

B.2. 有害事象自発報告データベースを用いた解析

上記 3 種の副作用に薬物性肝障害を追加し、日米の副作用症例報告データベース[(独)医薬品医療機器総合機構医薬品副作用データベース(JADER) および米国 FDA 有害事象報告システム (FAERS) データベース]を用いた感染症との関連解析を行うための条件、方法を検討した。

<倫理面への配慮>

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」ならびに「疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)」を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所、及び症例集積システムを用いた本研究事業の共同研究施設ならびに症例集積にご協力頂いた医療機関における研究倫理審査委員会の承認を得て、実施した。

C. 研究結果

C.1. 既収集の症例診療情報を用いた解析

C.1.1. 感染症併発・既往割合(図 2)

(1) 横紋筋融解症

全体症例(129 例)における感染症(併発・既往)割合は 23.3%であり、第一被疑薬による分類では、スタチン症例では 10.0%、非スタチン症例では 29.2%(うち、非感染症治療薬例は 13.7%)であった。第一被疑薬中の感染症治療薬の割合は 12.4%であった。

(2) 重症薬疹

全体症例(258 例)における感染症(併発・既往)割合は 51.2%であり、第一被疑薬による分類では、解熱鎮痛薬が 51.9%で最も高く、抗てんかん薬は 17.7%で比較的低かった。第一被

疑薬中の感染症治療薬の割合は 31.0%であり、うち感冒薬は 10.5%であった。

(3) 間質性肺疾患

全体症例(75 例)における感染症(併発・既往)割合は 38.7%であり、第一被疑薬による分類では、抗リウマチ薬が最も高かった(60%)。第一被疑薬中の感染症治療薬の割合は 8.0%であった。なお、検査結果のみで感染症と判定された症例は 7 例あり、この結果を反映しない場合(他の副作用と同条件)では、感染症割合は 29.3%となる。

C.1.2. 感染症関連症例における感染症の種類(図 3)

今回の症例では、対象とした個々の感染症の例数は少ないため、副作用間での感染症内訳の比較は難しいが、横紋筋融解症では、結核、肝炎、感冒(それぞれ 7~10%)があり、重症薬疹では感冒(38%)の他にヘルペス(9%)も比較的多く、間質性肺疾患では結核(27%)が多かった。

C.1.3. 副作用指標(重篤度)と感染症有無との関連

(1) 横紋筋融解症(図 4)

全症例において、重篤度の高い病型(RM)の割合(vs. 全体)及びオッズ(vs. 他の病型)、ならびに後遺症発現の割合(vs. 全体)及びオッズ(vs. 発現無)は、統計的有意差は見られないものの($p>0.05$)、感染症「有」の場合が「無」よりも高い傾向にあった(オッズ比:3.21, 1.22)(図 4 A, B)。また、発症までの平均日数は、感染「有」の方が短い傾向にあった(約 0.5 倍)。これらの傾向は、特にスタチン症例で顕著に見

られた(図 4 C)。また、感染症治療薬が第一被疑薬の場合、重症度は比較的高く、発症までの期間が短い傾向にあった。

(2) 重症薬疹 (図 5)

全症例において重篤度の高い病型(TEN)、眼症状および後遺症の発現の割合(vs. 全体)あるいはオッズ(vs. 発現無)は、いずれも感染「有」の場合が「無」よりも統計的に有意に高く(オッズ比: 2.0~2.2)(図 5A-C)、発症までの平均日数も感染「有」の方が「無」と比較し有意に短かった(約 0.3 倍)(図 5D)。後遺症・死亡の発現割合は、解熱鎮痛薬症例でも感染「有」で有意に高かった(オッズ比: 7.3)(図 5C)。感染症治療薬症例では、重篤度が比較的高く、特に感冒薬では、後遺症発現率も高く、発症までの期間も短い特徴が見られた。

(3) 間質性肺疾患 (図 6)

全症例において SpO₂ (動脈血酸素飽和度) の低値 (<90%) 及び後遺症・死亡の発現の割合(vs. 全体)及びオッズ(vs. 発現無)は、統計的有意差は見られないものの、感染症「有」の場合が「無」よりも高い傾向にあり(オッズ比: 2.1, 2.8)(図 6 A, B)、発症までの平均日数は、非抗腫瘍薬において感染症併発「有」の方が短い傾向にあった(約 0.3 倍)(図 6C)。抗リウマチ薬症例に関しては、感染「有」の方が SpO₂ 低値の割合は低く、発症時期も長い傾向がみられた。感染症治療薬症例では、後遺症発現は見られなかったが、SpO₂ 低値の割合は比較的高く、感冒薬症例(1 例)では発症までの期間は短かった。

C.1.4. 感染症割合の多い被疑薬 (図 7)

副作用毎に、感染割合の多い被疑薬(感染症の組み合わせ)を探索するため、症例数が 3 例以上、感染症割合が 10%以上の被疑薬(及び感染症の内訳)をリストした。何れの副作用も、個々の被疑薬症例数が少なく、特徴の把握は難しいが、今回の症例からは以下の知見が得られた。

(1) 横紋筋融解症

スタチン類では種々の感染症との組み合わせ、向精神薬では感冒との組み合わせが見られた。

(2) 重症薬疹

解熱鎮痛消炎薬では感冒との組み合わせが多いが、向精神薬(特にフェニトイン)とともに、ヘルペスとの組み合わせも認められた。

(3) 間質性肺疾患

抗体医薬品、抗がん剤と結核との組み合わせが見られた。

C.2. 有害事象自発報告データベースを用いた解析

(1) 検索用語の選択

上記 C.1. で解析した 3 種の副作用に薬物性肝障害を追加し、上記と同様に結核、肝炎、エイズ等の感染症を対象として、日米の副作用症例報告データベース(JADER および FAERS)を用いる関連解析を行うための手法を検討した。まず、対象とする重篤副作用の MedDRA 用語を表 1 のように定義した。感染症の判別方法は、図 1 の流れに準じるが、データベース解析では、疾患名及び医薬品成分名のみを用いる。検索用の感染関連疾患名用語として、246 種の MedDRA PT を、感染症治療薬としては、日本、米国、及び

EU 諸国で承認されている医薬品を調査し、453種の成分名を選択した(表 2)。

(2) 副作用の重篤性指標

各副作用の重篤性指標として、報告件数、シグナル値 (Proportional Reporting Rate: PRR)、転帰、発症までの期間等を用いるものとする。

