta	1. 医療従事者教育プログラム 2. 患者アラートカード 3. 管理された流通プログラム	PASS：販売後の状況において、axicabtagene ciloleucelによる治療を受けたBリンパ球系悪性腫瘍患者の安全性プロファイル（長期安全性を含む）を評価するために、申請者はレジストリに基づく試験を実施し、その結果を提出すること。
		更新報告書：年次安全性報告書 試験結果の最終報告書提出期限：2039年6月。
Breyanzi	1. 管理された流通プログラム 2. 医療従事者教育プログラム 3. 患者教育プログラム	製品品質および臨床転帰の一貫性をさらに評価するため、MAHは、合意されたプロトコルに従い、既存レジストリのデータを二次利用した非介入試験に含まれる患者を治療するために使用されたBreyanzi完成品30ロット以上のロット解析および対応する臨床安全性・有効性データを提出すること。このデータに基づき、MAHは完成品仕様の改訂の必要性についての評価を提供すること。また、中間報告書は約15ロット後に提出し、顕著なトレンド外結果は直ちに報告すること。
		RMPに準拠して中間報告書を提出すること。最終報告書は2026年12月31日まで提出すること。
		PASS:Breyanziの承認適応症における長期的な安全性および有効性をさらに明確化するため、MAHは、合意されたプロトコルに従い、レジストリのデータに基づく前向き試験を実施し、その結果を提出すること。 RMPに準拠して中間報告書を提出すること。最終報告書期限：2043年第4四半期。
Abecma	1. 管理された流通プログラム 2. 医療従事者教育プログラム 3. 患者教育プログラム	Abecmaの長期的な有効性および安全性をさらに明確化するため、再発・難治性多発性骨髄腫の成人患者であって、免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、および抗CD38抗体を含む少なくとも2回の事前治療を受けた後、最終治療で疾患進行が認められた患者に対し、MAHは、合意されたプロトコルに従い、レジストリのデータに基づく前向き試験を実施し、その結果を提出すること。
		RMPに準拠して中間報告書を提出すること。最終報告書期限：2043年第1四半期。
Carvykti	1. 管理された流通プログラムおよびトシリズマブの確保 2. 医療従事者（HCP）教育プログラム 3. 製品取扱いトレーニング 4. 患者教育プログラム	承認された再発･難治性多発性骨髄腫集団におけるCARVYKTIの長期的な安全性および有効性をさらに明確化するため、MAHは、ciltacabtagene autoleucelで既に治療を受けた参加者のlong term follow-up study（長期追跡試験）の結果を提出すること。 期限:2043年6月。 承認された再発・難治性多発性骨髄腫集団におけるCARVYKTIの長期的な安全性をさらに明確化するため、MAHは、レジストリに基づくobservational post-authorisation safety studyの結果を実施・提出すること。期限：2042年12月。 承認された再発・難治性多発性骨髄腫集団におけるCARVYKTIの長期的な安全性をさらに明確化するため、MAHは、主にEU地域の患者データを用いたobservational post-authorisation safety studyの結果を実施・提出すること。期限：2042年12月。

