

博士論文

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

令和2年3月

就実大学大学院医療薬学研究科

疾病治療薬学専攻 臨床医薬品評価学分野

和田 一葉

目次

第1章 序論	1
1. 希少疾病用医薬品の開発を取り巻く薬事的環境	1
2. 新医療用医薬品の開発における治験データ等の信頼性の確保について	2
3. 本研究の目的	3
第2章 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に関する考察.....	4
1. 目的	4
2. 方法	4
3. 結果	5
3. 1 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について.....	5
3. 2 抗悪性腫瘍薬11品目について.....	29
3. 3 遺伝性疾患治療薬9品目について.....	35
4. 考察.....	38
第3章 2013年度から2018年度に承認された新医療用医薬品の治験のGCP遵守状況とわが国へのFDAのGCP査察について	41
1. 目的	41
2. 方法	41
3. 結果	42
3. 1 PMDAによる医薬品GCP実地調査と新医薬品承認申請資料適合性書面調査結果について.....	42
3. 2 FDA CDERによるBioresearch Monitoringの結果.....	51
4. 考察	52

第4章 希少疾病用医薬品における治験の GCP 遵守状況について	55
1. 目的	55
2. 方法	55
3. 結果	55
3. 1 抗悪性腫瘍薬11品目について.....	55
3. 2 遺伝性疾患治療薬9品目について.....	58
4. 考察	58
第5章 総括	60
用語集	64
利益相反	65
業績目録	66
参考文献	67
謝辞	71

第1章 序論

1. 希少疾病用医薬品の開発を取り巻く薬事的環境

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、我が国において希少疾病用医薬品は、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（医薬品医療機器等法）第77条の2に基づき、対象患者数が本邦において5万人未満であること、治療薬が存在しないあるいは有効性が低いなどアンメット・メディカル・ニーズが高く、医療上特にその必要性が高いもの等、条件に合致するものについて、厚生労働大臣により指定される¹⁾。希少疾病用医薬品等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。再審査期間には、通常の新有効成分医薬品が8年のところ10年に延長されている。米国においては、1983年にオーファンドラッグ法が施行され、政府からの開発援助、迅速承認制度、一定期間の市場独占権などのインセンティブにより、希少疾病用医薬品の開発が大きく前進している。その後、我が国では1993年に前述の指定制度が制定され、欧州においては2000年にオーファンドラッグに関するEU規則(EC No.141/2000)が施行されている。近年、我が国において、医薬品の条件付き早期承認制度を実施することが2017年10月20日に公表され²⁾、2019年11月26日には法制度化された。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を整理し、明確にすることとしている。

2. 新医療用医薬品の開発における治験データ等の信頼性の確保について

治験は、「臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号)³⁾に示されるガイドラインを遵守し、倫理的かつ科学的に実施することが求められている。この基準は、医薬品規制調和国際会議 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH) でハーモナイズされており、Good Clinical Practice (GCP)⁴⁾と呼ばれている。GCPの目的は、被験者の保護、治験データの科学性・正確性の確保、治験の管理等で、治験におけるGCPの遵守状況は、日米EUの規制当局において申請品目の生データから申請資料までの信頼性を査察または調査している。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 信頼性保証部は、承認申請資料が医薬品の場合には、医薬品 GLP (Good Laboratory Practice) 、医薬品 GCP 及び「申請資料の信頼性の基準」(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規則第43条)⁵⁾に従って収集され、かつ、作成されたものであるか否かについて、当該資料の根拠となった資料に基づき、医薬品 GCP 実地調査や適合性書面調査を実施している⁶⁾。医薬品 GCP 実地調査は、医療機関での治験実施体制、医療機関が保存する記録(原資料)と治験依頼者が保存する症例報告書(case report form: CRF)の間について、新医療用医薬品に対する新医薬品承認申請資料適合性書面調査では、治験依頼者(Contract Research Organization: CROを含む)の治験実施体制、CRFと承認申請資料(治験総括報告書)の間について、GCPや「申請資料の信頼性の基準」⁵⁾への適合性で調査している。本基準では、医薬品等の承認申請における臨床試験成績に関する書類は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集及び作成されなければならない、試験結果に基づき正確に作成すること、有効性・安全性に関し適切に検討されていること、根拠資料が保存されていることが求められる。PMDAは、医薬品 GCP 実地調査と適合性書面調査を組み合わせることで、国際的に通用する生データから承認申請資料までの信頼性を確保している⁶⁾。

3. 本研究の目的

希少疾病用医薬品の指定品目は年々増加傾向にあり、開発を行う製薬企業は増えてきているものの、未だに開発が行われず、有効な治療薬が存在しない疾患も多く存在する。また、欧米諸国に比較し、開発が進みにくい状況も危惧されている。本研究では、第2章において近年の希少疾病用医薬品の開発における開発状況として、臨床試験の実施状況や承認及び再審査時における評価を調査し、開発傾向や現状の課題を明らかにし、今後の希少疾病用医薬品の開発をさらに促進するための方策を考察する。第3章においては、我が国における新医療用医薬品の開発における治験データ等の信頼性の確保に関し、2013年度から2018年度に承認された新医療用医薬品について、審査報告書の内容を検討することで、近年のGCP遵守状況を明らかにする。また、同時期の米国 Food and Drug Administration (FDA) のGCP査察を受けた日本の治験責任医師や治験依頼者等のGCP適合性も調査し、日本における治験のGCP遵守状況との比較検討を行う。第4章では、希少疾病用医薬品における治験のGCP遵守状況を調査し、第3章における調査結果との比較を行う。希少疾病用医薬品の開発においては、少ない症例から得られる臨床試験データを有効に活用することが重要であり、GCPを遵守した治験実施が重要である。本研究では、これらの調査結果を踏まえ、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。

第2章 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 開発に関する考察

1. 目的

本研究では、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し、今後の希少疾病用医薬品の開発に向けた考察を行う。

2. 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）⁷⁾ より、製造販売承認を受けた日が1999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、PMDA の医療用医薬品情報検索⁸⁾ 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、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。

3. 結果

3. 1 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55品目について

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（図3）。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（イからハまでのいずれにも該当しない：カテゴリー1）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癌を対象とした抗悪性腫瘍薬（11件）及び遺伝性疾患を対象とした遺伝性疾患治療薬（9件）について詳細な調査を行った（3.2章及び3.3章）。品目ごとの詳細なデータは表2にまとめた。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」⁹⁾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
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

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
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ィルス網膜炎の治療	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ブ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	リプレガル点滴静注用 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-I(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	エラブレース点滴静注液 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	献血ベニコロン-I 静注用 500mg 献血ベニコロン-I 静注用 1000mg 献血ベニコロン-I 静注用 2500mg 献血ベニコロン-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	ノーベルバル静注用 250mg
37	神経	2003.6.6	(H20 薬)第 210 号	重症筋無力症 ¹²	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)*5	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

