



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.01 (2019/01/10)

目 次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- FDAは医薬品開発での代替エンドポイント使用を促進2
 - 医薬品の承認/認可の根拠となった代替エンドポイント一覧表4

【カナダHealth Canada】

- Health Canadaが受けた医薬品有害反応報告の年度別動向(2008～2017年)14

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.17(2019) No.01(01/10) R01

【米FDA】

●FDAは医薬品開発での代替エンドポイント使用を促進

FDA Facilitates the Use of Surrogate Endpoints in Drug Development

通知日:2018/11/05

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm625076.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM625090.pdf>

(抜粋)

FDAは、医薬品開発での代替エンドポイント(SE)^Aの使用を強化し、既存の透明性イニシアチブを拡大して、患者のための革新的新薬の開発を促進するため、SEの使用を考えている医薬品開発プログラムが利用できる新たなリソースの提供を開始した。そのようなリソースの1つが、通常承認と迅速承認(accelerated approval)の両方についての「医薬品承認の根拠となった代替エンドポイント一覧表」である(表1, 2)。これらの表にはFDAが医薬品開発プログラムの有効性主要エンドポイントとして容認したかまたは容認する可能性のあるSEが記載されている。さらに、FDAは医薬品開発プログラムで使用される可能性のある新しいSEに焦点を当てたIND^Bに関するタイプCミーティング^C開催の要請も受け付けている。



◇代替エンドポイント(SE)とは？

SEは、臨床試験で評価されるアウトカムの測定の代わりになるものである。それ自体は臨床上のベネフィットを直接測定するものではないが、臨床上のベネフィットを予測することが知られているバイオマーカー(臨床検査値, X線診断画像, 身体的徴候, またはその他の測定など)がSEになり得る。SEが臨床アウトカムの代わりとして容認される前提として、臨床上のベネフィットを予測するかまたは臨床上のベネフィットに相関することを示す広範なエビデンスがなければならない。規制上の観点から、SEは臨床的バリデーションのレベルにより以下のように分類できる。

^A surrogate endpoint

^B Investigational New Drug Application(新薬臨床試験開始申請)(訳注)

^C <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM614581.pdf>を参照。

タイプCミーティングは医療用医薬品の承認申請に係る相談の1つ。医薬品開発プログラムにおいて、これまで承認のための主要な根拠として使用されたことのない新しい代替エンドポイント(バイオマーカー)を使用しようとする場合、スポンサーは説明資料を添えてFDAとの早期相談を要請できる。(訳注)

バリデートされた代替エンドポイント(Validated SE)

臨床アウトカムを信頼性をもって予測することができるSEで、FDAからベネフィットのエビデンスとして容認され、通常承認の根拠として用いることができるSEである。SEが改善されることはすなわち特異的な臨床上のベネフィットであることが、作用機序に関する明確な論拠と臨床データによる強力なエビデンスによって裏付けられている。

妥当と考えられる代替エンドポイント(Reasonably likely SE)

その名が示すとおり、臨床上のベネフィットを予測できると考えられるSE。これらのSEは、有力な作用機序および/または疫学にもとづく強力な論拠による裏付けはあるが、バリデートするため利用できる臨床データの量が不十分である。迅速承認(accelerated approval)の根拠として用いることはできるが、これらのSEが臨床上のベネフィットを予測するかまたは臨床上のベネフィットに相関することを信頼性をもって示すため、承認後の臨床試験が必要である。

代替エンドポイント候補(Candidate SE)

臨床上のベネフィットを予測できるかどうかについてまだ評価中である。

新薬および既存薬の新しい適応について臨床試験を行う際に、SEを用いることができる。適切な試験においてSEで有益な結果が示されれば、SEを使用して少数の患者で短期間の臨床試験の実施が認められ、それにより医薬品開発が迅速化する可能性がある。

臨床アウトカムが有効性を直接測定するのに対し、SEは臨床アウトカムを予測する代替物を測定する。SEは、特定の疾患の治療効果を見届けるのに非常に長期間を要する場合、あるいはSEの改善による臨床上のベネフィットが十分に理解されている場合には、優れた代替手段となり得る。また、エンドポイントに関する臨床試験を行うことが非倫理的である場合にも、SEが使用されることがある。

◇代替エンドポイント(SE)一覧表

「医薬品承認の根拠となった代替エンドポイント一覧表」は、スポンサー^Dが新薬承認申請(NDA)^Eまたは生物製剤承認申請(BLA)^Fのために、臨床試験の有効性の主要エンドポイントとして使用されたSEのリストである。この一覧表には、NDAあるいはBLAの承認の裏付けとしてまだ用いられてはいないが、臨床試験での有効性主要エンドポイントとして使用することが適切であろうとFDAが予測しているSEも含まれている。

FDAが今回初めてSEを単一のリソースにまとめて公表したことにより、SEを臨床試験でどのように使用できるかに関して利用しやすい情報が提供される。この情報は、個々の開発プログラムにおいて医薬品開発者がFDAと検討・協議する可能性のあるSEについて、より明確化することを狙いとしている。また、潜在的なSEに関するFDAの審査部門との協議をスムーズに進めるのにも役立つ

^D 新薬または生物製剤の承認申請のための臨床試験を実施する者。(訳注)

^E new drug application

^F biologics license application

であろう。この表はCBER^GとCDER^Hによって6カ月毎に更新される予定である。

◇ 医薬品の承認/認可の根拠となった代替エンドポイント一覧表

(原文の表 <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm613636.htm> も参照のこと)

表1および表2の注釈

- # バイオマーカーによる代替エンドポイント(複合)の一部。
- * “Mechanism agnostic”(特定の機序に依存しない)とは、代替エンドポイントに関連する作用機序が多数あるため、特定の因果経路には直接関係しない場合をいう。
- § 腫瘍量^Iの変化にもとづくエンドポイントは、用いられる状況(疾患、効果の大きさ、効果の持続時間、残っている不確実性、および利用可能な他の治療によるベネフィットなどの要素)に応じて、通常承認と迅速承認のいずれにも用いられる可能性がある。
- * NDAあるいはBLAの承認の裏付けとしてまだ用いられてはいないが、臨床試験での有効性主要エンドポイント評価項目として使用することは適切であろうとFDAが予測している代替エンドポイント。
- ※ 骨密度は、閉経後の女性で骨形態計測による新規椎体骨折にもとづく有効性が確立された後、男性の骨粗鬆症、またはグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療における有効性を調べる主要エンドポイントとして認められている。