(3) 感染症との関連解析

副作用毎に、感染症併発割合、及び副作用指標と感染との関連解析を行い、感染併発割合の高い被疑薬、あるいは感染併発により重篤性が高まる被疑薬や感染症の種類を検索するためのプログラムを構築中であり、次年度以降の解析に用いる予定である。

D. 考察

本年度は、3種の重篤副作用の集積症例の診療情報を用いた解析を行った結果、感染症併発・既往割合は、重症薬疹(51%)が、他の横紋筋融解症(23.3%)および間質性肺疾患(39.7%)に比べて最も高く、この傾向は、第一被疑薬中の感染症治療薬の割合が多いこと(それぞれ、31.0%、12.4%、8.0%)とも対応していた。また、重篤度の高い病型や合併症(眼症状)、及び後遺症の発現割合も、重症薬疹では感染「有」の場合が「無」よりも統計的に有意に高く、発症までの平均日数も感染「有」の方が「無」よりも有意に短かった。横紋筋融解症および間質性肺疾患でも有意差は認められないものの、感染症「有」の方が重篤性が高い傾向にあった。また感染症治療薬が第一被疑薬の症例では、いずれの副作用においても重篤度の程度は比較的高く、発症までの平均日数も短い傾向にあった。

今回の解析結果から、重症薬疹は、他の副作用と比較して、感染症を伴う症例割合が高いこと、また感染症併発と重症度との関連性も強いことから、重症薬疹は特に感染症に伴う免疫応答の亢進による影響が強く発現する副作用であることが示唆される。また、重症薬疹の症状が感染症をさらに増悪あるいは誘発させている可能性もあり、相乗的なメカニズムが関わっていることも推察される。なお、今回の症例では、個々の被疑薬及び感染症の種類別の例数が少なく、被疑薬-感染症の組み合わせの特徴を把握するのは難しいと考えられたが、比較的例数の多い重症薬疹においては、解熱鎮痛薬と感冒またはヘルペス、抗てんかん薬とヘルペスとの組み合わせも重要である可能性が示唆された。これらの予備知見を基に、次年度以降は、有害事象自発報告データベースを用いた解析にて、他の副作用における感染割合・重篤度との比較も含め、感染症との関連が強い副作用、及び関連の強い被疑薬と感染症の組み合わせについても検討する予定である。

E. 結論

今回対象とした3種の重篤副作用症例の診療情報解析の結果、感染症の併発・既往とこれらの副作用重篤度との関連性を示唆する知見が得られ、特に重症薬疹ではその寄与度が高いことが示唆された。

F. 健康危機情報

該当無し。

G. 研究発表等

(論文発表)

Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura

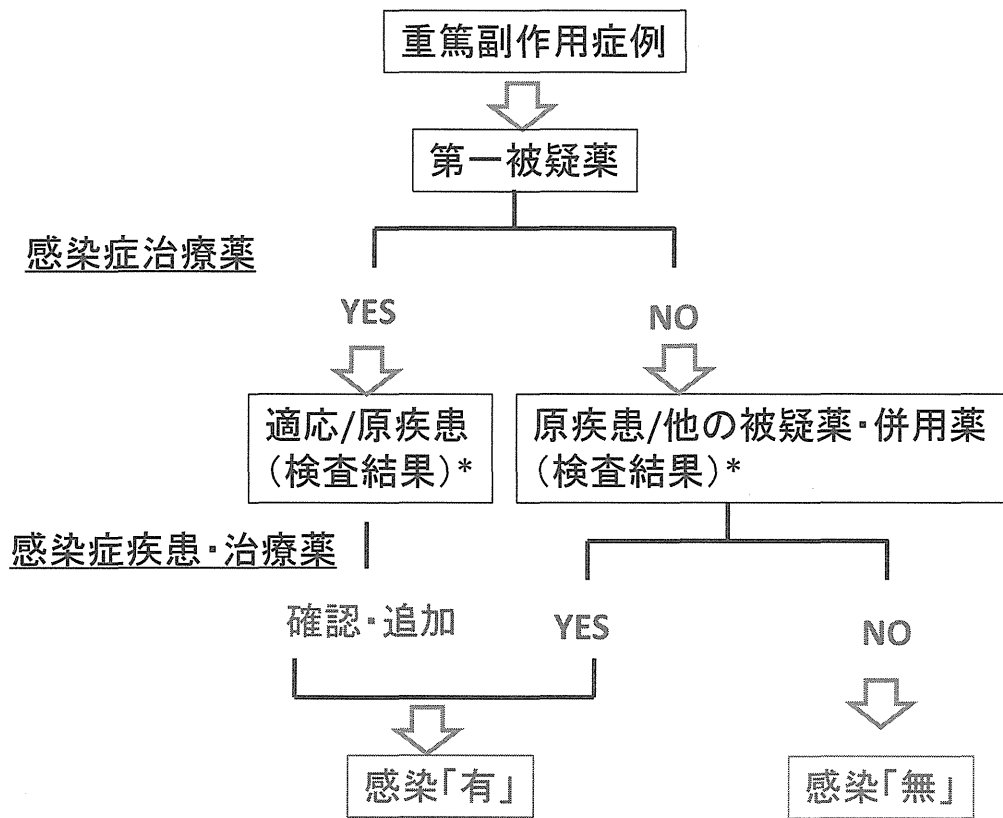
M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the diagnostic scale in Japan as compared to the CIOMS/RUCAM scale. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 2014; 23: 984-988.