図11

製品名	Additional Risk minimization measures (Risk Management Plan)	Obligation to conduct post-authorisation measures (EPAR Product Information) *RMPに同文記載あり
Zolgensma	1. 医療従事者教育プログラム 2. 介護者向け教育資材 3. リスク最小化策の有効性を評価する計画と、その成功を判断するための基準	PAES：SMAと診断された患者の転帰をZolgensmaの長期的な安全性および有効性を含めて、さらに明確化し背景を理解するために、MAHは、合意されたプロトコルに従い、前向き観察レジストリ試験「AVXS-101-RG-001」を実施し、その結果を提出すること。 試験最終報告書提出期限：2038年
Luxturna	1. 製品は、使用に関する必須教育プログラムおよび薬局研修を修了した治療施設を通じて流通させる。 2.患者アラートカード(Patient alert card)	CLTW888A12401:PASS：Luxturnaの安全性（長期安全性を含む）をさらに明確化するため、確認された両等位遺伝子RPE65変異による遺伝性網膜ジストロフィに起因する視力喪失患者を対象とした疾患レジストリのデータに基づく試験を実施し、その結果を提出すること。 期限：2030年6月30日。 AAV2-hRPE65v2-LTFU-01：確認された両等位遺伝子RPE65変異による遺伝性網膜ジストロフィに起因する視力喪失の成人および小児患者におけるLuxturnaの長期的な有効性および安全性転帰をさらに評価するため、臨床試験プログラムでLuxturnaを受けた試験参加者の long-term efficacy and safety follow-up（長期有効性および安全性追跡）（15年追跡）を提出すること。 期限：2031年12月31日。
Vyjuvek	1.医療従事者向け教育資材（下記を含む） ・医療従事者向けガイド ・Vyjuvek用量調製ビデオ ・Vyjuvek投与手順ビデオ 2. 患者および介護者向け教育資材（下記を含む） ・患者介護者向けガイド ・Vyjuvek投与手順ビデオ 3. 医療従事者向けガイド	PASS：Vyjuvekの長期的な安全性をさらに明確化するため、COL7A1遺伝子に変異を有する強皮症性水疱性表皮弛緩症患者（生後6か月未満の患者を含む）に対し、リアルライフ臨床環境でVyjuvek治療を受けた患者を対象とした前向き、非介入的、多国間試験の結果をMAHが実施し提出すること。 最終報告書：2034年12月31日。

キムリア［ Kymriah （tisagenlecleucel）］の安全性検討事項 ― 米 FDA（REMS 撤廃前後）と EU EMA の比較

図12

米 REMS 策定時（2017 年 8 月）		米 REMS 撤廃後（2025 年 6 月以降）		EU-RMP（2025 年 5 月）	
REMS の目的	サイトカイン放出症候群（CRS）および神経毒性（ICANS）のリスク低減 ・キムリアを調剤する病院およびその提携クリニックは特別な認定を得ており，かつトシリズマブがその施設内で直ちに使用可能であること ・キムリアを処方，調剤，投与する者は，CRS および ICANS のリスク管理方法を承知していること	Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）	キムリアについて知っておくべき最も重要な情報は？ キムリアは重度または生命を脅かす副作用を引き起こす可能性がある．以下の場合は速やかに主治医に連絡するか緊急医療機関を受診すること： ・ 呼吸困難 ・ 発熱（38℃以上） ・ 悪寒／ふるえ ・ 意識混濁 ・ 激しい吐き気，嘔吐，下痢 ・ 激しい筋肉痛や関節痛 ・ 非常に低い血圧 ・ めまい／ふらつき	重要な特定されたリスク	・サイトカイン放出症候群 ・重篤な神経学的副作用 ・感染症 ・腫瘍崩壊症候群 ・正常 B 細胞の長期的枯渇／無γグロブリン血症 ・細胞減少を含む血液学的障害 ・T 細胞由来の二次性悪性腫瘍
ラベリング（製品表示）の枠組み警告	致死的または生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（CRS）がキムリア投与患者で発生している． 感染症または炎症性疾患のある患者にはキムリアを投与しないこと．重度または生命を脅かす CRS はトシリズマブまたはトシリズマブとコルチコステロイドの併用療法で治療すること． 神経毒性（重度または生命を脅かすことがある）は，CRS との同時発現を含め，キムリア投与後に発現する可能性がある．キムリアによる治療後は，神経学的事象のモニタリングを行うこと．必要に応じて支持療法を施すこと ・ キムリアは，“キムリア REMS”と呼ばれるリスク評価・軽減戦略（REMS）のもと，制限付きプログラムを通じてのみ利用可能である．	ラベリング（製品表示）の枠組み警告	・CRS は致死的または生命を脅かす場合があり，キムリア投与患者に発現している．感染症または炎症性疾患のある患者にはキムリアを投与してはならない．重度または生命を脅かす CRS は，トシリズマブ，またはトシリズマブとコルチコステロイドの併用で治療すること． ・神経毒性は，重篤または生命を脅かすことがあり，キムリア投与後に CRS と同時に発現する場合もある．キムリア投与後は神経学的事象を監視し，必要に応じて支持療法を行うこと． ・BCMA および CD19 を標的とする遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法（キムリアを含む）による血液悪性腫瘍の治療後に，T 細胞性悪性腫瘍が発生している．	重要な潜在的リスク	・脳浮腫 ・複製能を有するレンチウイルスの生成 ・二次性悪性腫瘍（T 細胞由来の二次性悪性腫瘍を除く）ベクター挿入部位のオリゴ/モノクローナル性を含むもの ・自己免疫疾患の新規発生または増悪 ・移植片対宿主病の悪化 ・感染因子の伝播 ・製品の不適切な取り扱いによる細胞生存率の低下
				不足情報	・妊娠中および授乳中の使用 ・HBV/HCV/HIV 患者への使用 ・悪性腫瘍による活動性の中枢神経系病変を有する患者への使用 ・長期安全性 ・免疫原性

