

F. 研究危険情報  
特記すべきことなし

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし

## 資料 1

米 NCI 報告書『複数の人の試料とデータのコレクションを医学研究に利用するために』

訳 増井 徹：(独)医薬基盤研究所

生物資源研究事業の企画及び生物資源の所在情報等に関するデータベースの構築に関する研究 (H19-生物資源-指定-003) の補助により翻訳

### 【序文】

近年、生体分子について技術の未曾有の進歩により、がん研究で用いられる分析方法の能力と精度が飛躍的に向上し、個別化医療への取り組みが加速している。ヒト試料はこのような発展途上にある新しい技術基盤の分析対象として注目を集めてきている。また、ヒト試料は基礎研究と応用研究における重要な資源であり、治療、診断、予防の標的となる分子の発見や、さらにがんという病気の分類に利用できる分子の情報の提供に直接係る資源である。このような新しい分析基盤に由来する分子情報の信頼性は、分析対象となる生物試料の質と再現性 (consistency) に依存している。生物研究試料の質に対する要求基準が高まった結果、科学を基盤に置いた方法を駆使して生物研究資源保管施設を標準化することが、研究事業全体にとって急務となっている。標準化された質の高い生物試料が存在しないことは、がん研究の重大な障害として広く認識されている。

ここ数年にわたり、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute; NCI) は、同研究所が研究資金を提供した生物研究資源保管施設の現状およびがん研究に用いられる生物試料の質を把握するために当然なされるべきである徹底的な一連の調査研究を行った。この一連の調査研究は、2002 年の NCI による調査および地域共同体の公開討論会 (Community forum) から始まった。2003 年には "National Biospecimen Network Blueprint (米国生物資源ネットワーク計画)" と "Case Studies of Existing Human Tissue Repositories (現存するヒト組織レポジトリの事例報告)" を発行し、その翌年、NCI の生物研究資源保管施設の現状を把握するための大規模な調査研究を実施した 1, 2。このような課題に立ち向かい、段階的に課題解決する戦略的計画へと導き、連携を深めるため、2004 年～2005 年、NCI の各部門を横断する Biorepository Coordinating Committee (生物試料連携委員会: BCC) の創設に続いて Office of Biorepositories and Biospecimen Research (生物試料レポジトリおよび生物試料を用いた研究事務局: OBRR) を設立した。BCC については、OBRR の取り組みに助言を与え支援するように活動内容が拡大された。BCC の主な目的は、OBRR と連携して、巨大

ながん研究者社会のために生物試料の質と利用しやすさを最適化するように NCI の生物研究資源保管施設を組織化することである。また、NCI は大規模なワークショップを2回開催し、さらなる具体的な勧告を作成する計画であることを通知した。2005年の夏に OBBR と BCC により共同開催されたこの2回のワークショップでは、がん研究者社会の代表者のみならず、倫理、法律、政策の多様な専門家が一堂に会した。そこでは、生物研究資源保管施設にかかわる活動を結束させ (unify)、統合し (integrate)、改善する (improve) ことに役立つ取り組みについて議論され、提案がなされた。同ワークショップに基づいて作成された勧告では、今後調査研究すべき分野や未解決の課題が明らかにされた。これに関しては、“Harmonizing Processes and Policies for NCI-Supported Biorepositories (NCI が助成する生物試料レポジトリの連携のための実務と政策)”<sup>3</sup> という報告書に要約されている。以上の取り組みは 2005 年作成の “First-Generation Guidelines for NCI-Supported Biorepositories (NCI が助成する生物試料レポジトリの第一世代指針)”<sup>4</sup> として結実した。同書は、2006 年 4 月 28 日付官報 (71 FR 25184) および NCI OBBR のホームページで発表された暫定版指針である。その後、同ガイドラインは、民間の意見および当該課題の専門家からの助言に基づいて、“NCI Best Practices for Biospecimen Resources (米国国立がん研究所 生物研究資源保管施設のための実務要領) NCI 実務要領 [NCI Best Practices] June 2007”<sup>5</sup> として改訂された。

