



# ゲノミクスおよびメタボロミクス解析 によるバイオマーカー探索

国立医薬品食品衛生研究所  
医薬安全科学部

齋藤嘉朗、鹿庭なほ子、佐井君江、花谷忠昭、  
中村亮介、前川京子

本講演で述べる内容のうち、科学データ以外の意見に関しましては、  
あくまでも私見であり、機関としての意見ではございません。

# 薬の副作用

- ・ **米国** : 1994年の1年間で222万人の入院患者が薬の重篤な副作用を経験(6-7%)  
この内、10万人が死亡(死亡原因の4 - 6位)  
76%が高投与による毒性、24%がアレルギー性  
[Lazarou et al., JAMA 279, 1200-1205, (1998)]
- ・ **日本** : 2004年1月～6月に入院した3,459患者で、薬の副作用により、14人が死亡、46人が命の危険にさらされ、272人に重篤な副作用が発生した。  
[Morimoto et al., J Gen Intern Med, 26, 148-153, (2010)]

# 日本における重篤副作用件数

医薬品医療機器総合機構に報告された重篤副作用報告より集計

		2004	2005	平均
1	薬物性肝障害	2782	2366	2574
2	間質性肺障害	2002	1190	1596
3	アナフィラキシー(ショック、様ショック、反応、様反応)	1341	1248	1295
4	無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症を含む)	731	1463	1097
5	横紋筋融解症	583	408	496
6	出血傾向	520	458	489
7	薬剤性貧血(溶血性貧血、赤芽球癆を含む)	540	403	472
8	急性腎不全	482	374	428
9	重度の下痢	333 (2007)	515 (2008)	424
10	血小板減少症	379	461	420
12	再生不良性貧血(汎血球減少症を含む)	476	351	414
11	Stevens-Johnson 症候群	407	355	381
15	薬剤性過敏症症候群	223	184	204
16	中毒性表皮壊死症	194	203	199

# Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症

## ● Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis)

- 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)、水疱、びらん等の表皮壊死、発熱(TENでは、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できること)

- **表皮壊死の面積**による分類

体表面積の10%未満 → Stevens-Johnson症候群(SJS)

体表面積の10%以上 → 中毒性表皮壊死症(TEN)

(10~30%の間をSJS/TEN重複型と呼ぶ場合もある)



重篤副作用対応  
マニュアルより

## ● T cellが関与する遅延型アレルギーの一種

- 薬物の投与量や血中濃度に依存しない(PK非依存性)とされる
- 発生率は低い(人口100万人あたり、年間1~5人)
- 高い致死率(SJS: 1~5%、TEN: 20~30%)
- 入院による集中治療の必要性
- 視覚障害・肺機能低下などの後遺症

## ● 原因薬物

- 非常に多くの薬物がSJS/TENの原因となり得る

# SJS/TENの主要被疑薬 (PMDAへの副作用報告数)

発生率: 約5人 / 年 / 100万人

須藤ら、国立医薬品食品衛生研究所報告 129: 111-117 (2011)を改変

医薬品名		H24 <sup>a</sup>	H23	H22	H21	H20	H19
ラモトリギン	抗てんかん薬	58	90	31	14	3	—
アロプリノール	痛風治療剤	27	62	45	19	63	28
カルバマゼピン	抗てんかん薬	21	28	39	38	44	34
アセトアミノフェン	解熱鎮痛消炎剤	19	24	21	10	8	21
ロキソプロフェン	解熱鎮痛消炎剤	14	16	20	25	24	20
テラプレビル	抗ウイルス剤	14	0	—	—	—	—
総合感冒薬	総合感冒剤	11	24	25	22	16	19
レボフロキサシン	合成抗菌剤	10	13	14	7	8	13
クラリスロマイシン	抗生物質	9	5	15	10	10	12
ランソプラゾール	消化性潰瘍用剤	8	5	13	5	5	7
解熱鎮痛消炎剤	解熱鎮痛消炎剤	7	10	14	22	11	8
カルボシステイン	去たん剤	7	7	14	10	5	7
ゾニサミド	抗てんかん薬	6	12	10	12	18	5

