

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と思われる。

国立衛研では、重篤副作用症例発生時に、当該情報を製薬企業から国立衛研に任意で報告し、以後の担当医との直接連絡等を通じて、患者が発生した全国の医療機関から任意で試料および副作用・疾患情報等を収集するためのシステム（NIHS ネットワーク）がすでに構築されている。本分担課題は、この既構築の症例集積システム等を通じて収集した、日本人の横紋筋融解症をはじめとする筋障害患者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

NIHS ネットワーク等により集積された症例の患者背景、被疑薬および臨床情報を、患者ゲノム DNA とともに収集した。収集した症例に関して、担当医が記入した当該ケースカードの情報に基づき、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。症状や被疑薬を含む医薬品の投与歴等の精査により、病型分類不能や、判定不能であった場合や非薬剤性と思われる場合等がある。

被疑薬については、スタチンと非スタチンの両方を含む場合はスタチン処方群に、スタチンが併用薬とみなされる場合は非スタチン処方群として分類した。

<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。

C. 研究結果

今年度（平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月末）は、新たに収集した 24 例の臨床情報を基に、確定診断を行った。これまでに確定診断を施した収集済みの症例と合わせて、現時点で、スタチンおよびスタチン+非スタチン被疑薬による病型の内訳は、横紋筋融解症はそれぞれ 14 例および 11 例、筋炎はそれぞれ 3 例ずつ、筋痛はそれぞれ 7 例および 1 例となった。また、スタチンを併用するが被疑薬が非スタチンと判定されたもの、および非スタチンを被疑薬とするものについては、横紋筋融解症がそれぞれ 4 例および 66 例、筋炎はそれぞれ 2 例および 7 例、筋痛はそれぞれ 0 例および 10 例となった。

D. 考察

今年度は、これまでに新たに 24 例の横紋筋融解症が疑われた患者臨床情報を基に確定診断を行った。収集した症例を被疑薬群ごとに分類すると、スタチン群が最も多く、向精神薬群、感染症治療薬群、血圧降下薬群、抗腫瘍薬群の順となっている。

前述の通り確定診断は、その後のゲノムバイオマーカー探索および感染症との関連解析の正否を左右する重要なステップである。次年

度も今年度同様、確定診断を継続すると共に、必要に応じてケースカードの記載内容の改訂を行っていききたい。

E. 結論

追加収集した横紋筋融解症等の集積症例 24 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) 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.
- 2) 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.
- 3) Akao H, Poliseckil 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.

学会発表等

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) H. Akao, M. Kitayama, E. Ueno, W. Fujita, S. Takano, T. Takamura, K. Tanabe, M. Watanabe, H. Aoki, R. Saito, K. Fujibayashi, M. Wakasa, M. Iwadare, A. Motoyama, R. Ishida, N. Fujioka, T. Tsuchiya, Y. Kawai, K. Kajinami: Differential Role of Osteopontin and Tenascin-C in Advanced Coronary Atherosclerosis: Coronary Rotational Atherectomy Study. 第78回日本循環器学会学術集会 (2014.3, 東京)

報道発表等

なし

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 間質性肺炎試料の診断、感染症との関連調査

担当責任者 信州大学医学部内科学第一教室 教授 花岡 正幸

研究要旨 重篤な医薬品副作用である薬剤性間質性肺炎について、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）等を通じて収集した 25 検体の薬剤性間質性肺炎患者のゲノム 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、うち 17 検体の確定診断を行った。これまでに既収集の検体と合わせ、75 例が薬剤性間質性肺炎と診断された。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）

信州大学医学部内科学第一教室 講師

牛木 淳人

A. 研究目的

間質性肺炎は、発生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、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。

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、新たに間質性肺炎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。

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、感染症は副作用発症と関連する可能性がある。重症薬疹を例にとると、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。また、間質性肺炎を起こしうる薬剤は極めて多岐にわたるが、その少なくとも一部は感作期間後に急速に発現することなどから、なんらかのアレルギー性（免疫機能の変調）の機序が想定されている。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と思われる。