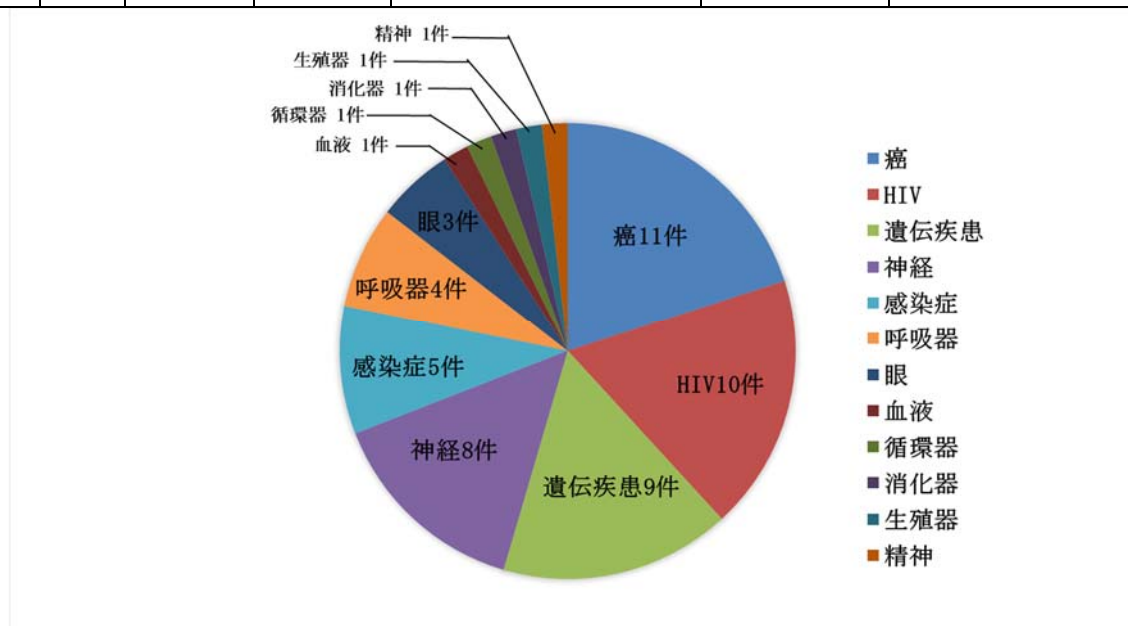


図1 希少疾患用医薬品指定品目415件のうち、再審査が完了した55件の疾患別内訳

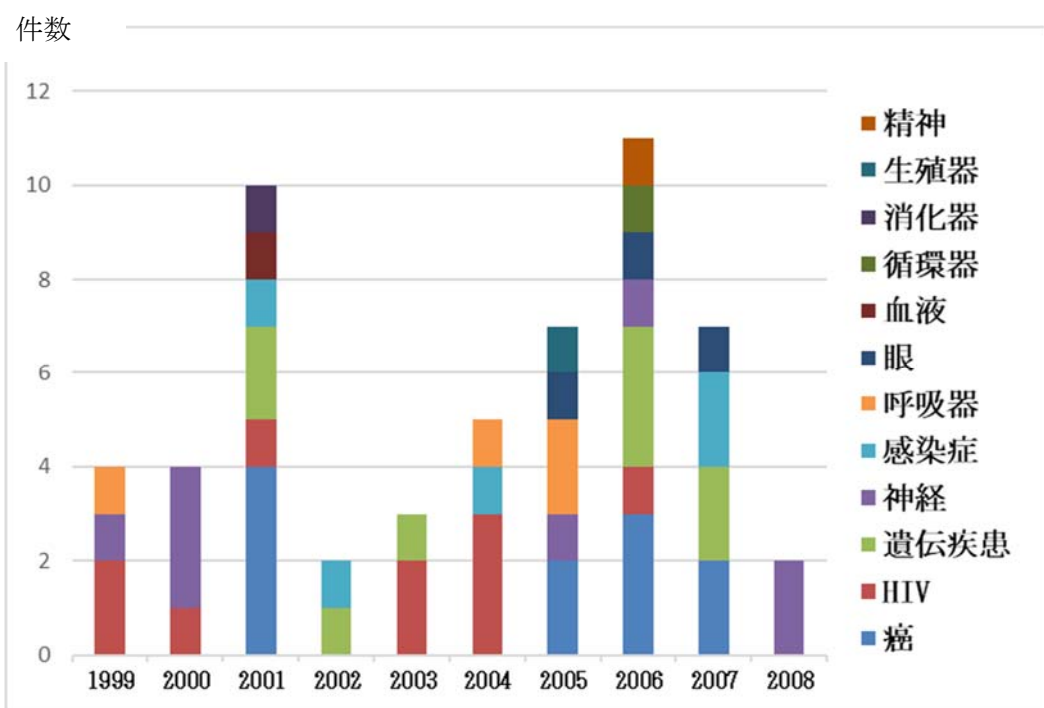


图 2 a 製造販売承認年度

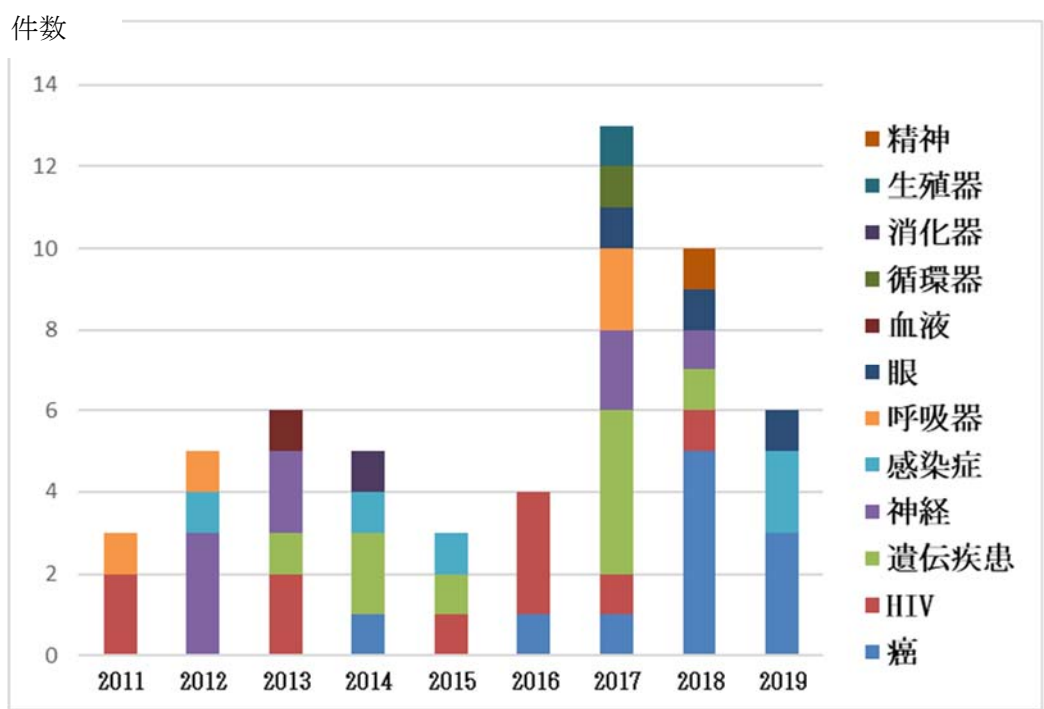


图 2 b 再審査承認年度

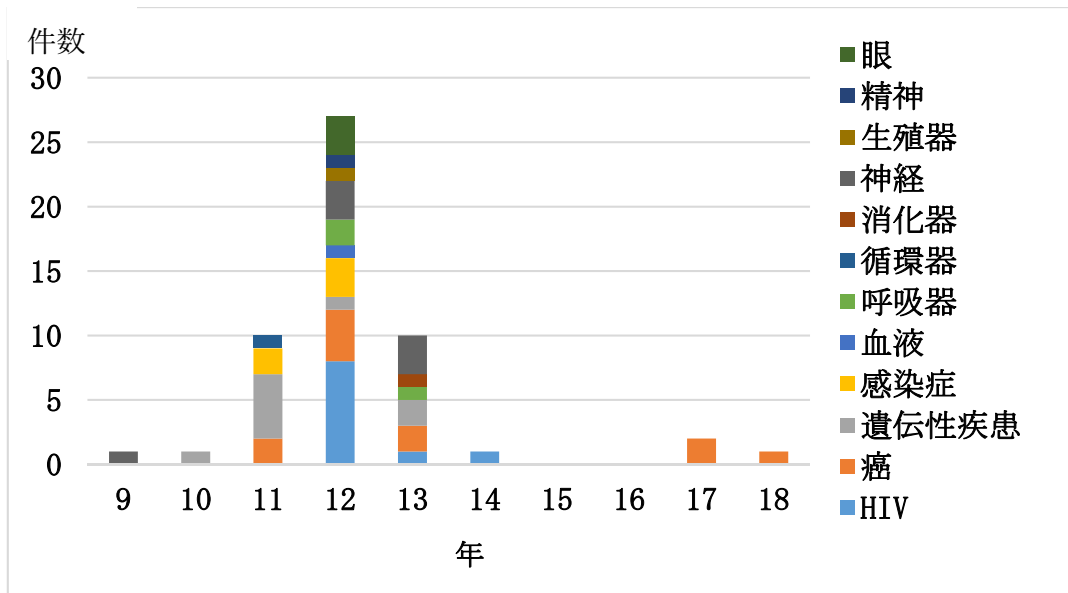


図3 製造販売承認から再審査承認までの年数

表2-1 癌1, メルファラン

承認時情報 (治験被験者数)
成人に対する国内第Ⅱ相試験 試験に登録された症例は27例が本剤を前処置に用いた造血幹細胞移植を2回受けた重複登録例であった。多発性骨髄腫12例、非ホジキンリンパ腫9例、ホジキンリンパ腫1例、急性骨髄性白血病1例、急性リンパ芽球性白血病3例、骨髄異形成症候群1例。小児に対する国内第Ⅱ相試験 試験に登録された症例は15例
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
使用成績調査が平成13年6月から平成23年4月までに、全国214施設で実施。調査票が収集された2,612例のうち、9例(再調査不能7例、未投与2例)を除外した2,603例が安全性解析対象。安全性解析対象症例2,603例のうち、222例(適応外使用175例、有効性判定不能例38例、移植未実施3例、その他6例)を除外した2,381例が有効性解析対象。使用成績調査に登録された患者のうち、2006年3月までに造血幹細胞移植が実施された患者*を対象として、移植後5年間の原疾患の再燃・再発の有無等を確認することを目的とした特定使用成績調査が平成13年9月から平成23年4月までに、全国81施設で実施。
承認時情報 (承認条件)
なし
再審査結果
機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1(薬事法第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。)と判断した。
特記事項
(承認時)今回申請された注射剤については、当初個人輸入の煩雑さ及び金銭的負担等の状況を考慮して、本剤の承認申請を行うことは意義があるものと考え、主として血液内科の骨髄腫の専門家及び小児科の骨髄移植の研究グループによる臨床研究からレトロスペクティブな調査・検討を行うことにより、臨床試験を実施することなく、本剤の開発がなされ、新投与経路・新効能医薬品としての輸入承認申請がなされた。(中略)GCPに準拠しておらず、症例数も少ないこと、科学的にみてもこれらの臨床試験データは申請資料として不相当であるとされ、(中略)申請者は造血器腫瘍及び小児がんに対する新たな臨床試験を実施し、その成績を追加した申請資料を再提出した。

表 2-2 癌 2, ゲムシタピン塩酸塩

承認時情報（治験被験者数）
第 I 相試験 11 例，海外で実施された 5FU 無効例を対象とした試験 63 例及び 5FU と本剤との無作為化比較試験 126 例，計 3 試験 137 例の成績が提出された。さらに参考資料として，海外で実施された用法・用量を検討した 3 つの第 II 相試験（E012, 34 例），JHAL45 例，JHAL extended 44 例の成績が提出されている。
再審査時情報（市販後調査症例数，調査期間，追加された条件）
<p>使用成績調査： 平成 13 年 5 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日までに全国 129 施設で実施，本調査の目標症例数は 600 例。調査票が収集された 873 例のうち 18 例を除外した 855 例が安全性解析対象。安全性解析対象症例 855 例のうち，適応外使用 4 例を除外した 851 例が有効性解析対象。評価不能 243 例及び調査票における抗腫瘍効果判定が未記載であった 8 例を除いた 600 例。</p> <p>重点調査項目： 放射線療法との併用例は安全性解析対象のうち 108 例。</p> <p>製造販売後臨床試験： 承認条件に基づき，前治療歴のない遠隔転移を有する膵癌患者を対象に，本剤とフルオロウラシル（以下，「5-FU」）との併用療法における安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（B9E-JE-P12D 試験，以下，「本試験」）が，平成 13 年 3 月 12 日から平成 16 年 1 月 26 日までに国内 3 施設で実施された。</p>
承認時情報（承認条件）
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。
再審査結果
本試験において，膵癌患者に対する本剤の有効性及び安全性が検討され，本調査も含めた結果が報告されたことから，承認条件については対応されていると判断した。
特記事項

表 2-3 癌 3, トラスツズマブ (遺伝子組換え)

<p>承認時情報 (治験被験者数)</p>
<p>国内 1 試験, 海外 10 試験の計 11 試験の成績が提出されている。 国内臨床試験: 前化学療法歴を有する HER2 過剰発現の転移性乳癌に対して本剤単独投与の安全性及び薬物動態から, 至適投与量を検討する第 I 相試験, 19 例が登録, 1 例は病状の進行により投与されず, 18 例。</p>
<p>再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)</p>
<p>使用成績調査 1 件, 特定使用成績調査 1 件, 製造販売後臨床試験 3 件 使用成績調査: 使用実態下における本剤の安全性等を調査することを目的とした目標症例数 500 例の使用成績調査が平成 13 年 6 月から平成 14 年 3 月まで実施。全国 368 施設において登録された 1,217 例のうち, 75 例 (調査票未回収の 48 例, 及び同一症例と判断された 27 例) を除く 1,142 例が安全性解析対象とされた。 安全性解析対象集団 1,142 例のうち, 722 例 (有効性の総合効果判定結果が未実施又は未記載の 576 例, 国内販売開始前から本剤の投与を開始した 105 例, 本剤の投与期間が 28 日間未満の患者のうち, 病勢進行 (以下, 「PD」) と判定されなかった 34 例, 適応外使用の 9 例 (うち 2 例は国内発売開始前から本剤の投与を開始した症例と重複)) を除外した 420 例が有効性 (奏効率) 解析対象とされた。 特定使用成績調査: 使用成績調査における安全性解析対象症例 1,142 例のうち, 死亡例 122 例を除外した 1,020 例を対象に, 長期使用における本剤の安全性を調査することを目的とした特定使用成績調査が平成 15 年 4 月から平成 16 年 6 月までレトロスペクティブに実施された。 製造販売後臨床試験 (J0173670 試験): HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に, 本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検試験が, 国内 31 施設で実施された。試験に登録された 112 例のうち, 本剤単独投与又は本剤と DTX との併用投与された 109 例 (A 群 55 例, B 群 54 例) が安全性解析対象とされた。</p>
<p>承認時情報 (承認条件)</p>
<p>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。</p>
<p>再審査結果</p>
<p>機構は, 本剤の承認条件の実施状況について, 以下のよう考える。 J017360 試験において, HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者を対象に, 本剤単独投与及び本剤と DTX との併用投与の有効性及び安全性が比較検討され, 当該試験結果及び製造販売後調査結果が提出されたことをもって, 承認条件については満たされたものと判断した。</p>
<p>特記事項</p>
<p></p>

表2-4 癌4, クラドリビン

<p>承認時情報（治験被験者数）</p>
<p>本邦での第 I 相臨床試験には、非ホジキンリンパ腫（NHL）6 例，皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）2 例，B 細胞型慢性リンパ性白血病（B-CLL）1 例，成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）1 例の計 10 例が登録された。 第 II 相臨床試験は，目標症例を 10 例とされ，10 例登録，1 例は副作用のため投与 5 日で中止，完了例は 9 例。 米国における第 I 相臨床試験 既存の治療法に無効となった各種進行性造血器腫瘍患者 9 例を対象に Scripps で実施。 米国における HCL に対する第 II 相臨床試験 本試験に登録された症例数は Scripps 89 例，MDACC 35 例の計 124 例で，18 例が有効性評価から除外され，106 例で本薬の有効性が検討された。</p>
<p>再審査時情報（市販後調査症例数，調査期間，追加された条件）</p>
<p>使用成績調査：ヘアリーセル白血病 Japanese variant 症例に対する本剤の有効性及び安全性を踏査するため，平成 14 年 6 月～平成 23 年 4 月，実施施設数 88 施設，収集症例数 103 例，安全性解析対象症例数 103 例，有効性解析対象症例数 88 例 使用成績調査：再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下 B-NHL），マントル細胞リンパ腫（以下 MCL） 平成 15 年 6 月～平成 23 年 3 月，目標症例数 200 例として，実施施設数 83 施設，収集症例数 209 例，安全性解析対象症例数 203 例，有効性解析対象症例数 154 例，追跡調査の実施は 109 例。</p>
<p>承認時情報（承認条件）</p>
<p>なし ただし市販後の特別調査について以下のように記述された。 本薬の国内臨床試験において登録された HCL の組織型は、欧米型典型例 7 例及び Prolymphocytic variant 3 例であり，本邦で多いとされる Japanese variant が含まれていないため，審査センターは，市販後の特別調査において同垂型に対しても本薬が有効であることを可能な限り確認すべきであると考えている。</p>
<p>再審査結果</p>
<p>機構は，以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ，現時点で新たな対応の必要はないと判断した。</p>
<p>特記事項</p>
<p></p>

表 2-5 癌 5, トシリズマブ (遺伝子組換え)

<p>承認時情報 (治験被験者数)</p> <p>国内臨床試験として、健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験、キャッスルマン病患者を対象とした第 II 相試験及び継続試験の計 4 試験の成績が評価資料として提出された。</p> <p>1) 第 I 相試験 (試験番号: MRA001JP (評価資料ト-1) 評価対象症例は 28 例 (本薬群 20 例, プラセボ群 8 例)</p> <p>2) 臨床薬理試験第 I 相試験 (MRA004JP (評価資料ト-2)) 健康成人男性 6 例</p> <p>3) 第 II 相試験 (試験番号: MRA005JP (評価資料ト-3)) 10 例のうちキャッスルマン病診断における不適格例 (臨床・病理所見) とされた 3 例を除く 7 例が本登録</p> <p>4) 第 II 相継続試験 (MRA006JP (評価資料ト-4)) 第一段階完了例 6 例からの継続症例 5 例 (1 例については他治療に変更) (個々の症例ごとにデータをカットオフしているため平均観察期間として 500.6 日) 及び第二段階からの継続症例 28 例 (同 202.1 日) を合わせた 33 例</p>
<p>再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)</p> <p>承認条件**に基づき平成 17 年 6 月から平成 26 年 3 月までの 9 年間に全例調査として実施され、国内 270 施設から 449 例の症例が収集、このうち同一症例と考えられる転院および再投与症例が連結された結果、合計 384 例の安全性解析対象例、有効性解析対象 354 例</p> <p>「本剤のキャッスルマン病に対する継続投与試験」平成 17 年 4 月から平成 18 年 4 月までの期間に、国内 12 施設から 31 例が収集</p> <p>さらに、この継続試験に引き続いて本剤の長期間投与における安全性、薬物動態並びに有効性の検討試験が製造販売後臨床試験 (以下、「長期継続試験」平成 17 年 9 月から平成 21 年 3 月までの期間に国内 9 施設から 23 例が収集</p> <p>使用成績調査については実施されていない。</p>
<p>承認時情報 (承認条件)</p> <p>**承認条件: 「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>
<p>再審査結果</p> <p>機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。) と判断した。</p>
<p>特記事項</p>