表1:成人用の代替エンドポイント

適応症/使用目的	患者集団	代替エンドポイント	承認のタイプ	医薬品の作用機序
α1-アンチトリプシン欠乏症	先天性α1-アンチトリプシン欠乏症の患者	血漿α1-プロテアーゼインヒビター量	通常	α1-プロテアーゼインヒビターの増強補充
アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症による高アンモニア血症の患者	血漿アンモニア	通常	カルバモイルリン酸合成酵素1 (CPS 1) 活性化
先端巨大症	先端巨大症で、他の標準治療に不応性かまたは忍容性のない患者	血清インスリン様成長因子-1 (IGF-1)	通常	成長ホルモン受容体アンタゴニスト作用
先端巨大症	先端巨大症で、他の標準治療に不応性かまたは忍容性のない患者	血清成長ホルモンおよび血清インスリン様成長因子-1 (IGF-1)	通常	ソマトスタチンアナログ作用
急性気管支痙攣	可逆性閉塞性気道疾患または労作に伴う急性気管支痙攣の患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	β2アゴニスト作用
炭疽菌ワクチン	炭疽菌曝露のリスクが高い患者	抗感染防御抗原抗体反応	通常	免疫誘導
喘息	喘息患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	副腎皮質ステロイド; β2アゴニスト作用
良性血液疾患	免疫性(特発性)血小板減少症または慢性C型肝炎による血小板減少症の患者	血小板数の増加	通常	特定の機序に依存しない*
良性血液疾患	慢性鉄過剰症または輸血非依存性サラセミア症候群の患者	血清フェリチンおよび肝鉄濃度	迅速 (Accelerated)	鉄キレート作用

^G Center for Biologics Evaluation and Research (生物製剤評価研究センター)

^H Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター)

^I tumor burden

良性血液疾患	(1)慢性腎臓病, (2)化学療法誘発性貧血, (3)HIV感染者での zidovudine ^J 使用による貧血の患者	血液学的奏効および輸血回数減少	通常	特定の機序に依存しない*
良性血液疾患	重度再生不良貧血の患者	血液学的奏効	通常	特定の機序に依存しない*
良性血液疾患	静脈血栓塞栓症(VTE)/肺塞栓症の患者	静脈血栓塞栓症, および原因を問わない死亡の総数 [#]	通常	抗凝固作用
がん:悪性血液疾患	急性リンパ芽球性白血病の患者	血清アスパラギナーゼ	通常	アスパラギン特異的酵素
がん:悪性血液疾患	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の患者	無イベント生存期間(Event-free survival: EFS) [*]	通常	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	慢性骨髄性白血病;好酸球増加症候群/慢性好酸球性白血病の患者	血液学的大奏効(major response)	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	急性骨髄性白血病および急性リンパ芽球性白血病の患者	持続的完全寛解率	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	急性リンパ芽球性白血病;骨髄異形成/骨髄増殖性疾患;慢性骨髄性白血病の患者	血液学的大奏効および細胞遺伝学的奏効	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	第1または第2完全寛解期の前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病の患者	微小残存病変奏効率	迅速	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	T細胞性リンパ腫;マントル細胞リンパ腫;古典的ホジキンリンパ腫;未分化大細胞型リンパ腫および菌状息肉症;非ホジキンリンパ腫;多発性骨髄腫;慢性骨髄性白血病;急性リンパ芽球性白血病;小リンパ球性リンパ腫;ワルデンストローム・マクログロブリン血症;辺縁帯リンパ腫の患者	持続的客観的全奏効率(ORR) ^K	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:悪性血液疾患	多発性骨髄腫;マントル細胞リンパ腫;古典的ホジキンリンパ腫;濾胞性リンパ腫;びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫;慢性骨髄性白血病;慢性リンパ性白血病;皮膚T細胞リンパ腫;これ以外の全ての非ホジキンリンパ腫の患者	無増悪生存期間(PFS) ^L	通常	特定の機序に依存しない*
がん:固形腫瘍	乳癌;卵巣癌;腎細胞癌;隣神経内分泌腫瘍;結腸直腸癌;頭頸部癌;非小細胞肺癌;黒色腫;関節性硬化症複合体;メルケル細胞癌;基底細胞癌;尿管上皮癌;子宮頸部癌;子宮内膜癌;肝細胞癌;卵管癌の患者	持続的客観的全奏効率	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*

^J 原文では zidovudine^K overall response rate^L progression free survival

がん:固形腫瘍	乳癌;腎細胞癌;膵神経内分泌腫瘍;軟部組織肉腫;卵巣癌,卵管癌,原発性腹膜癌;前立腺癌;甲状腺癌;結腸直腸癌;非小細胞肺癌;頭頸部癌;結節性硬化症複合体;メルケル細胞癌;基底細胞癌;尿管上皮癌;子宮頸部癌;子宮内膜癌;肝細胞癌;卵管癌の患者	無増悪生存期間	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:固形腫瘍	外科的切除したDukes' C ^M の結腸癌,黒色腫,腎細胞癌,または乳癌の患者	無病生存期間(DFS) ^N	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:固形腫瘍	乳癌;神経芽腫の患者	無イベント生存期間(EFS) ^O ×	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
がん:固形腫瘍	乳癌患者	病理学的完全奏効	迅速	特定の機序に依存しない*
がん:固形腫瘍	非転移性の去勢抵抗性前立腺癌患者	無転移生存期間	迅速/通常§	特定の機序に依存しない*
慢性腎臓病	複数の病因に続発する慢性腎臓病患者	推定糸球体濾過量 [×]	通常	特定の機序に依存しない*
慢性腎臓病	複数の病因に続発する慢性腎臓病患者	血清クレアチニン値 [×]	通常	特定の機序に依存しない*
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	COPD患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	長時間作用性β2アゴニスト作用;抗コリン作用;ホスホジエステラーゼ4阻害作用
クッシング病	クッシング病患者	尿中遊離コルチゾール	通常	ソマトスタチンアナログ作用
クッシング症候群	内因性クッシング症候群の患者	尿中遊離コルチゾール [×]	通常	コルチゾール生合成阻害作用
嚢胞性線維症	嚢胞性線維症患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	嚢胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)増強作用
シスチン尿症	シスチン尿症患者	尿中シスチン値	通常	シスチンを還元し,チオール基と複合体を形成
サイトメガロウイルス(CMV)	予防が必要なCMV陽性の造血幹細胞移植レシピエント	治療開始閾値を超える血漿中CMV-DNA量	通常	抗ウイルス作用
ジフテリアワクチン	ジフテリアの予防接種を受ける患者	ジフテリア抗毒素に対する抗体反応	通常	免疫誘導
デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)	DMD患者で,DMD遺伝子変異が確定され,エクソン51スキッピング治療が適している患者	骨格筋のジストロフィン量	迅速	アンチセンスヌクレオチド
膵外分泌機能不全	嚢胞性線維症,慢性膵炎,膵切除等による膵外分泌機能不全患者	便中脂肪排泄量にもとづく脂肪吸収率	通常	豚由来リパーゼ,プロテアーゼ,アミラーゼの組み合わせ
女性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の不孕症女性	卵胞の大きさ,血清中のエストラジオールおよびプロゲステロン [#]	通常	ゴナドトロピン