国立衛研には、重篤副作用症例発生時に、任意で当該情報を製薬企業より国立衛研に報告

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ためのシステム（NIHS ネットワーク）がすでに構築されている。本分担課題は、この既構築の症例集積システム等を通じて収集した、日本人の間質性肺炎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（発症前・最悪時・回復期における胸部の高分解能 CT 等の画像データを含む）を基に確定診断を行った。

薬剤性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。

<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。

C. 研究結果

今年度（平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月末）は、新たに 25 検体を収集し、うち 17 検体について、臨床情報を基に確定診断を行った。その結果、これまでに確定診断を施した収集済みの症例と合わせて、現時点で、薬剤性肺炎の確定例 75 検体が収集されたこととなる。収集した症例を被疑薬ごとに分類すると、テガフル（8 例）が最も多く、以下、イリノテカン（7 例）、パクリタキセル（6 例）、ゲフィチニブ（6 例）、ゲムシタビン（5 例）、ドセタキセル（5 例）の順となっている。薬効群別では、タキサン群が 11 例、核酸系代謝拮抗薬群が 17 例、EGFR 阻害薬群が 11 例、等となっている。

D. 考察

今年度は、これまでに新たに 17 例の薬剤性間質性肺炎が疑われた患者に関し、確定診断を行った。

前述の通り確定診断は、その後のゲノムバイオマーカー探索および感染症との関連解析の正否を左右する重要なステップである。次年度も今年度同様、確定診断を継続すると共に、必要に応じてケースカードの記載内容の改訂を行っていきたい。

E. 結論

追加収集した薬剤性間質性肺炎の集積症例 17 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) 久保恵嗣, 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.
- 2) 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.

学会発表等

- 1) 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)

- 2) 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)

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 遺伝子多型解析

担当責任者 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 教授

研究要旨——重篤かつ比較的症例数の多い副作用（重症皮膚疾患、間質性肺炎、横紋筋融解症、肝障害等）の発症原因となる遺伝子（座）を同定し、服薬前診断を実現するために、ゲノム広域多型解析により原因遺伝子の同定を遂行している。平成 26 年度までに収集した薬剤によって誘発された重症皮膚障害（48 症例）、間質性肺炎（60 症例）、横紋筋融解症（26 症例）、のゲノム広域多型タイピング（Omni2.5M チップ）は全て終了し、call rate > 99.0%の高精度な結果を得た。既に所持する約 3,000 例および約 2,000 例の一般集団の結果との相関解析に着手し、平成 27 年度上半期には経過報告としてまとめ、次の方針について関係者討議を行う計画である。なお、検出力や信頼性を考慮すると引続き検体収集は継続する必要があると判断するが、経過報告により候補領域が得られる場合には診断ツールの構築に向けた作業も開始する予定である。

担当者（研究協力者）

京都大学大学院医学研究科ファーマコゲノミクス 研究員 水澤精穂

同 特定技術職員 北本卓也

同 教務補佐員 北本綾

同 教務補佐員 寺西啓

同 教務補佐員 寺西啓

同 技術補佐員 大山祐美子

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学

特任助教 竹村 亮

同 技術職員 真下陽一

A. 研究目的

重篤かつ比較的症例数の多い副作用（重症皮膚疾患、間質性肺炎、横紋筋融解症、肝障害等）の原因となる多型を網羅的解析から探索し、原因が特定できれば服薬前診断を実現する。

B. 研究方法

重篤な副作用症例についてゲノム広域多型解析を行い、連鎖不平衡の原理から当該発症の原因座位を同定する。すなわち、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）を用いて原因を探索し、本学ではすでに所持する約 2000 例の一般集団と比較し、相関解析より各副作用の原因座位を探索する。得られた結果については、call rate >98.0%でカットオフし、qq (quantile quantile) plot にてその品質を調べる。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う。解析は χ

2 および Fisher の検定を行う。本アプローチにより当該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（R² 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 Sure Select DNA キャプチャーカスタムオリゴ（Agilent 社）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 variation 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。再現性を検証するツール作成には、原因座位が structure variation を予測する場合にはサンガー法あるいは NGS にて解析し、short variation を予測する場合には Invader 法か TaqMan 法にて検証できる体制を構築する。なお、原因が特定された場合には、その variation の特性により NGS、サンガー法、ジェノタイピング法等を組合せて診断ツールの確立を目指す。

