

201430004A

厚生労働科学研究委託費(地球規模保健課題解決推進のための研究事業)

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

(H26-地球規模B-一般-001)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者：斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
担当責任者：相原 道子 横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学教室
担当責任者：梶波 康二 金沢医科大学医学部 循環器内科学講座
担当責任者：花岡 正幸 信州大学医学部内科学第一教室
担当責任者：関根 章博 千葉大学予防医学センター
担当責任者：佐井 君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
担当責任者：中村 亮介 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

本報告書は、厚生労働省の地球規模保健課題解決推進のための研究事業による委託業務として、斎藤嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）及び研究分担（担当）責任者が実施した平成26年度「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（H26-地球規模B-一般-001）」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

- 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
齋藤 嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）

II. 委託業務成果報告（業務項目）

- 1) ヒト副作用試料の収集、HLA 解析、関連解析・・・・・・・・・・・・ 23
齋藤 嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）
- 2) 重症薬疹試料の診断、感染症との関連調査・・・・・・・・・・・・ 31
相原 道子（横浜市立大学大学院医学研究科）
- 3) 横紋筋融解症試料の診断、感染症との関連調査・・・・・・・・・・・・ 37
梶波 康二（金沢医科大学医学部 循環器内科学）
- 4) 間質性肺炎試料の診断、感染症との関連調査・・・・・・・・・・・・ 41
花岡 正幸（信州大学医学部内科学第一教室）
- 5) 遺伝子多型解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
関根 章博（千葉大学予防医学センター生体影響解明研究部門）
- 6) 関連候補遺伝子多型の機能解析と別群試料を用いた検証・・・・・・・・ 49
中村 亮介（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）
- 7) 感染症との関連にかかる薬剤疫学解析・・・・・・・・・・・・・・ 57
佐井 君江（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）

III. 学会等発表実績及び研究成果の刊行物別刷・・・・・・・・・・・・ 73

I. 委託業務成果報告（総括）

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

総括責任者 齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

研究要旨：

本研究は重篤副作用に関する地球規模での安全対策推進のため、発症に関連する遺伝的要因と感染症を明らかにすることを目標とする。

遺伝的要因解明のためのゲノム DNA 試料と患者臨床情報の収集（重症薬疹（SJS/TEN）38例、横紋筋融解症 22 例、間質性肺炎 25 例）及び確定診断を行った。当該ゲノム DNA 試料を用いた HLA 解析及び網羅的遺伝子多型解析を行った。さらに風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴う SJS/TEN 発症には、*HLA-A*02:06* とが有意に関連することを見いだした。また抗てんかん薬フェニトインを被疑薬とする SJS/TEN では、その発症に解毒代謝酵素であるシトクロム P450 の一種 CYP2C9 の*3 多型（活性低下）が有意に関連することを見いだした。これらの関連は、別群試料を用いた解析でも検証された。さらにこれらの関連因子の民族差について考察した。

感染症に関しては、上記ゲノム DNA に付随する患者臨床情報を用いて、重症薬疹、横紋筋融解症、間質性肺疾患に関し、副作用毎の感染症の併発割合、重篤度との関連を解析した。重症薬疹では、発症例の感染症併発・既往割合は 51%であり、重篤度の高い病型、眼症状、及び後遺症の発現割合は、いずれも感染「有」の場合が「無」よりも統計的に有意に高く、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、間質性肺疾患でも有意差は認められないものの、同様の傾向にあった。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。従って、3 種の重篤副作用において感染症の併発・既往と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と示唆された。これら結果の検証のための有害事象自発報告データベースを用いた解析にも着手した。

担当責任者（研究分担者）

花岡正幸 信州大学医学部

相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科

内科学第一教室 教授

環境免疫病態皮膚科学教室 教授

関根章博 千葉大学予防医学センター 教授

梶波康二 金沢医科大学医学部

佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所

循環器内科学講座 教授

医薬安全科学部 室長

A. 目的

国際共同治験の推進や新興国での医療ニーズの増加により、世界各国での医薬品販売例が増加している。一方で、重篤副作用発現には、大きな民族差・地域差が認められる。例えば、間質性肺炎では、ゲフィチニブによる発生頻度は、欧米人より日本人で 10 倍以上高く、逆にメトトレキサートでは欧米人の方が 5 倍以上高い。またカルバマゼピンによる重症薬疹の発生は東南アジアで多いが、これは発症と強く関連するヒト白血球抗原の遺伝子型(*HLA-B*15:02*等)頻度の民族差により説明できることが、申請者らの研究を含め示されている。

