



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.16 (2018/08/09)

目次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 5 月 14～17 日の PRAC 会議での採択分2

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 39 No.2
 - Methadone: 薬物相互作用7
 - ゲノム薬理学—薬疹のリスク低減に役立つ10

「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.16(2018) No.16(08/09) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 5 月 14～17 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/06/11

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/05/WC500249447.pdf

(抜粋)

本記事は、2018年5月14～17日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルに関して討議され、採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合、MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^Eでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関し CHMPの会議(2018年5月28～31日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については、CHMPが評価する。

各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product(中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product(各国審査方式で承認された医薬品)

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. Apixabanおよびedoxaban(いずれもCAP)^C

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:apixabanまたはedoxabanと、SSRI^Hおよび/またはSNRI^Iとの薬物相互作用による出血リスクの上昇

PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンス(Bristol-Myers Squibb社および Daiichi Sankyo Europe GmbH社からの回答を含む)、ならびにapixabanまたはedoxabanと、SSRIおよび/またはSNRIとの薬物相互作用により出血リスクが上昇する生物学的妥当性について検討した。その結果PRACは、apixaban含有製品およびedoxaban含有製品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇Edoxabanの製品表示改訂に関する勧告内容

SmPC^Jの“Special warnings and precautions for use(特別な警告および使用上の注意)”の項に、edoxabanとの併用により出血リスクを上昇させる可能性のある医薬品として、SSRIおよびSNRIを追加する。

SSRIおよびSNRIは血小板への影響の報告があるため、抗凝固薬、抗血小板薬、およびNSAID^Kと同様に、edoxabanとの併用により出血リスクを上昇させる可能性があることを“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction(他の医薬品との相互作用、およびそれ以外の相互作用)”の項に追記する。

患者向け添付文書^Lに、抗うつ薬のSSRIまたはSNRIを使用中か、あるいは最近使用したことがあるかを担当の医師や薬剤師に伝えるよう患者に促す注意書きを追加する。

◇Apixabanの製品表示改訂に関する勧告内容

SmPCの“Special warnings and precautions for use”の項に、apixabanとSSRIもしくはSNRIを併用する場合には注意を要するとの記載を追加する。

“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”の項に、apixabanとの併用に注意を要する医薬品として、SSRIおよびSNRIを追加する。

患者向け添付文書に、apixabanの作用を強めて出血の副作用のリスクを高める可能性のある医薬品として、抗うつ薬のSSRIおよびSNRIを追加する。

^G 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略した。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H selective serotonin reuptake inhibitor(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

^I serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

^J Summary of product characteristics(製品概要)

^K nonsteroidal anti-inflammatory drug(非ステロイド性抗炎症薬)

^L Package leaflet

2. Lenalidomide (CAP)^C

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:進行性多巣性白質脳症(PML)^M

PRACは、PMLのリスクに関してEudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、lenalidomide[‘Revlimid’]のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇勧告内容

SmPCの“Special warnings and precautions for use”の項に、以下の記載を追加。

Lenalidomideの使用に伴い、致死例を含め、PMLの症例が報告されている。PMLはlenalidomideの使用開始から数カ月～数年後に報告されている。PMLの症例は、dexamethasoneを併用していた患者や、免疫抑制・化学療法の治療歴のある患者で多く報告されている。医師は患者を定期的にモニターし、神経学的症状の新規発現もしくは増悪がみられる患者や、認知あるいは行動に関わる徴候・症状のある患者では、鑑別診断でPMLであるか否かを検討すべきである。また、患者のパートナーや介護者は患者自身が気付かない症状に気付くことがあるため、医師は患者に対し、治療に関してパートナーや介護者に話しておくよう助言すべきである。

PMLの診断的評価は、神経学的検査、脳のMRI検査、脳脊髄液中のJCウイルスDNAのPCR^N検査、あるいは脳生検によるJCウイルス検査にもとづいて行うべきである。JCウイルスのPCR検査が陰性であっても、PMLの可能性は除外されない。PML以外の診断が確定しなければ、さらにフォローアップ検査・評価を要することがある。

PMLが疑われた場合、PMLの可能性が除外されるまで、lenalidomideの使用を中止しなければならない。PMLの診断が確定した場合、lenalidomideの使用は永続的に中止しなければならない。