＜倫理面への配慮＞

当該研究は、全てヒトゲノム倫理指針への申請および承認を得た上で実施している。なお、全体としては連結不可能あるいは連結可能匿名化下で実施しているが、京都大学および千葉大学では、全症例が試料収集施設あるいは国立医薬品食品衛生研究所にて匿名化され、本学では個人識別表・連結表を所持せず、また、医療にも携わらないので連結はできない。なお、解析サーバーはインターネットに接続しない、施設下に設置されているので漏洩およびハッカーによる不正アクセスの可能性はない。また、全ての試料および情報は国立医薬品食品衛生研究所との授受のみに制限するため、本学においては全工程が（連結できない）匿名化下で遂行される。以上の体制により、本学が研究遂行

する過程において、個人が不利益を受ける可能性は極めて低い。

C. 研究結果

研究途中の段階であり、状況は以下の通り。

- ① 重症皮膚障害（48 症例）
- ② 間質性肺炎（60 症例）
- ③ 横紋筋融解症（26 症例）

上記症例の Omni2.5M チップのタイピングを終了し、いずれも call rate > 99.0%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 2000 例とのゲノム広域相関解析 (GWAS) を実施する予定である。

D. 考察

平成 26 年度までに収集した全ての検体についてゲノム広域タイピングが終了した。各副作用のリスク座位が I 座位に絞られ、その座位による（副作用を招く）リスクが極めて高い場合には現状得られた検体数で原因座位は特定できるので、診断ツールの開発を早急に進める予定である。なお、解析は平成 27 年度の上半期に経過報告としてまとめる予定である。但し、これまでの経験上、副作用原因座位が 1 座に限定されることは稀であり、服薬前診断による副作用回避の割合を少しでも増やすためには少しでも多くの症例の原因を究明することが重要となる。つまり、症例追加が必要になる。また、同じ副作用であっても、それを誘発する薬剤が多岐に渡ることも原因座位を 1 座に絞れないことを予測する。よって、検出力を向上させるために、検体収集は引続いて行い、データを蓄積する計画である。特定された原因座位は追加されるごとに精度の高い判定法（診断）を確

立して医療にフィードバックする予定である。

E. 結論

平成 26 年度までに収集した副作用症例については全てゲノム広域多型タイピング (Omni2.5M) を実施した。Call rate の高い結果 (暫定的ではあるが高精度な結果) が得られたので解析に着手した。平成 27 年度上半期には経過報告をまとめ当プロジェクト関係者にアナウンスし、その後の方針決定のための討議を行う予定である。

F. 健康危機情報

対象疾患が重篤な副作用なので、可能な限り迅速に原因を同定すべきと考えている。原因となる候補座位が得られれば、診断ツールを構築し、医療現場にフィードバックできる体制を整備していく計画である。

G. 研究発表等

論文発表等

- 1) 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 (PMID: 25380155)
- 2) Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K; the Nagahama Study Group; the Nagahama Study Group. : Tooth Loss and Atherosclerosis: The Nagahama Study. *J. Dent. Res.* 2014; (PMID: 25406168)
- 3) 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 (PMID: 25364076)
- 4) 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 (PMID: 25335978)
- 5) 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 (PMID: 25201894)
- 6) 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 (PMID: 25186300)
- 7) 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 (PMID: 24942650)
- 8) 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 (PMID: 24785259)
- 9) 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 (PMID: 24744331)
- 10) 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 (PMID: 24621583)

学会発表等

- 1) 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).

報道発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

担当研究課題 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

担当責任者 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第3室長 中村 亮介

研究要旨 重症眼障害を伴う風邪薬による Stevens-Johnson syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) の発症と関連する HLA 型候補、およびフェニトインによる重症薬疹と関連する *CYP2C9*3* 多型について、別群試料を用いた検証を行なった。風邪薬に関しては *HLA-A*02:06* および *HLA-B*44:03* の関与が示唆され、前者については *in vitro* 発現系による解析系を確立した。フェニトインによる重症薬疹の発症には別群でも *CYP2C9*3* 多型の関連が認められ、血中濃度上昇が関係している可能性が示された。