一方、免疫が関与する副作用は重症化しやすく、発症予測も困難とされ、安全対策上、特に重要である。実際、抗 HIV 薬アバカビルによる重症薬疹(薬剤性過敏症症候群)の頻度は約 5% と高く、発症への感染寄与が考えられる。従って、重篤副作用に関する地球規模での安全対策を進めるには、発症に関連する遺伝的要因と感染症を明らかにする必要がある。

本研究は、

- ①発生数が多く死亡率が高いなど、市販後安全対策において重要な重篤副作用 3 種(間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹)に関し、日本人患者試料の収集とその解析により、発症と関連する遺伝的要因を同定、
- ②免疫系の関与が示唆され、発生数も多い 4 種(上記 3 種+薬物性肝障害)を中心に、ウイルス・細菌感染の重篤副作用発症への寄与を同定、
- ③関連が認められた遺伝的要因の頻度と感染症罹患率等の民族差・地域差を明らかにして、

本邦を含む地球規模での医薬品安全対策を提案、
することを目標とする。

今年度は、対象とする間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹に関し、25-40 例のゲノム DNA 及び臨床情報を収集すると共に、既収集分試料を含めてゲノム解析を行い、2 種の医薬品による重症薬疹に関し、遺伝的要因の探索と検証を行いマーカーとして同定した。さらに *in vitro* 機能解析系の開発を進めた。患者症例情報を用いた重篤副作用と感染症との関連解析については、感染の副作用発症寄与に関する文献調査を進めると共に、上記ゲノム DNA に付随して収集した患者情報の解析を行い、重症薬疹では感染症の併発・既往と副作用重篤度との関連性を示唆する結果が得られた。さらに、これらの検証解析の一環として、有害事象自発報告データベースの解析を行うが、まず解析方法について検討を行った。

B. 研究方法

1) 発症患者資試料の収集

対象とする重症薬疹(スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN))、横紋筋融解症、間質性肺炎の患者ゲノム DNA 試料及びその臨床情報は、主として国立衛研(NIHS)ネットワーク方式により行った。本方法は、薬機法第 68 条 10 の規定に基づく重篤副作用報告制度を利用した方法である。即ち、製薬会社(医薬品の製造販売業者)は、重篤副作用が起きたという情報を入手した場合には、一定期間内に(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)宛、報告しなければならないが、厚生労働省医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構

安全第二部、日本製薬団体連合会の協力の下、任意で国立衛研の本研究への協力を要請するものである。現在、各発症症例毎に、医薬品医療機器総合機構安全第二部より、各製薬企業へ協力を依頼する FAX を送付いただいている。製薬企業から国立衛研宛に患者発生の報告をいただくと、折り返し、協力依頼と方法に関する文書を送付し、担当医に依頼していただいている。担当医より協力承諾またはさらなる検討可能という回答を頂けると、担当医の連絡先情報が国立衛研宛に提供され、以後は担当医と直接連絡を取り、研究内容や倫理申請に関する説明を行い、担当医と患者より最終的な了解をいただくと、インフォームドコンセントの取得、採血、臨床情報のケースカードへの記入を頂いている。

各症例は、ケースカードの記載（間質性肺炎では CT 画像等を含む）に基づき、研究分担者である 3 名の専門医（重症薬疹：相原教授、横紋筋融解症：梶波教授、間質性肺炎：花岡教授）が確定診断を行った。SJS/TEN の診断は、Bastuji-Garin らの基準をもとにした日本の診断基準に基づいた。すなわち、表皮の剥離・びらんが身体面積の 10%未満を SJS、10%以上を TEN とした。また、SJS 可能性例を症例に含めた。横紋筋融解症に関しては、クレアチンキナーゼ (CK) 値が正常上限の 10 倍以上を横紋筋融解症、3~10 倍を筋炎、3 倍未満を筋痛と分類した。間質性肺炎の診断は、「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」の診断基準に基づいた。すなわち、1. 原因となる薬剤の摂取歴がある、2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある、3. 他の原因疾患が否定される、4. 薬剤の中止により病態が改善する自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快の 4 つ、あるいはさら

に 5. 再投与により増悪する、を満たすものを薬剤性間質性肺炎とした。

なお、一部の症例については、NIHS ネットワークシステムと介さず、研究分担者及び連携研究者より直接提供いただいた。

2) HLA 解析とゲノム網羅的遺伝子多型解析

2-1) HLA 解析

HLA 解析は外部機関（HLA 研究所）に委託して行った。解析対象は、HLA-A, -B, -C, -DRB1 とし、PCR-SSO 法により行った。HLA 型の解析結果を用いて、さらに連携機関である日本ファーマコゲノミクス・データサイエンスコンソーシアムが保有する約 2,800 人の日本人健常人における HLA 及び遺伝子多型の頻度情報（一部は別の連携機関の保有情報を使用）と比較するケース・コントロール研究を行った。統計解析は Fisher の正確確率検定等を用いて、必要に応じて多重性の補正を行った。