この当然なされるべき入念な検討の過程を通じて、科学的根拠に基づいた研究資源の取扱い、生物試料および試料情報の質の向上、倫理的・法的要件遵守を支援する重要な原則が明らかにされた。現行の NCI 実務要領は、研究室での操作手順の詳細について触れるのではなく、生物研究資源保管施設が作成すべき実務手順の土台となる原則を提供する。本書に記述されている勧告は、必要に応じて、各々の生物研究資源保管施設の設置目的や科学的要請を満たすように修正を加えて採用されることが意図されている。NCI 実務要領を採用するか否かは任意であるが、本書に概説される原則が、がん研究用生物試料の最大限の利用という目標の達成を助けるものであると NCI は考える。

NCI は、生物研究資源保管施設のための実務要領の原則を作成するだけでなく、がん研究者社会全体の生物研究資源保管施設に対する要請に取り組むため、段階的かつ多面的な取り組みを行っている。まずはじめに、がん研究者間でのデータのやり取りやプログラムの相互利用を促進するインフラ構築を目指した cancer Biomedical Informatics Grid (がん医学・生物学研究情報処理網: caBIGTM) という事業により、

質の高い生物試料の収集、注釈付け、保管、配布を支援する情報処理ツールを現在開発中である4。一方、caBIGTMは、生物試料の注釈付けのための一貫した重複しない試料の命名法、技術的な裏付けのある包括的な生物試料追跡手順、および複数の生物研究資源保管施設またはそれらのネットワークの全体にわたる検索を可能にする、双方向の運用性を有する情報処理システムに関する手引きを提供することを目指している。このようなツールは、その研究費の支援機関がどこであるか、あるいは科学的目的が何であるかに関係なく、全ての生物研究資源保管施設が公平に利用できるようにする予定である。

2番目として、NCIは、生物研究資源保管施設がその資源の質を評価し、監視できるような評価ツールをNCI実務要領に基づいて開発中である。自己評価の進展は、生物試料の質の向上と管理に不可欠な品質管理システムの開発を促進するであろう。

3番目に、根拠に基づいた基準による生物試料収集、処理、保管に向けて行動することが重要であるという認識に立ち、根拠に基づいた管理方法論に必要な生物試料情報を生み出すために、Biospecimen Research Network (生物試料研究ネットワーク:BRN)を立ち上げた5。BRNは臨床施設および多くの研究施設の両方、また、NIH内外の関係者、軍事および企業関係者によって構成されている。BRNはDNA、RNAおよびタンパク質の分析が、個々の生物試料の採取前の、あるいは採取後の様々な要因によってどのような影響を受けるかを調べる研究を行う予定である。今後、BRNが作成したデータは、ウェブベースの検索可能なツールによって科学研究者社会が利用できるようにする。NCIとしては、BRNの取り組みに歩調を合わせて、客観的な科学的データに基づいた標準実務手順書(SOP)の作成を奨励する。生物研究資源保管施設は、生物試料の取扱いについて、また分析の対象となる物質の質を可能な限り良く保存するために、それぞれの施設の手順書(protocol)を作成すべきである。

生物試料についての生物学分野の進歩、新規の科学的、技術的、臨床的手法の進展、および新たな倫理上、法律上の方針や規制の制定(国立衛生研究所[National Institutes of Health]および保健社会福祉省[Department of Health and Human Services]の方針など)に伴って、NCI実務要領は改訂されていく。今後、研究者社会が試料の種類と分析方法の両方に特化した、根拠に基づいたSOPの構築に向かうに従い、BRNの取り組みや他の同様の調査研究で得られた成果に基づいてNCI実務要領が改訂されるであろう。NCIとしては、生物研究資源保管施設のための科学的に正確な最新の実務要領の整備に力を注ぐとともに、がん研究者社会の利害関係者からの助言や情報提供を求め続けていくことを約束する。

