

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

表 1 風邪症状に解熱鎮痛薬を投与され、眼障害を伴った SJS/TEN 発症と有意に関連した HLA 型

	Carrier frequency (%)		Dominant model analysis		
	Case (n=20)	Control (n=220)	P	Pc	OR (95%CI)
<i>NIHS group</i>					
HLA-A					
<i>A*02:06</i>	9/20 (45.0%)	30/220 (13.6%)	0.0014	0.0056	5.18 (1.98–13.56)
HLA-B					
<i>B*44:03</i>	8/20 (40%)	30/220 (13.6%)	0.0058	0.0406	4.22 (1.59–11.19)
<i>KPUM group</i>					
HLA-A					
<i>A*02:06</i>	62/131 (47.3%)	57/419 (13.6%)	2.79x10 ⁻¹⁶	4.75x10 ⁻¹⁵	5.71 (3.67–8.88)
HLA-B					
<i>B*44:03</i>	31/131 (23.7%)	66/419 (16.5%)	0.0381	1.29	1.66 (1.02–2.68)

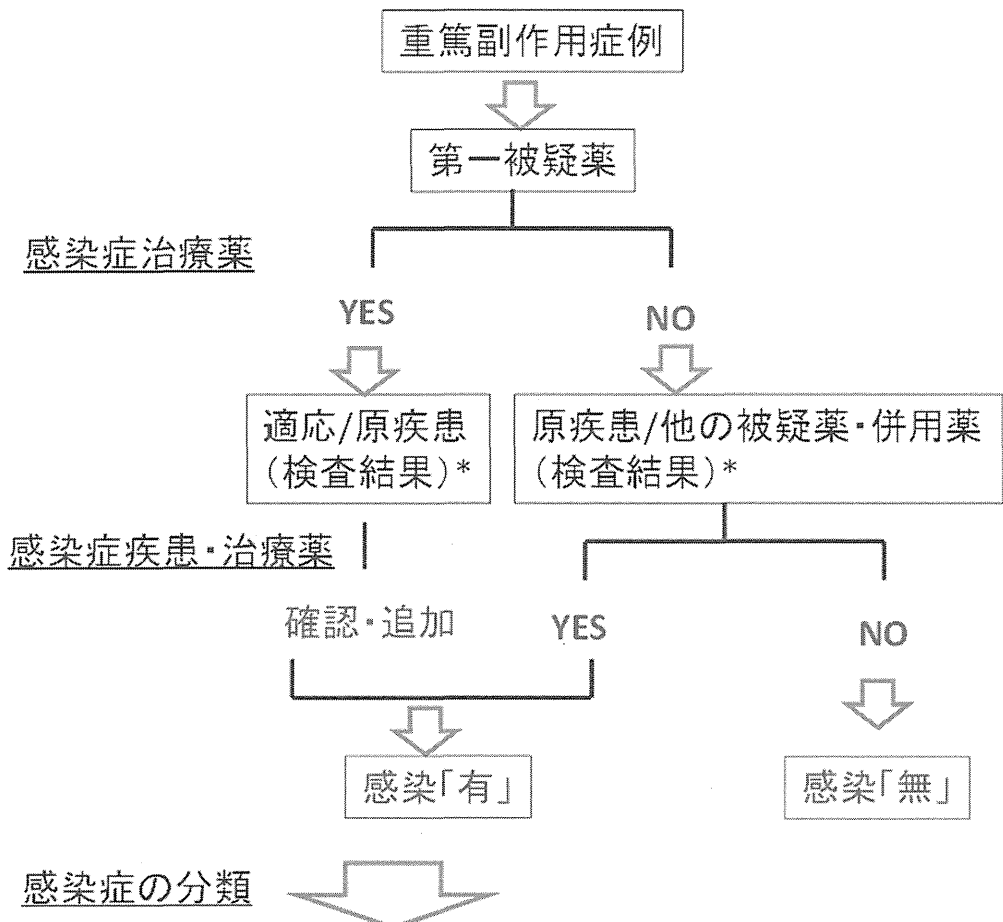
表 2 フェニトイン誘発性 SJS/TEN と関連する *CYP2C9*3* の日本人試料を用いた解析