(学会発表)

佐井君江、今任拓也、松澤由美子、杉山永見子、前川京子、赤尾浩慶、梶波康二、日本 PGx データサイエンスコンソーシアム、斎藤嘉朗：日本人症例におけるスタチン関連筋障害の発症に特徴的な遺伝子多型。日本薬学会 135 年会 (2015.3.神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。



感染症の分類

感染症分類(基本)		
適応/原疾患(検査結果)*	他の被疑薬・併用薬	感染症分類
疾患A	無	A
疾患A	抗A薬	A
疾患A	抗(A or B)薬	A
無	抗A薬	A
無	抗(A or B)薬	判別不能
(ヘルペスの場合)		
適応/原疾患(検査結果)*	他の被疑薬・併用薬	感染症分類
単純ヘルペス	単純ヘルペス/ヘルペス	単純ヘルペス
無	単純ヘルペス/ヘルペス	他のヘルペス

図1 感染症(併発・既往)調査の流れ

*間質性肺疾患(診療録解析の場合)

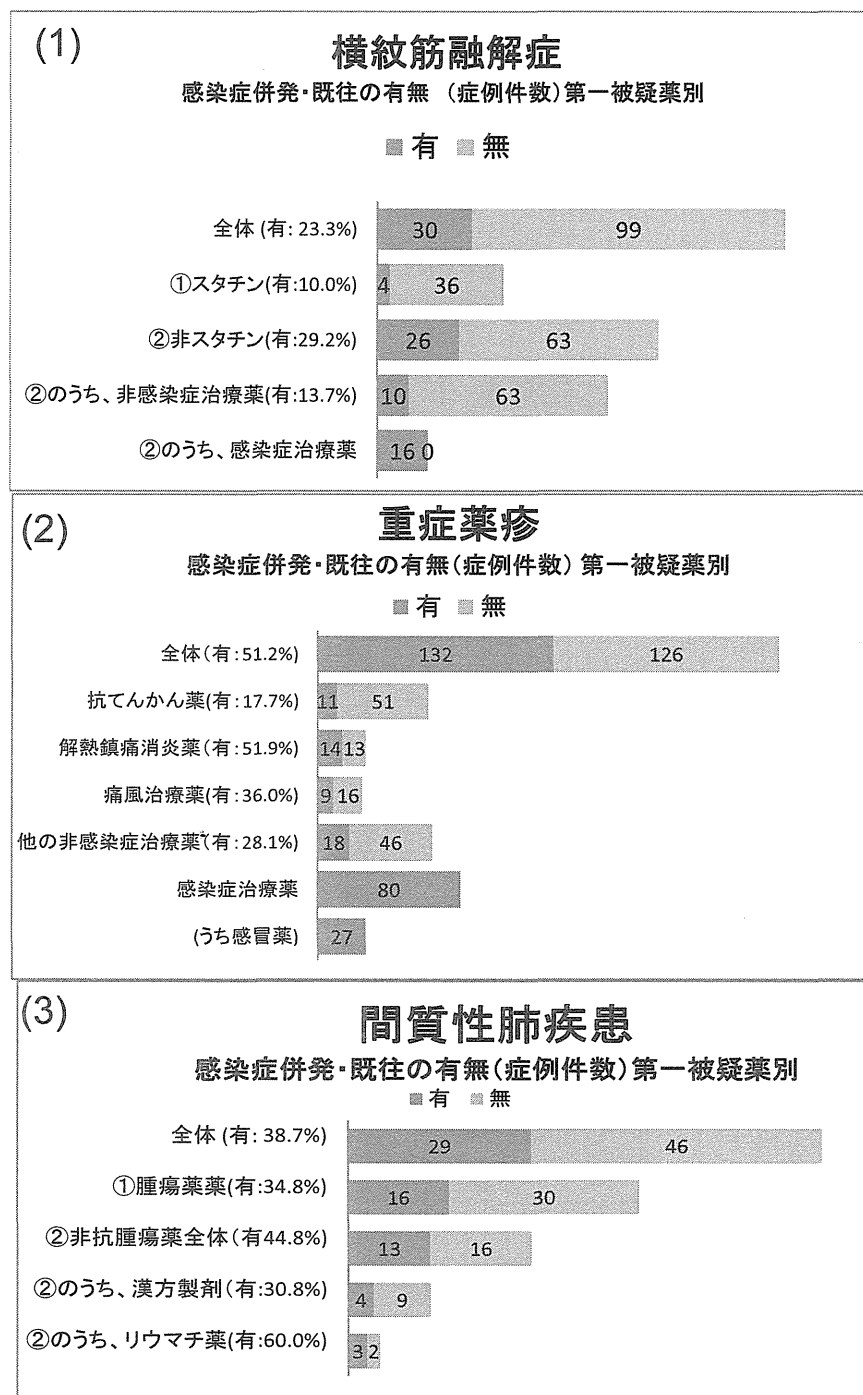


図2 重篤副作用の感染症(併発・既往)割合

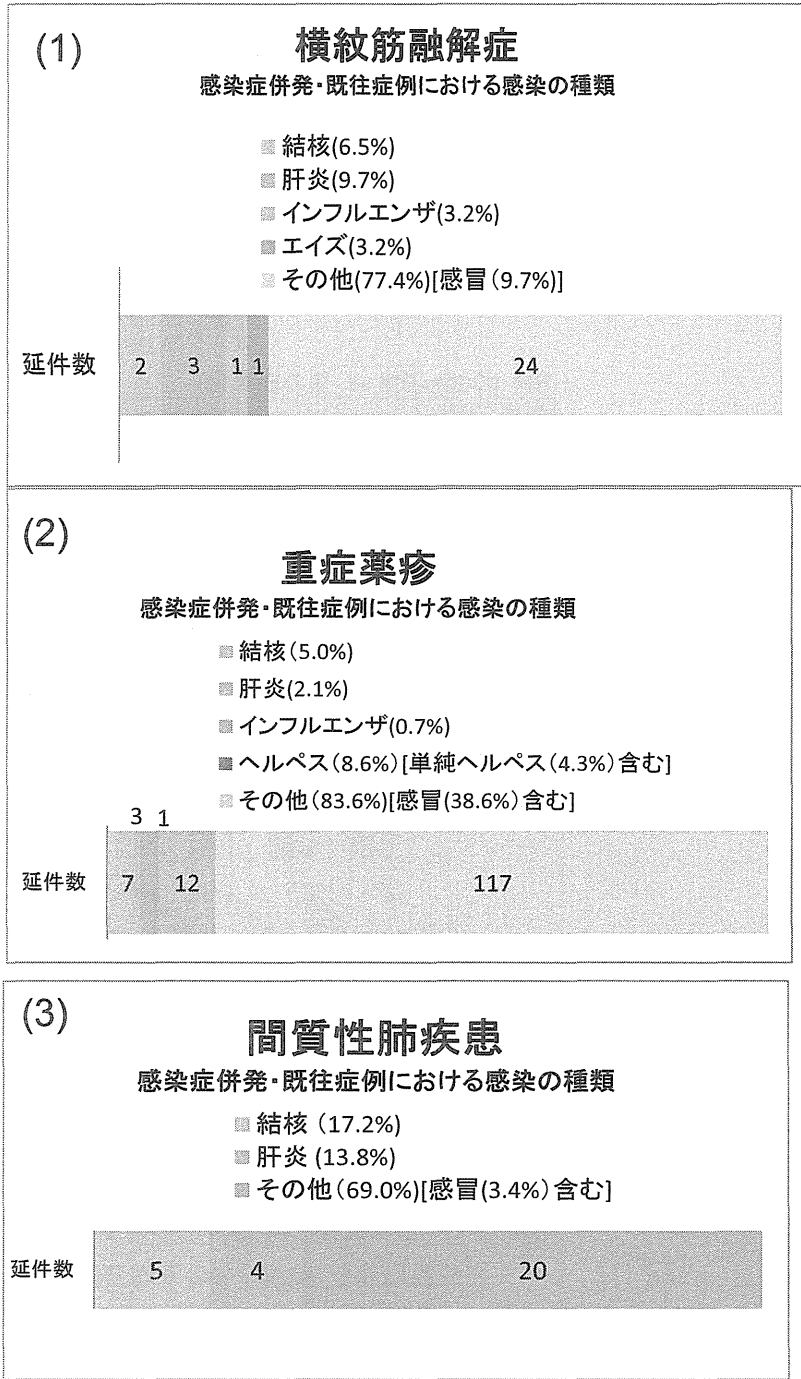
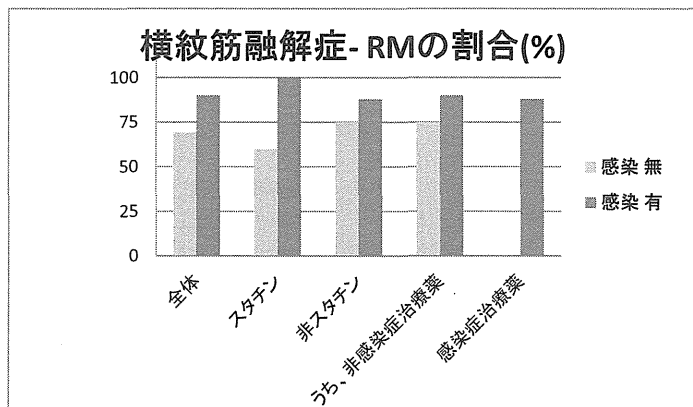