- FDA は，CAR-T 細胞免疫療法の承認後，リスク評価・緩和戦略（REMS）の策定・遵守を各社に義務付けていたが，**CAR-T 細胞免疫療法のベネフィットがリスクを上回ることを確保する上で REMS は不要となったと FDA が判断し，また REMS 遵守のために医療提供システムにかかっている負担を最小化するため**，2025 年 6 月に REMS が撤廃された．
- 使用施設の条件である認定制が撤廃されたことにより，CAR-T 細胞免疫療法へのアクセスが改善された一方で，医薬品投与後の患者のモニタリングを効率化するため，製品表示が改訂された．（枠組み警告に「T 細胞性（二次性）悪性腫瘍」が追加）
- FDA はこのように，必要と判断した時に REMS を策定し，もはや不要と判断した場合には臨機応変に撤廃している．EMA がすべての医薬品と ATMP に EU-RMP を策定しているのとは対照的であるが，安全性検討事項として重視している項目（サイトカイン症候群，神経毒性，T 細胞性（二次性）悪性腫瘍）は共通している．

ゾルゲンスマ［ Zolgensma （onasemnogene abeparvovec）］の安全性検討事項 ― 米 FDA（処方情報）と EU EMA の比較

図13

米国 処方情報（2025 年 2 月）		EU-RMP（2024 年 4 月）	
Package Insert ーBoxed Warning （枠組み警告）	**重篤な肝障害，急性肝不全** ・致死的転帰を伴う急性肝不全の症例が報告されている．ZOLGENSMA の使用に伴い，急性の重篤な肝障害およびアミノトランスフェラーゼ値の上昇も発現する可能性がある． ・肝機能障害の既往を有する患者は，高リスクの可能性がある． ・投与前に，すべての患者の肝機能を臨床的観察および検査によって評価すること． すべての患者に対し，ZOLGENSMA 投与前および投与後に，全身性コルチコステロイドを投与すること．投与後少なくとも 3 カ月間，または臨床的に必要とされる時期に肝機能を継続的にモニタリングすること．	重要な特定されたリスク	・**肝毒性** ・一過性**血小板減少症** ・**血栓性微小血管症**
ーWarning and Precautions （警告および注意事項）	・**急性の重篤な肝障害，急性肝不全，アミノトランスフェラーゼ値の上昇** ・全身性免疫反応 ・**血小板減少症** ・**血栓性微小血管症** ・トロポニンⅠの情報 ・**AAV ベクターのゲノム挿入と腫瘍形成のリスク** ・注入に伴う反応	重要な潜在的リスク	・心血管イベント ・抗 AAV9 抗体価が陽性（>1:50）で，より高用量のベクター負荷投与が必要な患者での使用 ・後根神経節毒性 ・**染色体挿入による造腫瘍性**
ーClinical Trials Experience （臨床試験）	・観察的**長期追跡調査**［追跡期間：15 年］（NCT03421977）を含む安全性データが記載されている	不足情報	・オナセムノゲンアベパルボベック（onasemnogene abeparvovec）による治療の**長期有効性** ・SMN2 遺伝子コピー数が多い（>3）患者に対する適応外使用に関連するリスク（抗 AAV9 抗体価が高く，より高用量のベクター負荷投与が必要，等）

・米国において、ゾルゲンスマは REMS の対象ではなく、特別な管理プログラム（医師の研修・教育プログラム，流通制限，等）は課せられていない．通常のリスク最小化活動（添付文書）で上記の注意喚起を行っている．
・米国の添付文書（Package Insert）で注意喚起されている安全性懸念と、EU-RMP の安全性検討事項の内容とは、対応する部分が多い．