また SJS/TEN の眼症状は、①偽膜形成、②角結膜上皮びらん又は欠損、のいずれかの条件を満たした場合に重症（severe ocular complication; SOC）とみなした。

2-2) ゲノム網羅的遺伝子多型解析

ゲノム網羅的遺伝子多型解析は、イルミナ社のゲノム広域タイピングツールである Omni2.5M チップ（ゲノム広域に分布する SNV:Single Nucleotide Variations を中心とした約 250 万の short variations のタイピング）を用いて遺伝子多型を解析した。その結果と約 2,000-3,000 例の一般集団と比較するケースコントロール解析を行った。即ち、得られた結果は、call rate >98.0%でカットオフし、qq (quantile quantile) plot にてその品質を調

べた。品質が担保されれば、HWE (Hardy Weinberg equilibrium)にて補正後、優性遺伝継承モデル、劣性遺伝継承モデル、遺伝子型モデル、傾向性モデルにて解析を行った。解析は χ^2 およびFisherの検定を行った。

3) 関連候補遺伝子多型の機能解析と別群試料を用いた検証

3-1) 風邪薬による重症眼障害を伴う SJS/TEN 発症と関連する HLA 探索

検証群として、京都府立医大において収集された風邪薬による重症眼障害を伴う SJS/TEN 群及び健常人群を用いた。関連解析は、Fisherの正確確率検定によった。得られたP値は、検出されたすべてのHLA数により、Bonferroniの補正を施した。また、オッズ比の95%信頼区間による検定も行なった。

3-2) フェニトインによる SJS/TEN 発症と関連する遺伝子多型探索

フェニトインの代謝酵素 CYP2C の各種多型について、台湾のチャングン記念病院の Chung 博士らを中心とするグループ (Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium) からの別群試料により検証を行なった。具体的には、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) および TaqMan 法により次の SNP のタイピングを行なった。

rs17110192 G>C

rs3758581 (CYP2C19*1C) G>A

rs17110321 A>G

rs9332093 C>G

rs1057910 (CYP2C9*3) A>C

rs9332245 T>A

rs1592037 G>A

rs6583967 T>C

rs10882551 C>T

rs12262878 T>C

3-3) HLA-A*02:06 等の in vitro 試験系の構築に関する研究

風邪薬による SJS/TEN 発症との関連が示唆された HLA-A*02:06 について、タンパク質発現系を構築し、アセトアミノフェンとの直接的結合を検出することを目指した。理化学研究所から pcDNA-HLA-A*02:07 のプラスミドを購入し、これを鋳型として PCR- mutagenesis 法により、HLA-A*02:06 および HLA-A*02:01 の cDNA を得た。用いたプライマーセットは下記の2種類である。

プライマーセット 1

CTCCATGAGGTATTTCTACACATCCGTGT

GACACGGATGTGTAGAAATACCTCATGGAG

プライマーセット 2

CGTCCAGAGGATGTATGGCTGCCACGTGG

CCACGTCGCAGCCATACATCCTCTGGACG

その後、タンパク質実験を容易とするため、C末端側の68残基を欠失させ可溶性分子として、Strep-tag II をつないだものを調製した。これらの cDNA を、pcDNA ベクター、pIRES ベクター、pCLNCX ベクターにつなぎ、発現実験に供した。導入細胞には、FreeStyle 293 細胞、293-T 細胞、HaCaT 細胞を用いた。

4) 感染の副作用発症寄与に関する文献調査

4種(間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹、薬物性肝障害)の副作用以外に、発症と感染症との関連について文献等調査を行い、6)の解析に追加すべき副作用の有無を検討した。具体的には文献情報、重篤副作用疾患別対応マニュアル、日本の副作用報告データベース等を用いて、

感染症との関連や免疫機序を示唆する報告や発生報告数等の調査を行った。

5) 既収集の症例診療情報を用いた解析

5-1) 対象の重篤副作用と感染症

本委託研究事業でゲノム DNA 収集対象として いる 3 種の重篤副作用（横紋筋融解症、重症薬疹、間質性肺疾患）の既収集の診療録情報を基に、副作用毎の感染症（併発・既往）の割合ならびに副作用重篤度と感染症との関連を解析した。また、調査対象の感染症として、結核、肝炎、エイズ、インフルエンザ、単純ヘルペス、その他の全感染症（感冒を含む）とした。