「—」は未発売を示す

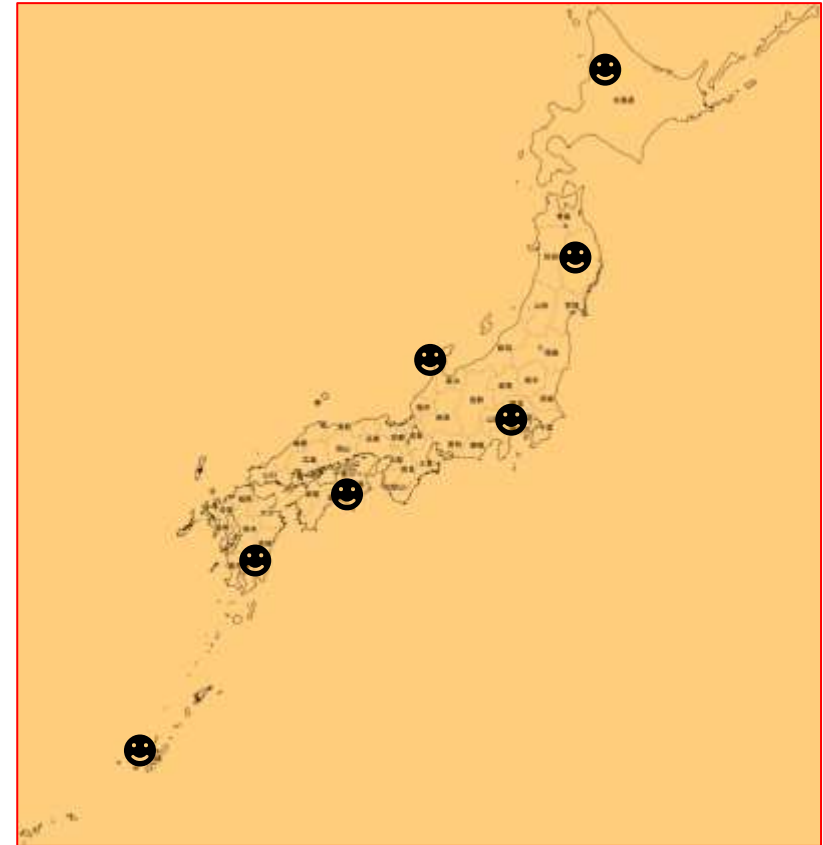
<sup>a)</sup>平成24年度に関しては、平成24年4月1日～平成24年11月30日までの8ヶ月間の集計値