担当者（研究協力者）

岡本好海 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 研究員

杉山永見子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 非常勤職員

前川京子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

児玉 進 東北大学薬学部 生活習慣病治療薬学分野 助教

極めて低い（1年間に100万人あたり数例）ことを考えると、前向き試験を行なうことは著しく困難である。そこで、有効と考えられる手法は次の2つである。

1つは、重症薬疹の探索群の関連解析によって見出された候補遺伝子多型が、それとは独立の集団（別群試料）においても同様に検出されるかどうかをみる手法である。独立な別群を用いて同様な結果が得られれば、その結果の確からしさは大いに増す。

もう1つは、見出された候補遺伝子の機能を、適切な *in vitro* の系などを用いて解析し、その遺伝子多型が実際に重症薬疹の発症を説明しうるかどうかを評価するというアプローチである。このアプローチは、近年、抗てんかん薬カルバマゼピンや抗HIV薬アバカビル等において非常に明快な重症薬疹の病態メカニズムの解明につながっている。

そこで本研究では、本研究において同定された重症薬疹の発症と関連すると思われる候補遺伝子多型が、連携機関が保有する別群試料に

A. 研究目的

非常にまれな重篤副作用である Stevens-Johnson syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) などの重症薬疹に関連する候補遺伝子多型を探索する際、常に問題となるのは、症例数の少なさからくる統計的な不確かさである。関連解析の結果得られた候補遺伝子多型が真に重症薬疹の発症と関連しているかどうかを調べるには、理想的には前向き臨床試験を行なうことが望ましいが、原因薬が多岐にわたり、かつ発症率が

においても見いだされるかどうかについて検討を行なった。

そして、カルバマゼピンやアバカビルにおいて発症と関連することが分子レベルで示されたヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) について、*in vitro* でその機能を解析するための系の作出に取り組んだ。

B. 研究方法

B.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。関連するすべての機関において、研究倫理委員会の承認を得た。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。

B.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、台湾のチャンゲン記念病院の Chung 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

B.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す。

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 (図 1)。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

CGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACGTGG

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。

<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、関係機関及び国立医薬品食品衛生研究所研究倫理委員会 (受付番号 133) の承認を受けている。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. 研究結果

C.1. 解熱鎮痛薬による SJS/TEN 発症と関連する遺伝子多型探索

本研究により見出された、アセトアミノフェンや解熱鎮痛薬、総合感冒薬などを含む風邪薬による、重症眼障害を併発する SJS/TEN の発症と関連する HLA 型 (*HLA-A*02:06* および *B*44:03*) に関して、同様の検索を行なった (表 1)。その結果、これらの *HLA-A*02:06* は多重性補正後も有意となったが、*HLA-B*44:03* は補正後には有意性が失われた。

C.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

日本における抗てんかん薬フェニトインによる SJS/TEN および DIHS/DRESS と関連する遺伝子多型候補 (*CYP2C9*3* を含む 10 種) の SNPs に関して、別群試料により検証を行なった。すると、表 2 に結果を示す通り、日本人試料では 9 名中 3 名が *CYP2C9*3* 陽性であったが、台湾人では 48 人中 20 人、マレーシア人では 4 名中 1 名が *CYP2C9*3* 陽性となり、健常人集団と比較すると有意に高い比率であった。

C.3. HLA-A*02:06 等の発現系の確立

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。

D. 考察

*HLA-A*02:06* および *HLA-B*44:03* が、風邪薬による重症眼障害を伴う SJS/TEN 発症例において高頻度に認められたことは、これらの HLA が風邪薬誘発性 SJS/TEN における重症眼障害発症において何らかの重要な役割を果たしている可能性を示唆している。特に、このうち検証群において多重性補正後も有意となった *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 とは、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 (図 2)。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的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。

一方、フェニトインによる重症薬疹と関連する因子の探索においては、日本人だけでなく、台湾人やマレーシア人の試料を用いても代謝酵素の機能低下型多型である *CYP2C9*3* が高頻度に認められ、この多型によるフェニトインの血中濃度上昇が重症薬疹の発症を誘発するというメカニズムが示唆された。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、少なくともフェニトインにおいては血中濃度の上昇は重篤副作用発現において極めて重要な意味を持つものと考えられ

る。

E. 結論

アセトアミノフェン等を含む風邪薬による重症眼障害を伴う SJS/TEN の発症には、*HLA-A*02:06* が関与することを見出し、その *in vitro* 発現系を開発した。また、フェニトインによる重症薬疹発症には *CYP2C9*3* が関与していることを、別群試料を用いて確認した。

F. 健康危機情報

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, Hsih 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.