図3 感染関連症例における感染症の種類

(A)

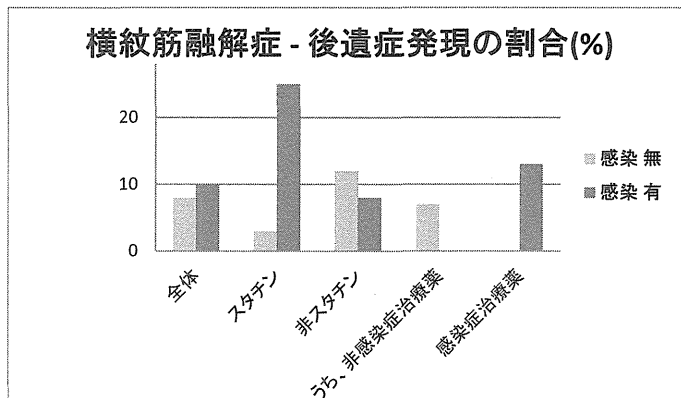


RM (Odds: RM vs. 他の筋障害)

病型 RM	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	3.221	0.918 to 11.31	0.059
スタチン製剤	6.070	0.303 to 121.6	0.277
非スタチン製剤	2.610	0.690 to 9.873	0.169
うち、非感染症薬	3.064	0.359 to 26.12	0.435

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(B)



後遺症発現 (Odds: 発現有 vs. 無)

転帰(後遺症)	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	1.222	0.303 to 4.934	0.722
スタチン製剤	11.67	0.573 to 237.4	0.192
非スタチン製剤	0.631	0.122 to 3.266	0.717
うち、非感染症薬	0.340	0.0180 to 6.418	0.582

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(C)

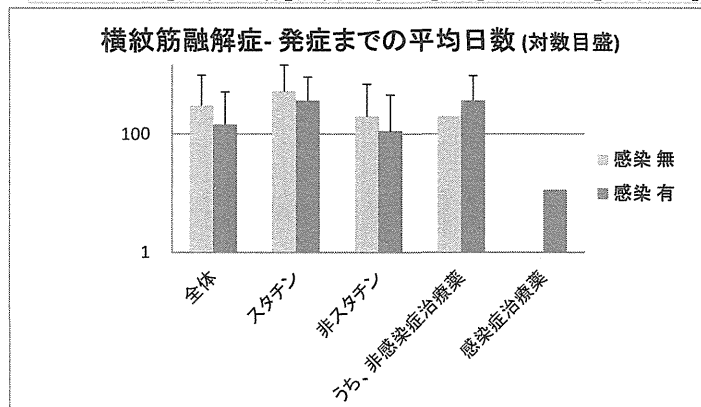
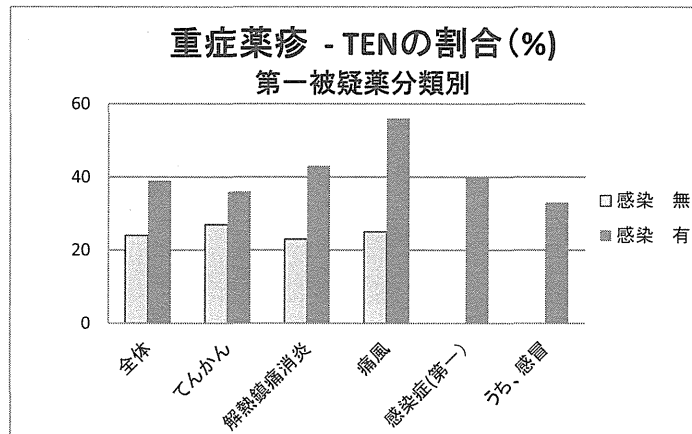