# 稀であるが重い副作用の研究の問題点

日本でのSJS/TENの発症は、年間600人程度

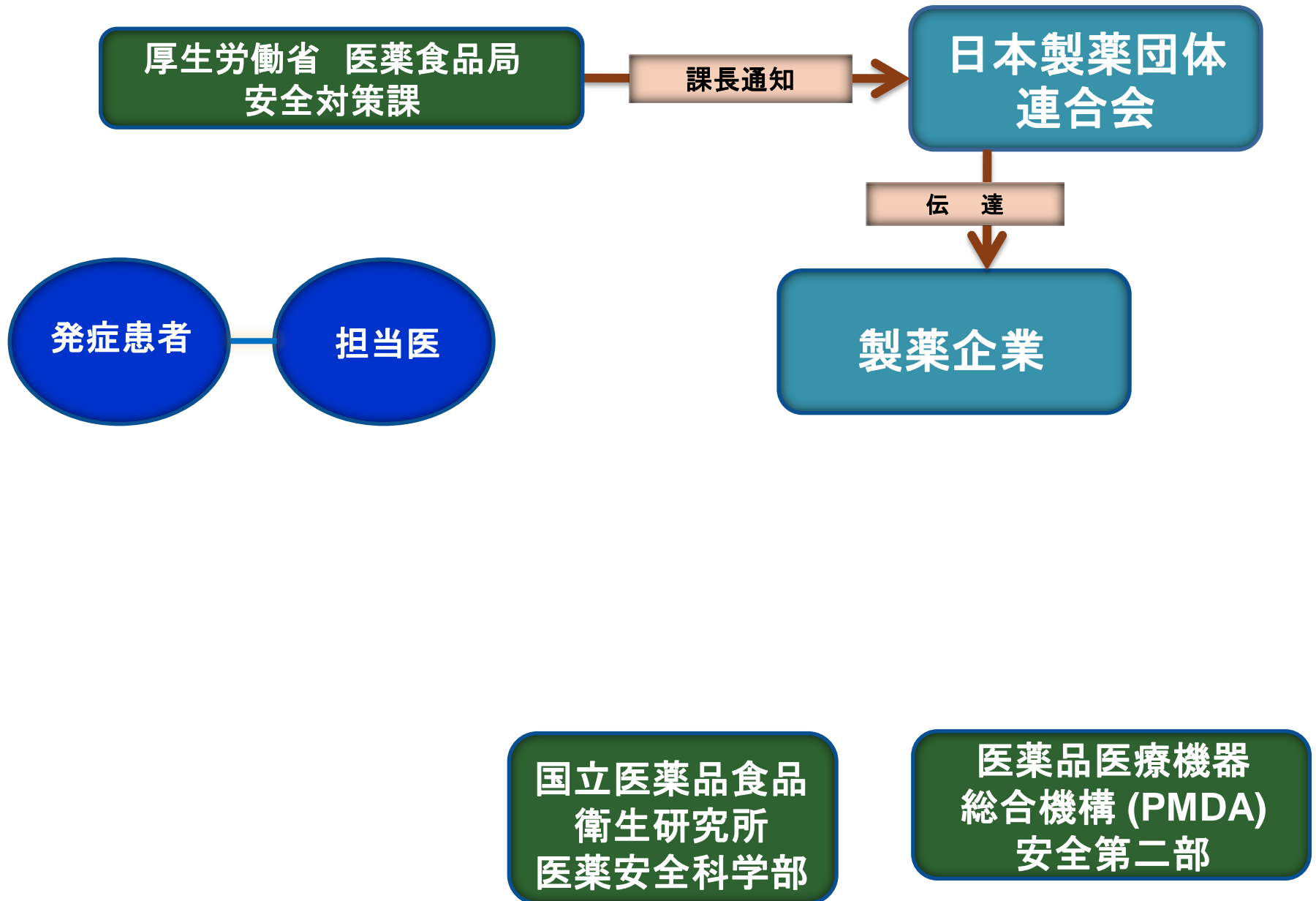
患者さんは全国で  
散発的に発生する

大学病院などの特定の  
病院に事前に協力をお  
願いしても、その病院  
で患者さんが出るとは  
限らない……



患者検体の集積が困難

# 重篤副作用のための症例集積システム





日本製薬団体連合会会長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

重篤な有害事象（皮膚障害、横紋筋融解症及び間質性肺疾患）に関する  
研究への協力について（依頼）

医薬品の安全対策については、日頃より種々御協力いただいているところですが、当課としても副作用の事後対応から予測・予防型の安全対策への転換を図るため、重篤副作用疾患総合対策事業等の施策を進めているところです。すでに、医薬品による重篤な皮膚障害であるスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）、並びに横紋筋融解症に関する研究（発症に関連する因子の解析）が国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部において実施されています。今般、重篤な皮膚障害、横紋筋融解症に加えて間質性肺疾患も研究の対象とすることとなり、同研究所において本年度より追加実施されることとなりました。これらの研究を効果的かつ適正に実施するためには、医師及び患者等の御協力を得て症例情報を収集することが必要となります。

つきましては、医薬品の服用後に、SJS及びTEN、並びに横紋筋融解症を発症した症例に加え、間質性肺疾患を発症した新規の症例情報（本通知発出後に企業が収集した自発報告）を入手した場合には、薬事法第77条の4の2の規定に基づき必要な副作用報告を行うとともに、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部あて連絡することに御協力いただきたく、関係業者への周知方よろしくお願いいたします。

連絡先：国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長 齋藤 嘉朗

SJS/TEN の場合 E-mail：[jscar@nihs.go.jp](mailto:jscar@nihs.go.jp)

横紋筋融解症の場合 E-mail：[jmyo@nihs.go.jp](mailto:jmyo@nihs.go.jp)

間質性肺疾患の場合 E-mail：[jlung@nihs.go.jp](mailto:jlung@nihs.go.jp)