5-2) 感染症（併発・既往）の判定

本研究では、副作用毎に感染症との関連の高い被疑薬及び感染症の種類も試みる。その第一段階として、各副作用の第一被疑薬に注目し、被疑薬ごとに感染症の併発・既往の割合を求めることとした。感染症併発・既往の判別の流れは、既収集の症例診療録情報ならびに自発報告データベースを用いた解析の何れにおいても、図 1 のフローチャートに示すように、疾患名（原疾患・合併症・既往歴）及び医薬品成分名（被疑薬・併用薬）、または感染検査結果（血液・気管支肺胞洗浄・喀痰）（間質性肺疾患の診療情報を用いた場合のみ）から、何れかの感染関連情報がある場合に、感染症「有」と判定した。また、感染症関連症例において、疾患名（検査結果）及び医薬品名の適応を基に、感染症の種類を判定・分類した（図 1）。

5-3) 副作用指標（重篤度）と感染症の有無との関連

副作用の重篤度の指標として、重症型、合併

症（眼症状の発現）、後遺症（/死亡）の発現割合、発症までの日数等を用い、感染症（併発・既往）の「無」と「有」の群間で、これらの頻度または平均値を比較した。また、感染症治療薬が第一被疑薬の場合の重篤度と比較した。なお、今回の診療録情報に基づく解析においては、暫定的に、死亡は重症例の転帰とみなし、被疑薬との因果関係は必ずしも検証していない場合も含むものである。

6) 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、患者由来のゲノム DNA 及び副作用情報等の臨床情報を対象とした研究であるため、関係指針を遵守して行っている。即ち、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する指針」等を遵守して実施している。研究開始前に研究計画等に関して、研究に参加する全機関倫理審査委員会の承認を得て研究を行っている。また試料を提供頂く患者に対しては、文書により研究内容等を説明し、文書にて同意を得ている。患者の臨床試料及び附随する臨床情報・患者背景情報等は、個人情報管理者により匿名化された後、研究に用いている。

また遺伝子組換え実験に関しては、所属機関

の遺伝子組換え実験安全管理規則に従い、事前の審査を受け承認を得て遂行した。

C. 結果

1) 発症患者資試料の収集

平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月で、間質性肺炎 25 例、横紋筋融解症 22 例、重症薬疹(SJS/TEN) 38 例を収集した。これまでに収集した総収集検体数は、間質性肺炎で 136 例（他に医薬品投与非発症患者 59 例）、横紋筋融解症 157 例、重症薬疹（SJS/TEN）431 例となった。

SJS/TEN に関しては、新たに追加となった 38 症例中、計 13 例について、担当医の記入したケースカードに基づく確定診断を行った。その結果、SJS 確定例が 4 例、SJS 疑い例が 4 例となった。他に、横浜市立大学で収集・確定診断済みの 5 例があり、内訳は、SJS が 3 例、TEN が 2 例であった。横紋筋融解症に関しては、新たに追加となった 24 症例について、確定診断を行った。間質性肺炎に関しては、新たに 25 症例を収集し、うち 17 例について、臨床情報を基に確定診断を行った。結果として、確定診断済みの症例数は、既収集分を含めて、重症薬疹（SJS/TEN）222 例（他に疑い例 39 例）、横紋筋融解症 95 例（他に筋痛 18 例、筋炎 15 例）、間質性肺炎で 75 例となった。

2) HLA 解析とゲノム網羅的遺伝子多型解析

2-1) HLA 解析

平成 26 年度以前に収集した検体を含め、平成 26 年 2 月までに収集した間質性肺炎 30 例（非発症例を含む）、横紋筋融解症 52 例、重症薬疹（SJS/TEN）38 例に関し、HLA 解析を行った。

2-2) ゲノム網羅的遺伝子多型解析

重症皮膚障害（48 症例）、間質性肺炎（60 症例）、横紋筋融解症（26 症例）に関し、Omni2.5M チップのタイピングを終了し、いずれも call rate > 99.0%と測定品質は良好であった。現在、HWE および qq plot によるデータ品質の確認を実施中である。品質が確保できれば、一般集団約 2,000-3,000 例とのゲノム広域相関解析（GWAS）を実施する予定である。

3) 関連解析と別群試料を用いた検証、機能解析

3-1) 解熱鎮痛薬

今年度は、アセトアミノフェンおよびロキソプロフェン等の解熱鎮痛薬による SJS/TEN を対象とした。風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴う SJS/TEN を発症した患者 20 例を対象に解析を行ったところ、*HLA-A*02:06*（オッズ比 5.18、多重性補正後の $P=0.0056$ ）と *HLA-B*44:03*（オッズ比 4.22、多重性補正後の $P=0.0406$ ）が有意となった（表 1）。本関連は、風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴わない SJS/TEN 患者 16 例では認められなかった（別の *HLA-B*40:02* との関連が見られた）。また眼障害を伴う他の医薬品による SJS/TEN 患者 38 例を対象にした解析では、いずれの *HLA* 型も関連は認められなかった。さらに *HLA-A*02:06* との関連は、別群試料を用いた解析でも検証されたが、*HLA-B*44:03* については多重性補正後に有意性が失われた。