## 資料2

複数の『ヒト試料とデータのコレクション』を医学研究に利用するために。

英医学研究評議会とウェルカム財団への報告書

William W Lowrance 著、増井徹訳

厚労科研費『生物資源研究事業の企画及び生物資源の所在情報に関するデータベースの構築に関する研究(H19-生物資源-指定-003)』により翻訳

### 【序論】

本書は、独立したコンサルタントから医学研究評議会 (Medical Research Council, MRC) 及びウェルカム財団への報告書であり、主にこの二つの組織が研究助成しているかまたは責任を負っている英国の集団を対象としたデータ・試料コレクションの研究利用の際の諸問題について報告しているものである。

本調査は英国において MRC 及び財団が単独または共同で支援したコレクションの全体あるいは全領域を利用する際の取り決めについて検討するため、研究助成機関がコンサルタントに依頼したもので、以下のことを決定する際の参考とすることを目的としている。

1. 現行の利用協定をどの程度、標準化できるか。
2. 倫理的、法的、実際の問題を考慮した場合、より広範囲で標準化の余地があるかどうか。
3. ひな形となるガバナンス構造が可能であるかどうか。もし可能なら複数のコレクションに通用する中心となる要素を有効に使うことができるようにとり入れることができるかどうか。
4. 研究助成したコレクション全体に適用できるガイドラインの作成が可能であるかどうか。

これらの質問に対する解答は、同意と守秘性に対する懸念、科学的課題、所有権に対する関心、決定権限と監視についての問題、及び実際に考慮すべき事項により左右されることが検討開始早々に明らかになったため、MRC とウェルカム財団は付託検討事項の範囲を広げた。

本調査は多数の研究責任者、情報管理者、資料(情報・試料)管理者、研究助成機関代表者、監視または諮問委員会委員長との討議で進め、実施のための文書及び技術文献

の検討で補完した・多忙にもかかわらず貴重な経験や意見や見識を提供いただいた皆様に心から感謝申し上げます(ご協力くださった方々については、補遺1に記載)。

本調査は UK Data Archive の Dr. Louise Corti, Ms. Melanie Wright 両氏の作成した 2002 年度 MRC とウェルカム財団の報告書を参考に構成したものである。

### 【要約】

コレクションの研究利用は改善可能であり、ほとんどの科学者がそのように考えている。しかし、研究利用を最適化するには、その障害を減らすだけでなく、研究利用の提供を積極的に奨励、指導し、資金援助し、その努力に報いる必要がある。

研究利用の活性化を求める意見には以下のものがある。

- ・より高い情報価値と、投入した資金や努力に対してより多くの成果を引き出し、それによって社会の健康ベネフィットを増加させる。
- ・専門的または再現が困難か高価である研究資源への研究者の研究利用を拒否せず、上記の良識や科学的自由の伝統に貢献できる。
- ・研究の検証や視点を変えた再現実験が可能となる。
- ・非生産的な努力が繰り返し行われていることを減らすことができる。
- ・患者さんや市民の研究参加や検体の提供、同意書提出の負担を最少にする。
- ・データセットや試料の関連付け、集積、他のデータセットや試料との比較を促進する。
- ・より多くの、より多様な研究者がデータ分析を行い、能力を高め、方法や手順を改善し、研究成果を発表・報告し、新しい研究方向を発見し、それによってコレクションの質が高められ、その内容が多様性をもって豊富になる。

適切で効率的な研究利用を増加させるには、以下のことに注意しなければならない。

- ・研究利用が提供された場合、同意、守秘、離脱の権利に関するものなど、参加者との最初の約束が完全に守られる。
- ・研究事業の一般社会での評価や患者さんとの関係が損なわれない。
- ・研究事業の科学的評価が高い水準に保たれる。
- ・研究資源開発者や管理者の利益を保護し、その努力と善意に応える。
- ・データの匿名化、文書化、情報の保管、研究利用申請の審査や研究利用協定の取り