表 2-6 癌 6, ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

<p>承認時情報 (治験被験者数)</p> <p>海外第 I 相臨床試験： CD33 陽性の再発又は難治性の AML 患者 41 例</p> <p>海外第 II 相臨床試験： CD33 陽性の初回再発 AML 患者 84 例</p> <p>海外第 II 相臨床試験： CD33 陽性の初回再発 AML 患者 95 例</p> <p>海外第 II 相臨床試験： 60 歳以上の CD33 要請の初回再発 AML 患者 98 例</p> <p>国内 I / II 相臨床試験の第 I 相部分 (第 II 相試験 9 例分は参考資料)</p> <p>国内 I / II 相試験 目標症例数は 12~15 例としてスクリーニングを受けた症例は 24 例であったが、3 例が選択：・除外基準に抵触，1 例が同意取得ができなかったため，20 例が試験に組み入れられた。</p>
<p>再審査時情報 (市販後調査症例数，調査期間，追加された条件)</p> <p>使用成績調査： 平成 17 年 9 月から平成 21 年 12 月までに 275 施設で実施された。本調査の予定症例数は 300 例，観察期間は初回投与から 2 回目投与後 4 週間 (単回投与で終了した場合は初回投与後 6 週間) と設定された。</p> <p>登録された 852 例のうち，94 例を除く 758 例で調査票が収集された。このうち 5 例を除外した 753 例が安全性解析対象症例とされた。</p> <p>安全性解析対象症例から 225 例を除外した 528 例が有効性解析対象症例とされた。</p>
<p>承認時情報 (承認条件)</p> <p>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生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集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じること。</p>
<p>再審査結果</p> <p>提出された資料から，承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること，患者背景，安全性及び有効性に係る情報が収集されていること，収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから，承認条件については対応されたものと判断した。</p>
<p>特記事項</p>

表 2-7 癌 7, ボルテゾミブ

<p>承認時情報（治験被験者数）</p> <p>国内外の臨床試験 4 試験（1）国内第 I / II 相試験（実施中 JPN101 試験） 再発又は難治性多発性骨髄腫患者 16 例 （2）海外第 II 相試験（024 試験） 4 例（3）海外第 II 相試験（025 試験） 8 例, 141 例 （4）海外第 IV 製造販売後臨床試験（058 試験） 24 例 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績（1）JPN101 試験 16 例（2）海外第 I 相臨床試験（104A 試験）43 例（3）海外第 I 相臨床試験（027 試験）？例（4）海外第 II 相臨床試験（024 試験）53 例（5）海外第 II 相臨床試験（025 試験）193 例（6）海外第 II 相臨床試験（029 試験）（7）海外第 III 相林松試験（試験番号 M34101-039）669 例（8）海外第 IV 相製造販売後臨床試験（M34103-058）実施中</p>
<p>再審査時情報（市販後調査症例数，調査期間，追加された条件）</p> <p>使用成績調査は，国内の未治療の多発性骨髄腫患者におけるベルケイド注射用 3 mg（以下，「本剤」）の使用状況の把握及び使用実態下の安全性の把握を目的に，平成 23 年 11 月～平成 26 年 5 月の間に連続登録方式にて実施され，国内 63 施設から 186 例が収集された．特定使用成績調査として，承認時の承認条件**に基づき，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する国内における使用実態下の安全性，有効性について調査することを目的に，平成 18 年 12 月～平成 23 年 3 月まで全例調査方式にて実施され，国内 276 施設より 1,010 例が収集された．製造販売後臨床試験として，特定使用成績調査に参加した被験者のうち文書にて同意を得た患者を対象に，本剤投与時における急性肺障害・間質性肺炎の発症メカニズム及び危険因子等を，薬理遺伝学的及びタンパク分析手法により探索的に検討することを目的に，平成 19 年 3 月～平成 20 年 6 月まで非盲検試験として実施され，104 例が収集された．</p>
<p>承認時情報（承認条件）</p> <p>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，本薬使用患者の背景情報を把握するとともに，本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本薬の適正使用に必要な措置を講じること．</p> <p>[指示事項]</p> <p>1. 全例調査においては，以下の点に留意して計画を作成，実施すること．</p> <p>①安全性に関する調査事項として，肺障害の発現頻度，肺障害発症患者の背景因子，肺障害が発生する可能性の高い期間等についての検討を特に重点的に行うことに加えて，心毒性，神経毒性，血液毒性，低血圧，消化器毒性，腫瘍崩壊症候群についての検討も重点的に実施すること．</p> <p>②有効性に関する調査事項として，奏効率に加えて，無増悪生存期間，生存期間等に関する情報についても収集可能となるように転帰調査を行うこと．また，本薬の用法・用量と有効性及び安全性の関係に関する情報についても収集可能となるよう，使用された本薬の用法・用量についても情報を収集すること．</p> <p>③収集された情報を製造販売後早期から定期的に確認し，症例登録状況，調査票回収状況，副作用の発現状況等について，医薬関係者へ適切な手段で遅延なく情報提供を行い，また解析結果に応じて適切な対応を行うこと．</p> <p>④製造販売後早期から症例集積状況や情報入手状況等を勘案して，定期的に調査方法の変更等の必要性について検討を行うこと．また，500 例（あるいは製造販売後約 1 年間）の集積を目処に収集された情報を解析し，調査継続の要否及び入院加療についての警告欄での記載変更について検討を行うこと．</p> <p>2. 本薬の有効性の予測因子及び肺障害発現等に関する安全性の予測因子について検討を行い，解析結果について公表すること．</p>

表 2-7 癌 7, ボルテゾミブ (つづき)

再審査結果
機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。) と判断した。
特記事項

表 2-8 癌 8, モザバプタン塩酸塩

承認時情報 (治験被験者数)
健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 9 試験 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした臨床試験 (129-C*-001P 試験) : 14 施設から合計 17 例 SIADH を対象とした臨床試験 (129-C*-003P 試験) の合計 11 試験 : 22 施設から合計 12 名
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
平成 18 年 10 月から平成 27 年 7 月まで実施され, 国内 170 施設から 287 例が収集
承認時情報 (承認条件)
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じること。
再審査結果
総合評価 機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。) と判断した。
特記事項

表 2-9 癌 9, ブスルファン

<p>承認時情報（治験被験者数）</p> <p>海外第Ⅰ相単回投与逐次増量試験（試験番号 OMC-BUS-2）： 目的 本剤を造血幹細胞移植の前治療としてシクロホスファミドと併用した際の安全性の検討及び薬物動態を経口ブスルファン製剤と比較することを目的とし、血液悪性腫瘍患者を対象として海外 5 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。 15 例登録。本剤投与群 6 例</p> <p>海外第Ⅱ相試験（試験番号 OMC-BUS-3）： 目的 本剤を自家造血幹細胞移植の前治療としてシクロホスファミドと併用した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的、海外 5 施設、非盲検非対照臨床試験。 42 例登録</p> <p>海外第Ⅱ相試験（試験番号 OMC-BUS-4） 海外 7 施設 62 例登録 海外第Ⅱ相試験（試験番号 Amendment4） OMC-BUS-3, BUS-4 の副試験 国内第Ⅱ相臨床試験 国内 12 施設 30 例登録</p>
<p>再審査時情報（市販後調査症例数、調査期間、追加された条件）</p> <p>使用成績調査：実施期間 平成 18 年 11 月～平成 21 年 5 月 目標症例数 同種造血幹細胞移植 300 例、小児造血幹細胞移植 85 例として、実施施設数 156 施設、収集症例数 711 例（成人 572 例、小児 139 例）、安全性解析対象症例数 711 例、有効性解析対象症例数 710 例（成人 571 例、小児 139 例） 重点調査項目・静脈閉塞性肝疾患・痙攣・生着不全・肝機能障害の発現・急性移植片対宿主病（急性 GVHD） 製造販売後調査：目的 小児悪性腫瘍等に対する造血幹細胞移植に前治療薬として本剤を投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を評価する。また、副次的に血中濃度曲線下面積（AUC）と有効性及び安全性の関係を検討する。 実施期間 平成 19 年 5 月～平成 20 年 12 月 予定症例数 26 例 安全性評価項目 1）骨髄抑制 2）生着（造血回復） その他 1）薬物パラメータ 2）目標 AUC の到達割合 投与症例数、薬物動態解析症例数、安全性・有効性解析対象症例数 25 例</p>
<p>承認時情報（承認条件）</p> <p>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。本剤は希少疾病用医薬品に指定され、国内臨床試験での使用例も 29 例と少ないことから、製造販売後調査を実施し、有効性と安全性に影響を及ぼす因子の調査を行う。本調査は、短期調査（移植後 100 日まで）及び長期調査（移植後 5 年間）に分けて行い、短期調査は申請者が実施し、長期調査は日本造血細胞移植学会が定期的に行う調査と共同で実施することで検討を進めている。</p>
<p>再審査結果</p> <p>承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。</p>
<p>特記事項</p>

表2-10 癌10, ネララビン

<p>承認時情報（治験被験者数）</p>
<p>(1) 国内第Ⅰ相試験（薬物動態の検討を含む）は実施中 (2) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 PGAA1001）実施機関 1994年 4月～1997年 6月, 成人 65例, 小児 28例の 93例 (3) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 PGAA1002）成人 17例, 小児 10例合計 27例 (4) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 PGAA1003）成人 46例, 小児 2例の 48例 (5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 PGAA2001）153例 (6) 海外第Ⅱ相試験（PGAA2002）40例 (7) CLL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験番号 PGAA2003）87例 (8) 腎機能又は肝機能障害を合併した成人造血器悪性腫瘍患者を対象 (9) 再発・難治性非 T-ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (10) 未治療皮膚 T 細胞性リンパ腫又は再発・難治性皮膚抹消性 T 細胞リンパ腫患者 (11) T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (12) 小児初発 PSL 抵抗性の T-ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (13) 再発及び難治性の緩徐進行型 B 細胞性リンパ腫又は末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (14) 再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (15) 他に治療選択肢のない再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者 なお, 前記した全参考資料の中では, 392 例が登録され, 258 例に本薬が投与された. 74 例に重篤な有害事象が発現し, うち 44 例が死亡に至った. また, 中止された試験については, 中止理由が安全性上の問題に起因したものであるか否か, 現在照会中である.</p>
<p>再審査時情報（市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件）</p>
<p>使用成績調査 平成 19 年 12 月～平成 29 年 10 月 実施施設数 170 施設 収集症例数 343 例, 安全解析対象症例数 331 例, 有効性解析対象症例数 290 例 製造販売後臨床試験 平成 19 年 10 月～平成 21 年 7 月 予定症例数 成人 6 例, 小児 6 例の計 12 例 投与症例数 成人 7 例, 小児 6 例 計 13 例 安全性解析対象症例数 13 例 有効性解析対象症例数 11 例 (成人 7 例, 小児 4 例)</p>
<p>承認時情報（承認条件）</p>
<p>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. 指示事項 現在実施中の国内臨床試験 (PGA105446 試験) を完遂し, 薬物動態の検討結果を含め, 得られた結果を迅速かつ適切に公開すること.</p>
<p>再審査結果</p>
<p>承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され, 評価の結果, 承認条件を満たしたものと判断されている（平成 27 年 11 月 30 日付け事務連絡）.</p>
<p>特記事項</p>
<p></p>

表2-11 癌11, イブリツモブチウキセタン

承認時情報 (治験被験者数)
<p>国内第Ⅰ相試験 (303535 試験) 再発又は難治性の CD20 陽性低悪性度 B-NHL 患者 10 例 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 305618) 再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象として (目標症例 40 例) 国内 9 施設で実施, 47 例登録 海外臨床試験</p> <p>(1) 第Ⅰ相試験 (106-01 試験) 低又は中悪性度の再発 B-NHL 患者 14 例 (2) 第Ⅰ/Ⅱ相試験 (106-03 試験) 再発又は難治性の B-NHL 患者 57 例が 3 群に登録された (3) 第Ⅱ相試験 (106-05 試験) 再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B-NHL 患者のうち, 軽度血小板減少を呈する 30 例 (4) 第Ⅲ相試験 (106-04, 106-06 試験) 再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B-NHL 患者 73 例 (5) 米国 compassionate use プログラム (106-98 試験) イブリツモマブ チウキセタンの他の臨床試験の対象として不適格な再発低悪性度, ろ胞又は転換型 B-NHL 患者患者 28 例</p>
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
<p>使用成績調査: CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫 (以下 B-NHL) 及びマントル細胞リンパ腫 (MCL) を対象とし, 使用実態において以下の事項を把握することを主な目的とする. (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 実施期間 平成 20 年 8 月～平成 30 年 1 月 目標症例数 400 例 実施施設数 63 施設 収集症例数 413 例, 安全性解析対象症例 413 例, 有効性解析対象症例数 353 例 特定使用成績調査: In セヴァリン投与後のシンチグラフィにおける読影判定規準の適切性を検討することを目的. 実施期間 平成 20 年 8 月～平成 23 年 8 月 目標症例数 40 例, 実施施設数 9 施設, 収集症例数 72 例, 安全性解析対象例数 51 例</p>
承認時情報 (承認条件)
<p>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～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.</p>
再審査結果
<p>承認条件については, 製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され, 満たされたものと判断した.</p>
特記事項

表 2-1-2 遺伝疾患 1, ソマトロピン (遺伝子組換え)