患者向け添付文書に以下の記載を追加。

治療中あるいは治療後に以下のような症状が発現した場合、直ちに担当の医師や看護師に伝えること:霧視、視力喪失、複視、発話困難、腕や脚の脱力、歩行の変化、平衡障害、持続的なしびれ感、感覚の低下または消失、記憶喪失、あるいは錯乱。これらはすべて、PML(致死性となり得る重篤な脳疾患)の症状の可能性がある。Lenalidomideによる治療の前からこれらの症状があった場合には、その症状に変化があれば担当医に伝えること。

^M progressive multifocal leukoencephalopathy

^N polymerase chain reaction

3. Lenograstim (NAP), lipegfilgrastim (CAP), pegfilgrastim (CAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 肺出血

PRACは、EudraVigilanceのデータベースから得られたエビデンス、クラス効果の可能性、およびMAHからの回答を検討した結果、pegfilgrastim, lenograstim, およびlipegfilgrastimのMAHに対し、製品情報改訂のための変更を60日以内に提出するよう勧告した。

◇背景^o

Pegfilgrastimは顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)^pであるfilgrastimをペグ化したものであり、悪性腫瘍(慢性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群を除く)の治療として細胞障害性抗がん薬による化学療法を受けている成人患者での好中球数の減少期間の短縮、および発熱性好中球減少症の発症抑制を適応とする。

2002年に初めて承認されて以来2016年までの期間に、世界全体でのpegfilgrastim含有医薬品の累積使用量は約1,720,001人・年と推定されている。

EMAがルーチンで行っているシグナル検出活動の中で、EudraVigilanceデータベースを検索した結果、肺出血、肺胞出血、およびびまん性肺胞障害の症例10例が見出されたことから、肺出血のシグナルが特定された。評価を担当した英国は、このシグナルはPRACによる初期解析と優先順位付け^qが必要であることを確認した。

◇勧告内容

SmPCの“Undesirable effects”の項、および患者向け添付文書の“Possible side effects”の項に、喀血(頻度は‘uncommon’*)、および肺出血(頻度は‘rare’*)を追加する。

* 注:この頻度はpegfilgrastimの場合である。Lipegfilgrastimおよびlenograstimについての頻度はMAHが算定するものとする。

4. Pembrolizumab (CAP)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 無菌性髄膜炎

PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、[‘Keytruda’]のMAH(Merck Sharp & Dohme社)に対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇勧告内容

SmPCの“Undesirable effects”の項に以下を追加する。

^o PRAC の会議の議事録“Minutes of the meeting on 09-12 April 2018”(2018年5月17日付発行)より。(訳注)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/06/WC500250540.pdf

^p granulocyte colony stimulating factor

^q prioritisation

頻度は‘rare’:髄膜炎(無菌性)

患者向け添付文書の“Possible side effects”の項に以下を追加する。

頻度は‘rare’(1000人あたり最大1人に発現する可能性がある)

髄膜炎(脊髄や脳を取り囲む髄膜の炎症。頸部硬直, 頭痛, 発熱, 光への視覚過敏, 悪心・嘔吐などが症状として現れることがある)

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて, 詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

薬剤情報

- ◎Apixaban[アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Edoxaban[エドキサバントシル酸塩水和物, Edoxaban Tosilate Hydrate, 活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害薬, 抗血液凝固薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lenalidomide[レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate, サリドマイド誘導体, 多発性骨髄腫治療薬, 悪性腫瘍治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lenograstim[{レノグラスチム(遺伝子組換え), Lenograstim (Genetical Recombination)}(JP), G-CSF(Granulocyte Colony-Stimulating Factor)製剤, 造血薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lipegfilgrastim[G-CSF製剤, 造血薬]海外:発売済
- ◎Pegfilgrastim[ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え), Pegfilgrastim (Genetical Recombination), 持続性G-CSF製剤, 造血薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pembrolizumab[ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)Pembrolizumab (Genetical Recombination), ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.16(2018) No.16(08/09) R02

【NZ MEDSAFE】

●Methadone: 薬物相互作用

Medicines Interacting with Methadone

Prescriber Update Vol.39 No.2

通知日: 2018/06/08

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2018/Methadone.htm><http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202018.pdf>

◇重要なメッセージ

- Methadoneは、いくつかの医薬品との間で、薬物動態学的相互作用および薬力学的相互作用を引き起こす可能性がある。
- Methadoneを使用中の患者に別の医薬品を処方する場合や、患者にmethadoneを初めて処方する場合には、薬物相互作用について確認すること。



