

原著論文

日本における最近の再審査報告書からみた 希少疾病用医薬品開発への提言

和田 一葉^{1),2)}, 西村 (鈴木) 多美子^{1),3)}

¹⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科, ²⁾ 岡山大学医歯薬学総合研究科,
³⁾ 就実大学薬学部

Proposal for orphan drug development based on a survey on recent re-examination reports of approved products in Japan

Kazuha Wada^{1),2)}, Tamiko Suzuki-Nishimura^{1),3)}

¹⁾ Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University,
²⁾ Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University,
³⁾ Laboratory of Pharmacology II, School of Pharmacy, Shujitsu University.

(Received 15 November 2019; accepted 20 December 2019)

Abstract

In Japan, drugs that are predicted to be used by less than 50,000 patients are defined as orphan drugs. Therefore, the amounts and qualities of patient data submitted for newly approved orphan drugs are significantly limited as compared with other common drugs. The drug re-examination system is unique to Japan, and aims to reconfirm the clinical usefulness of drugs by collecting efficacy and safety data on them within a certain period after approval. We surveyed re-examination reports submitted on orphan drugs until October 2019. To analyze trends in the developmental processes, we focused on 11 anticancer drugs and 9 hereditary disease drugs. Then, the number of Japanese subjects in pivotal clinical trials, international clinical trials, conditions for approval, and the number of patients in post-marketing surveillance were examined. As the number of subjects in Japanese clinical trials is markedly limited, most orphan drugs were investigated in all cases until data were collected from a certain number of patients after launch. For 75% of the 20 products, international clinical trial data have been submitted for approval review, suggesting that both international and domestic trial data are critical for promoting orphan drug development, even if the domestic data are limited.

Keywords: orphan drug, review report, re-examination report, number of subjects in clinical trials, conditions for approval

緒言

医薬品の開発には長い開発期間と費用が必要であり、特に患者数の少ない疾患では研究開発にかかる費用の投資回収が困難であることから、必要とされる治療薬の開発が進みにくい状況にある。そのような背景から、我が国においては、対象患者数が我が国において5万人未満である希少疾病用医薬品について、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第77条の2に基づき、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するもの等について、厚生労働大臣による指定制度¹⁾が平成5年に開始された。希少疾病用医薬品として指定されたものについては、試験研究に関する助成金の交付、指導・助言、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。希少疾病は対象患者数が極めて少ないため、その医薬品開発における臨床試験データは、通常の医薬品に比較し治験被験者数が少なく得られる情報には限りがある。そのため、再審査期間は、通常の新有効成分含有医薬品が8年のところ10年に延長されている。

本研究では、最近再審査が終了した希少疾病用医薬品における審査報告書及び再審査報告書に記載された国内臨床試験被験者数、承認条件、製造販売後調査症例数等について調査し、我が国における希少疾病用医薬品の臨床試験の実施状況や承認及び再審査時における評価の傾向を明らかにする。開発が進みにくいと言われる希少疾病用医薬品の開発状況を調査し、その課題を抽出することによって、今後の希少疾病用医薬品の開発に向けた提言を行うことを目的とする。

方法

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が公表している希少疾病用医薬品指定品目一覧表(2018年9月7日現在 415件)²⁾より、製造販売承認を受けた日が1999年(平成11年)以降

で審査報告書の公表があるもの、かつ再審査が完了している医薬品を抽出し、対象とする疾患別に分類した。分類した疾患のうち、抗腫瘍薬及び遺伝性疾患治療薬について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医療用医薬品情報検索³⁾により、審査報告書及び再審査報告書を抽出し調査した。調査項目は、承認時情報として日本における治験被験者数及び承認条件の有無、海外治験データの有無、再審査報告時情報として製造販売後調査症例数(使用成績調査または特定使用成績調査の症例数であり、製造販売後臨床試験被験者数は含まない)等を調査した。

結果

2019年10月までに再審査報告書が公表された希少疾病用医薬品は55品目であった(表1)。疾患別の内訳は、癌11件、HIV10件、遺伝疾患9件、神経疾患8件、感染症5件、呼吸器疾患4件、眼科疾患3件、血液、循環器、消化器、生殖器、精神疾患が各1件であった(図1)。また、これらの製造販売承認年度は1999年度～2008年度(図2a)、再審査承認年度は2011年度～2019年度(図2b)であった。55品目の製造販売承認から再審査承認までの平均期間は12.0年であった。再審査は、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第14条第4項において行い、その結果は、1.承認の取り消し、2.効能効果の削除又は修正、3.特に措置なしのいずれかの措置が取られる。なお、審査結果は医薬品、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第14条第2項第3号(承認拒否事由)(イからハまでのいずれにも該当しない)であった。

これら希少疾病用医薬品55品目のうち、対象品目の多かった抗悪性腫瘍薬(11件)及び遺伝性疾患治療薬(9件)について詳細な調査を行った(表2ab及び表3ab)。なお、抗HIV薬については、希少疾病用医薬品指定のほか抗HIV薬とし

ての迅速審査の対象であり「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」⁴⁾で示される通り、海外の審査当局に対する承認申請に添付される資料に基づく承認申請が可能とさ

れ、専門協議前に「事前評価レポート(1)」を踏まえた事前評価会を行う、という他品目とは異なる審査が行われるという理由から今回の調査対象からは除外した。

表1 希少疾病用医薬品指定品目 415 件のうち再審査が完了した 55 品目 (H: 平成)

