

再生医療等製品「ゾルゲンスマ点滴静注」の論文撤回に至るまでの経緯について

1. 背景

令和4年12月12日、薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会において、「再生医療等製品「ゾルゲンスマ点滴静注」の承認審査に関連した論文の撤回に伴う対応について」についてご報告したところ、本事案に至る経緯に関して、主に下記2点のコメントをいただいた。

- ・FDAの指摘があったからノバルティス社が一斉点検をしたということ、部会資料に記載すること
- ・どのような経緯で当該論文が撤回されることになったのか、時系列で整理した上で改めて報告すること

2. 本事案の経緯

詳細な内容については、別添1のとおり。

3. 今後の対応

令和4年11月28日、当該製品の審査報告書及び添付文書に当該論文が記載されていたため、当該論文を引用している箇所を削除する改訂を行った。

また、令和4年12月12日、薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会資料1について、上記の経緯を踏まえ、別添2のとおり修正するとともに、厚生労働省のウェブサイトにおいて修正版を掲載する。

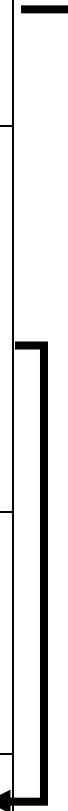
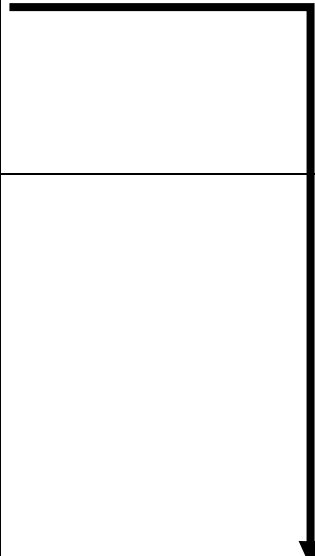
以上


別添 1

年・月	開発中から承認審査に係る経緯	論文撤回に係る経緯	行政側の対応関係
2010年2月		該当の薬理論文*がオンライン掲載される。	
2014年5月	AveXis社により海外第I相試験（CL-101試験）開始		
2017年12月	海外第I相試験（CL-101試験）終了		
2018年4月	AveXis社により国際共同第III相試験（CL-304試験）開始		
2018年5月	ノバルティス海外本社による AveXis 社買収		
2018年11月	ノバルティス日本法人（以下「申請者」という。）によりゾルゲンスマ点滴静注 本邦における製造販売承認申請		
2019年3月	AveXis社のSan Diego研究所にて実施した試験の不正に関する内部通報（社内通報）があり、ノバルティス海外本社による調査が開始された。		
2019年6月	ノバルティス海外本社は米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）に対し、治験製剤の出荷試験（ <i>in vivo</i> 力価試験）においてデータが故意に操作されていたことを報告。		
2019年7月	FDAはAveXis社のSan Diego研究所に対する査察を開始。		申請者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に対し、経過等を報告。
2019年8月		当該論文の責任著者（corresponding author）である Avexis 社幹部が、ノバルティス海外本社より懲戒免職された。	
2019年11月			申請者は機構に対し、操作されていた出荷試験の代替となるデータを提示。品質審査上の問題

*：Foust KD, et al. : Nat. Biotechnol. 2010 ; 28 (3) : 271-274

			点は解決。
2020年2月	FDAによるSan Diego研究所（上記品質試験の実施施設）の査察完了。FDAは、データ操作問題に係る査察を最終的に「Voluntary Action Indicated (VAI:規制措置の対象ではないが自主的な改善が望まれる)」と結論。		機構及び厚労省は、代替のデータ提出により品質審査上の問題はないと判断して部会で報告。承認は差し支えないとされたが、今後の先駆的医療機器等の制度の運用の対応を検討するよう部会から指摘。また、厚労省よりノバルティス社に再発防止策の作成を指示。
2020年3月			申請者より、厚労省に対しデータ操作問題に係る調査結果とノバルティス海外本社、申請者における再発防止策を説明。 薬事分科会にて品質、有効性及び安全性に問題がないと判断したことについて公表するべきと指摘。 「ゾルゲンスマ点滴静注」の本邦における製造販売承認。
2020年4月		ノバルティス海外本社は、製造販売承認申請に用いたすべての社内資料の信頼性を再確認する一斉点検を開始（FDAによる査察での指摘に対応するためにノバルティス海外本社が実施することとしたもの。）。	
2020年5月			品質、有効性及び安全性に問題がないと判断したことについて、審議結果報告書（補遺）を作成して部会にて報告。
2020年8月			令和元年の薬機法改正による先駆的医薬品等の運用について、上記件を踏まえた対応方策を通知で明確化。
2020年12月			通知及びノバルティス社の再発防止策を部会及び薬事分科会にて報告。