Methadoneはオピオイド系鎮痛薬であり、オピオイド依存症治療の補助療法として、また中等度～重度の疼痛の緩和のため用いられる^{1,2)}。

Methadoneは、肝臓においてチトクロムP450のCYP3A4とCYP2B6により主に代謝されるが、CYP2C19, CYP2D6, およびCYP2C9も多少関与している³⁾。MethadoneはP糖蛋白の基質でもある。

これらの酵素を誘導あるいは阻害する医薬品はmethadoneの血中濃度を変化させる可能性があり、その結果、離脱症候群が発現したり、呼吸抑制、鎮静、およびQT延長のリスクが高まるおそれがある^{4,6)}。Methadoneを、他のオピオイド系薬、アルコール、あるいは中枢神経抑制薬（ベンゾジアゼピン系薬など）と併用した場合も、呼吸抑制や鎮静のリスクが高まるおそれがある⁶⁾。

Methadoneと相互作用する医薬品の例を表1, 2で示す。Methadoneの相互作用薬の詳細なリストは、ニュージーランドの添付文書^Aを参照。

表1: Methadoneとの薬物動態学的相互作用とその影響⁶⁻⁸⁾

医薬品クラス	相互作用薬の例	機序	影響
抗けいれん薬	carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin	Methadoneの代謝を誘導	Methadoneの血中濃度が低下する。
抗菌薬	rifampicin		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬	efavirenz, nevirapine		

^A 添付文書の検索サイト: <http://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

アゾール系抗真菌薬	fluconazole, ketoconazole	Methadoneの代謝を阻害	Methadoneの血中濃度が上昇する。
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	fluoxetine		
プロテアーゼ阻害薬	atazanavir, darunavir, indinavir, ritonavir	Methadoneの代謝を阻害または誘導	Methadoneの血中濃度が上昇または低下する。

表2: Methadoneとの薬力学的相互作用とその影響⁶⁻⁸⁾

医薬品クラス	例	機序	影響
	アルコール	中枢神経系抑制の相加作用	鎮静作用を増強, 呼吸抑制を増強, アルコールとの同時摂取により肝毒性のリスクが高まる可能性もある。
ベンゾジアゼピン系薬および催眠薬	clonazepam, diazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, zopiclone		鎮静作用を増強。呼吸抑制を増強。
神経遮断薬	aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone		鎮静作用を増強(用量依存性)
他のオピオイド系薬	codeine, fentanyl, morphine, oxycodone		鎮静作用を増強。呼吸抑制を増強。
鎮静性抗ヒスタミン薬	cyclizine, promethazine		鎮静および興奮作用を増強。オピオイド系薬とともにcyclizineを注射により投与したところ幻覚が生じたという事例報告あり。
オピオイド拮抗薬	naloxone, naltrexone	オピオイド受容体に競合的に結合	Methadoneの作用を阻害
オピオイド受容体部分作動薬	buprenorphine	オピオイド受容体への部分アゴニスト	鎮静作用および呼吸抑制に対し拮抗または増強

2017年12月31日までにニュージーランドのCARM(有害反応モニタリングセンター)^{B)}は、methadoneとの薬物相互作用の報告を8件受けている。このうち3件は、methadoneと、ベンゾジアゼピン系薬、他のオピオイド系薬、または神経遮断薬との併用による中枢神経系抑制の相加作用が報告されていた。1件では、患者がmethadoneとfluconazoleを併用した際に傾眠が発現していた。

Methadoneを使用中の患者に新たな医薬品を処方する場合、あるいはmethadoneの使用を開始する場合には、薬物相互作用の可能性を考慮に入れること。

文献および関連資料

- 1) New Zealand Formulary. 2018. *New Zealand Formulary v67: Methadone hydrochloride* 1

^{B)} Centre for Adverse Reactions Monitoring

- January 2018. URL: http://nzf.org.nz/nzf_2870 (accessed 31 January 2018).
- 2) Best Practice Advocacy Centre. 2008. WHO Analgesic Ladder: Methadone — safe and effective use for chronic pain. *Best Practice Journal* 18: 21–9
URL: <https://bpac.org.nz/BPJ/2008/December/methadone.aspx> (accessed 31 January 2018).
 - 3) UpToDate. 2018. *Methadone Drug Information*
URL: www.uptodate.com/contents/methadone-drug-information (accessed 15 May 2018).
 - 4) Medsafe. 2014. Methadone – don't break your heart (QT prolongation). *Prescriber Update* 35(3):35. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/September2014Methadone.htm (accessed 31 January 2018).
 - 5) Biomed Limited. 2014. *Biodone Data Sheet* 24 June 2014.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/Biodoneoralsoln.pdf (accessed 31 January 2018).
 - 6) Brown R, Kraus C, Fleming M, et al. 2004. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgraduate Medical Journal* 80: 654–9.
 - 7) PSM Healthcare Ltd t/a API Consumer Brands Ltd. 2017. *Methatabs Data Sheet* November 2017. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/Methatabs.pdf (accessed 31 January 2018).
 - 8) AFT Pharmaceuticals Ltd. 2017. *Methadone Injection BP Data Sheet* 4 July 2017.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/Methadoneinj.pdf (accessed 31 January 2018).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.20(2016/10/06), Vol.14 No.11(2016/06/02), Vol.11 No.21(2013/10/10), Vol.10 No.17(2012/08/16), 【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.02(2015/01/29), Vol.4 No.22(2006/11/02), ほか