^M ステージ III に相当(訳注)

^N disease-free survival

^O event-free survival

応急処置用消毒薬;医療従事者向け消毒薬;消費者向け消毒薬	一般大衆, 消費者, および医療従事者	細菌数	通常およびモノグラフ ^P	抗菌作用
痛風	痛風患者	血清尿酸値	通常	キサンチンオキシダーゼ阻害作用;尿酸トランスポーター1 (URAT1) 阻害作用
心不全	急性心不全の患者	血圧	通常	血管拡張作用
A型肝炎 (Hep A) ワクチン	A型肝炎の予防接種を受ける患者	抗A型肝炎ウイルス抗体濃度	通常	免疫誘導
B型肝炎 (Hep B) ワクチン	B型肝炎の予防接種を受ける患者	抗B型肝炎ウイルス抗体濃度	通常	免疫誘導
B型肝炎ウイルス (HBV)	肝硬変のある/ないB型肝炎ウイルス感染患者	血清中のHBV-DNA量が検出限界以下であること	通常	抗ウイルス作用
C型肝炎ウイルス (HCV)	肝硬変のある/ないC型肝炎ウイルス感染患者	ウイルス量への持続的奏効 (HCV-RNA)	通常	抗ウイルス作用
肝腎症候群	I型肝腎症候群の患者	血清クレアチニン値 ^x	通常	バソプレシナアナログ作用
シトステロール血症 ホモ接合体(植物ステロール血症)	シトステロール血症ホモ接合体(植物ステロール血症)の患者	血漿中のシトステロールおよびカンペステロール	通常	食事性コレステロール吸収阻害作用
ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)	HIV-1患者	血漿中のHIV RNA量が検出限界以下であること	通常	抗ウイルス作用
ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)	HIV-1の性行為感染リスクの高い患者	血清HIV抗体濃度	通常	抗ウイルス作用
ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)	治療経験の多いHIV-1患者	血漿中のHIV RNAの減少率が0.5 log ^Q を超えること	通常	抗ウイルス作用
高コレステロール血症	ヘテロ接合性家族性/非家族性高コレステロール血症の患者	血清LDL-C値	通常	脂質低下作用
高コレステロール血症	ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の患者	血清LDL-C値	通常	脂質低下作用
高カリウム血症	高カリウム血症の患者	血清カリウム濃度	通常	カリウムと結合
高リン酸塩血症	高リン酸塩血症のある透析患者	血清リン酸塩濃度	通常	リン酸塩と結合;ナトリウムプロトン交換輸送体阻害作用
高血圧	高血圧の患者	血圧	通常	アンジオテンシンII受容体拮抗作用;ジヒドロピリジン系カルシウムチャネル遮断作用;レニン阻害作用;アルドステロン拮抗作用;血管拡張作用;ジヒドロピリジン系カルシウムチャネル遮断作用
高トリグリセリド血症	重度高トリグリセリド血症の患者	血清トリグリセリド	通常	脂質低下作用

^P FDA は OTC 薬について、個々の医薬品ではなく薬効分類ごとに有効成分と製品表示の審査を行い、認容される成分、用量、製剤処方、表示について定めたモノグラフを作成している。モノグラフに準拠している製品は、FDA の審査なしで販売できる。(訳注) ・医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.09 (2011/04/28) R04 参照

^Q 0.5 log reduction とは $10^{-0.5}$ に減少すること。 $10^{-0.5}$ は約 3.16 分の 1。(訳注)

低カリウム血症	低カリウム血症患者	血清カリウム	通常	アルドステロン拮抗作用
低ナトリウム血症	細胞外液量増加および細胞外液量正常の低ナトリウム血症患者	血清ナトリウム	通常	バソプレシン受容体拮抗作用
低血圧	血液分布異常性ショックの患者	血圧	通常	α および β アゴニスト作用;バソプレシンアナログ作用
低血圧	症候性の起立性低血圧の患者	血圧	迅速	α アゴニスト作用;ノルアドレナリンに代謝される合成アミノ酸アナログ作用
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症の患者	血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)	通常	甲状腺ホルモンアナログ作用
特発性肺線維症	特発性肺線維症の患者	努力肺活量(FVC)	通常	ピリドン;キナーゼ阻害作用
インフルエンザワクチン	インフルエンザの予防接種を受ける患者	赤血球凝集抑制抗体反応	迅速	免疫誘導
術中出血	術中出血量低減のため血圧を低下させる必要のある患者	血圧	通常	血管拡張作用
日本脳炎ワクチン	日本脳炎の予防接種を受ける患者	中和抗体反応	通常	免疫誘導
リポジストロフィー	先天性または後天性全身性リポジストロフィーの患者	血清ヘモグロビンA1c, 空腹時血中ブドウ糖およびトリグリセリド	通常	レプチンアナログ作用
男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の特定の症例の男性患者	精子数	通常	ゴナドトロピン
髄膜炎菌ワクチン	髄膜炎の予防接種を受ける患者	血清中殺菌抗体反応	通常	免疫誘導
シスチン腎症	シスチン腎症の患者	白血球中のシスチン量および血清クレアチニン値#	通常	シスチン枯渇
非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)	肝線維症のある, 肝硬変に至る前のNASHの患者	病理組織所見にて, 1)脂肪性肝炎が回復, 線維症の増悪なし, 2)線維症が改善, 脂肪性肝炎の増悪なし, または3)1)と2)の両方#	迅速	抗線維化作用;抗炎症作用
オピオイド依存症	オピオイド依存症の患者	オピオイドに対する尿検査	通常	オピオイド部分アゴニスト作用
骨粗鬆症	閉経後女性の骨粗鬆症患者	骨形態計測による新規椎体骨折	通常	エストロゲンアゴニスト作用/拮抗作用;副甲状腺ホルモンアナログ作用;ビスホスホネート;RANKL阻害作用
骨粗鬆症	グルコルチコイド誘導性骨粗鬆症患者	骨密度□	通常	ビスホスホネート;副甲状腺ホルモンアナログ作用
骨粗鬆症	骨粗鬆症の男性患者	骨密度□	通常	副甲状腺ホルモンアナログ作用;ビスホスホネート;RANKL阻害作用