図4 横紋筋融解症—感染症と副作用指標

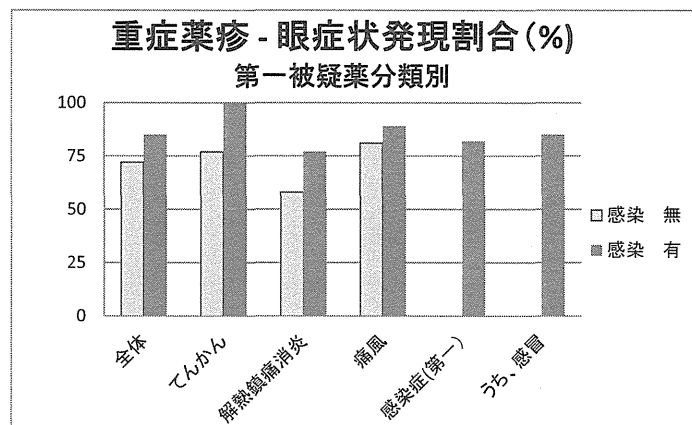
(A)



TEN (Odds: TEN vs. 他の障害)				
病型	TEN	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体		2.015	1.175 to 3.455	0.011
抗てんかん薬		1.510	0.382 to 5.968	0.716
解熱鎮痛消炎薬		2.500	0.471 to 13.27	0.420
痛風治療薬		3.750	0.661 to 21.26	0.200

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(B)

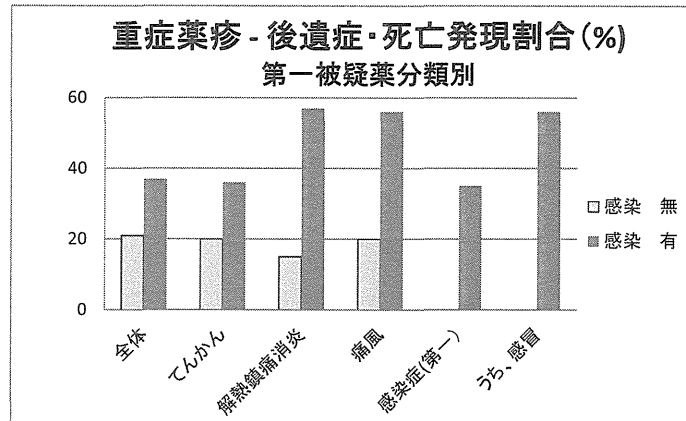


眼症状発現 (Odds: 発現有 vs. 無)			
眼症状有	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	2.153	1.129 to 4.107	0.024
抗てんかん薬	5.918	0.314 to 111.5	0.176
解熱鎮痛消炎薬	2.381	0.423 to 13.39	0.411
痛風治療薬	1.846	0.163 to 20.95	1.000

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

図5 重症薬疹－感染症と副作用指標

(C)



後遺症・死亡発現 (Odds: 発現有 vs. 無)

転帰(後遺症・死亡)	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	2.228	1.262 to 3.933	0.008
抗てんかん薬	2.229	0.543 to 9.143	0.264
解熱鎮痛消炎薬	7.333	1.163 to 46.26	0.046
痛風治療薬	5	0.806 to 31.02	0.099

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(D)

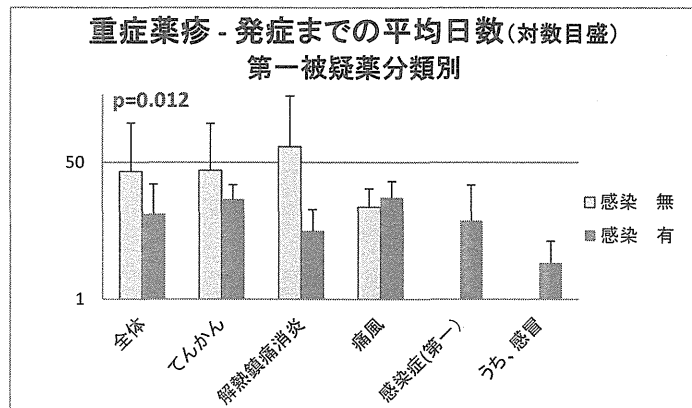
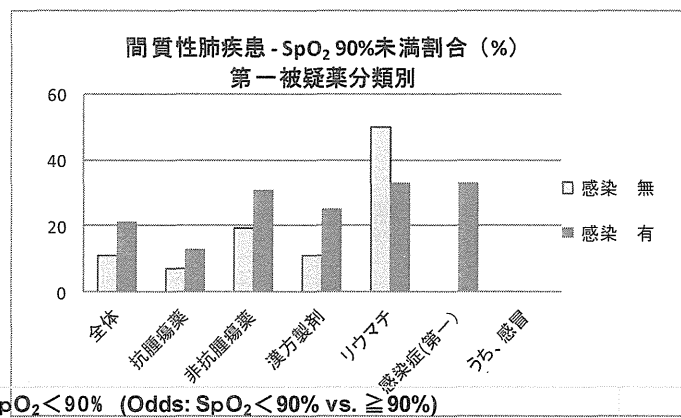


図5 重症薬疹－感染症と副作用指標 (続き)

(A)

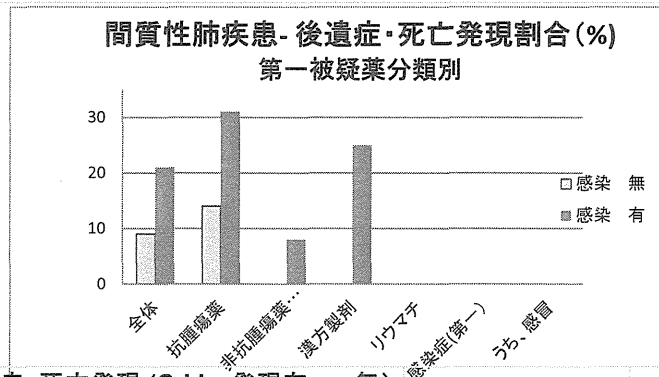


SpO₂ < 90% (Odds: SpO₂ < 90% vs. ≥ 90%)

SpO ₂ < 90%	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	2.100	0.568 to 7.768	0.319
抗腫瘍薬 (抗体医薬含む)	2.083	0.261 to 16.64	0.596
非抗腫瘍薬全体	1.667	0.286 to 9.713	0.673
漢方製剤	4.000	0.167 to 95.83	0.455
リウマチ薬	0.500	0.0128 to 19.58	1.000

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(B)



後遺症・死亡発現 (Odds: 発現有 vs. 無)

転帰(後遺症・死亡)	Odds Ratio	95% CI	P-value
全体	2.795	0.712 to 10.97	0.168
抗腫瘍薬 (抗体医薬含む)	2.841	0.638 to 12.66	0.245
非抗腫瘍薬全体	4.304	0.161 to 115.4	0.429
漢方製剤	8.143	0.264 to 250.9	0.308
リウマチ薬	NA	NA	NA