薬剤情報

◎Methadone〔メサドン塩酸塩, オピオイド系鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.16(2018) No.16(08/09) R03

【NZ MEDSAFE】

●ゲノム薬理学—薬疹のリスク低減に役立つ

Pharmacogenomics – Helps Reduce Rash Decisions

Prescriber Update Vol.39 No.2

通知日:2018/06/08

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2018/Pharmacogenomics.htm>

◇重要なメッセージ

- 重度皮膚有害反応 (SCAR)^Aは、多くの医薬品の使用に伴い生じる生命を脅かすおそれのある皮膚反応である。
- 特定の医薬品 (abacavir, allopurinol, および carbamazepine) は、処方前の遺伝子スクリーニングにより、SCARのリスクを有意に低下させることができる。



◇ゲノム薬理学とは

ゲノム薬理学は、医薬品に対する個々の患者の反応に、遺伝子がどのように影響を与えるかを研究する学問である。

◇ヒト白血球抗原 (HLA)^Bアレル

SCARはまれではあるが、致死性となり得る。SCARは、スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS)^C、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)^Dや、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群)^Eを含む総称である。

HLAアレルによっては、SCARの発症リスクが高くなる人がいる。このようなHLAバリエーションアレルの保有については個人間で大きく異なるが、地理的起源と関係があると考えられる¹⁾。表1の3つの薬剤はHLA遺伝子型との関連が十分に確立されている。

表1: Abacavir, allopurinol, carbamazepineに関連するHLAアレルとリスク集団

医薬品	HLA型	リスク集団 (HLA保有率)
Abacavir ^{2,3)}	HLA-B*57:01	すべての民族集団 (英国での保有率 4.5%)
Allopurinol ^{4,5)}	HLA-B*58:01	漢民族, 朝鮮民族, タイ人 (5~20%), 欧米人 (1~2%)
Carbamazepine ⁶⁻⁸⁾	HLA-B*15:02	漢民族, 東南アジア人
	HLA-A*31:01	欧米人, 日本人

^A severe cutaneous adverse reactions

^B human leukocyte antigen

^C Stevens-Johnson syndrome

^D toxic epidermal necrolysis

^E drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms

HLA型と医薬品の関連については、dapsone, phenytoin, sulfamethoxazole, lamotrigine, nevirapine, methazolamideなどに関しても報告がある：

◇薬物代謝酵素の多型

チトクロムP450などの酵素の遺伝子多型は、薬物代謝に影響を及ぼし、毒性、または薬物応答性の欠如を引き起こすことがある。

多型のある薬物代謝酵素の例：

- CYP2D6:codeine, tamoxifen, 一部の抗精神病薬⁹⁾の代謝に重要
- CYP2C9:phenytoin¹⁾, warfarinの代謝に重要^F
- チオプリンメチル転移酵素 (TPMT)^G:azathioprine, mercaptopurineの代謝に関与
- UDPグルクロン酸転移酵素1-1 (UGT1A1)^H:irinotecanの代謝に関与

◇スクリーニングの臨床的意義

患者にスクリーニング検査を行い、上述のHLA型を持つ患者や代謝酵素の多型を持つ患者への薬の処方を避けることで、医薬品有害反応のリスクを低減することができる。

この検査の実施に関しては各国で違いがある。例えば、タイでは、ある特定の医薬品 (allopurinolなど)を必要とするすべての患者は、タイにある複数のセンターのいずれかで検査される。また他の国では、特定の民族集団に属する患者にのみ行われる。例えば、米国リウマチ学会は、ステージ3以上の慢性腎臓病の朝鮮民族と、腎機能にかかわらず、漢民族系およびタイ人系のすべての患者に対して、allopurinolの処方前に遺伝子スクリーニングを推奨している¹¹⁾。