No.	分類	指定日	指定番号	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた日	製造販売承認を受けた販売名
1	癌	1993.11.15	(H5 薬 A) 第 37 号	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置:白血球, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 小児固形腫瘍	2001.4.4	アルケラン静注用 50mg
2	癌	1996.4.1	(H8 薬 A) 第 82 号	膀胱癌	2001.4.4	ジェムザール注射用 200mg ジェムザール注射用 1g
3	癌	1999.8.25	(H11 薬) 第 132 号	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌	2001.4.4	ハーセプチン注射用 60 ハーセプチン注射用 150
4	癌	1995.4.1	(H7 薬 A) 第 73 号	ヘアリーセル白血病	2002.1.17	ロイスタチン注 8mg
5	癌	2000.12.20	(H12 薬) 第 145 号	キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C 反応性タンパク高値, フィブリノーゲン高値, 赤血球沈降速度亢進, ヘモグロビン低値, アルブミン低値, 全身倦怠感)の改善。ただし, リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。	2005.4.11 2008.4.16(アクテムラ点滴静注用 80mg, 同 400mg)	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
6	癌	1999.1.21	(H11 薬 A) 第 117 号	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病	2005.7.25	マイロターグ点滴静注用 5mg
7	癌	2003.12.12	(H15 薬) 第 167 号	多発性骨髄腫	2006.10.20 2011.9.16(新効能・新用量)	ベルケイド注射用 3mg
8	癌	2001.8.24	(H13 薬) 第 155 号	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2006.7.26	フィズリン錠 30mg
9	癌	2003.9.26	(H15 薬) 第 165 号	・同種造血幹細胞移植の前治療 ・ユーイング肉腫ファミリー肉腫, 神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2006.7.26 2005.10.20 (適応年齢拡大の承認)	ブスルフェクス点滴静注用 60mg
10	癌	2006.6.9 2016.3.7	(H18 薬) 第 188 号	再発又は難治性の下記疾患 ・T 細胞急性リンパ性白血病 ・T 細胞リンパ芽球性リンパ腫	2007.10.19	アラノンジー静注用 250mg
11	癌	2005.1.13 2017.8.9	(H17 薬) 第 176 号	①CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫, マントル細胞リンパ腫 ②イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認	2008.1.25	①ゼヴァリンイットリウム (⁹⁰ Y) 静注用セット ②ゼヴァリンインジウム (¹¹¹ In) 静注用セット
12	HIV	1999.6.29	(H11 薬) 第 128 号	HIV-1 感染症	1999.9.10	ストックリン錠 200mg スtockリン錠 600mg
13	HIV	1999.7.9	(H11 薬) 第 129 号	HIV 感染症	1999.9.10	ザイアジェン錠 300mg エブジコム配合錠 トリーメク配合錠
14	HIV	2000.9.20	(H12 薬) 第 143 号	HIV 感染症	2000.12.12(カレトラ・ソフトカプセル, カレトラ・リキッド) 2005.9.1(カレトラ錠) 2009.2.18(新販売名: カレトラ錠→カレトラ配合錠, カレトラ・リキッド→カレトラ配合内用液)	カレトラ・リキッド, カレトラ配合内用液 カレトラ・ソフトカプセル, カレトラ錠, カレトラ配合錠

表1 希少疾病用医薬品指定品目 415 件のうち再審査が完了した 55 品目 (つづき 1)

No.	分類	指定日	指定番号	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた日	製造販売承認を受けた販売名
15	HIV	2000.12.20	(H12 薬)第 147 号	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症の発症抑制及び治療	2001.12.13	ジスロマック錠 600mg
16	HIV	2003.8.1	(H15 薬)第 164 号	HIV-1 感染症	2003.12.18	レイアタツツカプセル 150mg レイアタツツカプセル 200mg
17	HIV	2004.7.7	(H16 薬)第 169 号	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療	2004.11.5	バリキサ錠 450mg
18	HIV	2004.10.13	(H16 薬)第 174 号	HIV 感染症	2004.12.24	レクシヴァ錠 700
19	HIV	2003.12.12	(H15 薬)第 166 号	HIV-1 感染症	2004.3.25(ビリアード錠 300mg) 2005.3.23(ツルバダ錠とし承認 2008.12.15 ツルバダ配合錠に変更)	ビリアード錠 300mg ツルバダ配合錠 スタリビルド配合錠 コムプレラ配合錠
20	HIV	2004.10.13	(H16 薬)第 172 号	HIV-1 感染症	2005.3.23(エムトリバカプセル 200mg) 2005.3.23(ツルバダ錠として承認, 2008.12.15 ツルバダ配合錠に変更)	エムトリバカプセル 200mg ツルバダ配合錠 スタリビルド配合錠 ゲンボイヤ配合錠 デシコビ配合錠 LT, デシコビ配合錠 HT コムプレラ配合錠
21	HIV	2006.5.8	(H18 薬)第 183 号	エイズ関連カポジ肉腫	2007.1.4	ドキシル注 20mg
22	遺伝疾患	2000.6.16	(H12 薬)第 141 号	骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長プラダーウィリー症候群	2002.1.17	ジェノトロピン TC 注用 5.3mg ジェノトロピン TC 注用 12mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg ジェノトロピンゴークイック注用 12mg
23	遺伝疾患	2000.12.20	(H12 薬)第 146 号	1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	2002.1.17	タナトリル錠 2.5 タナトリル錠 5
24	遺伝疾患	1994.7.1	(H6 薬 A)第 62 号	シスチン尿症	2002.7.5	チオラ錠 100
25	遺伝疾患	1999.8.25	(H11 薬)第 134 号	ファブリー病	2004.1.29	ファブラザイム点滴静注用 5mg ファブラザイム点滴静注用 35mg
26	遺伝疾患	1999.5.27	(H11 薬)第 127 号	ファブリー病	2006.10.20	リブレガル点滴静注用 3.5mg
27	遺伝疾患	1999.8.25	(H11 薬)第 133 号	ムコ多糖症I型	2006.10.20	アウドラザイム点滴静注液 2.9mg
28	遺伝疾患	1999.3.4 2002.5.28	(H14 薬)第 119 号	下記疾患における IGF-1(ソマトメジン-C)分泌過剰状態および諸症状の改善 先端巨大症(外科的処置, 他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)	2007.1.26	ソマバート皮下注用 10mg ソマバート皮下注用 15mg ソマバート皮下注用 20mg
29	遺伝疾患	2006.12.14	(H18 薬)第 194 号	ムコ多糖症II型	2007.10.4	エラプレーズ点滴静注液 6mg

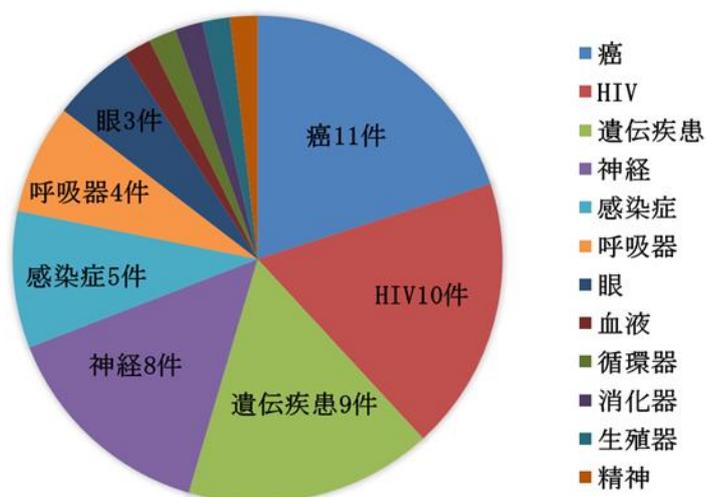
表1 希少疾病用医薬品指定品目 415 件のうち再審査が完了した 55 品目 (つづき 2)