また本関連解析において、アセトアミノフェンを被疑薬とする SJS/TEN 患者では、SJS/TEN の症状である眼障害が重症である割合が有意に高い（オッズ比 3.27、 $P=0.0065$ ）ことが明らかとなった。ロキソプロフェンでも同様の傾向

が認められた（オッズ比 2.25、 $P=0.07$ ）。さらにアセトアミノフェンを被疑薬とする SJS/TEN 患者において、風邪症状への投与の場合、それ以外の疾患への投与の場合に比して、眼障害が重症化していることを見いだした（オッズ比 13、 $P=0.0069$ ）。本関連は、非ステロイド性抗炎症薬を含む解熱鎮痛薬でも有意（オッズ比 7.79、 $P=0.0002$ ）であった。他の抗てんかん薬等においては、このような傾向は認められなかった。

3-2) フェニトイン

抗てんかん薬フェニトインを被疑薬とする SJS/TEN 症例に関し、解毒代謝酵素であるシトクロム P450 の一種 CYP2C9 の*3多型 (1075A>C, Ile359Leu、活性低下) が有意に関連することを見いだした（オッズ比 10.41、 $P<0.0001$ 、表 2）。この関連は、台湾人（48 例）及びマレーシア人（4 名）のフェニトインを被疑薬とする重症薬疹症例で検証された。

3-3) 関連候補遺伝子多型の機能解析

HLA-A*02:07 の cDNA から、A*02:06 および A*02:01 の各アレル cDNA を作製し、リポフェクション法およびレトロウイルス法により、各種細胞株 (FreeStyle 293 細胞、293-T 細胞、HaCaT 細胞) に発現させた。

4) 感染の副作用発症寄与に関する文献調査

調査の結果、アナフィラキシー、溶血性貧血、血管性浮腫、血栓性血小板減少性紫斑病、ヘパリン起因性血小板減少症、喉頭浮腫などが、免疫機序が関与するため候補として挙げられた。しかし、発症と感染症との関連を複数の文献で示唆する副作用はなく（症例報告として、HIV 感染患者でのセフェム系抗菌薬による溶血性

貧血またはアナフィラキシーの報告、HIV 感染患者でのアシロクビルによる血管性浮腫の報告、および HCV 患者におけるプロプラノロールによる血管性浮腫の報告、ならびに HIV 感染患者でのヘパリン起因性血小板減少症のリスク増加の報告、が各 1 報あり）、またアナフィラキシー以外は本邦での年間報告数が 100 例以下と少ないことから、本 3 年間の研究では対象としないこととし、今後の継続検討課題とした。

5) 既収集の症例診療情報を用いた解析

5-1) 感染症併発・既往割合

5-1-1) 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。

5-1-2) 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 low 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。

5-1-3) 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。

5-2) 感染症関連症例における感染症の種類

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。

5-3) 副作用指標（重篤度）と感染症有無との関連

5-3-1) 横紋筋融解症

全症例において、重篤度の高い病型（横紋筋融解症、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）。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）。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。

5-3-2) 重症薬疹（図2）

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2A-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2D）。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2C）。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。

5-3-3) 間質性肺疾患

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）、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）。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かった。

5-3-4) 感染症割合の多い被疑薬

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いが、以下の知見が得られた。

5-3-4-1) 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。

5-3-4-2) 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。

5-3-4-3) 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。

6) 有害事象自発報告データベースを用いた解

析

6-1) 検索用語の選択

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た。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。

6-2) 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した。

6-3) 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

1) 遺伝的要因の同定

独自に構築した NIHS ネットワークシステム等を用いて、対象とする重症薬疹、横紋筋融解症、間質性肺炎の発症症例の集積を行った。目標として、各副作用 30~40 例の収集を目標と

していたが、2月末日付けで22~38例を収集できた。従って、横紋筋融解症は少ないものの、ほぼ目標通りの症例収集を行えたと考える。さらに、既収集の試料を含めて、HLA 解析とゲノム網羅的遺伝子多型解析を行った。