承認時情報 (治験被験者数)
日本人及び白人の薬物動態を検討した第 I 相臨床試験が 1 試験 (日本人と白人の健常成人各 24 例), 海外で実施された第 II/III 相臨床試験が 2 試験 (エントリー症例 19 例は治療群 10 例とコントロール群 9 例) (エントリー症例 30 例のうち重症側彎症のため本薬が投与されなかった 1 例を除く 29 例が A 群 15 例と B 群 14 例) で, 計 3 試験
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
平成 14 年 1 月から平成 21 年 3 月までの 7 年間に定点全例調査方式にて実施され, 国内 98 施設から 278 例の症例. 使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない. 安全性については, 収集された 278 例から計 39 例 (本剤の投与歴有り 32 例, 初回処方日以降来院なし 9 例, 重複例有り) を除外した 239 例が解析対象症例. 有効性については, 安全性解析対象症例 239 例から計 34 例 (判定不能 32 例, 承認の用法・用量外 2 例, 有効性評価条件を満たさず 2 例, 重複例有り) を除外した 205 例が解析対象症例.
承認時情報 (承認条件)
なし
再審査結果
機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, カテゴリー 1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号のイからハまでのいずれにも該当しない.) と判断した.
特記事項

表 2-1-3 遺伝疾患 2, イミダプリル塩酸塩

承認時情報 (治験被験者数)
目標症例は 3 群で 300 例とされていたが, 最終登録例数 (登録時不適格除外例を除く) は 81 例にとどまり, 主要評価項目で評価を行うことは不可能となった. このため, 腎機能の進展が少数例でも評価可能であると考えられた当初の副次的評価項目である・・実際に投薬が行われた 79 例の内訳は本薬群 26 例, カプトプリル群 26 例, プラセボ群 27 例.
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
平成 14 年 2 月から平成 21 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され, 国内 66 施設から 228 例が収集. 使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない. 安全性について, 収集された 228 例から, 有害事象の有無未記載例 2 例を除外した 226 例が解析対象. 有効性については, 安全性解析対象症例から, 有効性の集計・解析に適するデータが無い 3 例を除外した 223 例が解析対象
承認時情報 (承認条件)
なし
再審査結果
機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, カテゴリー 1 (薬事法第 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.) と判断した.
特記事項

表2-14 遺伝疾患3, チオプロニン

承認時情報（治験被験者数）
<p>第Ⅰ相試験：健康成人男性5例を対象 国内第Ⅱ相臨床試験 前登録例11例中10例が有効性評価対象。 国内第Ⅲ相臨床試験 本試験には32例が登録されたが、9例は容量設定期に脱落、3例は長期投与期に移行後脱落し、最終的に16例。 このほか、参考資料として1)米国臨床試験成績あり（結石排出歴のある尿中シスチン排泄量400mg以上のシスチン尿症患者66例）2)本邦でのシスチン尿症に対する使用成績3)国外でのシスチン尿症に対する本剤の使用成績4)本邦での小児シスチン尿症に対する本剤の使用成績5)国外での小児シスチン尿症に対する本剤の使用成績</p>
再審査時情報（市販後調査症例数、調査期間、追加された条件）
<p>平成17年10月から平成24年6月までに実施され、国内26施設から82症例が収集。本剤は複数効能を有していることから、納入施設の確認ではシスチン尿症の症例のみを把握することは困難であり、プロスペクティブな調査だけでは症例数の集積が見込めないとの理由で、平成17年10月から実施されたプロスペクティブ調査の他に、平成22年3月からプロスペクティブ調査の実施施設とは異なる施設を対象としたレトロスペクティブ調査が追加された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。</p>
承認時情報（承認条件）
なし
再審査結果
<p>機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第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。）と判断した。</p>
特記事項

表2-15 遺伝疾患4, アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)

<p>承認時情報 (治験被験者数)</p> <p>欧米人ファブリー病患者 15 例を対象に, 本薬 0.3, 1 及び 3mg/kg を隔週 5 回静脈内投与並びに本薬 1 及び 3mg/kg を隔日 5 回静脈内投与した試験 (FB9702-01 試験, 添付資料 M5 3.4.2)</p> <p>日本人ファブリー病患者 13 例を対象に, 本薬 1mg/kg を隔週 11 回静脈内投与した試験 (AGAL-007-99 試験, M5 3.5.2)</p> <p>欧米人ファブリー病患者 11 例を対象に, 本薬 1mg/kg を隔週投与した試験 (AGAL-1-002-98 試験, 添付資料 M5 3.5.1)</p> <p>国内第Ⅱ相試験 (添付資料 M5.3.5.2, (有効性についてのまとめ M2.7.3.1.2), 治験 No. AGAL-007-99) ファブリー病の診断を受けている 13 例</p> <p>海外における第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M5.3.4.2, (有効性についてのまとめ M2.7.3.1.1), 治験 No. FB9702-01) 15 例</p> <p>海外における第Ⅲ相試験 (M5.3.5.1, (有効性についてのまとめ M2.7.3.1.3), 治験 No. AGAL-1-002-98) 58 例 (本薬群 29 例, プラセボ群 29 例)</p> <p>一般臨床試験 (M5.3.5.4.1, (有効性についてのまとめ M2.7.3.1.4), 治験 No. AGAL-005-99)</p> <p>本薬の長期有効性及び安全性パラメータについて評価する目的で, 多国間, 多施設, オープン (非盲検非対照) 試験が実施された (継続中)</p>
<p>再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)</p> <p>平成 16 年 6 月から平成 23 年 3 月までの 6 年 10 ヶ月間に全例調査にて実施され, 国内 43 施設から 68 例の症例が収集</p> <p>特定使用成績調査として, 本剤はファブリー病の酵素補充療法に使用する薬剤であり, 通常, 長期間使用されるため, 承認条件 2*に基づき製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性に関する事項について確認することを目的とした調査が, 目標症例数を 100 例とし, 平成 16 年 6 月から平成 23 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され, 国内 207 施設から 400 例の症例が収集</p> <p>製造販売後臨床試験として, 承認条件 3*に基づき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, 平成 17 年 2 月から平成 24 年 9 月までの期間にて実施され, 国内 9 施設より 6 例が収集</p>
<p>承認時情報 (承認条件)</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p>
<p>再審査結果</p> <p>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。」を削除して差し支えない。機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, 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。) と判断した。</p>
<p>特記事項</p>

表2-16 遺伝疾患5, アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

承認時情報 (治験被験者数)
本邦における第Ⅱ相試験 (12 例) ・継続投与試験, 米国における第Ⅰ相臨床試験 (10 例) ・第Ⅱ相臨床試験 (26 例) ・継続投与試験, 英国における第Ⅱ相臨床試験 (15 例) ・継続投与試験, ドイツにおける女性患者を対象とした臨床試験 (15 例), の8 試験.
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
本剤発売日 (平成 19 年 2 月 15 日) から平成 27 年 3 月までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として, 承認条件*に基づき実施された. 国内 266 施設 (転院先等を含めた場合 363 施設) から 493 例の症例が収集. また, 製造販売承認取得以前より実施していた「SMP-536 のファブリー病患者に対する臨床試験 (再継続投与)」は, 製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験 (以下, 「継続試験」) として実施され, 試験参加に同意した 8 例全例に試験薬が投与され, 投与期間の範囲は 112~248 週であった. なお, 使用成績調査は実施されていない.
承認時情報 (承認条件)
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, 本剤の適用使用に必要な措置を講じること.
再審査結果
心ファブリー病患者について, 「効能・効果に関する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」における注意を改訂することは差し支えないと考える. 機構は, 以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の成績, 自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ, 承認条件を満たしたものと判断した. 機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, 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.) と判断した.
特記事項

表2-17 遺伝疾患6, ラロニダーゼ (遺伝子組換え)

<p>承認時情報 (治験被験者数)</p> <p>(6) 国内安全性確認試験 (試験番号 ALID02205<2005年■月～継続中> : 2006年■月までの中間報告>) 国内MPS I患者 (目標症例数5例)</p> <p>(1) 海外第I/II相臨床試験 (試験番号 BI07500-001 (CL-IDU-001) <199■年■月～200■年■月> : 152週) 5歳以上のMPS I患者 (目標症例数6例以上) を対象に, 本薬の安全性及び有効性を確認することを目的とした, 非盲検非対照試験が米国13施設で実施. 総投与症例数10例 (ハーラー型1例, ハーラー・シャイエ型8例, シャイエ型1例; 5～22歳) 全例が安全性及び有効性の評価対象であった. また, 全例が52週間の投与を完了したが, その後2例が死亡したため152週間投与完了例は8例.</p> <p>(2) 海外第I/II相継続臨床試験 (試験番号 BI07500-001 (CL-IDU-001A) <200■年■月～200■年■月> : 288週) 海外第I/II相臨床試験 (試験番号 BI07500-001 (CL-IDU-001) (以下, CL-IDU-001試験) の152週間投与を完了した8例のMPS I患者を対象に, 本剤の安全性及び有効性を検討するため, 非盲検非対照の継続投与試験が実施.</p> <p>(3) 海外第III相臨床試験 (試験番号 ALID-003-99<200■年■月～200■年■月> : 26週) 総投与症例数45例 (本剤群22例 (ハーラー・シャイエ型18例, シャイエ型4例), プラセボ群23例 (ハーラー型1例, ハーラー・シャイエ型19例, シャイエ型3例); 6～43歳)</p> <p>(4) 海外第III相継続臨床試験 (試験番号 ALID-006-01<200■年■月～200■年■月> : 182週) 第III相臨床試験 (ALID-003-99) (以下, ALID-003-99試験) を完了したMPS I患者45例を対象に, 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について検討するため, 非盲検非対照の継続投与試験が実施.</p> <p>(5) 海外第IV相臨床試験 (試験番号 ALID-014-02<200■年■月～200■年■月> : 52週) 5歳未満のMPS I患者20例 (ハーラー型16例, ハーラー・シャイエ型4例) を対象, 本薬の安全性及び薬物動態を調査.</p>
<p>再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)</p> <p>本剤承認日 (平成18年10月20日) から平成28年10月19日までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として, 承認条件*に基づき実施された. 国内47施設から75例が収集.</p>
<p>承認時情報 (承認条件)</p> <p>【承認条件】 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.</p>
<p>再審査結果</p> <p>機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, 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.) と判断した.</p>
<p>特記事項</p>

表2-18 遺伝疾患6, ペグビソマント (遺伝子組換え)

承認時情報 (治験被験者数)
日本人における成績：第Ⅰ相試験 日本人健康成人男性総投与症例数 27 例 (本剤投与群 18 例, プラセボ投与群 9 例) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 日本人先端巨大症患者 総投与症例数 (男性 10 例, 女性 8 例) 長期投与試験 総投与症例数 18 例 海外における臨床試験成績 第Ⅱ/Ⅲ相試験 総投与症例数 112 例 (男性 63 例, 女性 49 例), 長期継続要よ試験 総投与症例数 109 例, 市販後臨床試験 総投与症例数 53 例
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
本剤発売日 (平成 19 年 6 月 5 日) から平成 27 年 12 月までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として, 承認条件*に基づき実施された. 国内 119 施設から 251 例の症例が収集
承認時情報 (承認条件)
*承認条件: 「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. 」
再審査結果
機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, 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.) と判断した.
特記事項

表2-19 遺伝疾患8, イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え)

承認時情報 (治験被験者数)
MPSⅡ患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 TKT008 試験 (5. 3. 5. 1. 1) 及びその継続投与試験 TKT018 試験 (5. 3. 5. 2. 1, 5. 3. 5. 3. 1), 並びに海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 TKT 試験 (5. 3. 5. 1. 2) 及びその継続投与試験 TKT024 試験 (5. 3. 5. 2. 2) の成績が提出された. なお, 日本人患者は TKT024 試験に 4 例 (本剤隔週投与群及びプラセボ群Ⅱ例) が含まれており, これらの日本人患者全例が TKT024 試験終了後, TKT024EXET 試験に 19~23 週間参加した.
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
特定使用成績調査 平成 19 年 10 月~平成 27 年 10 月, 130 施設, 収集症例数 172 例
承認時情報 (承認条件)
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.
再審査結果
機構は, 以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ, 申請者が提案しているその他の副作用への「注射部位腫脹」の追記は差し支えなく, その他, 現時点で新たな対応の必要はないと判断した. , 調査が適切に実施されており, 承認条件は満たされたものと判断した.
特記事項

表2-20 遺伝疾患9, アルグルコシダーゼアルファ (遺伝子組換え)

承認時情報 (治験被験者数)
乳児型患者における結果として海外臨床試験 AGLU01602 試験 (5. 3. 5. 1. 2) 及び AGLU01702 試験 (5. 3. 5. 2. 1) が提出された. その他, 成人患者における結果として海外臨床試験 AGLU02804 試験 (5. 3. 5. 2. 7) が提出された. なお, 日本人患者の薬物動態に関するデータは提示されていない.
再審査時情報 (市販後調査症例数, 調査期間, 追加された条件)
平成 19 年 6 月 11 日から平成 28 年 6 月 10 日までの調査期間内に本剤を投与した全症例を対象として, 承認条件に基づき実施された. 国内 79 施設から 123 例が収集
承認時情報 (承認条件)
*承認条件: 「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. 」
再審査結果
特定使用成績調査の成績, 自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ, 承認条件を満たしたものと判断した. 機構は, 以上の安全性及び有効性の評価に基づき, 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.) と判断した.
特記事項

3. 2 抗悪性腫瘍薬11品目について

抗悪性腫瘍薬（11品目）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3-1）。承認時の治験被験者数（日本における症例数）は7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、8品目（8/11品目、73%）であった（表3-2）。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（再審査結果の医薬品部会報告日）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）。また、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（図3）。

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3, 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3, No.2）、トラスツズマブ（表3, No.