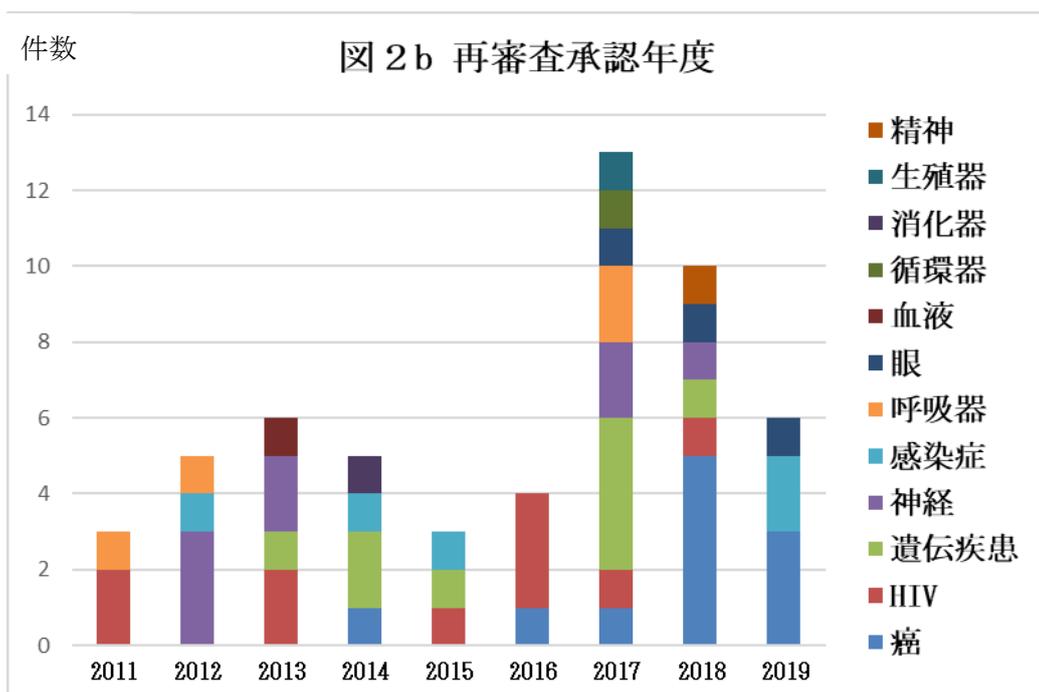
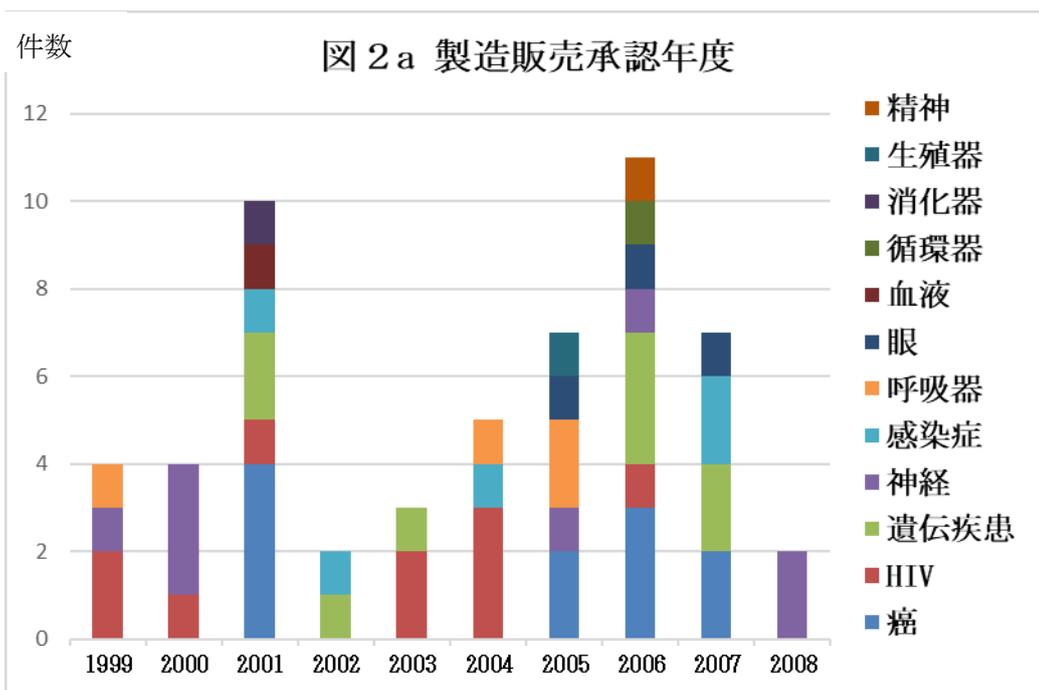
No.	分類	指定日	指定番号	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた日	製造販売承認を受けた販売名
30	遺伝疾患	2006.2.10	(H18 薬) 第 181 号	糖原病II型	2007.4.18	マイオザイム点滴静注用 50mg
31	神経	1996.4.1 2018.7.2	(H8 薬 A) 第 87 号	ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	2000.12.12	献血ベニロン-I 静注用 500mg 献血ベニロン-I 静注用 1000mg 献血ベニロン-I 静注用 2500mg 献血ベニロン-I 静注用 5000mg
32	神経	1993.11.15	(H5 薬 A) 第 36 号	脊髄小脳変性症における運動失調の改善	2000.7.3	セレジスト錠 5
33	神経	1994.7.1	(H6 薬 A) 第 47 号	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	2000.9.22	ベタフェロン皮下注用 960 万国単位
34	神経	2001.4.23	(H13 薬) 第 151 号	脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2005.4.11 2007.1.26 (適応年齢拡大の承認)	ギャバロン髄注 0.005%1mL ギャバロン髄注 0.05%20mL ギャバロン髄注 0.2%5mL
35	神経	1999.3.4	(h11 薬 A) 第 123 号	多発性硬化症の再発予防	2006.7.26	アボネックス筋注用シリンジ 30μg
36	神経	2005.3.24	(H17 薬) 第 179 号	新生児けいれん	2008.10.16	ノーベルパール静注用 250mg
37	神経	2003.6.6	(H20 薬) 第 210 号	重症筋無力症	2009.10.16	プログラフカプセル 0.5mg プログラフカプセル 1mg プログラフ顆粒 0.2mg プログラフ顆粒 1mg
38	神経	1993.11.15	(H5 薬 A) 第 12 号	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸	1996.10.9(眼瞼痙攣) 2000.1.18(片側顔面痙攣) 20013.6.20(痙性斜頸)	ボトックス注用 50 単位 ボトックス注用 100 単位
39	感染症	1994.7.1	(H6 薬 A) 第 51 号	マラリア	2001.4.4	メファキン「ヒサミツ」錠 275
40	感染症	1998.11.27	(H10 薬 A) 第 115 号	腸管囊線虫症	2002.10.8	ストロメクトール錠 3mg
41	感染症	1999.3.4	(H11 薬 A) 第 124 号	<適応菌種>バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) <適応症>敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎	2004.10.22	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g 塩酸バンコマイシン点滴静注用キット 0.5g
42	感染症	2006.6.9	(H18 薬) 第 185 号	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	2007.10.19	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「北里第一三共」
43	感染症	2006.6.9	(H18 薬) 第 186 号	本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。	2007.10.19	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」
44	呼吸器	1994.7.1 1996.4.1	(H6 薬 A) 第 67 号	原発性肺高血圧症	1999.9.22	ドルナー錠 20μg プロサイリン錠 20
45	呼吸器	2002.6.17	(H14 薬) 第 157 号	肺動脈性肺高血圧症	2004.6.22	静注用フローラン 0.5mg 静注用フローラン 1.5mg
46	呼吸器	2003.1.31	(H15 薬) 第 161 号	肺動脈性肺高血圧症(WHO 機能分類クラス II, III及びIV) 肺動脈性肺高血圧症 (トラクリア小児用分散錠 32mg について)	2005.4.11 2012.11.21 (WHO 機能分類クラスIIの追加) 2015.9.28 (トラクリア小児用分散錠 32mg について)	トラクリア錠 62.5mg トラクリア小児用分散錠 32mg