ゲノム網羅的遺伝子多型解析に関しては、次年度に、各副作用に関連する領域（候補領域）が得られた場合には、これらのタイピングデータを用いて連鎖不平衡 (R^2 および D') 領域を求め、連鎖不平衡領域をカバーする領域の DNA キャプチャーカスタムオリゴを合成し、次世代シーケンサー (NGS: Next Generation Sequencer) による塩基配列決定から領域の詳細な多型情報を取得し、領域の相関解析から原因座位の特定を試みる。即ち、連鎖不平衡の原理から当該発症の原因座位を同定する予定である。

さらに 20 例以上の症例を収集した解熱鎮痛薬を対象に、SJS/TEN 発症と有意に関連する遺伝的要因の探索を行った。風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴う SJS/TEN を発症した患者を対象に解析を行い、*HLA-A*02:06* と *HLA-B*44:03* の有意な関連が明らかとなった。さらに *HLA-A*02:06* との関連は、別群試料でも検証された。本関連は、風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴わない SJS/TEN 患者では認められず、別の型である *HLA-B*40:02* との関連が見られた。また、眼障害を伴う他の医薬品による SJS/TEN 患者を対象にした解析では、いずれの *HLA* 型も関連は認められなかった。従って、1) 眼障害と伴う、2) 解熱鎮痛薬が被疑薬となる、という 2 つの条件下における SJS/TEN 患者でのみ、*HLA-A*02:06* との有意な関連が認められたこととなり、その発現機序においてなんらかの役割を担っていると考えられた。同薬群を被疑薬とする患者でも、

HLA-B*40:02を有する場合は、SJS/TENは発症しても眼障害が発現しないことから、SJS/TEN発症と眼障害の発現の両方に HLA-A*02:06が重要な役割を果たしている可能性が考えられた。また、SJS/TENでは医薬品により眼症状の重症化が異なり、アセトアミノフェンでは比較的重症化しやすいという結果が得られた。

HLA-A*02:06については、今回発現系を構築することに成功したため、放射標識アセトアミノフェン等を用いて直接的な結合性の有無を今年度の終わりまでに解析する。HLA-A*02:06は、同じ血清型に属するA*02:01およびA*02:07と、アミノ酸にしてそれぞれ1残基および2残基しか変異がなく、かつこれらの変異箇所は立体構造上近接している。A*02:01およびA*02:07はアセトアミノフェン等による重症眼障害を伴うSJS/TENの発症との間に関連が認められていないことを考えると、これらのアミノ酸変異箇所がアセトアミノフェンの結合箇所の有力な候補として推察される。機能解析においては、これらの非リスクアレルについても発現系を構築済みであり、比較試験を行なう。

またフェニトインによる重症薬疹に関しては、解毒代謝酵素 CYP2C9 の活性低下多型である*3との有意な関連が認められた。本関連は、台湾人やマレーシア人の試料を用いても認められた。

従来、重症薬疹はいわゆる「タイプ B」の副作用といわれ、用量依存性がない特異体質性の反応であると考えられてきたが、近年、重症薬疹の発症機構として、カルバマゼピンでは発症と関連する HLA-B*15:02 タンパク質との直接結合が示されており、アロプリノールによる発症ではその代謝物オキシプリノールが関連する HLA-B*58:01 タンパク質との直接結合が示唆さ

れている。即ち、医薬品の HLA タンパク質へのオフターゲット結合が機序として示唆されている。上記知見から、特に解熱鎮痛薬で関連が強い HLA-A*02:06 への結合が眼障害を伴う SJS/TEN と関連する可能性が考えられた。またフェニトインと何らかのタンパク質（弱い関連が示されている HLA-B*51:01 等）との相互作用に、フェニトイン濃度の上昇が重要であるかもしれない。

今年度、関連が見いだされた遺伝的要因の各国での健常人アレル頻度を表 3 に示す。HLA-A*02:06は日本人や韓国人で 0.09 であり、東アジアで高い。東南アジアでは 0.02-0.05 程度であり、白人や黒人では 0.01 未満となり、東アジア人で注意すべき遺伝的要因と言える。一方、関連は検証されなかったが、HLA-B*44:03は、日本人で 0.07、韓国人で 0.09、中国人や東南アジア人では 0.02-0.05、白人や黒人では 0.04-0.08 と、比較的一定の頻度である。また未検証であるが、HLA-B*40:02は、日本人で 0.08、韓国人で 0.07、中国人やタイ人で 0.02、白人では 0.01-0.02、黒人では 0.01 未満と、東アジア人で重要な要因である。CYP2C9*3は日本人では 0.03、韓国人と中国人では 0.04、東南アジア人では 0.03、南アジア人では 0.07、白人では 0.06、黒人では 0.02 と、比較的一定の頻度である。従って、CYP2C9*3（及び HLA-B*44:03）は、汎人種的なリスク要因であるが、HLA-A*02:06（及び HLA-B*40:02）等の一部の人種や民族で頻度が高い場合は、副作用発生頻度の差をもたらす可能性があるため、重篤副作用の安全対策上、重要要因となる。今後も、同定する遺伝的要因に関し、地球規模の医薬品安全対策につながる考察を行いたい。