3) , クラドリビン (表3, No.4)) であった. これらの品目における使用成績調査は比較的早期に終了しており, 結果の解析に長期間を要した, あるいは再審査期間における安全性及び有効性に関する検討が慎重に行われたことを示した.

表 3 - 1 希少疾患 (癌) 一覧

N o.	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	再審査終了日
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:白血球, 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	ゲムシタピン塩酸塩	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)	2016.8.8	2016.9.30
6	1998	マイロタグ点滴静注用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*19	2006.10.20 2011.9.16 (新効能・新用量)	2018.2.1.	2018.3.29
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 ・ユース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	アラノンジー静注用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3-2 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

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	再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（再審査報告書より）
1	メルファラン	第II相試験 成人 27 小児 15	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、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	ゲムシタビン塩酸塩	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	膀胱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（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。
4	クラドリン	第I相 10例 第II相 10例	103例	有	なし	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。 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。 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。
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。	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

表3-2 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	再審査終了時の安全性の判断, 添付文書の改訂（再審査報告書より）
						<p>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、定期的に関診を行うなど、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]の項の結核の既感染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、インターフェロニンγ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ニンγ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日薬食安発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3-2 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	再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（再審査報告書より）
6	ゲムツズマブオゾガマイシン（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生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集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じること。	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において【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、本剤投与前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、Al-P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	モザバブタン塩酸塩	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じること。	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	ブスルフアン	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 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3-2 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	再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（再審査報告書より）
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、休薬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（ ⁹⁰ Y）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（ ⁹⁰ Y）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（ ¹¹¹ In）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（ ¹¹¹ In）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（ ¹¹¹ In）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～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

3.3 遺伝性疾患治療薬9品目について

遺伝性疾患治療薬（9品目）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4-1）。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4-2）。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法律第14条第2項第3号イからハ）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、効能効果に関連する使用上の注意の削除等に対応されており、再審査後の承認取り消し、効能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（再審査結果の医薬品部会報告日）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4, 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4, 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、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）¹⁰⁾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4, 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）¹¹⁾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4-1 希少疾患（遺伝疾患）一覧

N o.	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	再審査終了日
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	イミダブリン塩酸塩	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
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	ペグビソマント（遺伝子組換え）	下記疾患におけるIGF-I（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4-2 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、再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂

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	再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（再審査報告書より）
1	ソマトロピン（遺伝子組換え）	実施していない（日本人は健康成人のみ）	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重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。
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ずること。	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ずること。	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

表4-2 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、再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（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	再審査終了時の安全性の判断、添付文書の改訂（再審査報告書より）
7	ペグビソマント（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	イデュルスルファエーゼ（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	アルグルコシダーゼ 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

4. 考察

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7例～

47例と少なく、遺伝性疾患治療薬は0~26例と極めて少ない数であった。

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。

4. 承認時に海外臨床試験データを利用している割合が80%（16/20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。

希少疾病用医薬品の開発振興策として、従前の指定制度に加え、条件付き早期承認制度が法制度化され、施行通知の発出が待たれる。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、日本における治験を実施していない、あるいは治験実施中に承認された品目が4品目見られた。対象の4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。しかしながら、日本における医薬品開

発は、海外での臨床試験が先行し日本における開発開始が遅れ、申請時期が欧米に遅れる傾向があり、日本での臨床開発をいかに早期に開始するかという課題もある。本研究の調査により、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示され、希少疾病用医薬品開発のさらなる推進策の必要性が示された結果となった。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る一方、海外臨床試験データも上手く活用し、未だ有効な治療薬の存在しない希少疾病用医薬品を一日も早く多くの患者に届けるための方策が必要である。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。

第3章 2013年度から2018年度に承認された新医療用医薬品の治験の GCP 遵守状況とわが国への FDA の GCP 査察について

1. 目的

第1章で述べた通り, PMDA 信頼性保証部は, 承認申請資料が医薬品の場合には医薬品 GLP, 医薬品 GCP 及び「申請資料の信頼性の基準」(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規則第43条)⁵⁾に従って収集され, かつ, 作成されたものであるか否かについて, 当該資料の根拠となった資料に基づき, 医薬品 GCP 実地調査や適合性書面調査を実施している⁶⁾. これまでの研究において, PMDA の審査報告書¹²⁾から, 新医療用医薬品の開発のために実施された治験の GCP 遵守状況は1999年度から調査され, 2012年度承認までの品目について報告されている¹³⁻¹⁷⁾. 本研究では, 2013年度から2018年度に承認された新医療用医薬品について, 審査報告書の内容を検討した. また, 2013年から2018年に米国 Food and Drug Administration (FDA) の GCP 査察を受けた日本の治験責任医師や治験依頼者等の GCP 適合性を FDA のホームページ¹⁸⁾で検索し, 調査した. これらの結果から, 最近の新医療用医薬品の治験の GCP 遵守状況を明らかにすることを目的として本研究を行った.

2. 方法

2013~2018年度に医薬品第一及び第二部会の審議を経て承認された新医療用医薬品(部会報告品目を除く)の審査報告書から, PMDA による「医薬品 GCP 実地調査結果に対する機構の判断」及び「適合性書面調査結果に対する機構の判断」を調査した. 評価結果は以下のとおり, 審査報告書の記載から医薬品 GCP 実地調査を3段階, 新医薬品承認申請資料適合性書面調査を3段階の評価を設定し, 分類した.

【医薬品 GCP 実地調査からの評価(国内調査, 海外調査を含む)】

評価1: 全体として治験が GCP に従って実施されたと判断され, 提出された承

認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないとされた場合。「適合」

評価2：部分的な GCP 不遵守が認められ、承認申請資料中から GCP 不遵守等の症例データを除外する等の措置を講ずることを条件として、残りの臨床試験全体は GCP に適合すると判断される場合。「条件付適合」¹⁹⁾

評価3：治験が GCP に従って実施されていないと判断され、承認申請資料の全部又は一部を承認審査の対象から除外する場合。「不適合」²⁰⁾

【適合性書面調査の評価】

評価4：特に問題となる事項はなく、審査を行えると判断した場合。

評価5：改善すべき事項が認められた、または措置を行ったが、審査が行えると判断した場合。

評価6：PMDA が申請者に試験の再実施を指導した場合。

さらに、部分的な GCP 不適合とされる症例が認められた品目（評価2）や、PMDA から自主的な改善すべき事項を指摘された品目（評価5）について、PMDA の医薬品 GCP 実地調査結果通知書²⁰⁾、新医薬品適合性書面調査結果通知書²⁰⁾を PMDA に情報開示請求²¹⁾し、逸脱や違反の内容を精査した。

また、FDA は Bioresearch Monitoring (BIMO) で治験責任医師、治験審査委員会、治験依頼者等への GCP 査察を行っている²²⁾。わが国の GCP 遵守状況調査と同時期の2013年1月1日から2018年12月31日までの FDA のわが国の治験責任医師等に対する GCP 査察結果を、Center for Drug Evaluation and Research (CDER) の Inspection Classification Database¹⁸⁾から調査した。

3. 結果

3.1 PMDA による医薬品 GCP 実地調査と新医薬品承認申請資料 適合性書面調査結果について

1999年度から2018年度に医薬品第一及び第二部会審議を経て承認された新医療用医薬品の審査報告書から、「医薬品 GCP 実地調査結果に対する PMDA の判断」を調査した結果を表5に示した。

表5において、評価2は、2013年度、2014年度、2015年度、2016年度、2017年度及び2018年度でそれぞれ0, 2, 1, 0, 1, 1 品目の合計5品目で、頻度は、それぞれ0.0%(0/88), 2.7%(2/75), 1.2%(1/81), 0.0%(0/80), 1.6%(1/63) 及び1.4%(1/72) であった。評価2の品目では、GCP 不適合の症例を承認申請資料から除外するなどの措置が求められていた（表6）。審査報告書には、これらの措置を行った上で、審査を行うことについて支障はないものと判断したと記載されていた。表2で一部の医療機関の一部の症例が GCP 不適合とされた品目のうち4品目（ナルフラフィン塩酸塩、ポリコナゾール、アメナメビル、レルゴリクス）は、原資料（診療録）の保存の不備が認められたものであった。

また、2016年度に承認された品目の適合性書面調査で治験依頼者が保管していた患者同意文書等の保管庫が火事により原資料書類が紛失した例では、当該症例は評価資料からは削除されていたため、GCP 実地調査結果は適合であった²³⁾。

2017年度承認品目で診療録の紛失が認められた1医療機関では、治験依頼者の治験終了時の直接閲覧では記録の存在を確認しており、治験責任医師及び治験協力者は原資料をクリアファイルに詰め廃棄不可と表記し問い合わせ連絡先を記載した書類保管棚に保管していた。治験責任医師及び治験依頼者は「病院の移築に伴い病院側が診療録を紛失したものとする。今後は必要書類の破棄をしないよう実施していきたい」と説明している²⁴⁾。なお、エンパグリフロジンのように調査前に申請者が自主点検し、その結果を踏まえてデータの信頼性担保ができないと判断した全症例を削除した品目の「GCP 実地調査結果通知書」²⁵⁾では「自主的に削除される症例以外のデータを用いた資料について、評価結果は「適合」とする」とされ、残りの GCP 適合とされる資料をもとに承認審査が行われたことが明らかとなった。

「適合性書面調査結果に対する PMDA の判断」を表7に示した。表7では、評価5は、2013年度、2014年度、2015年度、2016年度、2017年度及び2018年度でそれぞれ1, 1, 4, 8, 8, 2品目の合計24品目で、頻度は、それぞれ1.1%(1/89), 1.3%(1/80), 4.9%(4/82), 10.0%(8/80), 12.7%(8/63) 及び2.6%(2/76)であった。

2008年度から2013年度まで適合性書面調査で改善すべき事項を指摘された品

目は3.0%以下で推移していたが、2014年度から改善すべき事項を指摘された品目が増加しており、2017年度には1999年度に調査を始めてから初めて12.7%と10%を超えた（表7）。

表8に示す PMDA の判断は、「試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はない」上で、示された改善すべき事項である。なお、アメナメビルの適合性書面調査結果は、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項として、「当該試験において、全53施設403症例のうち24施設107症例につき、総括報告書の根拠となった資料の一部が医薬品医療機器等法第14条第1項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていなかったことから、当該症例から得られたデータを承認申請資料から除外する等の措置を講ずること」とされた²⁶⁾。また、改善すべき事項として、「原資料の紛失により信頼性が担保できないと認識していた1実施医療機関の症例を含めて承認申請資料を作成していた。申請者は、当該施設症例を除外する等の措置を講じた上で承認申請資料を作製するべきであった」と指導された²⁶⁾。表8に示した PMDA から指導された内容は、使用していた電子データ処理システムが治験責任医師が症例報告書の一部の変更・修正が確認できない仕様であったものが2014年度、2015年度それぞれ1件で合計2件、治験依頼者が使用していた電子データ処理システムにおいて治験責任医師が入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていたものが、2016年度、2017年度及び2018年度でそれぞれ4件、2件及び2件で合計8件（表8）認められた。電子データ処理システムに関し指摘されたこれらの治験依頼者を調査したところ、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正が確認できない仕様であった治験の治験依頼者は、バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社（現 バイオジェン・ジャパン株式会社）1件、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社1件であった。また、使用していた電子データ処理システムにおいて治験責任医師が入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていた治験依頼者は、アッヴィ合同会社3件、MSD株式会社1件、アストラゼネカ株式会社1件、中外製薬株式会社1件、アステラス製薬株式会社1件、アステラス・アム

ジェン・バイオフーマ株式会社1件があり、一部の治験依頼者に偏ることはなかった。なお、治験責任医師が症例報告書の全部または一部の変更・修正が確認できない運用を行っていた治験では、PMDAは「治験依頼者は症例報告書の全ての記載または修正について、治験責任医師が承認したものであることを保証できるように適切な運用を行うべきであった」²⁷⁾としている。

表5 医薬品 GCP 実地調査の評価

承認 年度 ***	審査 報告 書数	調査実 施有効 成分数	評価1 【適合】	評価2 【条件付適合】	評価3 【不適合】
1999	19*	16	62.5%(10/16)	37.5%(6/16)	0.0%(0/16)
2000	42**	37	73.7%(28/37)	24.3%(9/37)	0.0%(0/37)
2001	50	42	83.3%(35/42)	16.7%(7/42)	0.0%(0/42)
2002	35	32	81.3%(26/32)	18.8%(6/32)	0.0%(0/32)
2003	31	28	82.1%(23/28)	17.9%(5/28)	0.0%(0/28)
2004	27	18	88.9%(16/18)	11.1%(2/18)	0.0%(0/18)
2005	36	36	75.0%(27/36)	25.0%(9/36)	0.0%(0/36)
2006	62	58	86.2%(50/58)	13.8%(8/58)	0.0%(0/58)
2007	53	48	81.2%(39/48)	18.8%(9/48)	0.0%(0/48)
2008	56	50	92.0%(46/50)	8.0%(4/50)	0.0%(0/50)
2009	54	54	88.9%(48/54)	11.1%(6/54)	0.0%(0/54)
2010	68	66	97.0%(64/66)	3.0%(2/66)	0.0%(0/66)
2011	82	78	97.4%(76/78)	2.6%(2/78)	0.0%(0/78)
2012	78	74	97.3%(72/74)	2.7%(2/74)	0.0%(0/74)
2013	90	88	100.0%(88/88)	0.0%(0/88)	0.0%(0/88)
2014	81	75	97.3%(73/75)	2.7%(2/75)	0.0%(0/75)
2015	82	81	98.8%(80/81)	1.2%(1/81)	0.0%(0/81)
2016	82	80	100%(80/80)	0.0%(0/80)	0.0%(0/80)
2017	63	63	98.4%(62/63)	1.6%(1/63)	0.0%(0/63)
2018	76	72	98.6%(71/72)	1.4%(1/72)	0.0%(0/72)