表1 希少疾病用医薬品指定品目415件のうち再審査が完了した55品目(つづき3)

No.	分類	指定日	指定番号	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた日	製造販売承認を受けた販売名
47	呼吸器	1998.3.20	(H10 薬A)第112号	不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解	2005.7.25	クリアクター静注用 40万 クリアクター静注用 80万 クリアクター静注用 160万
48	眼	1999.8.25	(H11 薬)第131号	春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)	2005.10.11	パピロックミニ点眼液 0.1%
49	眼	2002.3.15	(H14 薬)第156号	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2007.1.26	レミケード点滴静注用 100
50	眼	2004.7.7 2005.12.13	(H16 薬)第171号	春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)	2008.1.25	タリムス点眼液 0.1%
51	血液	1999.8.25	(H11 薬)第130号	腎移植後の急性拒絶反応の抑制	2002.1.17 2008.6.6(シムレクト小児用静注用 10mg)	シムレクト静注用 20mg シムレクト小児用静注用 10mg
52	循環器	2003.6.17 2004.3.30	(H15 薬)第163号	生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合心室細動, 血行動態不安定な心室頻拍	2007.1.26	アンカロン注 150
53	消化器	1996.4.1	(H8 薬A)第91号	次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る): ・中等度から重度の活動期にある患者 ・外瘻を有する患者	2002.1.17 2007.11.13(効能・効果の一変) 2011.8.17(新用量) 2017.5.18(新用量) ⁷⁵	レミケード点滴静注用 100
54	生殖器	2000.9.20	(H12 薬)第142号	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導	2006.1.23 2008.10.22(ゴナールエフ皮下注ペン 300, 同 450, 同 900)	ゴナールエフ皮下注用 75 ゴナールエフ皮下注用 150 ゴナールエフ皮下注ペン 300 ゴナールエフ皮下注ペン 450 ゴナールエフ皮下注ペン 900
55	精神	2000.1.6	(H11 薬)第139号	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気	2007.1.26	モディオダール錠 100mg

図1 希少疾患用医薬品指定品目415件のうち、再審査が完了した55件の疾患別内訳





【抗悪性腫瘍薬について】

抗悪性腫瘍薬（11件）の指定年度は1993年度から2006年度であり，指定年度から承認までの期間は，1年～8年（平均4.5年）であった．製造販売承認後，再審査終了（再審査結果の医薬品部会報告日）までの期間は11年～18年（平

均13.5年）であった（表2a）．承認時の治験被験者数（日本における症例数）は8例～47例，製造販売後調査症例数は103例～2603例であった．承認時に国内治験実施中の品目が1品目あった．承認条件に全症例を対象とした使用成績調査が求められていた品目は，9品目（9/11品目，

81%)であった。また、海外治験データの成績を活用している品目は、7品目(7/11品目,64%)であった(表2b)。なお、これらの再審査結果はすべてカテゴリー1(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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない)であった。調べた品目は、安全性の判断にかかる添付文書の改訂について、再審査申請までの間に副作用の重大な副作用や警告,重要な基本的注意の項への追記等で対応されており,再審査後の承認取り消し,効能又は効果の見直しはなく,承認条件は再審査結果報告時には解除されていた。抗悪性腫瘍薬11品目の製造販売承認から再審査終了までの期間は,全疾患55品目の平均12.0年に対し13.5年と1.5年長かった(表1)。

ネララビン(製造販売承認を受けた販売名:アラノンジー静注用250mg)(表2, No.10)につい

ては,国内治験実施中に承認されていた(承認日:2007年10月19日)。この理由については,審査報告書の記述から,対象疾患(再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病,T細胞リンパ芽球性リンパ腫)が希少で,国内のみで実施している臨床試験であり早期に完了することが期待できないことは致し方なく,海外臨床試験成績を用いて安全性評価に関する一定の評価は可能と判断されていたことがわかった。なお,承認時の治験被験者数は成人5例,小児3例であった。抗悪性腫瘍薬11品目のうち,製造販売承認から再審査承認までの期間が17年を超えた品目が3件(ゲムシタビン酢酸塩(表2, No.2),トラスツズマブ(表2, No.3),クラドリビン(表2, No.4))あった。全疾患55品目のうち,17年を超えた品目があったのは抗悪性腫瘍薬のみであった。