2) 感染症との関連性の同定

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。

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た。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

ゲノム DNA 試料と患者臨床情報の収集（重症薬疹（SJS/TEN）38例、横紋筋融解症22例、間質性肺炎25例）を行った。また当該ゲノム DNA 試料を用いた HLA 解析及びゲノム網羅的遺伝子多型解析を行った。さらに風邪症状により解熱鎮痛薬の投与を受けた眼障害を伴う SJS/TEN 発症には、*HLA-A*02:06* が有意に関連することを見いだした。また抗てんかん薬フェニトインを被疑薬とする SJS/TEN では、その発症に解毒代謝酵素であるシトクロム P450 の一種 CYP2C9 の *3 多型（活性低下）が有意に関連することを見いだした。これらの関連は、別群試料で検証され、さらにこれらの関連因子の民族差について考察した。感染症との関連では、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

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

- 1) 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. : Independent strong association of

- HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep.* 2014; 4: 4862.
- 2) 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. : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014; 312: 525-534.
- 3) 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 JÁ, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K. : IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol.* in press.
- 4) 斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、中村亮介 : 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー. *薬学雑誌*, in press.
- 5) 頭金正博、斎藤嘉朗 : 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. *薬学雑誌*, in press.
- 6) 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. : Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens.*, 2015; 33:323-329.
- 7) Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; the Nagahama Study Group. : Tooth Loss and Atherosclerosis: The Nagahama Study. *J Dent Res.* 2015; 94: 52S-8S.
- 8) 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. : Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep.* 2014;37:1809-1815.
- 9) Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group. : Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large

- Japanese cohort. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2014;55:7343-7354.
- 10) Tabara Y, Takahashi Y, Kawaguchi T, Setoh K, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. : Association of serum-free fatty acid level with reduced reflection pressure wave magnitude and central blood pressure: the Nagahama study. *Hypertension.* 2014;64:1212-1218.
- 11) 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. : Association Between Antinuclear Antibodies and the HLA Class II Locus and Heterogeneous Characteristics of Staining Patterns: The Nagahama Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3395-3403.
- 12) 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. : Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated Peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1818-1827.
- 13) 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 : Association of polymorphisms in GCKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr J.* 2014;61:683-689.
- 14) 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 : 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. *Genome Announc.* 2014;2: e00286-14.
- 15) Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Nakao K, Sekine A, Chayama K, Nakajima A, Hotta K : Targeted next-generation sequencing and fine linkage disequilibrium mapping reveals association of PNPLA3 and PARVB with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hum Genet.* 2014;59:241-246.
- 16) Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H. Differential expression profile of Th1/Th2-associated 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. *Eur J*

- Dermatol*, in press.
- 17) Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M. Serum level of HMGB1 is preferentially high in DISH/DRESS. *Br J Dermatol*, 171: 1555-1608, 2014.
- 18) 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. 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). *Br J Dermatol*, 2014; 171: 425-427.
- 19) Fujita H, Oda K, Sato M, Wada H, Aihara M: Pazopanib-induced leg ulcer in a patient with malignant fibrous histiocytoma. *J Dermatol*, 41:1022-1023, 2014.
- 20) Nozaki Y, Fujita H, Okada R, Kou K, Aihara M: Non-drug-induced Stevens-Johnson syndrome successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* in press.
- 21) 蒲原 毅, 岡田瑠奈, 中村和子, 松倉節子, 相原道子: 薬剤性過敏症症候群に慢性甲状腺炎を合併した例. *皮膚病診療*, 36(9):862-866, 2014.
- 22) 鈴木亜希, 陳 慧芝, 内田敬久, 相原道子: 分子標的ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹. *皮膚病診療*, 36(5):445-448, 2014.
- 23) 久田恭子, 松倉節子, 大野真梨恵, 磯田祐士, 渡邊裕子, 守田亜希子, 相原道子, 蒲原 毅: ラモトリギンによる重症薬疹の4例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 8:114-123, 2014
- 24) 相原道子: 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. *アレルギー・免疫*, 21:1190-1196, 2014.
- 25) 松倉節子, 相原道子: 内科疾患と皮疹 薬疹. *Medicina*, 51:859-863, 2014.
- 26) 中村和子, 相原道子: 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. *月刊薬事*, 56:2151-2155, 2014.
- 27) 渡邊裕子, 相原道子: 特集 内科医に求められる他科の知識 第6章 皮膚科 薬疹. *内科*, 114(6):1172-1174, 2014.
- 28) 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. Increased levels of the oxidative stress marker, nitrotyrosine in patients with provocation test-induced coronary vasospasm. *J Cardiol*. 2014;64:86-90.
- 29) Saito R, Takeda K, Yamamoto K, 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. Nutri-pharmacogenomics of warfarin anticoagulation therapy: VKORC1 genotype-dependent influence of dietary vitamin K intake. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38:105-114.
- 30) Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, Trompet S, Robertson M, Ford I, Jukema JW, de Craen AJM, Packard C, Buckley BM,

Kajinami K. ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment. *Atherosclerosis* 2014;235:176-181.