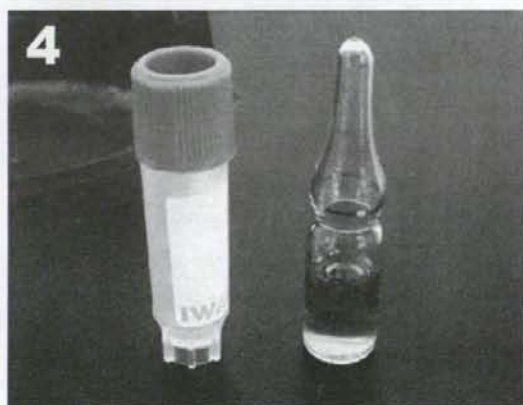
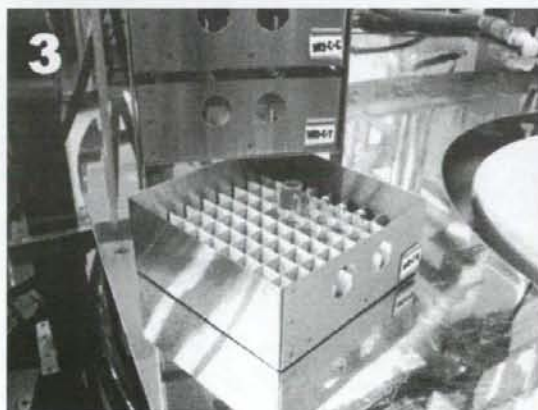
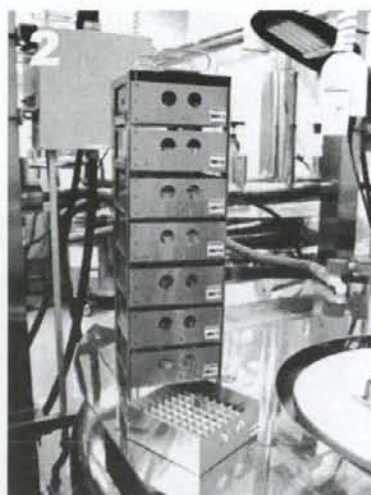
決め、データ及び・または試料の準備、そして科学的解釈の援助など、研究利用が可能となるまでに生じた努力と経費に十分見合う。

- ・知的財産管理が適切になされる。

### 資料 3

現在細胞バンクで使用している液体窒素保存システム。

1. 430 リットル大型液体窒素保存容器（気相式）
2. 大型液体窒素保存容器に収めるラック。各棚には写真 3 の引き出しが収納される。  
1 ラックに 8 個の引出しが納まり、1 台の 430 リットルタンクにこのラックが 20 個収納される。
3. アンプル又はセラムチューブを収納する引出し。9 行 x 9 列 = 80 本（1 本は位置決めのため使用せず）を収納する。
4. セラムチューブ（左）とガラスアンプル（右）、いずれも内容量は 1ml。セラムチューブはネジ蓋となっており、液相式に浸けると確実に内部に液体窒素を引き込む。そのため、気相式液体窒素大型保存容器を使用することが必須である。





厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学研究特別研究事業）  
副作用症例の生体試料バイオバンクシステム構築に向けた基盤整備研究  
分担研究報告書

日本における SJS/TEN 症例集積システムの実例と  
新規生体試料バイオバンクのための生体試料集積システム案

|       |        |                          |
|-------|--------|--------------------------|
| 研究分担者 | 長谷川 隆一 | 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長  |
| 研究協力者 | 鹿庭 なほ子 | 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長  |
|       | 石黒 昭博  | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全部 主査 |
|       | 杉山 永見子 | 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 研究員 |

研究要旨

SJS/TEN のために構築された NIHS 症例集積システムは、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力により、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部が中心となり、製薬企業を介して SJS/TEN 発症患者の担当医に直接研究協力依頼するもので、このシステムにより、頻度の少ない症例を日本全国の医療機関から集積することが可能であった。しかし、NIHS 症例集積システムを用いて複数の重篤副作用について信頼できる症例の生体試料を収集するためには、年間千件以上の規模の症例を扱うこととなり、実行上不可能である。そこで、複数の重篤副作用を対象とした新規生体試料バイオバンクを構築するためには、全国の医療機関において患者の生体試料と診療情報を取得できる制度を設立すると共に、それを実施・維持する事業費が必要であると考えられる。