Subgroup	Cases of Phenytoin-Related SJS/TEN, Number		Population Controls, Number		OR (95%CI)
	<i>CYP2C9*3</i> Carriers	Total Participants	<i>CYP2C9*3</i> Carriers	Total Participants	
Japan	4	9	153	2869	10.41 (2.72–39.81)
Taiwan	20	48	20	412	14.00 (6.75–29.02)
Malaysia	1	4	21	374	5.60 (0.56–56.20)
Subtotal		61		3655	11.96 (6.42–22.28)
Total Number of <i>CYP2C9*3</i> carriers	24		194		

表 3 同定した遺伝的リスク要因の頻度に関する人種／民族差

	日本人	韓国人	中国人	東南アジア人	南アジア人	西アジア人	白人	黒人
<i>HLA-A*02:06</i>	0.09	0.09	0.05	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
<i>HLA-B*44:03*</i>	0.07	0.09	0.04	0.03	0.04	0.01	0.05	0.05
<i>HLA-B*40:02*</i>	0.08	0.07	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.01–2	<0.01
<i>CYP2C9*3</i>	0.03	0.04	0.04	0.03	0.07	0.09	0.06	0.02

*リスク要因候補 (未検証又は非検証)

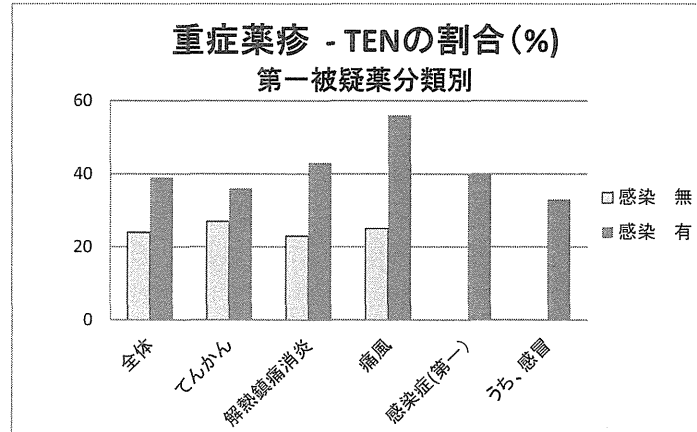


感染症分類(基本)

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)

(A)

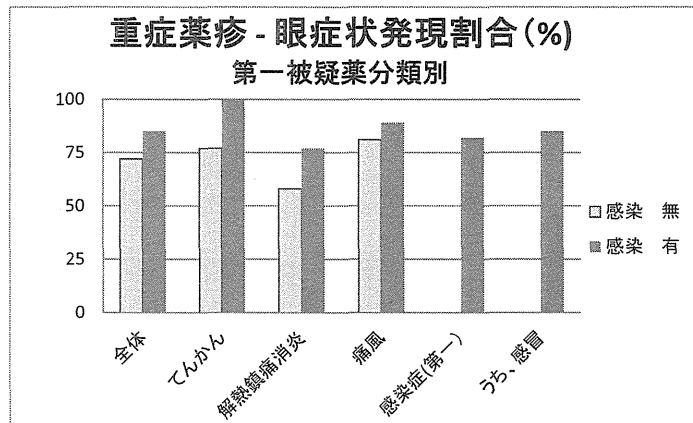


TEN (Odds: TEN vs. 他の障害)

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)