Odds ratio: [感染症「有」症例のオッズ] / [感染症「無」のオッズ]

(C)

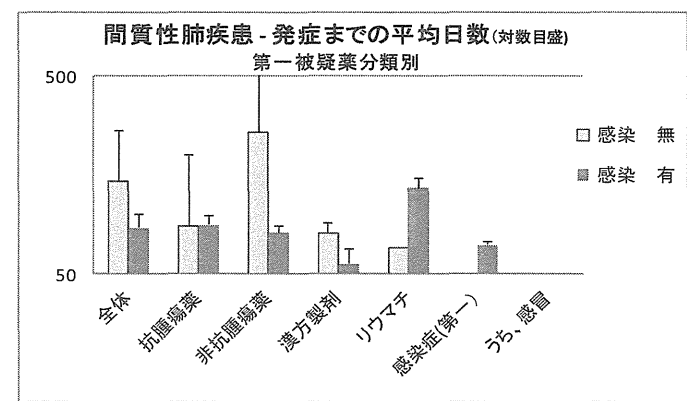


図6

間質性肺疾患 - 感染症と副作用指標

表1 感染症関連の多い被疑薬と感染症の種類

(1) 横紋筋融解症： 感染症割合の多い(≥10%) 第一被疑薬リスト
(感染症治療薬以外、全数3例以上)

医薬品名	全症例 N	感染症例 N(%)	感染症の種類
アトルバスタチン	4	1 (25%)	その他
ロスバスタチン	10	2 (20%)	その他
アリピプラゾール	7	1 (14%)	その他(感冒)

(2) 重症薬疹： 感染症割合の多い(≥10%)(第一被疑薬リスト
(感染症治療薬以外、全数3例以上)

医薬品名	全症例 N	感染症例 N(%)	感染症の種類 (N)
アスピリン	4	4 (100%)	結核(1)、その他(3,うち感冒1)
イブプロフェン	3	3 (100%)	その他(3, うち感冒 2)
アセトアミノフェン	6	5 (83%)	ヘルペス(1)、その他(5、うち感冒 4)
L-カルボシステイン	4	3 (75%)	感冒(3)
ロキソプロフェン	11	8 (73%)	その他(9, うち感冒 6)
アロプリノール	23	9 (39%)	結核(2)、その他(7, うち感冒 2)
フェニトイン	11	3 (27%)	ヘルペス(2、うち単純 1)、その他(2)
オメプラゾール	4	1 (25%)	その他(1)
ラモトリギン	14	3 (21%)	B型肝炎(1)、その他(2)
セレコキシブ	5	1 (20%)	ヘルペス(1)
カルバマゼピン	17	3 (18%)	ヘルペス(1)、その他(2)
ゾニサミド	11	2 (18%)	感冒(2)

(3) 間質性肺疾患： 感染症割合の多い(≥10%) 第一被疑薬リスト
(感染症治療薬以外、全数3例以上)

医薬品名	全症例 N	感染症例 N(%)	感染症の種類 (N)
アダリムマブ	3	2 (64%)	結核(1)、その他(2)
ドセタキセル	5	3 (60%)	結核、B型肝炎、その他(各1)
エルロチニブ	4	2 (50%)	その他
ゲムシタビン	5	2 (40%)	その他

表2 自発報告データベース解析に用いる重篤副作用
検索のためのMedDRAコード

MedDRA/J (ver.17.1J) 関連用語リスト		
対象副作用	名称 (PT)	MedDRA/Jコード
①横紋筋融解症	横紋筋融解症/Rhabdomyolysis	10039020
②重症薬疹	スティーブンス・ジョンソン症候群/Stevens-Johnson syndrome	10042033
	中毒性表皮壊死融解症/Toxic epidermal necrolysis	10044223
	皮膚粘膜眼症候群/Oculomucocutaneous syndrome	10030081
③間質性肺疾患	間質性肺疾患/Interstitial lung disease	10022611
④薬物性肝障害	薬物性肝障害/Drug-induced liver injury	10072268
	肝障害/Liver disorder	10024670
	肝機能異常/Hepatic function abnormal	10019670
	肝機能検査異常/Liver function test abnormal	10024690
	肝炎/Hepatitis	10019717
	急性肝炎/Hepatitis acute	10019727
	劇症肝炎/Hepatitis fulminant	10019772
	肝不全/Hepatic failure	10019663
	急性肝不全/Acute hepatic failure	10000804
	肝毒性/Hepatotoxicity	10019851
	肝細胞損傷/Hepatocellular injury	10019837
	自己免疫性肝炎/Autoimmune hepatitis	10003827
	アレルギー性肝炎/Allergic hepatitis	10071198
	胆汁うっ滞/Cholestasis	10008635
	胆汁うっ滞性肝炎/Hepatitis cholestatic	10019754
	高ビリルビン血症/Hyperbilirubinaemia	10020578
	黄疸/Jaundice	10023126
	胆汁うっ滞性黄疸/Jaundice cholestatic	10023129
	肝細胞性黄疸/Jaundice hepatocellular	10023136
	胆汁うっ滞性肝損傷/Cholestatic liver injury	10067969
	混合型肝損傷/Mixed liver injury	10066758
	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常/Alanine aminotransferase abn	10001547
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/Alanine aminotransferase incr	10001551
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常/Aspartate aminotransfe	10003477
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/Aspartate aminotransfe	10003481
	血中ビリルビン増加/Blood bilirubin increased	10005364
	血中ビリルビン異常/Blood bilirubin abnormal	10058477
血中アルカリホスファターゼ増加/Blood alkaline phosphatase increa	10059570	
血中アルカリホスファターゼ異常/Blood alkaline phosphatase abnor	10059571	
トランスアミナーゼ上昇/Transaminases increased	10054889	
高トランスアミナーゼ血症/Hypertransaminasaemia	10068237	
肝酵素上昇/Hepatic enzyme increased	10060795	
肝酵素異常/Hepatic enzyme abnormal	10062685	

表3 自発報告データベース解析に用いる感染症検索用語数
(MedDRAコード及び医薬品成分名)

	対象感染症及び検索用の用語数		
	疾患名		医薬品成分名
	MedDRA	日米欧-承認	(他の適用)
結核	52	23	(その他:3)
A型肝炎	4	2	
B型肝炎	15	10	(C型:4、エイズ:1)
C型肝炎	7	10	(B型:4)
エイズ	38	43	(その他:3)
インフルエンザ	7	7	
単純ヘルペス	23	11	(ヘルペス:4)
その他の感染症	100	347	