A. 研究目的

医薬品の服用による重篤な副作用の発症は希ではあるが、入院加療の必要性が生じる、後遺症が残る、または最悪の場合は死亡することもあるため、できる限りその発症を避けるべきである。しかしながら、多くの場合その発症機序は不明で、殆ど予測ができないのが現状である。そんな中で、近年、一部の副作用の発症とゲノムバイオマーカーとの関連性が指摘されるようになってきた。その例として、チクロピジンなどによる薬物性肝障害(1,2)や各種の薬剤による重篤皮膚疾患がある。特に、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)と中毒性表皮壊死融解症(TEN)は広範な薬剤で発症し、眼や肺に後遺症が残ることもあり、死亡率も数~30%と高いことから、喫緊の対応策が望まれているところである。実際、台湾の研究では、カルバマゼピ

ンやアロプリノールにより SJS/TEN 等の重症薬疹を発症した患者の殆どが、それぞれ、HLA B\*1502 または HLA B\*5801 の遺伝子型を有していることが明らかとされた(3-6)。しかし、一方ではこうした結果には薬剤特異性と民族特異性のあることが指摘されており(7-9)、日本人を対象とした研究発表もあるが(10,11)、さらに多くの日本人症例を対象とした詳細な研究が期待されていた。そこで、平成 18 年度から開始された厚生労働科学研究(厚生労働科学研究創薬基盤推進研究事業“重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究”)鹿庭班では、日本における SJS/TEN 患者を対象としてゲノムバイオマーカーに関する研究を行ってきたので、その研究での副作用症例の生体試料収集方法を整理・解析することとする。なお、そこで得られた情報に基づいて、生体試料のバイオ

バンクを構築するための必要条件等を考察する。

## B. 研究方法

鹿庭班におけるSJS/TENの症例集積は、国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)医薬安全科学部(MSS)を主体とし、幾つかの研究協力病院による共同研究として開始され、さらに日本製薬団体連合会(日薬連)の支援によりさらに拡大・充実した。この研究は、ケース・コントロール研究であり、目標症例数は(ケース)100症例以上、(コントロール)健常人200名と設定された。SJS/TENは重篤な副作用であるが、その発症は極めて稀であるため、共同研究者の医療機関(特定医療機関)による症例集積だけでは症例が不足する。そのため、厚生労働省安全対策課(安対課)及び日薬連の協力を得て、日本全国の患者を対象としたNIHS症例集積システムが構築された(Fig. 1)。

医薬品により重篤な副作用が認められた際、担当医はその原因と疑われる医薬品の製造販売業者(製薬企業)に報告し、さらに製薬企業は、厚生労働省に報告する義務が課せられている。NIHS症例集積システムでは安対課(課長名)の日薬連宛での通知に基づき、製薬企業が医療機関からSJS/TENの症例報告を受けた際、厚生労働省に報告するとともに、MSSに任意で発症の事実のみを連絡することにより開始するものである。さらに、MSSは担当製薬企業を介してSJS/TENの発症を報告した担当医に研究協力の依頼文を配布し、担当医からの承諾が得られた場合、MSSに医師の個人情報(医療機関名、担当医名、連絡先など)を電子メールにて連絡するように依頼した。この依頼文はSJS/TEN発症の連絡を受けた際にMSSから返信されるとともに、同部のホームページからも入手可能である。MSSは製薬企業から連絡を受けた後、担当医師に直接