パジェット病	パジェット病患者	血清アルカリホスファターゼ	通常	ビスホスホネート
インプラント周囲炎	インプラント周囲炎患者	歯周ポケットの深さの測定*	通常	抗菌作用
歯周炎	歯周ポケットの深さが平均5 mmを超える慢性歯周炎の患者	歯周ポケットの深さの測定	通常	抗菌作用
フェニルケトン尿症	テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルケトン尿症による高フェニルアラニン血症	血漿中フェニルアラニン濃度	通常	フェニルアラニン水酸化酵素活性化
肺炎ワクチン	肺炎および侵襲性疾患に対する予防接種を受ける50歳以上の患者	オプソニン食作用性抗体反応	迅速	免疫誘導
ポリオワクチン	ポリオの予防接種を受ける患者	中和抗体反応	通常	免疫誘導
多発性嚢胞腎	多嚢胞性肝疾患を伴う/伴わない常染色体優性多発性嚢胞腎の患者	総腎容積*	迅速	特定の機序に依存しない*
早産	単胎妊娠で早産歴のある単胎妊娠の女性	妊娠37週前の出産*	迅速	黄体ホルモンアナログ作用
原発性胆汁性胆管炎	原発性胆汁性胆管炎患者	血清アルカリホスファターゼおよびビリルビン#	迅速	ファルネソイドX受容体(FXR) ^R アゴニスト作用
ネフローゼ症候群を伴う原発性糸球体疾患	ネフローゼ症候群を伴う原発性糸球体疾患の患者	蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比)*	迅速	特定の機序に依存しない*
原発性副甲状腺機能亢進症	原発性副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症の患者	血清カルシウム	通常	カルシウム感受性受容体アゴニスト作用
原発性IgA腎症	原発性IgA腎症患者	蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比)*	迅速	特定の機序に依存しない*
多剤耐性肺結核	多剤耐性肺結核患者	喀痰中結核菌の培養検査陰性化までの期間	迅速	抗菌作用
肺結核	活動性結核または潜在性結核の患者	喀痰中結核菌の培養検査陰性化までの期間	迅速	抗菌作用
狂犬病免疫グロブリン	狂犬病の動物への曝露が疑われる患者	狂犬病中和活性および抗体反応	通常	受動免疫
続発性副甲状腺機能亢進症	慢性腎臓病を伴う続発性副甲状腺機能亢進症の患者	血清インタクト副甲状腺ホルモン(iPTH)	通常	カルシウム感受性受容体アゴニスト作用;ビタミンD3アナログ作用
がんサポーターブクア	腎機能低下によるメトトレキサート排泄遅延の患者	血漿メトトレキサート	通常	カルボキシペプチダーゼ
がんサポーターブクア	がん治療を受けており、腫瘍崩壊およびそれによる尿酸値上昇をきたすと予測される白血病、リンパ腫、固形悪性腫瘍の患者	血清尿酸値	通常	尿酸特異的酵素
がんサポーターブクア	骨髄抑制性抗がん剤を使用している、骨髄腫瘍以外のがん患者	重度好中球減少症の期間	通常	白血球増殖因子
テストステロン欠乏症	原発性または低ゴナドトロピン性の性腺機能低下症の男性	血清テストステロン	通常	アンドロゲン
破傷風ワクチン	破傷風の予防接種を受ける患者	破傷風抗毒素に対する抗体反応	通常	免疫誘導
タバコ依存	喫煙者	呼気一酸化炭素	通常	喫煙の中止

^R farnesoid X receptor: 胆汁酸が結合する転写調節核内受容体(訳注)

1型糖尿病	1型糖尿病患者	血清ヘモグロビンA1c	通常	血糖降下作用
ゴーシェ病1型	ゴーシェ病1型患者	脾臓容積, 肝容積, ヘモグロビン, および血小板数#	通常	グルコシルセラミド合成酵素阻害;ライソゾーム由来グルコセレブロシド特異加水分解酵素
2型糖尿病	2型糖尿病患者	血清ヘモグロビンA1c	通常	血糖降下作用
X連鎖低リン酸血症	X連鎖低リン酸血症患者	血清リン酸塩濃度	通常	線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)阻害作用
黄熱ワクチン	黄熱ウイルスへの曝露のリスクがある患者	中和抗体反応	通常	免疫誘導

表2:小児用の代替エンドポイント

適応症/使用目的	患者集団	代替エンドポイント	承認のタイプ	医薬品の作用機序	対象年齢
アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症による高アンモニア血症の患者	血漿アンモニア	通常	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPS 1) 活性化	新生児～18歳未満
先端巨大症	先端巨大症で, 他の標準治療に不応性かまたは忍容性のない患者	血清インスリン様成長因子-1 (IGF-1)	通常	成長ホルモン受容体拮抗作用	2～18歳未満
急性気管支痙攣	可逆性閉塞性気道疾患または労作に伴う急性気管支痙攣の患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	β2アゴニスト作用	5歳以上
喘息	喘息患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	副腎皮質ステロイド; β2アゴニスト作用; 抗コリン作用	4歳以上
良性血液疾患	免疫性 (特発性) 血小板減少症または慢性C型肝炎による血小板減少症の患者	血小板数	通常	トロンボポエチン受容体アゴニスト作用	1歳以上
良性血液疾患	慢性鉄過剰症または輸血非依存性サラセミア症候群の患者	血清フェリチンおよび肝鉄濃度	迅速/ 通常§	鉄キレート作用	慢性鉄過剰症では2歳以上, 輸血非依存性サラセミア症候群では10歳以上
良性血液疾患	重度再生不良貧血の患者	血液学的奏効	通常	トロンボポエチン受容体アゴニスト作用	1歳以上
良性血液疾患	静脈血栓塞栓症 (VTE)/ 肺塞栓症の患者	静脈血栓塞栓症, および原因を問わない死亡の総数	通常	抗凝固作用	全小児集団
がん: 悪性血液疾患	急性リンパ芽球性白血病患者	持続的客観的全奏効率	迅速/ 通常§	特定の機序に依存しない*	1～21歳
がん: 悪性血液疾患	急性リンパ芽球性白血病患者	無イベント生存期間	迅速/ 通常§	特定の機序に依存しない*	1～21歳
がん: 悪性血液疾患	慢性骨髄性白血病の患者	血液学的大奏効	迅速/ 通常§	特定の機序に依存しない*	3～20歳
がん: 悪性血液疾患	急性リンパ芽球性白血病患者	血清アスパラギナーゼ	通常	アスパラギン特異的酵素	全小児集団