表2a 希少疾患(癌)一覧

No.	指定年度	製造販売承認を受けた販売名	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認日	再審査報告書作成日	医薬品部会報告日
1	1993	アルケラン静注用50mg	メルファラン	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置:白血病,悪性リンパ腫,多発性骨髄腫,小児固形腫瘍	2001.4.4	2014.4.30	2014.6.27
2	1996	ジェムザール注射用200mg ジェムザール注射用1g	ゲムシタビン塩酸塩	膀胱癌	2001.4.4	2018.1.29	2018.3.29
3	1999	ハーセプチン注射用60 ハーセプチン注射用150	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌	2001.4.4	2018.4.4	2018.6.6
4	1995	ロイスタチン注8mg	クラドリビン	ヘアリーセル白血病	2002.1.17	2019.4.24	2019.6.20
5	2000	アクテムラ点滴静注用80mg アクテムラ点滴静注用200mg アクテムラ点滴静注用400mg	トシリズマブ(遺伝子組換え)	キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値,フィブリノーゲン高値,赤血球沈降速度亢進,ヘモグロビン低値,アルブミン低値,全身倦怠感)の改善。ただし,リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。	2005.4.11 2008.4.16 (アクテムラ点滴静注用80mg,同00mg)	2016.8.8	2016.9.30
6	1998	マイロタージュ点滴静注用5mg	ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病	2005.7.25	2016.4.6	2018.6.6
7	2003	ベルケイド注射用3mg	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	2006.10.20 2011.9.16 (新効能・新用量)	2018.2.1.	2018.3.29

表 2a 希少疾患（癌）一覧（つづき）

No.	指定年度	製造販売承認を受けた販売名	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認日	再審査報告書作成日	医薬品部会報告日
8	2001	フィズリン錠 30mg	モザバプタン塩酸塩	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)	2006.7.26	2018.1.9	2018.3.29
9	2003	ブスルフェクス点滴静注用 60mg	ブスルファン	・同種造血幹細胞移植の前治療 ・ユーイング肉腫ファミリー肉腫、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2006.7.26 2006.10.20 (適応年齢拡大の承認)	2018.11.1	2018.12.20
10	2006 2015	アラノンジ一静注用 250mg	ネララビン	再発又は難治性の下記疾患 ・T細胞急性リンパ性白血病 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫	2007.10.19	2019.4.25	2019.6.20
11	2004	①ゼヴァリンイットリウム ^(90Y) 静注用セット ②ゼヴァリンインジウム ^(111In) 静注用セット	①イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)塩化イットリウム ^(90Y) ②イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)塩化インジウム ^(111In)	①CD20陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 ②イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認	2008.1.25	2019.4.22	2019.6.20.

表 2b 希少疾患（癌）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数、海外治験データの有無、承認条件、警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数(日本人患者における症例数)	製造販売後調査症例数(安全性解析対象症例数)	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
1	メルファン	第II相試験 成人 27例 小児 15例	2,603例	なし	なし	2004年06月16日薬食安発第0616001号 別紙2において[副作用]の「重大な副作用」の項のアナフィラキシーショックに関する記載を「ショック、アナフィラキシー様症状:ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあり、そのような症状に伴ってまれに心停止が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と改め、重篤な肝機能障害、黄疸に関する記載を「重篤な肝機能障害、黄疸:AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、ビリルビン値上昇、A1-P上昇、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」に改める
2	ゲムシタピン塩酸塩	第I相 11例	855例 製造販売後臨床試験を国内3施設で実施、36例	有	膵癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。	国内第IV相試験に基づいた新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断されている 2013年10月22日薬食安発1022001号 別紙6において[副作用]の「重大な副作用」の項に「白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む):白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)があらわれることがあるので、高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記する。
3	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	第I相 18例	1,142例 承認条件と製造販売後臨床試験を国内1施設1症例で実施(治験からの継続)	有	本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。	2019年02月12日薬生安発0212第1号 別紙2において[副作用]の「重大な副作用」の項に「腫瘍崩壊症候群:腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。」を追記する。

表 2b 希少疾患（癌）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数、海外治験データの有無、承認条件、警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等（つづき 1）

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数（日本人患者における症例数）	製造販売後調査件数（安全性解析対象症例数）	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
4	クラドリン	第I相 10例 第II相 10例	103例	なし	なし	<p>2004年08月25日事務連絡 別紙2において【副作用】の「重大な副作用」の項の骨髄抑制に関する記載を「骨髄抑制：汎血球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少）が発現又は増悪し、遷延性に推移することがある。本剤の骨髄抑制作用は投与開始後最初の1ヵ月間が最も顕著である。特に投与開始後8週間は週1回以上の頻度で血液検査を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」と改める。</p> <p>2010年08月10日事務連絡 別紙5において【副作用】の「重大な副作用」の項に「急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記する。</p> <p>2018年04月19日薬生安発0419第1号 別紙2において【副作用】の「重大な副作用」の項に「進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記する。</p>
5	トシリズマブ（遺伝子組換え）	第I相 0例 第II相 7例	384例 継続投与31例で国内第IV相を実施	なし	再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。	<p>2006年12月01日薬食安発第1201001号 別紙1において、【警告】の項を「感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されている。本剤は IL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP上昇等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。」と改め、【禁忌】の項に「重篤な感染症を合併している患者」を追記し、【慎重投与】の項を「感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者」と改め、【重要な基本的注意】の項の本剤投与開始に関する記載を「感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。(1)投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン病の臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。(2)感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。」と改める。</p> <p>2009年02月13日薬食安発第0213001号 別紙1において【慎重投与】の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記し、【副作用】の「重大な副作用」の項に「間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-グルカンの測定等）Dを考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。」を追記する。</p> <p>2010年08月10日事務連絡 別紙17において【慎重投与】の項に「白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者」を追記し、【副作用】の「重大な副作用」の項の好中球減少に関する記載を「無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」と改める。</p> <p>2011年07月05日事務連絡 別紙6において【禁忌】の項に「活動性結核の患者」を追記し、【重要な基本的注意】の項の結核の既往患者への投与に関する記載を「本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロングamma 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。(1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者(2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者(3)ツベルクリン反応検査やインターフェロングamma 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者(4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。」と改める。</p> <p>2012年09月25日薬食安発0925第1号 別紙12において【重要な基本的注意】の項に「抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。」を追記する。</p> <p>2019年09月24日薬生安発0924第1号 別紙15において、副作用、「重大な副作用（新設）」の項に「肝機能障害：AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」を追記する。肝機能障害患者の重大な副作用に「肝機能障害 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。」を追記する</p> <p>国内第IV相試験の結果は、治験期間中からの副作用及び重篤な副作用の発現率に変動は認められなかったとされた</p>