電話 03（3700）1141 内線 560

FAX 03（3700）9788

（できるだけ、E-mail によりご連絡いただくようお願いいたします。）



## FAX 送信票

送信先：\*\*\*\*\*株式会社  
\*\*\*\*\*様

送信元：医薬品医療機器総合機構安全第二部

\*\*\*\*\*

電話 03 (3506) 9435

FAX 03 (3506) 9441

先日（年月日）、△△△（医薬品名）についての〇〇〇（副作用名）の副作用報告（B-〇〇〇〇〇〇〇〇）を受理いたしました。

厚生労働省では、予防・予測型の安全対策を推進する観点から、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部において、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、横紋筋融解症及び間質性肺疾患について、その発症に関連する因子の解明を進める研究を実施しております

<http://www.nihs.go.jp/mss/index.html>。本研究事業については、平成23年9月26日付け薬食安発第0926第1号「重篤な有害事象（皮膚障害、横紋筋融解症及び間質性肺疾患）に関する研究への協力について」により、日本製薬団体連合会を通じご協力をお願いしているところです。

つきましては、ご報告いただきました症例について、同通知に基づき、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部あて連絡いただきたく、御協力のほどよろしくお願い申し上げます。

連絡先： 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長 齋藤 嘉朗

SJS/TEN の場合 E-mail：[jscar@nihs.go.jp](mailto:jscar@nihs.go.jp)

横紋筋融解症の場合 E-mail：[jmyo@nihs.go.jp](mailto:jmyo@nihs.go.jp)

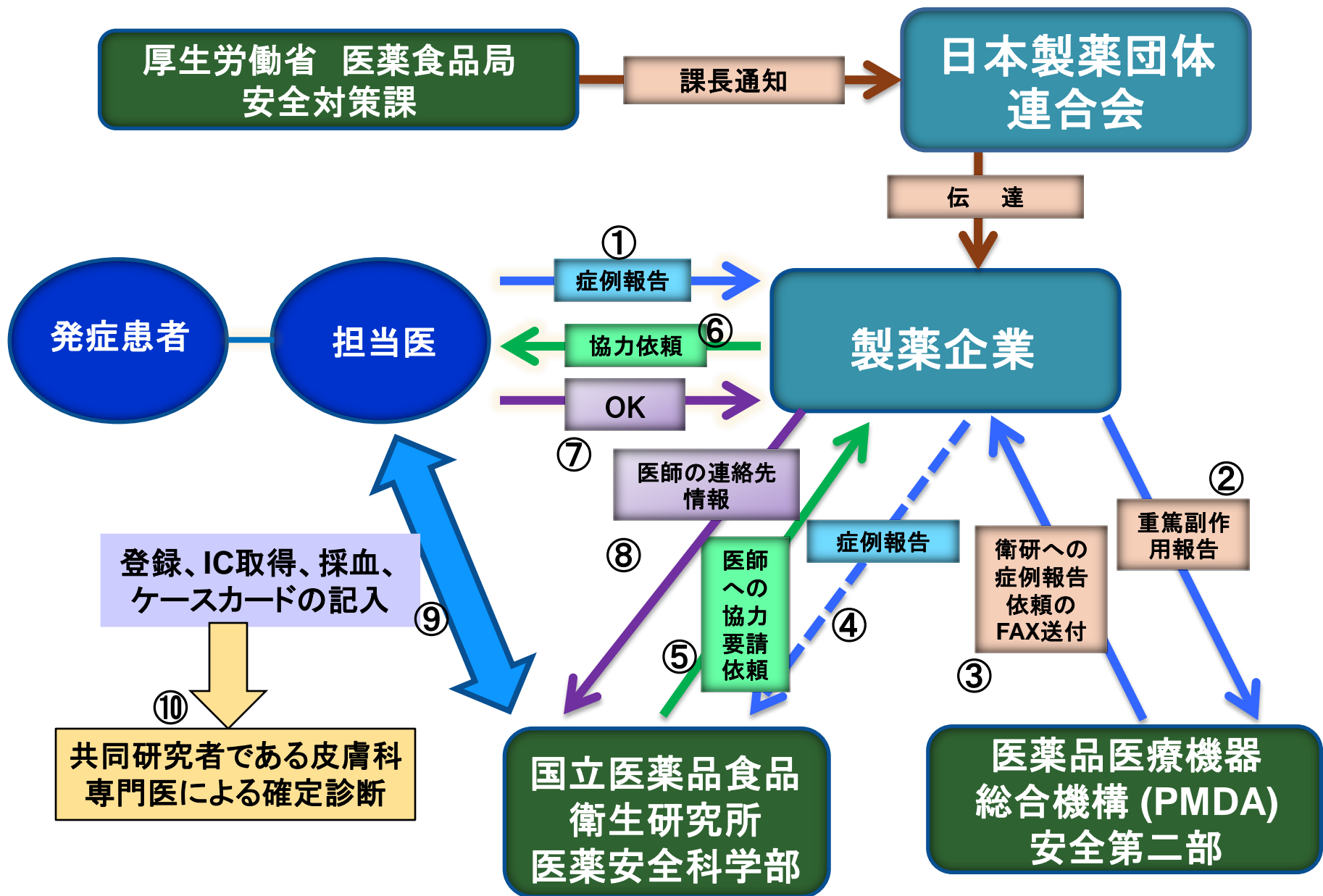
間質性肺疾患の場合 E-mail：[jlung@nihs.go.jp](mailto:jlung@nihs.go.jp)