がん:固形腫瘍	上衣下巨細胞性星細胞腫を伴う結節性硬化症複合体患者	持続的客観的全奏効率	迅速	キナーゼ阻害作用	1歳以上
がん:固形腫瘍	メルケル細胞癌患者	持続的客観的全奏効率	迅速	PD-L1 ^S 阻害抗体	12歳以上
がん:固形腫瘍	転移性黒色腫の患者	持続的客観的全奏効率	迅速	特定の機序に依存しない*	12歳以上
がん:固形腫瘍	転移性黒色腫の患者	無増悪生存期間	迅速	特定の機序に依存しない*	12歳以上
シャーガス病	シャーガス病患者	<i>T.cruzi</i> 組換え抗原に対するIgG抗体陰性	迅速	抗菌作用	2~12歳
嚢胞性線維症	嚢胞性線維症の患者	FEV ₁ (1秒量)	通常	嚢胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)増強作用	2歳以上
シスチン尿症	シスチン尿症患者	尿中シスチン値	通常	シスチンを還元し,チオール基と複合体を形成	9歳以上
サイトメガロウイルス(CMV)	予防が必要なCMV陽性の造血幹細胞移植レシピエント	治療開始閾値を超える血漿中CMV-DNA量	通常	抗ウイルス作用	12歳以上
ジフテリアワクチン	ジフテリアの予防接種を受ける患者	ジフテリア抗毒素に対する抗体	通常	中和抗体	6週以上
デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)	DMD患者で,DMD遺伝子変異が確定され,エクソン51スキッピング治療が適している患者	骨格筋のジストロフィン	迅速	アンチセンスヌクレオチド	平均8.9歳
膵外分泌機能不全	嚢胞性線維症による膵外分泌機能不全患者	便中脂肪排泄量にもとづく脂肪吸収率	通常	豚由来リパーゼ,プロテアーゼ,アミラーゼの組み合わせ ^T	6か月以上
応急処置用消毒薬;医療従事者向け消毒薬;消費者向け消毒薬	一般大衆,消費者,および医療従事者	細菌数	通常およびモノグラフ ^P	抗菌作用	全小児集団
A型肝炎(Hep A)ワクチン	A型肝炎の予防接種を受ける患者	抗A型肝炎ウイルス抗体濃度	通常	A型肝炎ウイルス不活化ワクチン抗ウイルス作用	6か月以上
B型肝炎(Hep B)ワクチン	B型肝炎の予防接種を受ける患者	抗B型肝炎ウイルス抗体濃度	通常	B型肝炎ウイルス不活化ワクチン抗ウイルス作用	全小児集団
B型肝炎ウイルス(HBV)	B型肝炎ウイルス感染患者	血清HBV DNA量	通常	抗ウイルス作用	2歳以上
C型肝炎ウイルス(HCV)	肝硬変のある/ないC型肝炎ウイルス感染患者	ウイルス量への持続的奏効(HCV-RNA)	通常	抗ウイルス作用	5歳以上
システロール血症ホモ接合体(植物ステロール血症)	システロール血症ホモ接合体(植物ステロール血症)の患者	血漿中のシステロールおよびカンペステロール	通常	食事性コレステロール吸収阻害作用	
ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)	HIV-1患者	血漿中のHIV RNA量が検出限界以下であること	通常	抗ウイルス作用	4週以上

^S programmed death ligand-1

^T 原文では“reducing and complexing thiol”(訳注)

ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)	治療経験の多いHIV-1患者	血漿中のHIV RNAの減少率が0.5 logを超えること	通常	抗ウイルス作用	出生時からの感染患者
高コレステロール血症	ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の患者	血清LDL-C	通常	脂質低下作用	
高コレステロール血症	ホモ接合性家族性高コレステロール血症の患者	血清LDL-C	通常	脂質低下作用	
高リン酸塩血症	高リン酸塩血症のある慢性腎臓病または末期腎臓病の透析患者	血清リン酸塩濃度	通常	リン酸塩と結合	6歳以上
高血圧	高血圧の患者	血圧	通常	アンジオテンシンII受容体拮抗作用;アルドステロン拮抗作用	1～17歳未満
高血圧	高血圧の患者	平均動脈圧	通常	血管拡張作用	17歳未満
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症の患者	甲状腺刺激ホルモン(TSH)	通常	甲状腺ホルモンアナログ作用	
インフルエンザワクチン	インフルエンザの予防接種を受ける患者	赤血球凝集抑制抗体反応	迅速	インフルエンザウイルス不活化ワクチン	6か月以上
日本脳炎ワクチン	日本脳炎の予防接種を受ける患者	中和抗体反応	通常	日本脳炎ウイルス不活化ワクチン	2か月以上
リポジストロフィー	先天性または後天性全身性リポジストロフィー	血清ヘモグロビンA1c, 空腹時血中ブドウ糖およびトリグリセリド	通常	レプチンアナログ作用	
黒色腫	進行性黒色腫の患者	持続的奏効率	通常	機序不明	
髄膜炎菌(血清型A, C, Y, W-135)ワクチン	髄膜炎の予防接種を受ける患者	血清中殺菌抗体反応	通常	髄膜炎菌不活化ワクチン ^U	2か月以上
髄膜炎菌(血清型B)ワクチン	髄膜炎の予防接種を受ける患者	血清中殺菌抗体反応	通常	髄膜炎菌不活化ワクチン	10～25歳
シスチン腎症	シスチン腎症の患者	白血球中のシスチンおよび血清クレアチニン [#]	通常	シスチン枯渇	6歳以上
フェニルケトン尿症	テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルケトン尿症による高フェニルアラニン血症の患者	血漿中フェニルアラニン	通常	フェニルアラニン水酸化酵素活性化	1か月～16歳
ポリオワクチン	ポリオの予防接種を受ける患者	中和抗体反応	通常	ポリオウイルス不活化ワクチン	6週以上
思春期早発症	中枢性思春期早発症の患者	血清中の黄体形成ホルモン	通常	ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト作用	
肺結核(TB)	潜在性肺結核の患者	喀痰中結核菌の培養検査陰性化までの期間	迅速	抗菌作用	12歳以上
狂犬病免疫グロブリン	狂犬病の動物への曝露が疑われる患者	狂犬病中和活性および抗体反応	通常	狂犬病ウイルス不活化ワクチン	
続発性副甲状腺機能亢進症	慢性腎臓病を伴う続発性副甲状腺機能亢進症の患者	血清インタクト副甲状腺ホルモン(iPTH)	通常	ビタミンDアナログ作用	
破傷風ワクチン	破傷風の予防接種を受ける患者	破傷風抗毒素に対する抗体反応	通常	中和抗体	6週以上
1型糖尿病	1型糖尿病患者	血清ヘモグロビンA1c	通常	血糖低下作用	6～15歳

^U 原文は、“Inactivated influenza virus vaccine”

ゴーシェ病1型	ゴーシェ病1型患者	脾臓容積, 肝容積, ヘモグロビン, および血小板数#	通常	ライソゾーム由来グルコセレブロシド特異加水分解酵素	4~17歳
2型糖尿病	2型糖尿病患者	血清ヘモグロビンA1c	通常	血糖低下作用	10~16歳
X連鎖低リン酸血症	X連鎖低リン酸血症患者	血清リン酸塩濃度	通常	線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) 阻害作用	1歳以上
黄熱ワクチン	黄熱ウイルスへの曝露のリスクがある患者	中和抗体反応	通常	弱毒性黄熱ウイルスワクチン	9カ月以上