*調査報告書 20 報を除く

**調査報告書 3 報を除く

***1999 年度から 2012 年度までのデータは、文献 13) ~17) から引用した。

表6 審査報告書の「GCP 実地調査結果に対する機構の判断」で GCP 不適合の症例と判断した根拠及び措置

年度	品目名	審査報告書の「GCP 実地調査結果に対する機構の判断」で GCP 不適合の症例と判断した根拠及び措置	医薬品実地調査結果通知書	該当する GCP 省令
2013		なし		
2014	ソホスブビル	治験依頼者である〇〇から治験国内管理人として選任された□□は、モニタリング等の治験の準備及び管理に関する業務を実施していた。△△において、当該実施資料期間を担当したモニターは、治験実施計画書の改訂版、治験薬概要書の改定版及び安全性情報の一部を治験責任医師及び実施医療機関の長に対し、治験期間中の適切な時期に提供しておらず、当該事項においてモニタリング報告書に虚偽の記載をおこなっていた。また、上記のモニタリング報告書に関して行った点検とフォローアップが十分に実施されたとは言えないものであった。 治験依頼者（治験国内管理人）は、当該事項を把握し、防止し得ていなかったことから本治験の実施が GCP で定める基準及び治験実施計画書を遵守して行われることを保証するための適切な手順書を作製し、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持しているとは言えないものであった。 以上より当該モニターが担当した実施医療機関については治験への準備及び管理に関する事項が適切に実施されたとは言えないため、GCP 不適合とする。したがって当該治験実施医療機関で得られたデータについては承認申請資料空から除外する等の措置を講ずること。	薬機発第 0212039 号 ²⁸⁾	平成 9 年厚生省令第 28 号 GCP 第 4 条第 1 項 第 20 条第 2 項 第 20 条第 3 項 第 21 条第 1 項 第 22 条第 2 項（治験実施時に適用された GCP 省令である）
2014	ナルフイン塩酸塩	一部の治験実施医療機関において、全治験期間における原資料（診療録）が保存されていない症例が認められた。当該症例についてはデータの信頼性が担保できないため GCP 不適合とする。したがって、当該症例から得られたデータを承認申請資料中から除外する等の措置を講ずること。	薬機発第 0612002 号 ²⁹⁾	平成 9 年厚生省令第 28 号 GCP 第 41 条第 2 項
2015	ポリコゾール	全治験期間または一部の治験期間における診療録（原資料・診療録）が保存されていない症例が認められ、措置が必要と判断した。全治験期間または一部の治験期間における原資料（診療録）が保存されていない症例が認められた。当該症例についてはデータの信頼性が担保出来ないため、GCP 不適合とする。当該症例から得られたデータを承認申請資料中から除外する等の措置を講ずること。	薬機発第 0331062 号 ³⁰⁾	平成 9 年厚生省令第 28 号 GCP 第 41 条第 2 項
2016		なし		
2017	アメナメビル	複数の実施医療機関での原資料（診療録）が保存されていない症例が認められた。また、原資料の一部（治験用ワークシート）が保存されていない症例が認められた。これらの症例についてはデータの信頼性が担保できないため、GCP 不適合とする。したがって、診療録がない症例から得られたデータを承認申請資料中から削除する等、原資料の一部が保存されていない症例では、原資料の保存されていない項目に係るデータを承認申請資料中から削除する等の措置を講ずること。	薬機発第 0207016 号 ²⁴⁾	平成 9 年厚生省令第 28 号 GCP 第 41 条第 2 項
2018	レルゴリクス	一部の医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された申請資料から該当する症例を除外する（医薬品 GCP に不適合である事項）実施医療機関・原資料の一部（診療録）の保存不備	レルゴリクス審査報告書	平成 9 年厚生省令第 28 号 GCP 第 41 条第 2 項

表 7 新医薬品承認申請資料適合性書面調査の評価

承認年 度***	審査 報告 書数	調査実 施有効 成分数	評価 4	評価 5	評価 6
1999	19*	17	100%(17/17)	0.0%(0/17)	0.0%(0/17)
2000	42**	33	90.9%(30/33)	9.1%(3/33)	0.0%(0/33)
2001	50	39	89.7%(35/39)	7.6%(3/39)	2.6%(1#/39)
2002	35	33	97.0%(32/33)	3.0%(1/33)	0.0%(0/33)
2003	31	31	93.5%(29/31)	6.5%(2/31)	0.0%(0/31)
2004	27	25	96.0%(24/25)	4.0%(1/25)	0.0%(0/25)
2005	36	36	86.1%(31/36)	8.3%(3/36)	5.6%(2#/36)
2006	62	62	95.2%(59/62)	4.8%(3/62)	0.0%(0/62)
2007	53	53	94.3%(50/53)	5.7%(3/53)	0.0%(0/53)
2008	56	55	100.0%(55/55)	0.0%(0/55)	0.0%(0/55)
2009	54	54	98.1%(53/54)	1.9%(1/54)	0.0%(0/54)
2010	68	67	100.0%(67/67)	0.0%(0/67)	0.0%(0/67)
2011	82	79	97.5%(77/79)	2.5%(2/79)	0.0%(0/79)
2012	78	77	98.7%(76/77)	1.3%(1/77)	0.0%(0/77)
2013	90	89	98.9%(88/89)	1.1%(1/89)	0.0%(0/89)
2014	81	80	98.8%(79/80)	1.3%(1/80)	0.0%(0/80)
2015	82	82	95.1%(78/82)	4.9%(4/82)	0.0%(0/82)
2016	82	80	90.0%(72/80)	10.0%(8/80)	0.0%(0/80)
2017	63	63	87.3%(55/63)	12.7%(8/63)	0.0%(0/63)
2018	76	76	97.4%(74/76)	2.6%(2/76)	0.0%(0/76)

*調査報告書 20 報を除く

**調査報告書 3 報を除く

***1999 年度から 2012 年度までのデータは、文献 13) ~17) から引用した

表8 審査報告書に記載された適合性書面調査結果に対する機構の判断

年度	品目名	審査報告書の記載	根拠
2013	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン	〇〇試験において、不適切な解析アルゴリズムの使用により総括報告書の有害事象の要約が解析計画書の規定から逸脱して作成されていた。	規則*第43条
2014	エフトレノナコグアルファ(遺伝子組換え)	治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない仕様であった。	規則第43条
2015	イピリムマブ(遺伝子組換え)	治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない仕様であった。	規則第43条
2015	イブルチニブ	治験依頼者は、外国での未知で重篤な副作用等情報について収集し及び検討するために必要な方策を適切に講じていなかったため、厚生労働省令で定める期間内に当該副作用等情報の一部を、厚生労働大臣に報告していなかった。また、治験責任医師及び実施医療機関の長にも直ちに通知していなかった。	GCP 第20条
2015	インジウム(111In)ペンテトレオチド	治験薬容器の記載事項の不備 治験実施計画書からの逸脱(被験者の適格性確認方法の不遵守等)	規則第43条
2015	セリチニブ	治験実施計画書に規定された治験薬の投与上の変更の解釈について、治験依頼者の担当者間で齟齬が生じていたため、治験実施計画書からの逸脱が適切な時期に把握されていなかったことが認められた。治験依頼者は、当該変更の解釈について齟齬を生じないように、適切な治験実施計画書を作成すべきであった。また、モニタリングにおいて、治験薬が当該変更を遵守した用量で投与されていることを確認すべきであった。更に、治験依頼者は本治験が当該変更を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを確実に履行し、保持すべきであった。	規則第43条
2016	レボドパ/カルビドパ水和物(経腸溶液)	治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていた。	規則第43条
2016	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていた。	規則第43条
2016	クリサンタスパーゼ	症例報告書の内容を修正してデータ入力を行った際に治験責任医師から修正内容の確認及び署名を得ていなかった	規則第43条
2016	リトナビル	治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていた。	規則第43条
2016	アダリムマブ(遺伝子組換え)	治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更または修正する運用を行っていた。	規則第43条
2016	ウステキスマブ(遺伝子組換え)	実施医療機関において Interactive Voice Pesponse System/Interactive Web Response System に入力された有効性に係るデータを治験責任医師が確認した上で電子症例報告書に署名することについて説明した記録を治験依頼者は作成していなかった。	規則第43条

表 8 審査報告書に記載された適合性書面調査結果に対する機構の判断 (つづき)

年度	品目名	審査報告書の記載	根拠
2016	ヒドロモルフォン塩化物(ナルサス錠)	1 医療機関の資料保管委託先倉庫の火災により、資料(同意文書等)の焼失が認められた。このため、提出された承認申請資料から当該機関の被験者データ(12例)を除外する等の措置を講じた。	規則第43条
2016	ヒドロモルフォン塩化物(ナルバピド錠)	1 医療機関の資料保管委託先倉庫の火災により、資料(同意文書等)の焼失が認められた。このため、提出された承認申請資料から当該機関の被験者データ(12例)を除外する等の措置を講じた。	規則第43条
2017	アメナメビル	承認申請後に実施された申請者による自主点検の過程で、半数近くの実施医療機関において、保存すべき記録の一部の紛失が申請後に確認された。 このため、機構は、申請者に対し、当該試験データの信頼性に関する見解及び対応について説明を求めた。申請者は、当該試験で取得された治験データについて信頼性が保証できないと判断したと説明した。したがって、機構は、提出された承認申請資料から該当する治験データを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると判断した。 なお、当該試験において、1 実施医療機関より申請者に対し、保存すべき記録の一部を紛失した旨が承認申請前に報告されたにもかかわらず、取得された治験データを除外する等の措置を講じずに承認申請していたことが認められたことから、申請者に改善すべき事項として通知した。	規則第43条
2017	シルデナフィルクエン酸塩	一部の監査において、監査証明書が作成されていなかった(治験実施計画書の監査)	GCP 第23条第3項
2017	パルボシクリブ	・実施医療機関に対する安全性情報に係わる定期報告遅延 ・監査証明書の未作成(総括報告書の監査)	規則第43条
2017	ベリムマブ(遺伝子組換え)	・解析プログラムに誤りがあったため再解析が必要 ・被験者の偽名での署名がなされている症例が認められた ・当該試験の治験責任医師の署名がなされておらず継続試験の治験責任医師の署名がなされていた	規則第43条
2017	エミシズマブ	治験責任医師が症例報告書の一部の変更または修正を確認できなかった。	規則第43条
2017	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)	一部の症例報告書に治験責任医師の署名がなされていなかった	規則第43条
2017	プレスクピプラゾール	治験依頼者は治験責任医師が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていた	規則第43条
2017	オラパリブ	治験依頼者は治験責任医師が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていた	規則第43条
2018	ギルテリチニブ	治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていた。	規則第43条
2018	ロモソズマブ(遺伝子組換え)	治験依頼者の担当者が症例報告書の変更又は修正を行っていた。	規則第43条

*規則：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規則（昭和36年2月1日厚生省令第1号、平成30年3月23日公布（平成三十年厚生労働省令第34号）改正）。

3. 2 FDA CDER による Bioresearch Monitoring の結果

2013年1月1日から2018年12月31日までの医薬品に対する CDER の Bioresearch Monitoring の結果を FDA のウェブページ²²⁾で検索したところ、2013年には該当調査がなかったが、2014年から2018年には治験責任医師に対する調査が19件、治験依頼者及び CRO に対する調査がそれぞれ1件行われていた（表9）。治験責任医師に対する調査では、うち15件が No Action Indicated (NAI, 指摘事項なし) で、2件が Voluntary Action Indicated (VAI, 自主的な改善が望まれる)であった。また、Official Action Indicated (OAI, 重大な規制要件違反による規制措置対象)は0件であった。VAI とされた2名の治験責任医師の所属は、それぞれ国立がん研究センター東病院及び自治医科大学であった。国立がん研究センター東病院は、2014年に調査された治験責任医師は VAI であったが、2015年に調査された別の治験責任医師は NAI であり、同一の治験実施医療機関であっても評価が異なることが明らかとなった。また、治験依頼者及び CRO に対する調査それぞれ1件は、いずれも NAI であった。

表9 FDA CDER による Bioresearch Monitoring の評価結果

a. 治験責任医師に対する調査及び評価				
年	NAI	VAI	OAI	VAI の治験責任医師の所属医療機関
2013	0	0	0	
2014	2	1	0	国立研究開発法人国立がん研究センター, 東病院
2015	3	0	0	
2016	5	0	0	
2017	3	1	0	自治医科大学
2018	4	0	0	

b. 治験依頼者及び CRO に対する評価				
年	NAI	VAI	OAI	査察対象
2016	1	0	0	治験依頼者への査察
2017	1	0	0	CRO への査察