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 anti-pyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients. Drug Hypersensitivity Meeting (DHM) 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. Drug Hypersensitivity Meeting (DHM) 2014 (2014. 4, Bern, Switzerland).
- 3) 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).
- 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 (2014. 9, 徳島).

- 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.
第 21 回日本免疫毒性学会 (2014. 9, 徳島).

報道発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 HLA-A*02:06 の配列と変異導入箇所

1	atg gcc gtc atg gcg ccc cga acc ctc gtc ctg cta ctc tcg ggg	45
1	<u>Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Ser Gly</u>	15
46	gct ctg gcc ctg acc cag acc tgg gcg ggc tct ca C tcc atg agg	90
16	<u>Ala Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg</u>	30
91	tat ttc tAc aca tcc qtg tdc cgg ccc ggc cgc ggg gag ccc cgc	135
31	<u>Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg</u>	45
136	ttc atc gca gtg ggc tac gtg gac gac acg cag ttc gtg cgg ttc	180
46	<u>Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe</u>	60
181	gac agc gac gcc gcg agc cag agg atg gag ccg cgg gcg ccg tgg	225
61	<u>Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp</u>	75
226	ata gag cag gag ggt ccg gag tat tgg gac ggg gag aca cgg aaa	270
76	<u>Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Lys</u>	90
271	gtg aag gcc cac tca cag act cac cga gtg gac ctg ggg acc ctg	315
91	<u>Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu</u>	105
316	cgc ggc tac tac aac cag agc gag gcc ggt tct cac ac C gtc cag	360
106	<u>Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln</u>	120
361	agg atg tAt gcc tgc gac qtg qgg tcg gac tgg cgc ttc ctc cgc	405
121	<u>Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg</u>	135
406	ggg tac cac cag tac gcc tac gac ggc aag gat tac atc gcc ctg	450
136	<u>Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu</u>	150
451	aaa gag gac ctg cgc tct tgg acc gcg gcg gac atg gca gct cag	495
151	<u>Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln</u>	165
496	acc acc aag cac aag tgg gag gcg gcc cat gtg gcg gag cag ttg	540
166	<u>Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu</u>	180
541	aga gcc tac ctg gag gcc acg tgc gtg gag tgg ctc cgc aga tac	585
181	<u>Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr</u>	195
586	ctg gag aac ggg aag gag acg ctg cag cgc acg gac gcc ccc aaa	630
196	<u>Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys</u>	210
631	acg cat atg act cac cac gct gtc tct gac cat gaa gcc acc ctg	675
211	<u>Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu</u>	225
676	agg tgc tgg gcc ctg agc ttc tac cct gcg gag atc aca ctg acc	720
226	<u>Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr</u>	240
721	tgg cag cgg gat ggg gag gac cag acc cag gac acg gag ctc gtg	765
241	<u>Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val</u>	255
766	gag acc agg cct gca ggg gat gga acc ttc cag aag tgg gcg gct	810
256	<u>Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala</u>	270
811	gtg gtg gtg cct tct gga cag gag cag aga tac acc tgc cat gtg	855
271	<u>Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val</u>	285
856	cag cat gag ggt ttg ccc aag ccc ctc acc ctg aga tgg gag ccg	900
286	<u>Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro</u>	300
901	tct tcc cag ccc acc atc ccc atc gtg ggc atc att gct ggc ctg	945
301	<u>Ser Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu</u>	315
946	gtt ctc ttt gga gct gtg atc act gga gct gtg gtc gct gct gtg	990
316	<u>Val Leu Phe Gly Ala Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val</u>	330
991	atg tgg agg agg aag agc tca gat aga aaa gga ggg agc tac tct	1035
331	<u>Met Trp Arg Arg Lys Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser</u>	345
1036	cag gct gca agc agt gac agt gcc cag ggc tct gat gtg tct ctc	1080
346	<u>Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu</u>	360
1081	aca gct tgt aaa gtg tga	1098
361	<u>Thr Ala Cys Lys Val End</u>	366