電話 03 (3700) 1141 内線 560

FAX 03 (3700) 9788

（できるだけ、E-mail によりご連絡いただくようお願いします。）

# 重篤副作用のための症例集積システム



# 国立衛研における重篤副作用ゲノム研究

## SJS/TEN

- 実務担当者: 鹿庭なほ子 研究員(元第三室長)
- 研究期間: 2006 ~ 2014.3 (延長予定)
- 共同研究者: 相原道子教授(横浜市大医)、松永佳世子教授(藤田保健大医)、木下茂教授(京都府医大)高橋幸利部長(静岡てんかんセ)、他
- 疾患群の収集: 国立衛研システムと6カ所の共同研究病院  
(収集済: 確定例194+疑い例30)

## 横紋筋融解症 / 筋障害

- 実務担当者: 佐井君江 第一室長
- 研究期間: 2009 ~ 2014.3 (延長予定)
- 共同研究者: 梶波康二教授(金沢医大医)、杉山雄一教授(東大薬/理研)、関根章博教授(京大医)
- 疾患群の収集: 国立衛研システム  
(収集済: 101例、確定診断済み: 60例)

## 薬物性肝障害

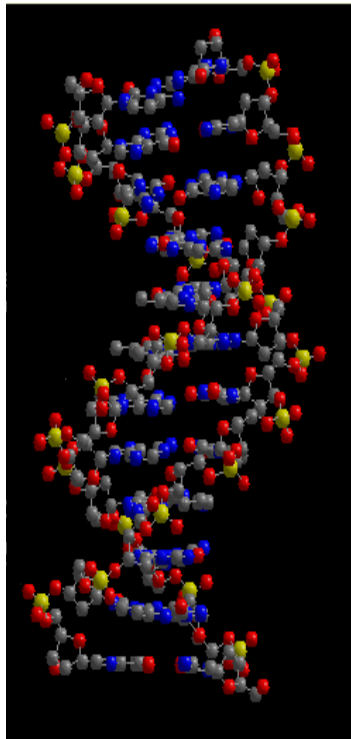
- 実務担当者: 前川京子 第二室長
- 研究期間: 2009 ~ 2014.3 (延長予定)
- 共同研究者: 滝川一教授(帝京大医)、杉山雄一教授(東大薬/理研)、関根章博教授(京大医)、頭金正博(名古屋市大薬)
- 疾患群の収集: 23カ所の共同研究病院 (収集・確定診断済: 107例)

## 間質性肺障害

- 実務担当者: 黒瀬光一 ➡ 中村亮介 第三室長
- 研究期間(予定): 2011.8 ~ 2016.9
- 共同研究者: 久保惠嗣教授(信州大医)、南博信教授(神戸大医)、関根章博教授(京大医)
- 疾患(ケース)群の収集: 国立衛研システムと2カ所の共同研究病院  
(収集済: 確定例40+疑い例6)