III. 学会等発表実績及び研究成果の刊行物別刷

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「市販後における重篤副作用（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究」

機関名 国立医薬品食品衛生研究所、横浜市立大学、金沢医科大学、信州大学、千葉大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
LA association with antipyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients. (ポスター)	Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M, Sotozono C, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Tokunaga K, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Hypersensitivity Meeting 2014	2014.4	国外
Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients. (ポスター)	Saito Y, Ueta M, Nakamura R, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Sotozono C, Aihara M, Kinoshita S, Kaniwa N	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Hypersensitivity Meeting 2014	2014.4	国外
薬剤性間質性肺炎の臨床像の検討. (ポスター)	牛木淳人、花岡正幸、久保恵嗣、巽浩一郎、弦間昭彦、徳田均、服部登、斎藤嘉朗.	第111回日本内科学会総会・講演会	2014.4	国内
Biomarkers for risk of SJS/TEN in Japanese compared to other populations. (口頭)	Nakamura R	DIA: Drug - Induced Injury of Liver, Heart, Kidney, and Skin: Employing Recent Advanced to Improve Patient Safety and Speed Up the Pipeline.	2014.5	国外
Prediction of all-cause death using C-11 hydroxyephedrine PET in patients with left ventricular dysfunction. (ポスター)	Fujita W, Matsunari I, Aoki H, Kajinami K	SNMMI2014	2014.6	国外
In vivo evidence for local interaction between osteopontin(OPN) and pentraxin 3(PTX3) in advanced coronary atherosclerosis : coronary rotational atherectomy study. (ポスター)	Akao H, Kitayama M, Kawai Y, Tsuchiya T, Ishida R, Motoyama A, Wakasa M, Saito R, Watanabe M, Kajinami K	ESC Congress 2014	2014.8	国外
「風邪薬」による重症眼粘膜障害を伴うステイブン	中村亮介, 鹿庭なほ子, 上田真由美, 外園千恵, 杉山永見	第21回日本免疫毒性学会学術年会	2014.9	国内

ス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症発症に関連する HLA について. (ポスター)	子, 前川京子, 内田好海, 矢上晶子, 松倉節子, 池澤善郎, 松永佳世子, 徳永勝士, 相原道子, 木下茂, 斎藤嘉朗			
日本人のステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者における重症眼粘膜障害発症に関連する医薬品の傾向. (口頭)	内田好海, 鹿庭なほ子, 上田真由美, 中村亮介, 杉山永見子, 高橋幸利, 古谷博和, 矢上晶子, 松倉節子, 池澤善郎, 松永佳世子, 外園千恵, 相原道子, 木下茂, 斎藤嘉朗	第 21 回日本免疫毒性学会学術年会	2014.9	国内
再燃を繰り返した不全型 DIHS の 1 症例. (口頭)	菊地彩音, 石田修一, 宮川まみ, 渡邊友也, 大川智子, 相原道子	日本皮膚科学会第 856 回東京地方会	2014.9	国内
SJS/TEN の最新治療～IVIg 療法を中心に～. (口頭)	相原道子	第 36 回水疱症研究会	2014.10	国内
薬剤性肺障害の臨床と遺伝的背景. (口頭)	花岡正幸	第 117 回中信医学会	2014.10	国内
薬疹の最近の動向. (口頭)	相原道子	日本皮膚科学会福島地方会第 368 回例会	2014.11	国内
重症薬疹の最近の治療-併用療法としての IVIG 療法について. (口頭)	相原道子	第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会	2014.11	国内
Stevens-Johnson syndrome (SJS) および Toxic epidermal necrolysis(TEN)の治療と予後に関する検討. (口頭)	山根裕美子, 大川智子, 金岡美和, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原 毅, 相原道子	第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会	2014.11	国内
TEN に免疫グロブリン大量静注療法が奏功した 1 例.(口頭)	菊地彩音, 石田修一, 大川智子, 堀内義仁, 相原道子	第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会	2014.11	国内
トニックウォーター摂取後に生じた多発性固定疹の 1 例. (口頭)	岡崎法子, 山元麻生, 宇津宮まりか, 佐藤麻起, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原 毅	日本皮膚科学会第 857 回東京地方会	2014.11	国内
ヒト試料を用いたバイオマーカー開発のためのレギュラトリーサイエンス. (口頭)	斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 児玉進, 熊谷雄治, 前川京子	第 35 回日本臨床薬理学会学術総会	2014.12	国内
Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症 (口頭)	相原道子	第 1 回総合アレルギー講習会	2014.12	国内
日本人におけるカルバマゼピン誘因性薬疹発症の危険因子 HLA-A*31:01 のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築. (ポスター)	前川京子, 水澤精穂, 北本綾, 北本卓也, 中村亮介, 杉山永見子, 上田真由美, 外園千恵, 池田浩子, 矢上晶子, 松倉節子, 木下茂, 村松正明, 古谷博和, 高橋幸利, 松永佳世子, 相原道子, 関根章博, 日本 PGx データサイエンスコンソーシアム, 斎藤嘉朗	日本薬学会第 135 年会	2015.3	国内
日本人症例におけるスタチ	佐井君江, 今任拓也, 松澤由	日本薬学会第 135	2015.3	国内