NAI No Action Indicated 指摘事項なし

VAI Voluntary Action Indicated 自主的な改善が望まれる

OAI Official Action Indicated 重大な規制要件違反による規制措置対象

4. 考察

PMDA では信頼性保証部が、医薬品等の治験への GCP 遵守状況や申請資料の信頼性基準への適合性を調査している。新医療用医薬品の医薬品 GCP 実地調査の評価結果は、PMDA 理事長名で治験依頼者または申請者、及び医薬品 GCP 実地調査を行った治験実施医療機関の長宛に「医薬品 GCP 実地調査結果通知書」¹⁹⁾として発出される。「医薬品 GCP 実地調査結果通知書」の治験依頼者への評価結果は、適合、条件付き適合、不適合の3段階¹⁹⁾であり、適合及び条件付き適合と評価された品目の審査報告書には「GCP 実地調査結果に対する機構の判断」として「全体としては治験が GCP に従っておこなわれていたと認められた」等と記載されている¹²⁾。

一方、適合性書面調査では、調査結果として「試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項」の有無及び当該事項がある場合はその内容が、また、「改善すべきと考える事項」がある場合にはその内容が記載された「新医薬品適合性書面調査結果通知書」¹⁹⁾を PMDA 理事長名で申請者宛に発出する。審査報告書にはそれぞれの品目の医薬品 GCP 実地調査や新医薬品承認申請資料適合性書面調査の結果と「提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについては支障がないものと判断した」等とする PMDA の判断の概略が記載されている¹²⁾。

審査報告書から医薬品 GCP 実地調査結果と適合性書面調査結果をそれぞれ3段階で評価したが、審査報告書からは評価結果が十分に読み取れない場合には、審査報告書が公表されてから3か月以降に、医薬品 GCP 実地調査結果通知書や新医薬品適合性書面調査結果通知書を情報公開の開示請求をして、内容を精査した。調査では、それぞれの治験が実施された当時に運用されていた GCP 省令に対する適合性が調査されていた(表6)。

医薬品 GCP 実地調査(表5及び6)での GCP に不適合な事例の3/4は、記録(診療録)の保存の不備であった。GCP に従って収集、作成されたものであることが確認できなかった場合には、それらの症例は GCP 不適合とされていた(表6)。ただし、患者同意文書等の保管庫の火事により原資料を紛失したため、当該症例を

評価資料から除外した例の GCP 実地調査結果が適合であったことは興味深い。

2017年度承認品目の1医療機関の事例（アメナメビル）では、治験責任医師と治験依頼者が十分な対応をとったにも関わらず、病院の移築に伴い病院側が診療録を紛失したと考えられており²⁴⁾、病院全体での治験への理解が求められると考える。

電子データ処理システムの問題は、2014年度からシステムの仕様やシステムの運用に関して「改善すべき事項」として指摘されていた。2016年度及び2017年度で適合性書面調査の評価5が増加している原因として、電子データ処理システムへの指摘が増加しているためと推測された。電子データ処理システムに対する指摘は2018年度で減少しており、電子データ処理システムのソフトの改善、運用の改善が図られたと推察される。新しいシステムの導入で治験責任医師が症例報告書の一部または全部の変更または修正を確認できなかった治験でも、治験責任医師が承認したものであることを保証できるような運用を行っていた場合には、信頼性を確保することができると PMDA から示されたこと²⁷⁾は当局の考え方を理解する上で重要と考える。

岡山大学病院の西原らは、米国 FDA の査察を受けたことを報告している³¹⁾。米国とわが国では GCP 査察の査察官の人数、調査手順・考え方、調査結果の解釈も異なるが、同時期の FDA の GCP 査察結果を調査することは有意義と考えた。そこで FDA のウェブページ²²⁾で日本への GCP 査察を調査したところ、米国 FDA CDER の Bioresearch Monitoring (BIMO) プログラムにより毎年数件の日本への GCP 査察が行われていることが明らかとなった（表9）。2013年から2018年までの6年間で、国立がん研究センター東病院は2名の治験責任医師への査察を受けており、2014年に査察を受けた治験責任医師は VAI であったが、2015年に査察を受けた別の治験責任医師は NAI であった。同じ治験実施医療機関の治験責任医師への GCP への適合性の判断が異なったことは興味深く、その原因を引き続き調査したいと考えている。

PMDA 信頼性保証部は、PMDA 設立時の英語名は Office of Conformity Audit であったが、2018年での英語名は、Office of Non-clinical and Clinical Compliance とさ

れており、FDA の BIMO プログラムと同様の査察を行う部署であることがより明確化されたと考える。そこで、表9の FDA での VAI の頻度を PMDA 信頼性保証部が公表している医薬品 GCP 実地調査（部会審議、報告品目の海外調査のみであり、医師主導の治験を除く）での改善すべき事項の指摘の頻度と比較した。PMDA 信頼性保証部は、毎年の医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会で、医薬品 GCP 実地調査への国内調査（医師主導治験を除く）での改善すべき事項の内容について報告している。その中で、改善すべき事項がある「適合」件数は、2014年³²⁾、2015年³³⁾及び2016年³⁴⁾で、それぞれ、22/106件(21%)、22/106件(21%)及び19/107件（18%）、平均で20%であった。なお、2017年には GCP に不適合な症例が認められた条件付き適合が2件報告された。この時期(2015年から2018年)に FDA が日本で行った治験責任医師への GCP 査察の VAI は5.9%(1/17)で、PMDA が公表している医薬品 GCP 実地調査での改善すべき事項の指摘比率と比較すると指摘比率は下回っていた。

FDA と European Medicines Agency (EMA) では2009年から EMEA-FDA GCP Initiative³⁵⁾で GCP 査察データの共有化を進めており、今後、PMDA も FDA や EMA との情報共有化が期待される。

ICH でハーモナイズされた GCP が1997年に導入されてから20年以上が経過し、我が国の治験レベルの向上が認められる。特に医薬品 GCP 実地調査では、近年大きな GCP に不適合な症例は報告されていない。しかし、増加している新医薬品承認申請資料適合性書面調査での改善すべき事項からは、信頼性確保にはさらなる注意が必要と考えられ³⁶⁾、引き続き、GCP 及び信頼性を理解し、遵守した治験の実施が求められると考える。

第4章 希少疾病用医薬品における治験の GCP 遵守状況について

1. 目的

第2章においては、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から、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した。第3章においては、最近の新医療用医薬品に関する治験の GCP 遵守状況を明らかにした。本章では、第2章において調査対象とした抗悪性腫瘍薬11品目及び遺伝性疾患治療薬9品目について、第3章で述べた調査手法を用い、希少疾病用医薬品における治験の GCP 遵守状況を調査し、第3章において述べた一般的な新医療用医薬品との比較を行い、希少疾病用医薬品における治験の GCP 遵守状況を明らかにすることを目的とする。

2. 方法

第2章において調査対象とした抗悪性腫瘍薬11品目及び遺伝性疾患治療薬9品目を対象とし、第3章において述べた調査方法に基づき、審査報告書の記載から医薬品 GCP 実地調査を3段階（評価1～3）、新医薬品承認申請資料適合性書面調査を3段階（評価4～6）に分類した。

3. 結果

3. 1 抗悪性腫瘍薬11品目について

抗悪性腫瘍薬品11品目の医薬品 GCP 実地調査及び基準適合性書面調査結果を表10に示す。医薬品 GCP 実地調査結果に対する PMDA の判断が評価2（条件付き適合）とされた品目が1件（ブスルファン（表10, No.2））あった。治験の準備に関する事項及び治験の管理に関する事項に関する重大な GCP 違反が認められ、当該実施医療機関における症例を GCP 不適合とし有効性及び安全性の解析対象から除外する「条件付き適合」とされていた。審査報告書には、これらの措置を

行った上で、審査を行うことについて支障はないものと判断したと記載されていた。ネララビン（表10, No.10）については、国内治験実施中に承認されたため GCP 実地調査は実施されていない。適合性書面調査結果に対する PMDA の判断が評価5（改善すべき事項が認められた、または措置を行ったが、審査が行えると判断した場合.）とされた品目が1件（モザバプタン塩酸塩（表10, No. 8））あった。どのような措置であったかについては、審査報告書からは確認できず、また新医薬品適合性書面調査結果通知書を PMDA に情報開示請求し確認したが、逸脱や違反の内容の詳細については、非開示内容となっており確認できなかった。また、メルファラン（表10, No.1）については、臨床試験を実施することなく新投与経路新効能医薬品として、平成6年12月に輸入承認申請されており、適合性書面調査は実施されていなかった。その他の品目は、GCP 実地調査は評価1、適合性書面調査は評価4であった。

抗悪性腫瘍薬11品目における GCP 遵守状況は、評価1が81.8%（9/11件）、評価2が9.1%（1/11件）、評価3が0%（0/11件）、調査を実施していない品目が18.2%（2/11件）、適合性書面調査の評価は、評価4が81.8%（9/11件）、評価5が9.1%（1/11件）、評価6が0%（0/11件）、調査を実施していない品目が9.1%（1/11件）であった。

表10 希少疾患（癌）における医薬品 GCP 実地調査及び基準適合性書面調査の評価結果

No.	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	医薬品 GCP 実地調査の評価	基準適合性書面調査の評価結果
1	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:白血球, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 小児固形腫瘍	評価 1	実施していない ※平成 6 年 12 月 8 日輸入申請
2	ゲムシタピン塩酸塩	膀胱癌	評価 1	評価 4
3	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	評価 1	評価 4
4	クラドリピン	ヘアリーセル白血病	評価 1	評価 4
5	トシリズマブ(遺伝子組換え)	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.	評価 1	評価 4
6	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	評価 1	評価 4
7	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	評価 1	評価 4
8	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)	評価 1	評価 5 改善すべき事項が認められた, または措置を行った.
9	ブスルファン	・同種造血幹細胞移植の前治療 ・ユースティ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	評価 2 条件付き適合	評価 4
10	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	実施していない ※実施中に承認された	評価 4
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)	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	評価 1	評価 4

3. 2 遺伝性疾患治療薬9品目について

遺伝性疾患治療薬9品目の医薬品 GCP 実地調査及び基準適合性書面調査結果を表30に示す. ラロニダーゼ (遺伝子組換え) (表30, No.6) については, 国内治験実施中に承認されたため, アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (表30, No.9) については, 国内治験を実施していないため, これらの2品目の GCP 実地調査は実施されていなかった. アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (表30, No.5) については, 治験実施計画書から逸脱している症例について承認審査資料において省略している等の問題が見られたが, 総括報告書に追記する措置が取った上で審査を行うことについては支障がないと判断されていた (評価5). その他の品目については, GCP 実地調査は評価1, 適合性書面調査は評価4であった.

遺伝性疾患治療薬9品目における GCP 遵守状況は, 評価1が77.8% (7/9件), 評価2が0% (0件/9件), 評価3が0% (0/9件), 調査を実施していない品目が22.2% (2/9件), 適合性書面調査の評価は, 評価4が88.9% (8/9件), 評価5が11.1% (1/9件), 評価6が0% (0/9件) であった.

4. 考察

今回対象とした抗悪性腫瘍薬11品目及び遺伝性疾患治療薬9品目についての製造販売承認年度は2002年度から2007年度であった. よって, 第3章で述べた新医療用医薬品における治験の当該年度における GCP 遵守状況との比較を行うと, 2002年度から2007年度に承認された新医療用医薬品の GCP 遵守状況は, 評価1 (適合) は82.3% (181/220件), 評価2 (条件付き適合) は17.7% (39/220件), 評価3 (不適合) は0% (0/220件) であり, 適合性書面調査の評価は, 評価4が93.8% (225/240件) 件, 評価5が5.4% (13/240件), 評価6が0.8% (2/240件) であり (第3章表1, 表3より), 今回調査した希少疾病用医薬品 (抗悪性腫瘍薬11品目と遺伝性疾患治療薬9品目) における GCP 遵守状況と, 調査品目数の規模が異なるため単純な比較はできないが, 評価1~6の割合に大きな傾向の違いは無いと考えられた. 一方で, 今回の調査対象とした20品目のうち, 治験実施中あるいは日本における治験を実施していないために GCP の実地調査が行われていない品目が抗

悪性腫瘍薬で1品目, 遺伝性疾患治療薬で2品目の合計3品目あり, その割合は15% (3/20品目) と高い割合で認められ, 対象患者数の少ない希少疾病用医薬品における治験遂行の実施困難性や, また, 第2章でも述べたように, 承認時に海外での臨床試験データを利用している割合が高いことから海外での臨床試験が先行していることを示す結果であったと考えられる。

表11 希少疾患（遺伝疾患）における医薬品 GCP 実地調査及び基準適合性書面調査の評価結果

No	有効成分の一般名	製造販売承認を受けた効能又は効果	医薬品 GCP 実地調査の評価	基準適合性書面調査の評価結果
1	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	評価 1	評価 4
2	イミダプリル塩酸塩	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	評価 1	評価 4
3	チオプロニン	シスチン尿症	評価 1	評価 4
4	アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）	ファブリー病	評価 1	評価 4
5	アガルシダーゼアルファ（遺伝子組換え）	ファブリー病	評価 1	評価 5
6	ラロニダーゼ（遺伝子組換え）	ムコ多糖症I型	実施していない ※国内治験実施中	評価 4
7	ペグビソマント（遺伝子組換え）	下記疾患における IGF-I(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)	評価 1	評価 4
8	イデュルスルファエーゼ（遺伝子組換え）	ムコ多糖症II型	評価 1（海外）	評価 4
9	アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	糖原病II型	実施していない ※治験実施していない	評価 4