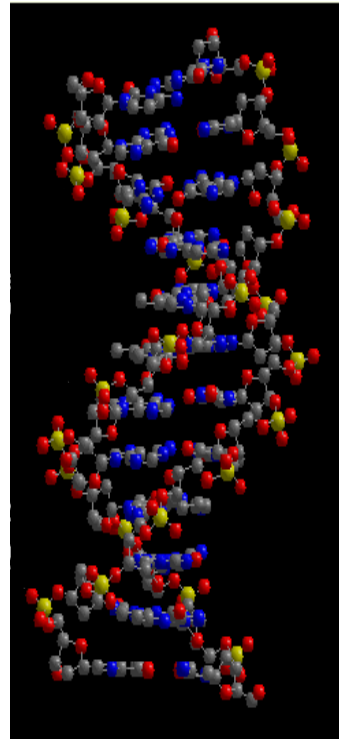
# 遺伝子の配列には個人差がある

他の方



G	↔	G
A	↔	A
T	↔	T
T	↔	T
C	↔	C
A	↔	A
G	↔	T
C	↔	C
C	↔	C
T	↔	T
A	↔	A
G	↔	G

斎藤



## 遺伝子多型

約1000塩基  
に1カ所  
(約300万カ所)

遺伝子を構成する塩基のたった一ヶ所の違いにより  
蛋白質の機能・発現量は変化する場合があります

## 2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の遺伝子上の個人差 (多型)

*ALDH2\*1* コドン 487 GAA (Glu) 活性有り

*ALDH2\*2* コドン 487 AAA (Lys) 活性なし

---

\*1 / \*1 (Glu/Glu) のヒト (日本人の約55-65%)  
いくらでもお酒を飲めるタイプ

\*1 / \*2 (Glu / Lys) のヒト (日本人の約30-40%)  
少しお酒を飲めるタイプ (4量体で、1つでも\*2が入ると  
活性は1/16)

\*2 / \*2 (Lys / Lys)

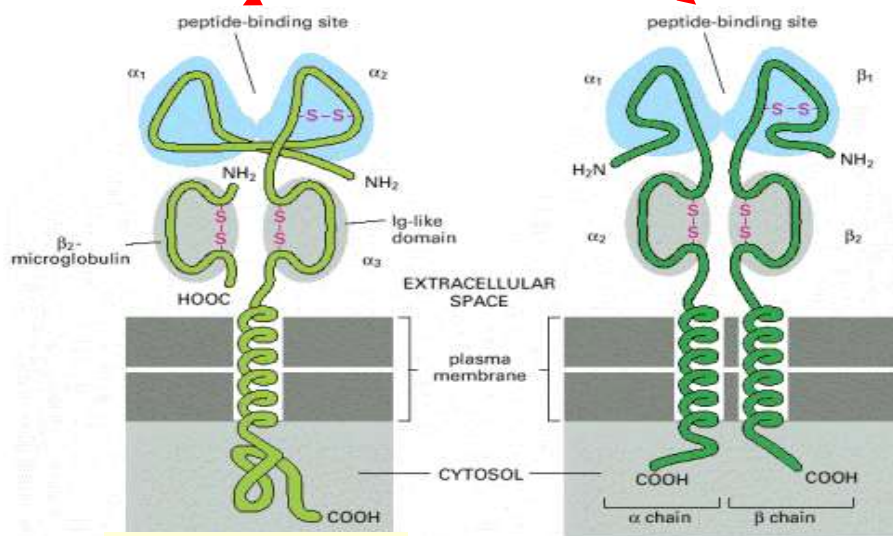
ほとんどお酒を飲めないタイプ (日本人の約5%)

# ヒト白血球抗原 (HLA) とは。。。

白血球の血液型。自分由来の生体内分子と、他人、動物、細菌やウイルスなどの自分以外に由来する分子とを、見分けて、**自分以外由来の分子を免疫学的に排除すること**に関与。臓器移植の際に、組織の適合性を調べるのに利用されている。

遺伝子多型の種類が多く、  
個人差が大きい分子

個人差が  
大きい部分



クラス I分子

クラス II分子

クラス I 分子: 全身の細胞に発現  
タイプの種類

HLA-A (日本人で約15種)

HLA-B (日本人で約32種)

HLA-C (日本人で約13種)

クラス II 分子: 特定の抗原提示細胞 (樹状細胞、B細胞、マクロファージ) に発現  
タイプの種類

HLA-DRB1 (日本人で約28種)