HLA-A*02:06 の cDNA 配列 (上段) および翻訳されたアミノ酸配列 (下段) を示す。理研から購入した *HLA-A*02:07* をコードするプラスミド鋳型として、図中の四角で囲った2箇所の配列に変異を導入した。変異導入箇所 (T98A、G368A) を大文字の太字で記している。なお、*HLA-A*02:01* とは、T98A のみが異なっている。破線部: シグナル配列。下線部: C 末端側を切断して可溶性分子とし、StrepTag II をつなぐ場合、この部分を欠失させた。

表 1 重症眼障害を伴う風邪薬誘発性 SJS/TEN における HLA 型の関連解析

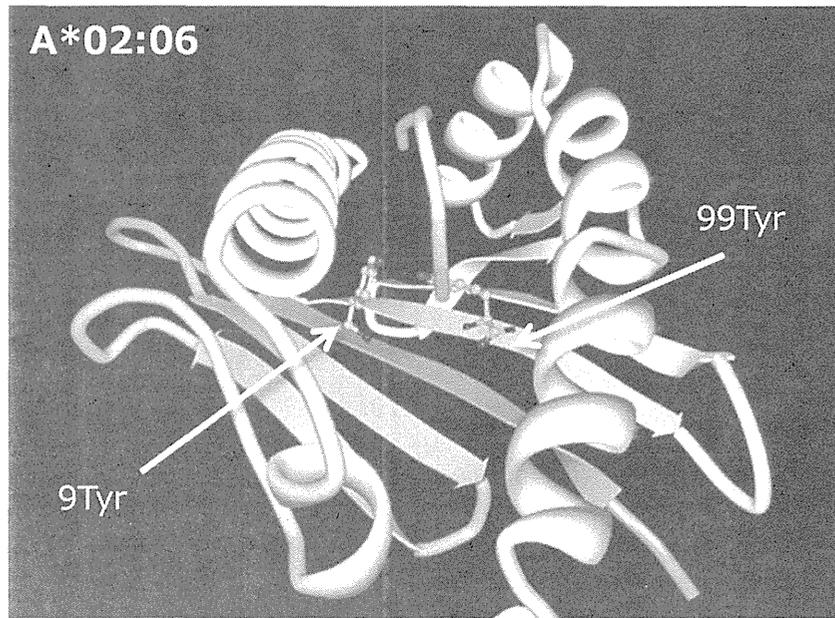
	Carrier frequency (%)		Dominant model analysis		
	Case (n=20)	Control (n=220)	P	Pc	OR (95%CI)
<i>NIHS group</i>					
HLA-A					
<i>A*02:06</i>	9/20 (45.0%)	30/220 (13.6%)	0.0014	0.0056	5.18 (1.98–13.56)
HLA-B					
<i>B*44:03</i>	8/20 (40%)	30/220 (13.6%)	0.0058	0.0406	4.22 (1.59–11.19)
<i>KPUM group</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)

NIHS, 国立医薬品食品衛生研究所試料、KPUM, 京都府立医科大学試料。

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結果

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		

図2 HLA-A*02:06 の立体構造



Protein Data Bank における HLA-A*02:06 の立体構造データ (30XR) のペプチド結合溝の拡大図。HBV ウイルスのコア抗原の 18-27 残基を提示している。A*02:06 において A*02:07 と異なる 2 つのアミノ酸残基 (Phe9Tyr および Cys99Tyr) を ball-and-stick formula にて示した。なお、A*02:01 とは Phe9Tyr のみが異なっている。アミノ酸残基番号は、成熟アミノ酸配列 (24 残基のシグナル配列を除く) で示している。