- 31) 久保惠嗣, 花岡正幸: 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?, *Mebio*. 2014; 31: 4-9.
- 32) 牛木淳人: 特集 薬剤性肺障害のとらえ方 日本における薬剤性肺障害の臨床像. *月刊薬事*. 2015; 57: 191-195.
- 33) 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.

学会発表等

- 1) 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: HLA association with antipyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Hypersensitivity Meeting 2014 (2014. 4, Bern, Switzerland)
- 2) 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: Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Hypersensitivity Meeting 2014 (2014. 4, Bern, Switzerland)

- 3) 中村亮介, 鹿庭なほ子, 上田真由美, 外園千恵, 杉山永見子, 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: 「風邪薬」による重症眼粘膜障害を伴うスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症発症に関連する HLA について. 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会 (2014. 9, 徳島市)
- 4) 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: 日本人のスティーブンス・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. 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会 (2014. 9, 徳島市)
- 5) 斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 児玉進, 熊谷雄治, 前川京子: 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. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 (2014. 12, 松山市)
- 6) 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. 日本薬学会第 135 年会 (2015. 3, 神戸市)

- 7) 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. 日本薬学会第 135 年会 (2015. 3, 神戸市)
- 8) 関根章博: 次世代シーケンサーによる疾患解析の課題. 第 85 回日本衛生学会学術総会 (2015. 3, 和歌山市).
- 9) 相原道子: ランチョンセミナー SJS/TEN の最新治療~IVIg 療法を中心に~. 第 36 回水疱症研究会, (2014. 10, 東京).
- 10) 相原道子: ランチョンセミナー 薬疹の最近の動向. 日本皮膚科学会福島地方会第 368 回例会 (2014. 11, 郡山市)
- 11) 相原道子: イブニングセミナー1 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. 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, 仙台市).
- 12) 相原道子: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症. 第 1 回総合アレルギー講習会 (2014. 12, 横浜市).
- 13) 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: Stevens-Johnson syndrome (SJS) および Toxic epidermal necrolysis (TEN) の治療と予後に関する検討. 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, 仙台市).
- 14) 菊地彩音, 石田修一, 宮川まみ, 渡邊友也, 大川智子, 相原道子: 再燃を繰り返した不全型 DIHS の 1 症例. 日本皮膚科学会第 856 回東京地方会 (2014. 9, 横浜市).
- 15) 菊地彩音, 石田修一, 大川智子, 堀内義仁, 相原道子: TEN に免疫グロブリン大量静注療法が奏功した 1 例. 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, 仙台市).
- 16) 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: 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. 日本皮膚科学会第 857 回東京地方会 (2014. 11, 横浜市).
- 17) Fujita W, Matsunari I, Aoki H, Kajinami K: Prediction of all-cause death using C-11 hydroxyephedrine PET in patients with left ventricular dysfunction. SNMMI2014 (2014. 6, St. Louis, USA).
- 18) Akao H, Kitayama M, Kawai Y, Tsuchiya T, Ishida R, Motoyama A, Wakasa M, Saito R, Watanabe M, Kajinami K: In vivo evidence for local interaction between osteopontin(OPN) and pentraxin 3 (PTX3) in advanced coronary atherosclerosis: coronary rotational atherectomy study. ESC Congress 2014 (2014. 8, Barcelona, Spain).
- 19) 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: 薬剤性間質性肺炎の臨床像の検討. 第 111 回日本内科学会総会・講演会 (2014. 4, 東京)
- 20) 花岡正幸: 薬剤性肺障害の臨床と遺伝的背景. 第 117 回中信医学会 (日本医師会生涯教育講座) (2014. 10, 松本市)
- 21) Nakamura R: Biomarkers for risk of SJS/TEN in Japanese compared to other populations. Drug - Induced Injury of Liver, Heart, Kidney, and Skin: Employing Recent Advanced to Improve Patient Safety and Speed Up the Pipeline. (2014. 5, North Bethesda, MD, USA).

報道発表等
該当なし