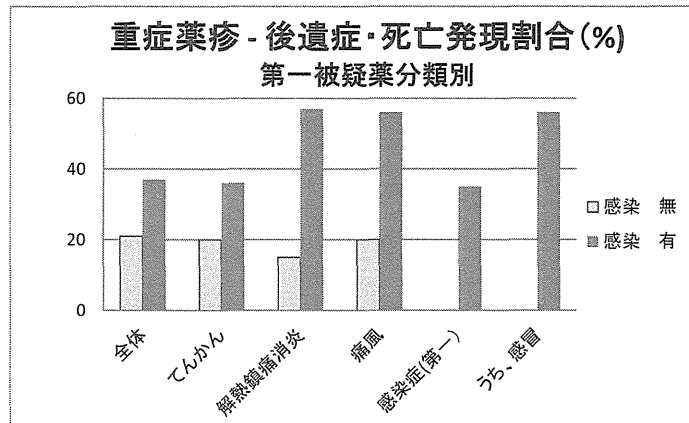
眼症状発現 (Odds: 発現有 vs. 無)

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 2 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)

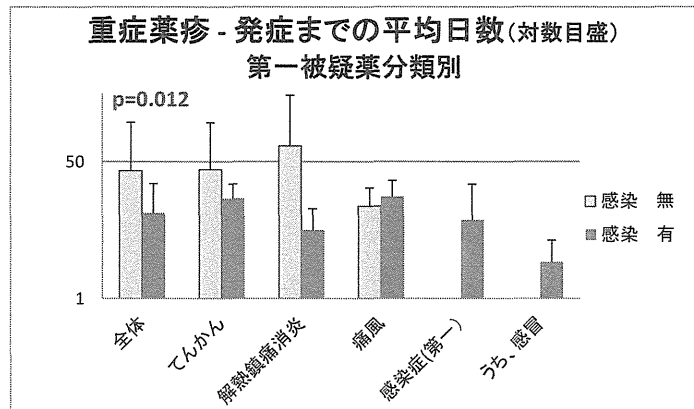


図2 重症薬疹－感染症と副作用指標 (続き)

II. 委託業務成果報告（業務項目）

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）
委託業務成果報告書（業務項目）

担当研究課題 ヒト副作用試料の収集、HLA解析、関連解析

担当責任者 斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長

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。本分担課題では、その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）を行った。また当該ゲノム DNA 試料を用いた HLA 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 *HLA-B*44:03* 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。さらにこれらの関連因子の民族差について考察した。また、感染の副作用発症寄与に関する文献調査を行ったが、追加調査すべき適切な副作用はなかった。

担当者（研究協力者）

関根章博 千葉大学予防医学センター 教授

中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 室長

佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 室長

齊藤公亮 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 主任研究官

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

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。

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、ウィルス・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。

本分担研究課題は、①と②の要因解明のためのゲノムDNA試料と患者臨床情報の収集を行うと共に、当該ゲノムDNA試料を用いたHLA解析を行う。さらにその解析結果と、発症との関連解析を行い、発症と関連する遺伝的要因を探索することを目的とする。

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、各発生症例毎に、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。本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名の専門医の先生方(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)らに確定診断を頂いている。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

HLA解析は外部機関(入札によりHLA研究所に決定)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。

3) 関連解析

HLA型の解析結果及び研究分担者の関根教授が測定したゲノム網羅的遺伝子多型解析結果を用いて、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。

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。

<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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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、研究に参加する機関倫理審査委員会の承認を得て研究を開始した。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。

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。さらに確定診断済みの症例数は、間質性肺炎で 75 例、横紋筋融解症 95 例(他に筋痛 18 例、筋炎 15 例)、重症薬疹(SJS/TEN) 222 例(他に疑い例 39 例)となった。

2) 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。

3) 関連解析

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。

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、 $P<0.0001$)。

4) 感染の副作用発症寄与に関する文献調査

調査の結果、調査を行い、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。

D. 考察

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 解析を行った。

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。SJS/TEN では医薬品により粘膜症状の出現しやすさが異なるが、解熱鎮痛薬(感冒薬)では比較的起きやすいとされている。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。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 *HLA-B*44:03* 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* 及び / 又は