第5章 総括

我が国における希少疾病用医薬品の開発状況や課題を踏まえ、対象患者が少ない品目における開発の特性や対象疾患の状況に応じた、アンメット・メディカル・ニーズに迅速に対応できる体制の構築が望まれる。本研究においては、第2章において、希少疾病用医薬品について、最近再審査が終了した品目の審査報告書及び再審査報告書を調査し、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における評価の傾向を考察した。詳細を調査した抗悪性腫瘍薬と遺伝性疾患治療薬の20品目中の15品目において、承認時に海外における臨床試験データを利用し、症例数の少ない国内臨床試験データを補完していた。今回調査を行った遺伝性疾患を対象とした品目では特にその対象患者が少なく、そのため、海外臨床試験データを利用している割合が高くなったと考えられた。日本における治験を実施していない、あるいは治験実施中に承認された品目もあり、対象疾患患者数が極めて少ない希少疾病用医薬品の治験遂行の困難性が示された。希少疾病用医薬品については、1993年に指定制度が制定され、その指定品目の承認数は年々増加しているが、本調査結果においても示されたような治験実施の難しさ、あるいは実施可能であっても実施に長期間を有すること、症例数設計など試験デザインの難しさに対する対応策が必要と考えられる。

第3章においては、近年の新医療用医薬品におけるGCPの遵守状況を調査した。GCP 実地調査での条件付き適合は、2013年度から2017年度で3%以下、合計4件認められた。4件中3件は医療機関に治験に係わる診療録が保存されていなかったものであったが、治験依頼者が十分に注意しても移転などで医療機関側が診療録を廃棄した例も認められ、治験依頼者や治験に関わる職員ばかりでなく、医療機関内での治験の知識の周知が求められることが示された。一方、適合性書面調査では、2016年度から2017年度で電子データ処理システムに関する改善すべき事項の件数が増大し、2018年度で減少していた。システムの不備を補う運用がされていた治験では PMDA からの改善すべき事項とはされておらず、今後のシステムの改良ばかりではなくシステムの運用にも注意が必要であることが示され

た。また、国内治験責任医師等に対して FDA がほぼ同時期に我が国でおこなった GCP 査察結果は、わが国の治験環境を理解する上での参考になると考える。我が国の治験環境は ICH-GCP⁴⁾導入以降、改善しつつあることが明らかとなった。しかし、GCP を理解した信頼性確保にはさらなる注意が必要と考えられた。

第4章においては、第2章において調査対象とした抗悪性腫瘍薬11品目及び遺伝性疾患治療薬9品目について、第3章で述べた調査手法を用い、希少疾病用医薬品における治験の GCP 遵守状況を調査した。第3章において調査した新医療用医薬品における GCP 遵守状況と比較し、評価結果に大きな傾向の違いは無かったが、治験実施中あるいは日本における治験を実施していないために GCP の実地調査が行われていない品目が抗悪性腫瘍薬で1品目、遺伝性疾患治療薬で2品目の合計3品目あり、その割合は15%（3/20品目）と高い割合で認められた。これは、対象患者数の少ない希少疾病用医薬品における治験遂行の実施困難性を示しており、希少疾病用医薬品開発のさらなる推進策の必要性が示された結果となった。希少疾病用医薬品の開発においては、少ない症例から得られる臨床試験データを有効に活用することが重要である。GCP の不遵守が認めれた場合、開発全体への影響が大きく、また、承認申請後の PMDA での評価を困難にする可能性が高いことから、GCP 遵守は重要な要素であり、GCP を理解した治験実施が必要である。

希少疾病用医薬品の開発状況については、米国でのオーファンドラッグ制度による推進開始に遅れること10年、1993年に我が国での希少疾病用医薬品の指定制度が施行され、25年が経過した。オーファンドラッグの特性である臨床データの不足、非常に少ない臨床経験、安全性及び有効性に関するデータ不足など、臨床 POC (Proof of Concept) 取得が困難であることが言われてきた。本研究では、医薬品の承認時の審査結果に加え、製造販売後調査を経た再審査における結果の双方を調査、検証するというこれまでにない試みにより、これまでに述べられてきた希少疾病用医薬品の開発傾向や課題を改めて詳細に検証することができた。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。また、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。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による調査を活用するなど、海外での開発に遅れをとらずに我が国での開発が進むよう、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2019年に法制度化した。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。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の運用が必要である。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上、重要と考えられる事項として、次の提言を行う。

1. 海外臨床試験データの活用：日本における治験症例数が少数あるいは無い場合、海外における臨床試験データを活用する際の一定の基準あるいは考え方を定め、迅速に承認する体制を整備する。ただし、当該疾患の特性や我が国における状況を慎重に勘案する必要がある。
2. 承認条件の設定、見直し：希少疾病用医薬品は再審査期間10年と通常より長く設定していることに加え、臨床経験が少なく市販前の臨床試験データが限定的であることから、再審査期間中、実施症例が増えるまでの間、状況に応じた適切な対応や必要に応じ承認条件の見直しも必要である。また、承認時の臨床試験データの質や量を考慮した承認条件の設定が重要である。
3. GCP を遵守した治験の実施：GCP を逸脱した症例が一部ある場合は、当該症例を評価資料から除外した上で GCP 実地調査結果が適合と判断されている例がある。症例数が極めて少ない希少疾患治療薬の開発においては、症例データの一部除外により、通常の医薬品に比べ安全性及び有効性の判断に大きく影響する可能性が高い。希少疾病用医薬品の開発における GCP 遵守の重要性は高い。

今後の我が国における希少疾病用医薬品の開発施策により、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適用されるなど、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。

用語集

再審査制度	新医薬品について、承認後一定期間が経過した後に、企業が集めた、実際に医療機関で使用されたデータから効能効果、安全性について、再度確認する制度。
製造販売後調査等	医薬品の製造販売業者等が、医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う使用成績調査、製造販売後データベース調査又は製造販売後臨床試験をいう。
使用成績調査	医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査をいう。
特定使用成績調査	小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査をいう。
製造販売後臨床試験	医薬品の製造販売後調査（PMS）のひとつで、すでに承認されている薬に対し、引き続き安全性や適切な使用法などを検討するために行う臨床試験のことで、臨床試験の第四相試験（フェーズ4）に相当する。
アンメット・メディカル・ニーズ	いまだ有効な治療方法がない疾患に対する医療ニーズのこと。
GCP（Good Clinical Practice）	医薬品の臨床試験の実施の基準。被験者の人権と安全性の確保、臨床データの信頼性の確保をはかり、治験（臨床試験）が倫理的な配慮のもとに科学的で適正に実施されるための基準が示されている。
GLP（Good Laboratory Practice）	非臨床試験において、試験施設（場所）の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が、安全かつ適切であることを保証する「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」。

利益相反

本研究にかかる研究費はなく、開示すべき利益相反はない。

業績目録

本研究の一部は、以下の論文に公表した。

発表論文目録

【主論文】

和田一葉, 西村（鈴木）多美子：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, 就実大学薬学雑誌, 7, 37-53 (2020)

【副論文】

和田一葉, 西村（鈴木）多美子：2013年度から2017年度に承認された新医療用医薬品の治験の GCP 遵守状況とわが国への FDA の GCP 査察について, レギュラトリーサイエンス学会誌, 9 (3), 151-163 (2019)

学会発表目録（経年順）

1. 2015年度に承認された新医療用医薬品の治験での GCP 遵守状況について, 西村（鈴木）多美子, 時岡 寛臣, 和田一葉, 日本薬学会第137回年会, 2017年3月24日～27日, 仙台

2. 2017年度に承認された新医療用医薬品の治験の GCP 遵守状況, 藤井 冠名, 和田一葉, 西村（鈴木）多美子, 第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2018年9月7日, 8日, 東京

3. 2013年度から2017年度に承認された新医療用医薬品の治験の GCP 遵守状況とわが国への FDA の GCP 査察について, 和田一葉, 西村（鈴木）多美子, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2019年9月6日～7日, 東京

参考文献

- 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
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html>, cited Oct. 2019.
- 2) 「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>
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。厚生省令第 28 号。1997 年 3 月 27 日（最終改正 2016 年 1 月 22 日厚生労働省令第 9 号）
- 4) 医薬品規制調和国際会議。Good Clinical Practice, E6(K2), 2019 年 7 月 5 日。「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについての改正
- 5) 厚生労働省。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規則（昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号，平成 30 年 3 月 23 日公布（平成 30 年厚生労働省令第 34 号）改正）第 43 条
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構。信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)。 <http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/0004.html>, cited 6 Feb. 2019.
- 7) 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
<http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan%20drug%20J.pdf>, cited Aug. 2019.
- 8) 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
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>, cited Oct. 2019.
- 9) 「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）
- 10) 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>

- 11) 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>
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書・申請資料概要.
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0020.html>, cited 6 Feb. 2019.
- 13) 西村（鈴木）多美子. GCPの観点から見た新医薬品国内臨床試験の質の向上のために, PMDA信頼性保証部による医薬品GCP実地調査の動向. 医薬品研究. 2005; 36(6):249-257.
- 14) 西村（鈴木）多美子. 新医薬品国内臨床試験におけるGCP遵守の方策—医薬品医療機器総合機構のGCP調査結果より—. 医薬品研究. 2008;39:388-395.
- 15) Suzuki-Nishimura T. Clinical Trials and Good Clinical Practice. J. Health Sci. 2010; 56:231-238.
- 16) 西村(鈴木)多美子. 医薬品の信頼性と安全性の確保と Good Clinical Practice. 信頼性. 2011; 33(2):68-75.
- 17) 西村（鈴木）多美子, 北条るみ. わが国における治験の Good Clinical Practice (GCP) 遵守状況—2010年度から2012年度に承認された新医療用医薬品—, レギュラトリーサイエンス学会誌. 2014; 4(3):189-198.
- 18) CDER Inspection Classification Database.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/inspsearch/>, cited 6 Feb. 2019.
- 19) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長. 医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて. 薬機発第1121006号. 平成26年11月21日. <http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0006.html>, cited 6 Feb. 2019.
- 20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品GCP実地調査の実施要領について. 薬食審査発1121第1号. 平成26年11月21日.
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc0532&dataType=1&pageNo=1, cited 6 Feb. 2019.
- 21) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 情報公開.
<http://www.pmda.go.jp/about-pmda/disclosures/0002.html>, cited 6 Feb. 2019.
- 22) BIMO Inspection Metrics
<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm261409>

[.htm](#) cited 25 April.2019.

23) (独) 医薬品医療機器総合機構 ヒドロモルフォン塩酸塩 審査報告書
平成 29 年 2 月 14 日
http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170406004/430573000_22900AMX00519_A100_1.pdf cited 25 April.2019.

24) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 医薬品 GCP 実地調査結果通知書
薬機発第 0207016 号, 平成 29 年 2 月 7 日.

25) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 医薬品 GCP 実地調査結果通知書
薬機発第 1014049 号, 平成 29 年 10 月 14 日

26) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 新医薬品適合性書面調査結果通知書
薬機発第 0207017 号, 平成 29 年 2 月 7 日

27) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 新医薬品適合性書面調査結果通知書,
薬機発第 1226065 号, 平成 29 年 12 月 26 日.

28) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 医薬品 GCP 実地調査結果通知書
薬機発第 0212039 号, 平成 27 年 2 月 12 日

29) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 医薬品 GCP 実地調査結果通知書
薬機発第 0612002 号, 平成 26 年 6 月 12 日.

30) (独) 医薬品医療機器総合機構理事長, 医薬品 GCP 実地調査結果通知書
薬機発第 0331062 号, 平成 27 年 3 月 31 日.

31) 西原茂樹, 黒田智, 上田久美子, 入部友, 東影明人, 水沼利光他, FDA による GCP 査察受け入れへの対応と EMA による GCP 査察との比較. 臨床薬理. 2018; 49(6):231-235.

32) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品の適合性書面調査及び GCP 実地調査について. 平成 26 年度医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会資料.
<http://www.pmda.go.jp/files/000161646.pdf>, cited 6 Feb. 2019.

33) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品の適合性書面調査及び GCP 実地調査について. 平成 27 年度医薬品医療機器等 GCP/GPSP 研修会資料.
<http://www.pmda.go.jp/files/000216397.pdf>, cited 6 Feb. 2019.

34) 医薬品医療機器総合機構. 医薬品の適合性書面調査及び GCP 実地調査について. 平成 28 年度医薬品医療機器等 GCP/GPSP 研修会資料.
<http://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0056.html>, cited 6 Feb. 2019.

35) FDA. EMEA-FDA GCP Initiative.

https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-medicines-agency-food-drug-administration-good-clinical-practice-initiative_en.pdf, cited 6 Feb. 2019.

36) 西村（鈴木）多美子. (独) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が求めるデータの信頼性について. 薬学図書館. 2019;64(1) : 17-22.

謝辞

本博士論文は、筆者が就実大学大学院 医療薬学研究科 疾病治療薬学専攻に在学中に行った研究をまとめたものです。

本研究を含め、在学中を通して多大なるご指導及びご支援を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 臨床医薬品評価学 西村（鈴木）多美子教授に深謝申し上げます。

そして、本論文をご査読いただき、貴重なご意見を賜りました就実大学大学院 医療薬学研究科 守谷 智恵 教授（疾病機構解析学）、並びに、就実大学大学院 医療薬学研究科 工藤 季之 准教授（遺伝子創薬学）に感謝申し上げます。