Abacavirの処方前のHLA検査は広範に行われている。

◇ニュージーランドでの報告

表2は、carbamazepineとallopurinolの使用に伴うSCARについて、ニュージーランドCARM(有害反応モニタリングセンター)^{I)}が2017年12月31日までに受けた報告である。この報告には遺伝子検査が行われたかどうかの情報は含まれていなかった。Abacavirについては報告されていない。

^F Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium は、warfarin の最適初回投与量の設定に www.warfarindosing.org でのアルゴリズムを推奨している¹⁰⁾。

^G thiopurine methyltransferase

^H uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1

^I Centre for Adverse Reactions Monitoring

表2: CARMが受けたcarbamazepineとallopurinolに関連するSCARの全報告^a(2017年12月31日まで)

	Allopurinol	Carbamazepine	計
報告の総計	46	39	85
死亡	5	1	6
報告された民族 ^b			
欧米人	15	20	35
マオリ族	10	5	15
太平洋諸島系 ^J	3	4	7
その他	13	7	20
不明	5	3	8

^a SJS, TEN, DRESSの報告を含む。

^b 民族(ethnicity)はどの文化に所属するかを示しており、必ずしも祖先等を表しているわけではない¹²⁾。

◇現況および展望

ゲノム薬理学は、今後さらに普及する可能性が高い。ニュージーランドでは、UDRUGS^Kが2つの大きな目標を目指して創設された。2つの目標の1つは、重篤な医薬品有害反応が発現したか薬物療法に対して異常な反応を示した患者の臨床情報とリンクさせたDNAバンクを設立することであり、もう1つは、薬物応答性との関連が知られている遺伝子の中でどの多型が表現型に関与しているかを究明することである¹³⁾。

文 献

- 1) Su S-C, Hung S-I, Fan W-L, et al. 2016. Severe cutaneous adverse reactions: The pharmacogenomics from research to clinical implementation. *International Journal of Molecular Sciences* 17(11): 1890.
- 2) Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. 2008. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *The New England Journal of Medicine* 358(6): 568–79.
・NIHS医薬品安全性情報【文献情報】Vol.06 No.07(2008/04/03)
- 3) Orkin C, Sadqu ST, Rice L, et al. 2010. Prospective epidemiological study of the prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B*5701 in HIV-1-infected UK subjects. *HIV Med* 11(3): 187–92. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00762.x (accessed 16 May 2018).
- 4) Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, et al. 2011. Association of HLA-B* 5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 12(1): 118.
- 5) Ko T-M, Tsai C-Y, Chen S-Y, et al. 2015. Use of HLA-B* 58: 01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort

^J pacific

^K Understanding Adverse Drug Reactions Using Genomic Sequencing

- study. *BMJ* 351: h4848.
- 6) Chen P, Lin J-J, Lu C-S, et al. 2011. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B* 1502 screening in Taiwan. *New England Journal of Medicine* 364(12): 1126–33.
 - 7) McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. 2011. HLA-A* 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine* 364(12): 1134–43.
 - 8) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. 2010. Genome-wide association study identifies HLA-A* 3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Human Molecular Genetics* 20(5): 1034–41.
 - 9) Drozda K, Müller D, Bishop J. 2014. Pharmacogenetic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy* 34(2): 166–84. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939793/ (accessed 16 May 2018).
 - 10) Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. 2011. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 90(4): 625–9.
 - 11) Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 64(10): 1431–46.
 - 12) Stats NZ. 2018. *Ethnicity*. www.stats.govt.nz/topics/ethnicity (accessed 15 May 2018).
 - 13) Maggo SD, Chua EW, Chin P, Cree S, Pearson J, Doogue M, et al. 2017. A New Zealand platform to enable genetic investigation of adverse drug reactions. *New Zealand Medical Journal* 130(1466): 62–9.
<https://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2017/vol-130-no-1466-1-december-2017/7429>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.02(2013/01/17), Vol.8 No.06(2010/03/18), 【EU EMA】Vol.12 No.08(2014/04/10), 【米FDA】Vol.6 No.13(2008/06/26), ほか
【文献情報】Vol.12 No.22(2014/10/23)L01

薬剤情報

- ◎Abacavir〔アバカビル硫酸塩, Abacavir Sulfate, 核酸系逆転写酵素阻害薬, 抗ウイルス薬, HIV治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Allopurinol〔アロプリノール(JP), プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン(JP), イミノスチルベン誘導体, 抗てんかん薬〕国内: 発売済
海外: 発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子