表 2b 希少疾患（癌）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数、海外治験データの有無、承認条件、再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（つづき 2）

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数（日本人患者における症例数）	製造販売後調査件数（安全性解析対象症例数）	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
6	ゲムツズマブ オゾガミン（遺伝子組換え）	第I/II相 20例	753例	有	国内での治験症例が極めて限られており、また、治験において感染症、出血、肝機能障害等の重篤な副作用の発現が認められていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を登録した使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。	新たな特段の対応は不要とされた なお、製造販売後臨床試験として、承認から製造販売までの期間に、再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者を対象とした国内第I/II相試験（以下、「103 試験」）の継続試験が予定されたが、当該期間に本剤の投与は行われずに試験は終了している。
7	ボルテゾミブ	第I/II相 16例	186例 国内第IV相試験として104例で採血を実施	有	国内での治験症例がきわめて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。	RMPを策定 2008年09月19日事務連絡 別紙において「副作用」の「重大な副作用」の項に「イレウス：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。」を追記する。 2010年02月16日薬食安発0216第1号 別紙5にいて「副作用」の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」 「可逆性後白質脳症候群：可逆性後白質脳症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記する。 2013年09月17日薬食安発0917001号 別紙10において「重要な基本的注意」の項に「B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。」を追記し、「副作用」の「重大な副作用」の項の肝機能障害に関する記載を「肝機能障害：AST(GOT)の増加、ALT(GPT)の増加、γ-GTPの増加、ALPの増加及び血中ビリルビンの増加等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と改める。 急性肺障害・間質性肺炎（以下、「ILD：Interstitial lung disease」）（またはその可能性）を起こした患者から採血し、発症メカニズムや危険因子等の検討を予定していたが、実施にはいたらなかった。 現時点での新たな対応は求められなかった。
8	モザバプタン塩酸塩	第II相 17例	287例	なし	治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。	特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高カリウム血症を有する患者及び低血圧・循環不全を有する患者）について、現時点で新たな対応は不要と判断された
9	ブスルファン	第II相 30例	711例 国内第IV相試験として臨床薬理試験を実施	有	国内での治験症例がきわめて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。	RMPは策定されていない 骨髄移植拒絶反応は「その他の副作用」の項に、それ以外の事象は「重大な副作用」の項に記載済み。 現時点で新たな対応は不要と判断された

表 2b 希少疾患（癌）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数、海外治験データの有無、承認条件、警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等（つづき 3）

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数（日本人患者における症例数）	製造販売後調査件数（安全性解析対象症例数）	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
10	ネララビン	成人 5 例 小児 3 例 (実施中承認後に国内第IV相試験として実施)	331例	有	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	RMP は策定されていない 国内第IV相試験結果は、薬物動態の検討結果を含め、添付文書等において情報提供済み 2012年08月07日薬食安発0807第1号 別紙7において「副作用」の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。」を追記する。2013年06月04日薬食安発0604第1号 別紙7において「副作用」の「重大な副作用」の項に「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休業期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」を追記する。現時点で新たな対応の必要はないとされた。
11	①イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）塩化イットリウム (⁹⁰ Y) ②イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）塩化インジウム (¹¹¹ In)	第I相 10例 第II相 47例	413例	有	①国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。②国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。指示事項 特定使用成績へ得られたデータを基に、読影判定基準の改訂の必要性について検討し、当該検討事項を速やかに公開すること。	RMP は策定されていない 現時点で新たな対応の必要はないと判断された なお、2010年10月26日事務連絡 別紙4において添付文書の「副作用」の「重大な副作用」の項に「感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」と改める

【遺伝性疾患治療薬について】

遺伝性疾患治療薬（9件）の指定年度は1994年度から2006年度であり、指定年度から承認までの期間は、1年～8年（平均4.3年）であった。製造販売承認後、再審査終了（再審査結果の医薬品部会報告日）までの期間は10年～13年（平均11.4年）であった（表3a）。承認時の治験被験者数（日本における症例数）は0～26例、製造販売後調査症例数は68～493例であった。

承認時に日本での治験を実施していない品目が2品目、承認時に国内治験実施中の品目が1品目あった。承認条件に全症例を対象とした使用成績調査が求められていた品目は、6品目（6/9品目、67%）であった。また、海外治験データの成績を活用している品目は、8品目（8/9品目、89%）であった（表2, 3a）。なお、これらの再審査結果はすべてカテゴリ1（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

る法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない)であった。調べた品目は、安全性の判断にかかる添付文書の改訂について、再審査申請までの間に副作用の重大な副作用や警告、重要な基本的注意の項への追記や、効能又は効果に関連する使用上の注意の削除等で対応されており、再審査後の承認取り消し、効能又は効果の見直しはなく、承認条件は再審査結果報告時には解除されていた。遺伝性疾患治療薬9品目の製造販売承認から再審査終了までの期間は11.4年と全疾患55品目の平均12.0年とほぼ同じであった(表1)。

ソマトロピン(製造販売承認を受けた効能又は効果:骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長(PMS))(表3, No. 1)及びアルグルコシダーゼアルファ(製造販売承認を受けた効能又は効果:糖原病II型

(GSDII))(表3, No.9)については、承認時には、日本人患者における臨床試験を実施していなかった。ソマトロピンについては、日本と海外でのPWSの患者の背景や、低身長の改善に関し、対象疾患に国内外において類似性が見られること、民族差は考えにくいことから、海外データを参考にして、国内における有効性及び安全

性を推測できると判断されていた。アルグルコシダーゼアルファについては、参考資料としてGCPに準拠していない日本における臨床試験データが提出されたが、その試験成績からは本剤の有効性及び安全性が明確になったとは言い難いと判断されていた。しかしながら、不足した酵素を補充する本剤のGSDII患者に対する有効性及び安全性には臨床上の大きな問題が生じる可能性は少なく、海外の臨床試験成績に基づき評価できると判断されていた。なお、GSDIIは希少疾病の中でも対象患者数が極めて少なく、また、致死的であるという疾患の重篤性から、第8回未承認薬使用問題検討会議(2006年4月)⁵⁾において、外国臨床試験成績に基づき製造販売承認申請を行うことが妥当と判断されていた。ラロニダーゼ(対象疾患:ムコ多糖症I型)(表3, No.6)については、国内治験実施中に承認されていた(承認日:2006年10月20日)。本薬は第3回未承認薬使用問題検討会議(2005年4月)⁶⁾において、外国臨床試験データによる承認申請を行い、審査中に国内で安全性確認試験を実施し、その成績(中間報告)を提出することが妥当と判断されていた。