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

- Vol.12 No.11 (2014/05/22) R01「Accelerated approval方式で承認されたヒト用の処方箋医薬品および生物製剤の製品表示—企業向けガイダンス(案)」
- Vol.8 No.19 (2010/09/016) R04「Fast Track (ファスト・トラック), Accelerated Approval (迅速承認), Priority Review (優先審査)—重篤疾患患者の新薬入手を早める制度」

Vol.17(2019) No.01(01/10) R02

【カナダHealth Canada】

●Health Canada が受けた医薬品有害反応報告の年度別動向(2008～2017年)

Annual trends for the adverse reaction case reports of health products and medical device problem incidents to Health Canada (2008-2017)

Report

通知日:2018/10/31

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/drugs-health-products/annual-trends-adverse-reaction-reportshealth-products-medical-device-incidents-2008-17.pdf>

(抜粋)

カナダで市販されている健康関連製品〔処方箋医薬品、非処方箋医薬品、自然健康製品、バイオ医薬品(バイオテクノロジー製品、ワクチン、血漿分画製剤、血液製剤、細胞、組織、臓器)、放射性医薬品、殺菌剤や殺菌効果をうたった除菌剤〕に関する有害反応報告は、Canada Vigilance を介して報告される。

本報告は、Canada Vigilanceへの報告から得たデータをもとに、2008～2017年にHealth Canada が受けた有害反応(AR)^A報告の年間報告件数と動向をまとめたものである。

◆AR報告の動向(2008～2017年)

2008年以降、Health CanadaへのAR報告件数は増加し続けている(2008年は15,551件、2017年は64,617件)(図1)。2017年のAR報告の6.5%は患者の死亡、20%近くは患者の入院に至っていた。

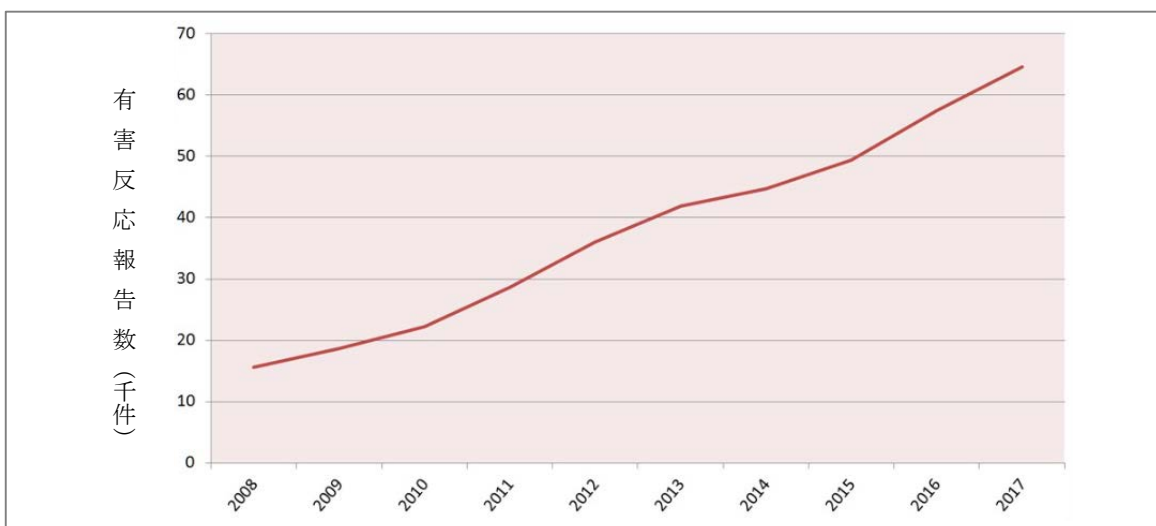


図1: 市販されている健康関連製品のカナダ国内でのAR報告件数(2008～2017年)

^A adverse reaction

◆義務規定によるAR報告およびHealth Canadaへの直接報告

医療従事者および消費者から自発的に行われるAR報告は、直接Health Canadaに報告されるか、または製造業者を介して(関連規則の義務規定に従い)Health Canadaに報告されるかのいずれかである。

義務規定によりHealth Canadaに提出されるAR報告の件数は年々大幅に増加しており、2008年には10,124件、2017年には56,983件であった。これに対し、同期間に直接Health Canadaに提出された報告の件数は比較的一定していた(約5,400~8,600件)(図2)。

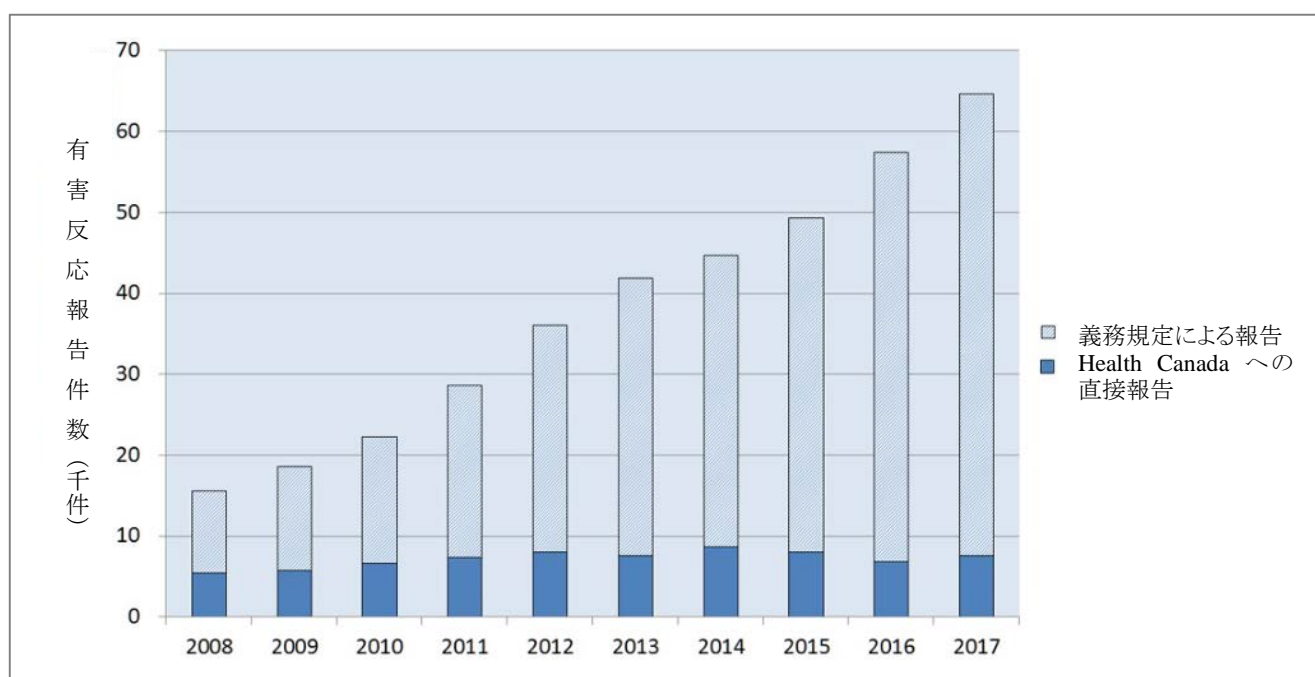


図2:カナダ国内での自発報告件数の動向(2008~2017年)