ン関連筋障害の発症に特徴的な遺伝子多型. (ポスター)	美子, 杉山永見子, 前川京子, 赤尾浩慶, 梶波康二, 日本PGx データサイエンスコンソーシアム, 斎藤嘉朗	年会		
次世代シーケンサーによる疾患解析の課題. (口頭)	関根章博	第 85 回日本衛生学会学術総会	2015.3	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement.	Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S.	Sci Rep. 2014; 4: 4862.	2014.4	国外
Complete Genome Sequences of Eight Helicobacter pylori Strains with Different Virulence Factor Genotypes and Methylation Profiles, Isolated from Patients with Diverse Gastrointestinal Diseases on Okinawa Island, Japan, Determined Using PacBio Single-Molecule Real-Time Technology.	Satou K, Shiroma A, Teruya K, Shimoji M, Nakano K, Juan A, Tamotsu H, Terabayashi Y, Aoyama M, Teruya M, Suzuki R, Matsuda M, Sekine A, Kinjo N, Kinjo F, Yamaoka Y, Hirano T.	Genome Announc. 2014; 2: e00286-14.	2014.4	国外
ラモトリギンによる重症薬疹の 4 例.	久田恭子, 松倉節子, 大野真梨恵, 磯田祐土, 渡邊裕子, 守田亜希子, 相原道子, 蒲原 毅	J Environ Dermatol Cutan Allergol, 8: 114-123, 2014.	2014.4	国内
Targeted next-generation sequencing and fine linkage disequilibrium mapping reveals association of PNPLA3 and PARVB with the severity of nonalcoholic fatty liver disease.	Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Nakao K, Sekine A, Chayama K, Nakajima A, Hotta K	J Hum Genet. 2014; 59: 241-246.	2014.5	国外
分子標的ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹.	鈴木亜希, 陳 慧芝, 内田敬久, 相原道子	皮膚病診療, 36: 445-448, 2014.	2014.5	国内
内科疾患と皮膚 薬疹.	松倉節子, 相原道子	Medicina, 51: 859-863, 2014.	2014.5	国内
Association of polymorphisms in GCKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits.	Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, Ogawa Y, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Nakao K, Sekine A, Chayama K, Nakajima A, Hotta K.	Endocr J. 2014;61:683-689.	2014.7	国外
Nutri-pharmacogenomics of	Saito R, Takeda K, Yamamoto K,	J Thromb	2014.7	国外

warfarin anticoagulation therapy: VKORC1 genotype-dependent influence of dietary vitamin K intake.	Nakagawa A, Aoki H, Fujibayashi K, Wakasa M, Motoyama A, Iwadare M, Ishida R, Fujioka N, Tsuchiya T, Akao H, Kawai Y, Kitayama M, Kajinami K.	Thrombolysis. 2014; 38: 105-114.		
ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment.	Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, Trompet S, Robertson M, Ford I, Jukema JW, de Craen AJM, Packard C, Buckley BM, Kajinami K.	Atherosclerosis 2014; 235: 176-181.	2014.7	国外
Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions.	Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, Chen MJ, Lin JY, Hui RC, Ho JC, Wu WM, Chen TJ, Wu T, Wu YR, Hsieh MS, Tu PH, Chang CN, Hsu CN, Wu TL, Choon SE, Hsu CK, Chen DY, Liu CS, Lin CY, Kaniwa N, Saito Y, Takahashi Y, Nakamura R, Azukizawa H, Shi Y, Wang TH, Chuang SS, Tsai SF, Chang CJ, Chang YS, Hung SI; Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium.	JAMA. 2014; 312: 525-534.	2014.8	国外
Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS).	Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H.	Br J Dermatol, 2014; 171: 425-427.	2014.8	国外
特集 重症薬疹の診断と治療アップデート I.重症薬疹の分類.	相原道子	アレルギー・免疫, 21: 1190-1196, 2014.	2014.8	国内
Increased levels of the oxidative stress marker, nitrotyrosine in patients with provocation test-induced coronary vasospasm.	Tanabe K, Kawai Y, Kitayama M, Akao H, Ishida R, Motoyama A, Wakasa M, Saito R, Aoki H, Fujibayashi K, Watanabe M, Tsuchiya T, Kimura H, Yoshida K, Kajinami K.	J Cardiol. 2014; 64: 86-90.	2014.8	国外
薬剤性過敏症症候群に慢性甲状腺炎を合併した例.	蒲原 毅, 岡田 瑠奈, 中村 和子, 松倉 節子, 相原道子	皮膚病診療, 36: 862-866, 2014.	2014.9	国内
A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the diagnostic scale in Japan as compared to the CIOMS/RUCAM scale.	Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y.	Pharmacoepidemiol. Drug Safety, 2014; 23: 984-988.	2014.9	国外
Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large	Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A,	Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2014; 55: 7343-7354.	2014.10	国外

Japanese cohort.	Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group.			
Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study.	Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F.	Sleep. 2014; 37: 1809-1815.	2014.11	国外
Pazopanib-induced leg ulcer in a patient with malignant fibrous histiocytoma.	Fujita H, Oda K, Sato M, Wada H, Aihara M	J Dermatol, 41:1022-1023, 2014.	2014.11	国外
Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study.	Tabara Y, Takahashi Y Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group.	Hypertension. 2014; 64: 1212-1218.	2014.12	国外
Association Between Antinuclear Antibodies and the HLA Class II Locus and Heterogeneous Characteristics of Staining Patterns: The Nagahama Study.	Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group.	Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 3395-3403.	2014.12	国外
Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated Peptide antibody in a Japanese adult population.	Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group.	Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66: 1818-1827.	2014.12	国外
Serum level of HMGB1 is preferentially high in DISH/DRESS.	Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M.	Br J Dermatol, 2014; 171: 1555-1608.	2014.12	国外
特集 薬物アレルギー—疑うべきポイントと対処法 薬疹の鑑別診断.	中村和子, 相原道子	月刊薬事, 56: 2151-2155, 2014.	2014.12	国内
特集 内科医に求められる他科の知識 第6章 皮膚科 薬疹.	渡邊裕子, 相原道子	内科, 114: 1172-1174, 2014.	2014.12	国内
特集 すべての臨床医が知っておくべき薬剤性肺障害 【現状を見る】いまなぜ、薬剤性肺障害が重要なのか？,	久保恵嗣, 花岡正幸	Mebio. 2014; 31: 4-9.	2014.12	国外
Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study.	Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group.	J Hypertens., 2015; 33: 323-329.	2015.2	国外

特集 薬剤性肺障害の え方 日本における薬剤性 肺障害の臨床像.	牛木淳人	月刊 薬事. 2015; 57: 191-195.	2015.2	国外
Tooth Loss and Atherosclerosis: The Nagahama Study.	Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; the Nagahama Study Group.	J Dent Res. 2015; 94: 52S-8S.	2015.3	国外
IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement.	Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Pereira Gomes JA, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K.	J Allergy Clin Immunol. in press.	2015	国外
重篤副作用に関する予測ゲ ノムマーカー.	斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、 中村亮介	薬学雑誌, in press.	2015	国内
バイオマーカーの適格性評 価を支えるレギュラトリー サイエンス.	頭金正博、斎藤嘉朗	薬学雑誌, in press.	2015	国内
Differential expression profile of Th1/Th2associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities.	Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H.	Eur J Dermatol, in press.	2015	国外
Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin.	Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M	J Dermatol in press.	2015	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。