表3a 希少疾患(遺伝疾患)一覧

No.	指定年度	製造販売承認を受けた販売名	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認日	再審査報告書作成日	医薬品部会報告日
1	2000	ジェノトロピンTC注用5.3mg ジェノトロピンTC注用12mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.6mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.0mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.4mg ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg ジェノトロピンゴークイック注用12mg	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 プラダーウィリー症候群	2002.1.17	2014.11.7	2014.12.18
2	2000	タナトリアル錠2.5 タナトリアル錠5	イミダプリル塩酸塩	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	2002.1.17	2014.8.7	2014.9.26
3	1994	チオラ錠100	チオプロニン	シスチン尿症	2002.7.5	2014.1.7	2014.3.24
4	1999	ファブラザイム点滴静注用5mg ファブラザイム点滴静注用35mg	アガルシダーゼベータ(遺伝子組換え)	ファブリー病	2004.1.29	2015.8.3	2015.9.17
5	1999	リプレガル点滴静注用3.5mg	アガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)	ファブリー病	2006.10.20	2017.9.28	2017.12.21

表 3a 希少疾患（遺伝疾患）一覧（つづき）

No.	指定年度	製造販売承認を受けた販売名	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認日	再審査報告書作成日	医薬品部会報告日
6	1999	アウドラザイム点滴静注液 2.9mg	ラロニダーゼ（遺伝子組換え）	ムコ多糖症I型	2006.10.20	2017.10.17	2017.12.21
7	1998	ソマバート皮下注用 10mg ソマバート皮下注用 15mg ソマバート皮下注用 20mg	ペグピソマント（遺伝子組換え）	下記疾患における IGF-1(ソマトメジン-C) 分泌過剰状態および諸症状の改善 先端巨大症(外科的処置, 他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)	2007.1.26	2017.11.14	2017.12.21
8	2006	エラブレース点滴静注液 6mg	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）	ムコ多糖症II型	2007.10.4	2019.1.30	2019.3.14
9	2005	マイオザイム点滴静注用 50mg	アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	糖尿病II型	2007.4.18	2018.2.15	2018.3.29

表 3b：希少疾患（遺伝疾患）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数，海外治験データの有無，承認条件，警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数（日本人患者における症例数）	製造販売後調査件数（安全性解析対象症例数）	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
1	ソマトロピン（遺伝子組換え）	実施していない（日本人は健常成人のみ）	278 例 継続投与例 46 例が国内第IV相試験として登録された	有	なし	安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないとされた
2	イミダプリル塩酸塩	26 例	228 例	なし	なし	現時点では使用上の注意への反映等の対応は行わないとされた 2014 年 06 月 03 日薬食安発 0603 第 1 号 別紙 2 において、以下の添付文書の追記が示された 【相互作用】の「併用注意」の項に「アンジオテンシンII受容体拮抗剤〔臨床症状・措置方法：腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起すおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。機序・危険因子：併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。〕」
3	チオプロニン	第II相 10 例 第III相 16 例	82 例	有	なし	特定使用成績調査を実施（長期） 特に使用上の注意の記載変更は行わない
4	アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）	第II相 13 例	68 例 （国内第IV相試験を承認条件として9施設6例で実施）	有	(1) 可能な限り全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。 (2) 本剤の長期使用、小児等における有効性及び安全性について、特別調査を実施すること。 (3) 本剤の心ファブリー病に対する有効性及び安全性の明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。	安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないとされた。 効能・効果に関連する使用上の注意「(2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していないを削除。

表 3b：希少疾患（遺伝疾患）における承認時の治験症例数と製造販売承認後調査症例数，海外治験データの有無，承認条件，警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等(つづき)

No.	有効成分の一般名	当該希少疾患における承認時の治験被験者数（日本人患者における症例数）	製造販売後調査件数（安全性解析対象症例数）	海外治験データの有無	承認条件	警告、禁忌、及び重大な副作用として添付文書に追記された項目等
5	アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	第II相 12例	493例	有	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	特定使用成績調査を実施 心ファブリー病患者については、急性心不全は、本剤の点滴静注に関連して発現した可能性も否定できないことから、「重要な基本的注意」の「外国で、心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、infusion related reaction に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある」との記載を、外国に限定しない記載とする。また、その他、心ファブリー病患者の安全性及び有効性について特記すべき問題は認められなかったことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の「心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない」を削除する。
6	ラロニダーゼ（遺伝子組換え）	実施中（目標 5 例） 国内 1 試験は再審査期間中に終了	75例 国内第IV相試験は、MPS I 患者 3 例（それぞれハーラー型、ハーラー・シャイエ型及びシャイエ型）で実施	有	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	アナフィラキシー、IAR に関しては、使用上の注意の「警告」、 「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」等に記載済み 現時点で新たな対応が必要な特段の問題はなし
7	ペグビソマン（遺伝子組換え）	第II/III相 18例	251例 国内第IV相試験は治験からの継続で、8 施設 16 例で実施	有	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	下垂体腫瘍の増大については「重要な基本的注意」に記載済み 現時点で新たな対応が必要な特段の問題はなし
8	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）	海外第II/III相における日本人患者 2 例	172例	有	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	RMP は策定されていない 抗体陽性例の副作用発現割合は、抗体陰性例に比べて高かったため、添付文書における定期的な抗体検査実施についての注意喚起を、今後も引き続き行う必要がある その他の副作用へ「注射部位腫脹」を追記する
9	アルグルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	実施していない	123例	有	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	2010年09月28日薬食安発0928第1号別紙6において「警告」の項のinfusion associated reactionに関する記載を「本剤の投与によりinfusion associated reaction (IAR)のうちアナフィラキシー反応があらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion associated reactionが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤の使用中に免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）が報告されている。」と改め、「副作用」の「重大な副作用」の項に「免疫関連反応：本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、蛋白尿、血尿等が発現することがある。これらの症状が発現した場合、本剤投与の中止を考慮するなど、適切な処置を行うこと。」を追記する。 添付文書の「4.高齢者への投与」での「高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」を「高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験が少少ない）」として注意喚起を継続する 「効能・効果に関連する使用上の注意」にある「成人型糖尿病 II 型患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」を削除する