連絡を取り、研究内容、協力方法などを含めて研究協力を依頼した。このシステムにより、非特定医療機関から生体試料を得ることが可能となった。

鹿庭班における研究では、NIHS及び特定医療機関がそれぞれに倫理審査を受け、承認を得て行われている。この中には、インフォームド・コンセントの実施、主治医による採血、患者情報の保護対策等も含まれている。また、非特定医療機関では、MSSが担当医に研究倫理審査申請書及び承認書、並びに説明同意書を送付し、医療機関側の判断により、必要に応じて倫理委員会が行われ、承認を得ている。患者の生体試料を含めた個人情報に関しては、連結可能匿名化措置を行い、非特定医療機関で機関の倫理委員会の承認が不必要な場合には、NIHS内の個人情報管理者が、個人情報と連結可能匿名化番号(ID)の対応表および同意書を保管・管理した。

SJS/TENは非常に稀な副作用であるため、他の皮膚障害との区別やSJSであるかTENであるかの判断は専門医でも難しい場合がある。そこで、鹿庭班では、SJS/TEN専門医が診療情報記入様式(投薬歴、症状の程度と経過、合併症の有無、治療法、転帰)を作成し、この診療情報に基づき、分担研究者の皮膚科専門医および眼科専門医が改めてSJS/TENの確定診断を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて実施された厚生労働科学研究(主任研究者:鹿庭なほ子)における生体試料収集システムの機能性を調査・解析したものであり、臨床データを収集・調査・解析したものではないため倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

SJS/TENのNIHS症例集積システムにより、

2006年6月15日(通知発出日)から2008年12月8日までで、MSSに60社の製薬企業から365件の症例報告があった。このうち、2008年9月1日までに120件が担当医の個人情報が連絡されたが、29件が連絡時にすでに終診や死亡等の理由で協力が不可能であり、12件は登録までに至らない症例であったため、報告された症例の21%に相当する77件が登録された(Table 1)。また、2008年12月8日までに特定医療機関から53件の症例が登録されており、症例集積システムとあわせ130件が登録された。登録された症例における原因と疑われる医薬品は、カルバマゼピン、アロプリノール、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、クラリスロマイシン、カルボシステイン、テガフル、フェニトイン、ゾニサミドであった。

SJS/TENのように極めて稀な副作用における解析の際、統計解析できる程の症例数を集めるのは、非常に困難であり、重要課題であった。そこで、NIHS症例集積システムを構築し、安全対策課を介して日薬連に研究の重要性や研究協力の依頼を行い、所属する製薬企業の協力を得た。その結果、日本全国の医療機関から生体試料サンプルの集積が可能となった。NIHS症例集積システムにより製薬企業からMSSへ報告された症例件数は、年間では約160件程度であった。一方、製薬企業から総合機構への年間報告件数は、400~500件であり、MSSへの報告は、薬事法に基づき報告されるSJS/TENの全症例の約40%と推定され、比較的高い機能性が発揮されたと考えられた。

#### D. 考察

SJS/TENに対するNIHS症例集積システムでは、安対課長から日薬連会長宛に研究協力依頼の通知を発出したことにより、その協力体制が製薬企業内の末端まで浸透した。これによりSJS/TENの発症がMSSに報告され、

研究協力が開始された。SJS/TEN症例のMSSへの報告は年間約160件で、MSSは担当医に1症例に対して10回近くの連絡をとりながら、倫理申請・承認、インフォームド・コンセント取得、採血、診療情報の記入と提供、患者及び担当への謝金の支払い等を実施している。こうしたことから、もし複数の重篤副作用を対象とすれば、対象症例数は年間千件以上に増加すると想定されることから、現在のMSSと同様の対応は不可能となる。そこで、複数の重篤副作用症例の生体試料を適切に収集するためには、最低限の必要事項を確保した上で、別の手段が必要と考えられる。