2021年3月		申請者は学術研究機関（Nationwide Children’s Hospital）で実施された <i>in vivo</i> 有効性試験（該当の薬理論文データ）に関しデータの正確性が確認できないと判断。ただちに論文著者及び学術研究機関に当該論文の修正または撤回を促した。（当該論文に係る研究を主導し、その後 AveXis 社に入社した者は、現在、ノバルティス社で雇用されていない。）	申請者は機構及び厚労省に対し報告。本論文のデータは申請資料の薬理データの一部として使用されていた。なお、当該時点では原資料の調査が進行中であり、詳細確認中のことであった。また、その他に原資料のないデータがないか等も合わせて調査中とのことであった。
2022年3月		ノバルティス海外本社による一斉点検に伴う調査を終了。最終的な調査結果として、本邦の申請資料において信頼性を担保できないデータは上記 <i>in vivo</i> 有効性試験のみであること確認。	申請者は機構及び厚労省に対し報告（規制当局より追加措置なし）。なお、ノバルティス海外本社からの報告による海外規制当局の対応は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ● FDA からの追加措置なし。 ● EMA では、本件の影響評価が実施された結果、薬理データの問題は本品の有効性、安全性及び臨床使用に影響しないと結論付けられ、Assessment report 及び申請資料の修正等の更なる措置は不要と判断された。
2022年10月		論文著者と学術誌側との協議の結果、学術誌側の判断として当該 <i>in vivo</i> 有効性試験を含む本品の薬理試験の原著論文が撤回された旨、申請者より撤回の翌日に機構に報告。	
2022年11月			論文の撤回を踏まえた審査報告書、添付文書、申請資料の改訂
2022年12月			論文撤回に伴う対応に係る薬食審部会報告
2023年2月			論文撤回に至った経緯に係る薬食審部会報告

再生医療等製品「ゾルゲンスマ点滴静注」の承認審査に関連した論文の撤回に伴う対応について

1. 経緯

2021年3月、米国FDAの査察を受けた際に出された指摘事項への対応の一環として実施された、ノバルティス社による製造販売承認申請に用いた資料の一斉点検の過程で、ゾルゲンスマ点滴静注の承認審査において評価に用いられた学術研究機関(Nationwide Children's Hospital)で実施された薬理試験に関する論文について、データの正確性が確認できないことが発覚した。なお、これを受けて、ノバルティス社は、論文著者に対して当該論文の修正又は撤回を促した。

論文著者と学術誌(Nature Biotechnology)との間でやり取りが行われた結果、2022年10月6日、学術誌側の判断として該当の論文が撤回された。

2. 論文概要

【試験名称】：SMN Δ 7マウスを用いた *in vivo* 有効性試験

【試験概要】：疾病モデルマウスを対象に、ベクター静脈内投与群と非投与群を比較したところ、①脳、脊髄及び筋中におけるタンパク質発現の亢進、②運動機能(正向反射)の改善、③生存期間の延長の効果が確認された。

【事実関係】：試験結果から確認されたとされる③の評価項目に関して、当該論文ではベクター静脈内投与群において「250日超生存したマウスは6匹」とされていたが、実際の試験では「250日超生存したマウスは1匹」だけだった。

3. 評価

ゾルゲンスマ点滴静注の有効性及び安全性については、承認審査の中で治験等のデータにより確認されており、当該論文が撤回されたことで、当該製品の承認審査時の有効性及び安全性に係る評価に変化はない。

4. 対応

当該論文については、ゾルゲンスマ点滴静注の承認審査において評価に用いられた薬理試験であり、当該製品の審査報告書に記載されているため、当該論文を引用している箇所を削除する改訂を行った。

また、当該論文は当該製品の添付文書に記載されているため、併せて当該論文を引用している箇所を削除する改訂を行った。

《参考》製品概要

販売名 / 一般名	ゾルゲンスマ点滴静注 / オナセムノゲン アベパールボベク
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社
適応	脊髄性筋萎縮症
承認日(申請日)	令和2年3月19日(平成30年11月1日)

※先駆け審査指定品目