考察

我が国では、希少疾病用医薬品は、患者数が少なく有効性、安全性等を検証する試験が行いにくいこと、研究や開発に対する投資回収が容易

でないため、十分な開発が進みにくいこと等から、1993年（平成5年）に希少疾病用医薬品の指定制度が構築されており、指定品目の承認数は年々増加している。また、近年では平成29年

10月20日に実施が公表⁷⁾、法制度化され施行通知の発出が待たれる医薬品の条件付き早期承認制度では、我が国での治験実施が困難、あるいは実施可能であっても治験の実施にかなりの長時間を要すると認められる場合に、承認申請時に検証的臨床試験以外の臨床試験等で一定程度の有効性及び安全性を確認した上で、製造販売後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査を実施すること等を承認条件により付与する取扱い等を整理し、明確にすることとしている。

本調査では、再審査が終了した希少疾病用医薬品、抗悪性腫瘍薬及び遺伝性疾患治療薬20品目の調査結果から、次のように、患者数が少ない希少疾病用医薬品ならではの傾向がみられた。

1. 承認時の当該疾患における日本での治験被験者数は抗悪性腫瘍薬で8例～47例と少なく、遺伝性疾患治療薬は0～26例と極めて少数であった。
2. 承認時に当該希少疾患における日本における治験を行っていない品目が2品目(10%)、治験実施中に承認された品目が2品目(10%)であった。
3. 承認条件として全症例を対象とした使用成績調査が求められていたのは65%(13/20品目)と高い割合であった(表2b, 表3b)。
4. 承認時に海外臨床試験データを利用している割合が75%(15/20品目)と高い割合であった。特に遺伝性疾患治療薬の海外臨床試験データ利用率は89%(8/9品目)と極めて高かった。

今回行った20品目の希少疾病用医薬品の承認時の調査結果から見られたこれらの傾向から、希少疾病用医薬品は、法制度化され施行通知の発出が待たれる条件付き早期承認制度の趣旨に合致すると言える。本制度は、個別の疾患の重篤度や当該疾患の治療環境、検証的臨床試験の実施困難度等を考慮した上で、状況に応じ、検証的臨床試験の成績を求めることなく、製造販売

後に必要な調査等を実施することを承認条件に付す等を、実態に合わせ制度化するものである。従前は運用として考慮されていたこれらの事項が、制度化により、重篤な疾患に対して医療上の有用性が高い医薬品の早期審査、早期実用化が進み、希少疾病用医薬品の開発振興策の一つとしての効果が期待される。

今回の調査では、対象品目が多かった抗悪性腫瘍薬及び遺伝性疾患治療薬を取り上げて詳細な調査を行ったが、その他の品目においても同様な傾向が認められると推察される。日本での治験被験者数が少ない場合には、国内臨床試験データと海外臨床試験データを組み合わせることで、希少疾病用医薬品の開発を効率的に進めることが期待される。本調査で治験実施中に承認された品目が抗悪性腫瘍薬、遺伝性疾患治療薬で各1品目見られた。対象の2品目においては、対象患者数が極めて少ないことや致死性の疾患であること、治療法が限られている状況があり、海外臨床試験を中心に承認の判断がされたものと考えられる。開発初期段階から国内開発に着手している状況であれば申請時点で日本人患者での情報の入手が可能であったと考えられ、国内臨床試験の結果を申請前に確認することは、承認審査における安全性情報の理解やリスクベネフィットの解釈に重要であり望ましいと考える。また、希少疾病用医薬品の開発においては対象とする疾患を取り巻く状況に応じ、症例数設計や治験にかかる実施期間等、臨床試験のデザインを慎重にかつ柔軟に検討する必要性もあると考える。国内臨床試験における限られたデータから得られる情報は重要であり、本調査でも明らかになったように、対象疾患の特性や日本における医療現場での治療実態に合わせ、承認条件や製造販売後の調査内容が十分に検討される必要がある。

以上、本研究により、希少疾病用医薬品の開発傾向として、患者数が少なく実施期間の予測がしにくい、あるいは実施に相当の期間を要す

るという検証的臨床試験の困難性が明らかとなった。このような状況において、現在までに承認されてきた希少疾病用医薬品では、GCPを遵守した質の高い少数例の国内治験の実施、及び海外治験や国際共同治験の有効活用による有効性及び安全性の評価、長期使用での安全性の確認には、治験からの継続となる国内第IV相試験の実施、製造販売後調査で新たな安全性情報が得られた際の速やかな警告、禁忌、重大な副作用等の添付文書の改定により、希少疾病患者への有効性と安全性が担保されてきたことが示された。今後、厚生労働省はMID-NET等の医療情報データベースや患者レジストリー等を活用した調査について活用するなど、海外での開発に遅れをとらずに開発が進むよう、柔軟な対応が可能となる医薬品条件付き早期承認制度を法令化した。企業における開発が進みにくい希少疾病用医薬品の開発には、国による積極的な取り組みが必要であると考えられる。この法令をどのように運用していくかという実効性のある改善のためには、産官学に医療現場の意見も加えた柔軟な対応が可能となる制度が必要である。本研究により明らかとなった現状の課題を踏まえた制度設計により、未だに開発が行われず、有効な治療薬が存在しない多くの希少疾病用医薬品の開発が進むことに期待する。新たな希少疾病用医薬品は希少疾病患者治療に貢献するばかりではなく、新たな作用機序を持つ医薬品を種々の疾病の治療薬開発に応用し、新たな医薬品の製造技術の発展に寄与できる可能性があり、新たな医療の改善につながることを期待できる。

利益相反

本研究に係る研究費はなく、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概

要：厚生労働省ホームページ（2019年10月アクセス）

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>

- 2) 希少疾病用医薬品指定品目一覧表（医薬品-日本語）平成30年9月7日現在：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ホームページ（2019年8月アクセス）

<http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan%20drug%20J.pdf>

- 3) 医療用医薬品情報検索：独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（2019年10月アクセス）

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 4) 「HIV感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて」（平成10年11月12日付け医薬審第1015号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

- 5) 第8回未承認薬使用問題検討会会議資料（平成18年4月27日開催）：独立行政法人福祉医療機構ホームページ

<https://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/vAdmPBigcategory30/E3F7E3238064328E49257168000DA8A4?OpenDocument>

- 6) 第3回未承認薬使用問題検討会会議資料（平成17年3月31日開催）：独立行政法人福祉医療機構ホームページ

<https://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/vAdmPBigcategory30/49256FE9001AC4C749256FDC00268B6E?OpenDocument>

- 7) 「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」（平成29年10月20日付け薬生薬審発1020第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>