*HLA-B*44:03* が重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

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。本遺伝子多型により、フェニトイン血中濃度の有意な上昇も認められた。

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、解熱鎮痛薬の *HLA-A*02:06* と *HLA-B*44:03* 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 2 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、*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 0.04-0.08 と、比較的一定の頻度である。また *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 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、*HLA-B*44:03* や *CYP2C9*3* は、汎人種的なリスク要因であるが、*HLA-A*02:06* や *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。

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 *HLA-B*44:03* 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。さらにこれらの関連因子の民族差について考察した。また、感染の副作用発症寄与に関する文献調査を行ったが、追加調査すべき適切な副作用はなかった。

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.
- 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) 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)
- 4) 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イブンプ

- 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) (徳島県徳島市)
- 5) 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) (徳島県徳島市)
- 6) 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) (愛媛県松山市)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 報道発表等
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

表1 風邪症状に解熱鎮痛薬を投与され、眼障害を伴った SJS/TEN 発症と有意に関連した HLA 型

	保有者頻度(%)		優性モード解析		
	発症群	対照群	P 値	Pc 値	オッズ比
<i>HLA-A*02:06</i>	9/20 (45.0%)	30/220 (13.6%)	0.0014	0.0056	5.18
<i>HLA-B*44:03</i>	8/20 (40.0%)	30/220 (13.6%)	0.0058	0.0406	4.22

表2 探索した遺伝的リスク要因候補の頻度に関する人種/民族差

	日本人	韓国人	中国人	東南アジア人	南アジア人	西アジア人	白人	黒人
<i>HLA-A*02:06</i>	0.09	0.09	0.05	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
<i>HLA-B*44:03</i>	0.07	0.09	0.04	0.03	0.04	0.01	0.05	0.05
<i>HLA-B*40:02</i>	0.08	0.07	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.01-2	<0.01
<i>CYP2C9*3</i>	0.03	0.04	0.04	0.03	0.07	0.09	0.06	0.02

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）
委託業務成果報告書（業務項目）

担当研究課題 重症薬疹試料の診断、感染症との関連調査

担当責任者 横浜市立大学大学院医学研究科 教授 相原道子

研究要旨 重篤な医薬品副作用である Stevens-Johnson syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) などの重症薬疹について、横浜市立大学、他の協力病院、並びに国立医薬品食品衛生研究所の重篤副作用症例集積システムを通じて収集した、患者ゲノム DNA に付随する患者臨床情報を基に、確定診断を行った。本年度は 2 月末時点で追加収集されたのは 38 検体であるが、自院由来の 5 例以外の 33 例中、ケースカードを受領した 13 例につき診断を行い、うち 8 例を SJS または SJS 疑い例と診断した。なお、感染症との関連調査については、佐井博士の報告書に記載した。

担当者（研究協力者）

松倉節子 横須賀市うわまち病院皮膚科部長
横浜市立大学大学院医学研究科

A. 研究目的

Stevens-Johnson syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) などの重症薬疹は、発生数は稀であるにもかかわらず、医薬品被害救済制度による救済例では常に上位にランクされる、市販後安全対策において非常に重要な副作用である。

しかしながら、重篤副作用の発現には、大きな民族差・地域差が認められる。たとえば、抗てんかん薬カルバマゼピンによる重症薬疹の発生は、東南アジア～中国南部で多く、白人や日本人、韓国人では比較的少ない。後者に関しては、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* 等の HLA-B75 血清型グループ) 頻度により説明できることが知られている。

そこで本研究では、日本人において、この副作用の発症に関連する遺伝的要因を同定するため、新たに重症薬疹を発症した患者の血液試料を収集し、ゲノム網羅的解析および *HLA* 型等の解析を通じて、本副作用の発症を予測するためのバイオマーカーを探索する。