◆カナダ国内でのAR報告の重篤度

Health Canadaは、さまざまな健康関連製品に関して、重篤ARおよび非重篤ARの報告を受けており、報告期限はそれぞれ異なっている。たとえば、製造業者は、Food and Drug Regulations^Bに従い、市販されている医薬品および自然健康製品に関わる国内での重篤ARを、その情報を入手または認識してから15日以内にHealth Canadaに報告するよう求められている。

Health Canadaは重篤ARを以下のように定義している。

「医薬品に対する有害で意図せざる反応であり、投与量にかかわらず発現し、入院または入院期間延長を要する事象、先天奇形を引き起こす事象、永続的または顕著な障害・機能不全をきたす事象、生命を脅かすかもしくは致死性の事象。直ちに生命を脅かすかまたは死亡もしくは入院

^B Food and Drug Regulations については <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C., c. 870/index.html> を参照。

に至るとは限らないが、患者を危険に曝すかまたは上記のアウトカムの内いずれかを回避するために医学的介入を要するような重要な医学的イベント(IME:important medical event)も重篤とみなされる場合がある。」

Health Canadaが受けた重篤ARおよび非重篤ARはともに報告件数が増加しているが、重篤ARの報告件数の方により大幅な増加がみられる〔重篤ARは、2008年には10,717件、2017年には44,910件。一方、非重篤ARは、2008年には4,834件、2017年には19,707件。〕(図3)。

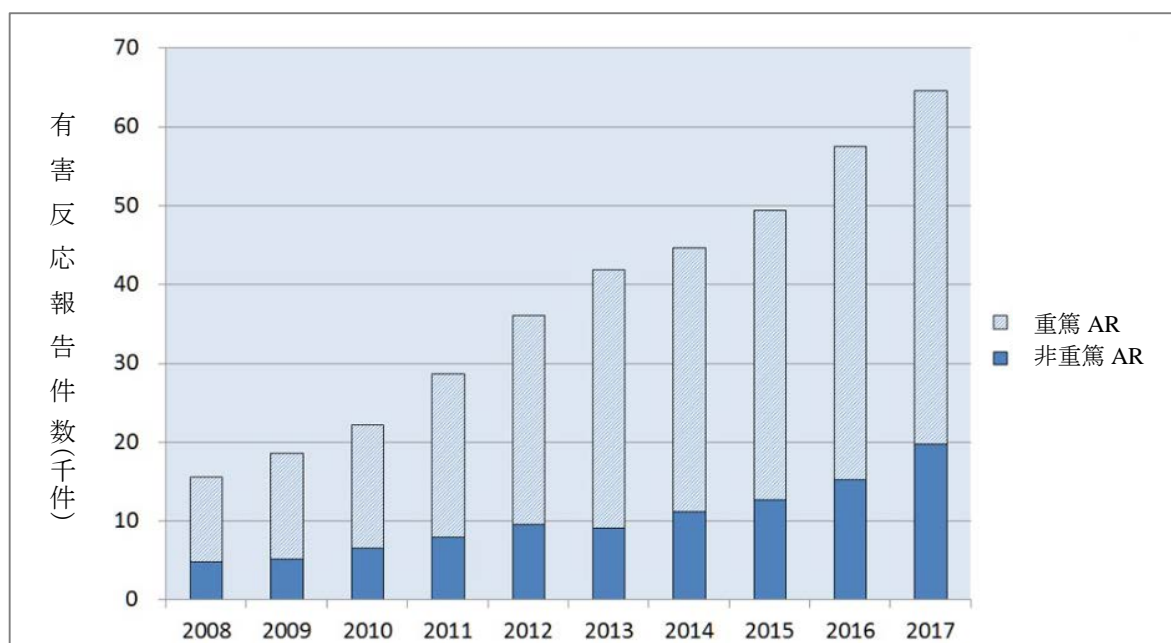


図3:カナダ国内での重篤度別AR報告件数の動向(2008～2017年)

◆2017年のカナダ国内でのAR報告

2017年にHealth Canadaは、カナダ国内でのAR報告を64,617件、国外でのAR報告を約50万件受けた。カナダ国内での報告のうち、88%は義務規定による製造業者からの報告であった。さらに、国内での報告の70%は、報告者により「重篤」として分類されていた。

◇2017年のカナダ国内での義務規定によるAR報告およびHealth Canadaへの直接報告の報告者

カナダ国内のAR症例の報告者の内訳を図4に示す。これらのAR報告は、報告者が自発的にHealth Canadaに直接報告したか、または報告者が自発的に製造業者に報告し、その製造業者が関連規則の義務規定に従ってHealth Canadaに提出したかのいずれかであった。2017年における国内でのAR症例の報告者で最も多かったのは医療従事者(医師、看護師、薬剤師など)で、69%を占めていた。