HLA-A*02:06 は風邪薬による重症眼障害を併発する SJS/TEN 発症と関連することが示されたが、非リスクアリルである A*02:01 および A*02:07 とは、それぞれわずか 1 残基および 2 残基ずつしか配列が異なる。特に、A*02:01 との差異は Phe と Tyr の違いであることから、水酸基 1 つ分に相当する。さらに、これらの変異はいずれもペプチド結合溝の近接した位置に存在し、アセトアミノフェン等の分子が結合するサイトの候補として有力視される。なお、A*02:07 はゾニサミドによる SJS/TEN と関連するため、これらの残基はゾニサミドと A*02:07 との結合箇所の候補としても考えられる。

担当研究課題 感染症との関連にかかるとの薬剤疫学解析

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 室長

研究要旨： 近年は国際共同治験の推進とともに、地球規模での医薬品販売数が急増する一方、これに伴う予期せぬ重篤副作用の増加も深刻となっている。一部の重篤副作用の発症機序として、免疫系の関与が示唆されていることから、免疫活性化をもたらす感染症が、これらの副作用の発症率や重篤度に影響する可能性が考えられる。このような重篤副作用に対し、感染症と重篤副作用との関連性やその特徴を明らかとするにより、感染症罹患率の地域差を考慮した、地球規模でのリスク予測・最小化対策の推進につながることを期待される。そこで本研究では、発症機序の一つに免疫系の関与が示唆されている4種の副作用（横紋筋融解症、重症薬疹、間質性肺疾患ならびに薬物性肝障害）を対象に、副作用毎に、感染症（併発・既往）の割合や、副作用の重篤性等との関連性、さらに特徴的な被疑薬・感染症の組み合わせ等を明らかとすることを目的とする。本年度は、本研究事業で集積を進めている3種の重篤副作用（横紋筋融解症、重症薬疹、間質性肺疾患）の診療情報を基に、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。さらに有害事象自発報告データベースを用いた解析手法の検討にも着手した。集積症例の診療情報を用いた解析の結果、重症薬疹では、発症例（全258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」よりも有意に短かかった。横紋筋融解症（発症129例）、間質性肺疾患（同75例）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。以上の結果より、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ことが示唆された。

担当者（研究協力者）

A. 研究目的

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 教授

梶波康二 金沢医科大学医学部

循環器内科学 教授

花岡正幸 信州大学医学部

内科学第一教室 教授

今任 拓也 国立医薬品食品衛生研究所

医薬安全科学部 主任研究官

伊藤 幸子 国立医薬品食品衛生研究所

医薬安全科学部 派遣研究員

近年は国際共同治験の推進により、新興国を含め、地球規模で医薬品販売数が急増している。一方、これに伴う予期せぬ重篤副作用の増加も深刻であり、特に免疫機序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ていることから、安全対策上、重要な課題である。ある種の重篤副作用、例えば重症薬疹や間質性肺疾患の発症率には、民族差、地域差が認められるものがあり、その要因として、ヒト白血球抗原の遺伝子型頻度の民族差（遺伝的要因）が関わる可能性のほか、免疫活性化をもたらす感染

症が重篤副作用発症に関わる可能性も示唆されている。このことから、特に免疫機序が関わる重篤副作用に対し、感染症と重篤副作用との関連性やその特徴(被疑薬－感染症の種類)を明らかとするにより、感染症罹患率の地域差を考慮した、地球規模でのリスク予測・最小化対策の推進につながる事が期待される。

そこで、本研究では、発症機序の一つとして免疫機序の関与が示唆されている4種の重篤副作用(横紋筋融解症、重症薬疹、間質性肺疾患および薬物性肝障害)を対象として、本委託研究事業で進めている症例集積システムで収集した既収集の症例情報や、有害事象自発報告データベース等を用いて、重篤副作用毎に、感染症併発・既往の割合や、重篤性指標との関連性やその特徴を明らかとすることを目的とした。本年度は、既収集の3種の副作用(横紋筋融解症、重症薬疹、及び間質性肺疾患)の症例診療情報を用いた解析、ならびに有害事象自発報告データベースを用いる解析手法について検討を行った。

B. 研究方法

B.1. 既収集の症例診療情報を用いた解析

(1) 対象の重篤副作用

感染症(併発および既往)と重篤副作用発現との関連性を明らかとするため、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。

(2) 調査対象の感染症

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。

(3) 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の手当も試みる予定である。その第一段階として、今回は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)。

(4) 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。