また、免疫が関与する重症薬疹等の重篤副作用は、重症化しやすく、かつ発症予測も困難とされ、安全対策上、特に重要であるといえる。一般に免疫反応は感染症等の罹患により大きく影響を受けるため、感染症は副作用発症と関連する可能性がある。実際に、複数の研究グループが医薬品による重症薬疹発症と関連する *HLA* がウイルス抗原の提示にも関与し、その交差反応性が病態に関与している可能性を示唆している。従って、重篤副作用に関する地球規模での安全対策には、発症に関連する遺伝的要因の解明とともに感染症との関連を明らかにする必要がある。

既構築の患者試料集積ネットワークシステ

ム（重篤副作用症例発生時に、任意で当該情報を製薬企業から国立衛研に報告いただき、以後の担当医との直接連絡等を通じて、全国の患者発生病院から任意で試料および副作用・疾患情報等を収集するスキーム）および研究分担者・研究協力者の機関を通じて収集した、日本人の重症薬疹（SJS/TEN）試料の確定診断を行うことを目的とする。副作用と関連のない疾患患者の混入は、目的とする収集ゲノム DNA を用いた副作用関連ゲノムバイオマーカーの同定や感染症との関連解析において重大な支障をもたらすため、最も重要な課題である。

B. 研究方法

厚生労働省医薬食品局安全対策課・PMDA・日薬連、および関連病院の協力のもと、国立医薬品食品衛生研究所に患者ゲノム DNA とともに収集した症例の患者背景、被疑薬および臨床情報を基に確定診断を行った。

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。

<倫理面への配慮>

本研究は、患者ゲノム DNA 及び臨床情報を取り扱うため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、参加している全ての機関において、研究倫理委員会の承認を得て遂行している。すなわち、横浜市立大学倫理委員会においては承認番号 A100980004 であり、共同研究を行っている国立医薬品食品衛生研究所研究倫理委員会では受付番号 13

3 である。

C. 研究結果

今年度（平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月末）は、横浜市立大学での収集例、他の協力病院における収集例、および国立医薬品食品衛生研究所の症例集積システムを通じて、新たに 38 例のゲノム DNA に付随する患者臨床情報が収集された。本研究グループが収集した DNA 検体数は、昨年度までに既収集の 393 例と合わせ、431 例となった。なお、ここには、DNA 収集後に確定診断を行なった結果、SJS/TEN 確定例や疑い例のほか、他の薬疹と診断された症例、マイコプラズマ感染症による SJS 例などが含まれる。今年度追加となった 38 例中には、横浜市立大学で収集された 5 例が含まれる。内訳は、SJS が 3 例、TEN が 2 例であった。

今年度は、新たに追加となった症例中、藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座の松永佳世子教授と分担し、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施した。

その結果、新たに SJS と確定したものが 4 例、TEN はなし、SJS 疑い例が 4 例となった。その他は、多形紅斑（EM major）の疑いが 2 例、マイコプラズマによる SJS 疑いが 2 例、そしてケースカードの不備のため、薬疹が疑われるが臨床型が不明と判断せざるを得なかった症例が 1 例であった。

D. 考察

本研究に協力が得られた担当医が記入するケースカードには、表皮の剥離面積の記入がないなどの不備のため確定診断が困難な場合

もしばしばあるが、自院の患者が薬疹を発症したため皮膚科専門医のいる他院に紹介した場合など、ケースカードに記入した医師自身は患者の皮膚症状を直接診ていないことなどから、ケースカードへの追加記入を求めても不可能であることが多い。これは、全国に広く症例登録を求める以上、ある程度は避けられない問題であろう。

しかし、今年度の収集例では、収集数中半数以上（8/13）がSJSまたはSJS疑い例と確定診断された。別に横浜市立大学にてSJS/TENと診断された5例と合わせると、合計13例のSJS/TEN症例が新たに登録されたことになる。今後も同様のシステムにより収集を続けていきたい。

E. 結論

追加収集した重症薬疹（SJS/TEN）の集積症例13例に関し、ケースカードの記載に基づいて確定診断を行った。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表等

論文発表等

1. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Aihara M, Kinoshita S, Tokunaga K, 他20名. New Susceptibility Gene, IKZF1, for Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvements. *J Allergy Clin Immunol*, in press.
2. 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.
3. 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*, in press.
4. 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: 1-6.
5. 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.