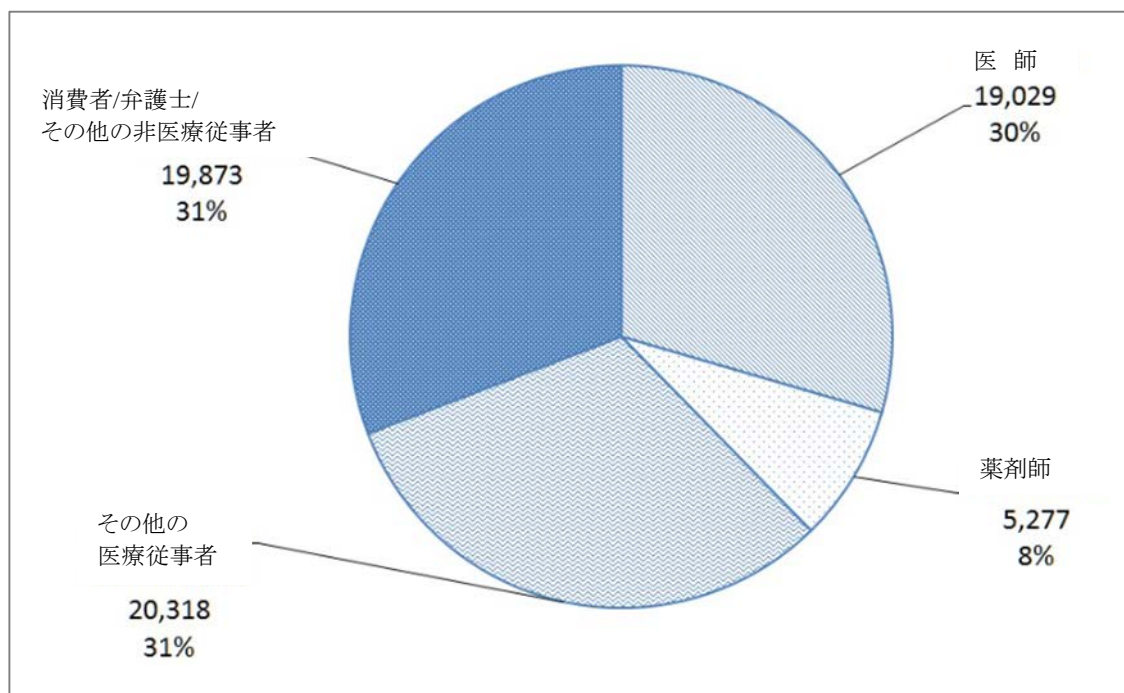


図4:2017年のカナダ国内での報告者別AR報告件数

◇2017年のカナダ国内の製品種別AR報告件数

2017年にHealth Canadaは、4種類の製品(医薬品、放射性医薬品、バイオ医薬品、自然健康製品)についてのAR報告を受けた。最も多く報告されたARは医薬品に関するものであり(60%)、次いでバイオ医薬品であった(39%) (図5)。バイオ医薬品のAR報告については内訳も図5に示す。

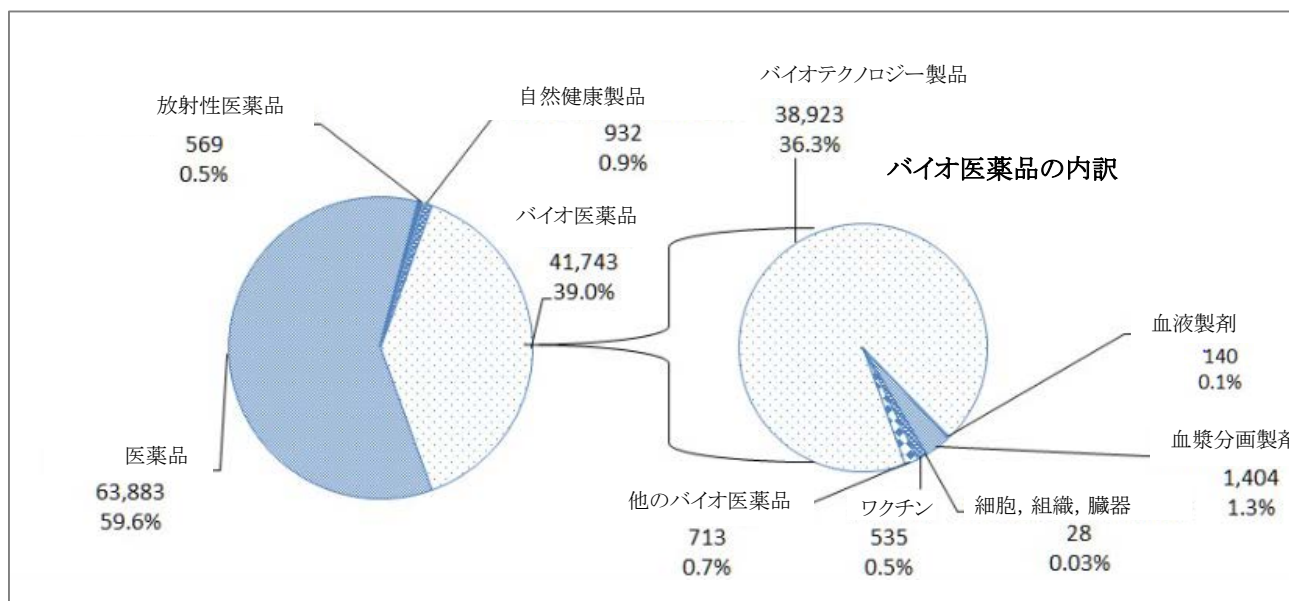


図5:2017年のカナダ国内での製品種別AR報告件数

◇2017年のカナダ国内でのAR報告のATC分類による区分

ATC分類法^Cは医薬品使用実態調査で用いられるツールである。表1にカナダ国内におけるAR報告の被疑薬について、ATC分類別に上位10区分を示す。

表1:2017年に最もAR報告の多かった被疑薬のATC分類による区分 上位10区分

ATC分類区分	報告された被疑薬数	全体に占める割合(%)
免疫抑制薬(L04)	42,089	39.2%
抗悪性腫瘍薬(L01)	16,748	15.6%
閉塞性気道疾患用薬(R03)	3,018	2.8%
精神安定薬(N05)	2,839	2.7%
止痢薬, 腸内抗炎症薬・抗感染症薬(A07)	2,694	2.5%
抗炎症および抗リウマチ製剤(M01)	2,678	2.5%
骨疾患治療薬(M05)	2,457	2.3%
全身用副腎皮質ステロイド(H02)	2,404	2.2%
抗原虫薬(P01)	2,085	1.9%
鎮痛薬(N02)	1,874	1.8%

◇2017年のカナダ国内でのAR報告の器官別大分類による区分

MedDRA^Dコードを使用したARの器官別大分類(SOC)^Eによる内訳を表2に示す。この器官別大分類には、複数の組織や器官に関わる疾患(薬効欠如, 疲労, 発熱, 浮腫, 疼痛, 投与部位反応など)が含まれている。AR報告の中で最も多く報告されていたのは一般・全身障害および投与部位の状態であった。

表2:2017年の器官別大分類による区分別AR報告件数 上位10区分

器官別大分類	AR報告件数	全体に占める割合(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	56,625	22.8%
胃腸障害	25,341	10.2%
感染症および寄生虫症	20,560	8.3%
筋骨格系および結合組織障害	19,923	8.0%
臨床検査	18,548	7.5%
傷害, 中毒および処置合併症	16,541	6.7%
神経系障害	15,758	6.3%
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	13,765	5.5%
皮膚および皮下組織障害	13,591	5.5%
精神障害	8,602	3.5%

^C Anatomical Therapeutic Chemical(解剖治療化学分類)による分類法については https://www.whooc.no/atc_dd_d_index/ を参照。

^D MedDRA については <https://www.meddra.org/> を参照。

^E MedDRA で最も広い概念を示す最上位階層

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子