信頼性のある症例集積に必須でかつ最も重要な事項は、生体試料とともに重篤副作用として確定診断ができるための診療情報を入手することである。そこで、診療情報はそれぞれの重篤副作用に対するその専門科医により作成された診療情報記入様式による提供が必要である。また、生体試料としては血清成分、血球(DNA)、尿などが考えられる。しかし、生体蛋白成分は副作用の発症過程で様々に増減することが想定されることから採取のタイミングが難しく、DNAを解析することを目的に血液を採取することが現実的である考えられる。臨床研究で患者から血液等の生体試料を採取するためには、研究倫理申請・承認並びにインフォームド・コンセントの取得が必要である。これを円滑に実行する方法としては、例えば、全国の中規模以上の病院を対象として、指定した種類の重篤副作用(診療情報記入様式が作成された重篤副作用)の症例患者からの生体試料採取の実施と診療情報の取得を義務づける制度が考えられる。また、この制度を実施するためには、中央倫理委員会においてインフォームド・コンセントを含む研究倫理の申請・承認などの環境整備が必要である。国の制度として運用することにより、患者及び担当医への謝金が不要となるかもしれない。この制度を維持・実施ためには、

研究事業としての十分な事業費の支援が必要で、その一部は、生体試料の回収キットの配布や生体試料及び診療情報の回収費用、生体試料の保存と管理に関わる費用となる。

以上のような条件を整えば、重要な重篤副作用を発症した患者の十分な診療情報と血液試料などの採取・回収・保存・管理が可能となり、目的とする生体試料バイオバンクが構築されることとなる。

#### E. 結論

NIHS 症例集積システムを用いて複数の信頼できる重篤副作用症例の生体試料を収集することは実行上困難である。信頼性があり、かつ有用性のある新規生体試料バイオバンクを構築するためには、特定の重篤副作用症例の生体試料を取得するための制度とそれを実施・維持する事業費が必要であると考えられる。

#### 参考文献

1. Hirata K, Takagi H, Yamamoto M, Matsumoto T, Nishiya T, Mori K, Shimizu S, Masumoto H, Okutani Y (2008) Ticlopidine-induced hepatotoxicity is associated with specific human leukocyte antigen genomic subtypes in Japanese patients: a preliminary case-control study. *Pharmacogenomics J*, 8, 29-33.
2. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrun E, García-Martín E, Borraz Y, Fernández MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Costa J, Anzola S, Agúndez JA: Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (2008) Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*, 48, 588-596.
3. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT (2004) Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 428(6982): 486.
4. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, Hu SL, Wu MT, Chen GS, Wong TW, Hsiao PF, Chen WH, Shih HY, Fang WH, Wei CY, Lou YH, Huang YL, Lin JJ, Chen YT (2006) Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*, 16, 297-306.
5. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH (2007) Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 48, 1015-1018.
6. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT (2005) HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 4134-4139.
7. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, Lelouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau JC (2006) A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*, 6, 265-268.
8. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, Kangwanshiratada O,

- Hirankarn N, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V (2008) Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*, 49, 2087-2091.
9. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M: for the RegiSCAR study group (2008) A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics*, 18, 99-107.
10. Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M (2007) Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*, 215, 86-88.
11. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S (2007) Strong association between HLA-A\*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol*, 143, 367-368.
- F. 健康危険情報  
特記すべきことなし
- G. 研究発表
1. 論文発表
1. 長谷川隆一 (2007) 特異体質に関連した副作用に関するリスク最小化のためのアプローチ. 毒性質問箱, 10, 164-169.
2. 鹿庭なほ子 (2007) スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型. *ファルマシア*, 43, 1075-1079.
3. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R, (for the JSAR research group) (2008) HLA- B locus in Japanese patients with anti-epileptics- and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*, 9, 1617-1622.
4. Ishiguro A, Toyoshima S, Uyama Y (2008) Current Japanese regulatory situations of pharmacogenomics in drug administration. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 1, 505-514.
2. 学会発表
1. 鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 斎藤嘉朗, 長谷川隆一, 高橋幸利, 古谷博和, 松永佳世子, 村松正明, 小菅治彦, 木下茂, 池田浩子, 安部正通, 柏木麻理子, 宋イシューアン, 外園千恵, 上田真由美, 相原道子, 池澤善郎 (2008) 日本人における重症薬疹発症に関連するバイオマーカーの探索的研究. 日本薬学会第128年会 3月 横浜
2. 斎藤嘉朗, 頭金正博, 黒瀬光一, 澤田純一, 長谷川隆一, 外園千恵, 木下茂, 高橋幸利, 古谷博和, 村松正明, 松永佳世子, 相原道子, 池澤善郎, 鹿庭なほ子 (2008) 日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関する *HLA* タイプの探索 (第一報). 第15回日本免疫毒性学会学術大会 9月 東京
3. Kurose K, Saito Y, Tohkin M, Kaniwa N,

- Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Kinoshita S, Ikezawa Z, Sawada J-I, Hasegawa R (2008) Association between HLA alleles and carbamazepine- and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. 15<sup>th</sup> North American Regional Meeting of ISSX, October, San Diego
4. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Ikezawa Z, Hasegawa R (2008) An exploratory study of genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients: a nation-wide multi-center study in Japan. 15<sup>th</sup> North American Regional Meeting of ISSX, October, San Diego
5. 斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 澤田純一, 長谷川隆一, SJS/TEN 遺伝子多型研究班 (2008) 重症薬疹 (ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症) のゲノム薬理学. 第 29 回日本臨床薬理学会年会 12 月 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

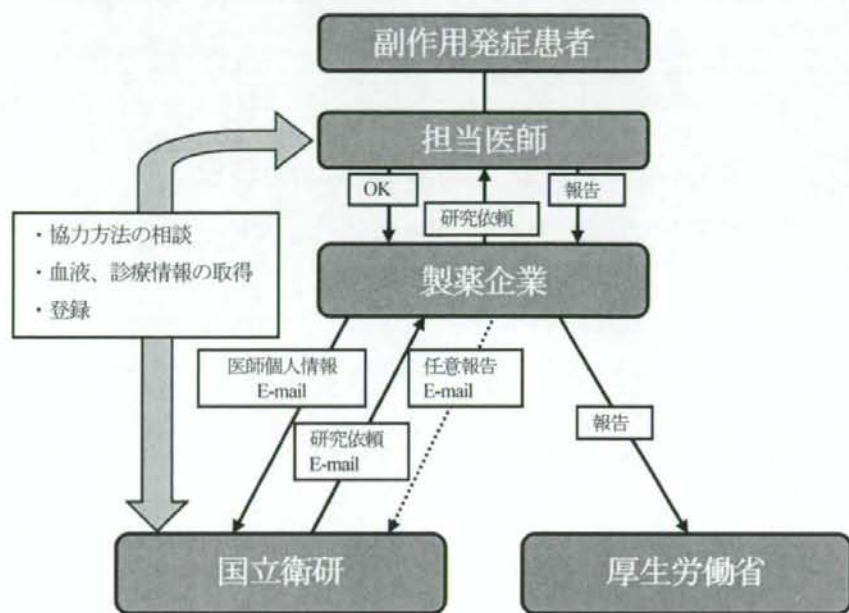


Fig. 1 SJS/TEN のための NIHS 症例集積システムの概要

Table 1 SJS/TEN 症例集積システムによる症例集積状況 (2006.6.15~2008.12.8)

|                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| MSS への SJS/TEN 発症報告件数  | 386                     |
| SJS                    | 272                     |
| TEN                    | 114                     |
| MSS への医師個人情報通知件数       | 120 (33% <sup>※</sup> ) |
| 内訳                     |                         |
| 1. 連絡時に終診・死亡等で協力が不可能   | 29                      |
| 2. 登録に至らないケース          | 12                      |
| 3. 協力方法検討中             | 2                       |
| 4. 登録 (ID 発行又は倫理申請) 件数 | 77 (21% <sup>※</sup> )  |
| 採血済み                   | 64                      |
| 倫理申請中・患者来院待ち           | 7                       |
| 採血中止 (死亡・非同意等)         | 6                       |

<sup>※</sup>MSS への SJS/TEN 発症報告件数に対する割合