6. 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.
7. 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, 2014.
8. 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.
9. 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.
10. 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

総説

1. 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(8):1190-1196, 2014, 8.
2. 松倉節子, 相原道子: 内科疾患と皮疹 薬疹. *medicina*, 51(5):859-863, 2014, 5.
3. 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.

4. 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, 12.

学会発表等

1. Saito Y, Kaniwa N, 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: Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients. The 6th Drug Hypersensitivity Meeting (Bern, Switzerland, 2014, 4).
2. 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. The 6th Drug Hypersensitivity Meeting, (Bern, Switzerland, 2014, 4).
3. 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, (東京, 2014, 10).
4. 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, (郡山市, 2014, 11).
5. 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, (仙台市, 2014, 11) .
6. 相原道子 : Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症(講義). 第1回総合アレルギー講習会, (横浜市, 2014, 12) .
 7. 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, (仙台市, 2014, 11) .
 8. 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, (横浜市, 2014, 9) .
 9. 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, (仙台市, 2014, 11) .
 10. 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, (横浜市, 2014, 11) .

報道発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
委託業務成果報告書（業務項目）

担当研究課題 横紋筋融解症試料の診断、感染症との関連調査

担当責任者 金沢医科大学医学部 循環器内科学教授 梶波 康二

研究要旨 横紋筋融解症は、スタチンなどの高脂血症治療薬によってまれに引き起こされる重篤副作用である。主として国立医薬品食品衛生研究所の重篤副作用症例集積システム (NIHS ネットワーク) を通じて収集した 24 検体の筋障害発症患者ゲノム DNA に付随する臨床情報 (担当医が記入したケースカード) に基づき、横紋筋融解症、筋痛、筋炎等の診断を行なった。これまでに既収集の検体と合わせ、スタチン群を被疑薬とする症例で 25 例、非スタチン群を被疑薬とする症例で 70 例が横紋筋融解症と診断された。なお、感染症との関連調査については、佐井博士の報告書に記載した。

担当者（研究協力者）

赤尾浩慶 金沢医科大学医学部 循環器内科学
岩垂瑞穂 同上

A. 研究目的

横紋筋融解症は、発生は比較的稀であるにもかかわらず、医薬品被害救済制度による救済例では上位となる、市販後安全対策において非常に重要な副作用である。

その特徴の一つとして、本研究で取り扱う他の重篤副作用（重症薬疹、間質性肺炎）に比べると原因薬物の種類が比較的限られる（高脂血症治療薬、向精神薬等）ということが挙げられる。しかしながら、投与前に副作用の発現を予知し、治療設計の最適化を実現することは非常に難しい。

その大きな障壁の一つとして、薬効および副作用を規定する素因の人種差ならびに個体差が指摘されており、日本人独自の知見を多角的に集積・分析する必要がある。

そこで本研究では、日本人において、この副作用の発症に関連する遺伝的要因を同定するため、新たに横紋筋融解症を発症した患者の血液試料を収集し、既収集の検体と合わせ、ゲノムワイド関連解析および *HLA* 型等の関連解析を通じて、本副作用の発症を予測するためのバイオマーカーを探索する。

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、特に重要であるといえる。一般に、免疫反応は感染症等の罹患により大きく影響を受けるため、感染症の有無は副作用発症と関連する可能性がある。比較的研究が進んでいる重症薬疹の例では、複数の研究グループが医薬品（アバカビル、カルバマゼピン等）による重症薬疹発症と関連する *HLA* がウイルス抗原の提示にも関与し、その交差反応性が病態発現に関与している可能性を示唆している。従って、少なくとも一部の重篤副作用に関する地球規模での安全対策には、発症に関連する遺伝的