HLA-DQA1 (日本人で約8種)

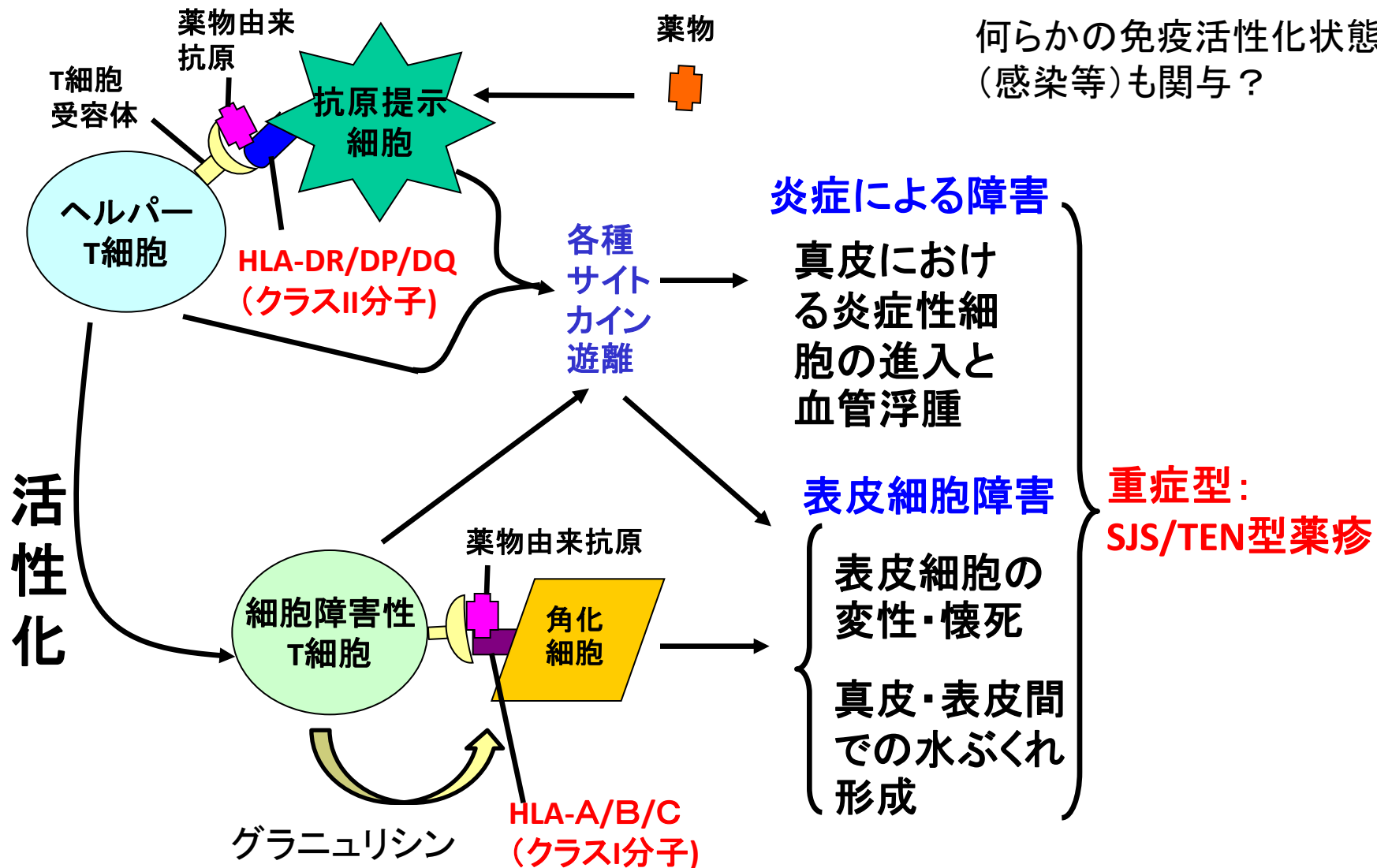
HLA-DQB1 (日本人で約14種)

HLA-DPB1 (日本人で約13種)



# 現在考えられているSJS/TENの発症経路とHLAの関与

(中川武正ら著「薬物アレルギーとその対処法」より引用・改変)



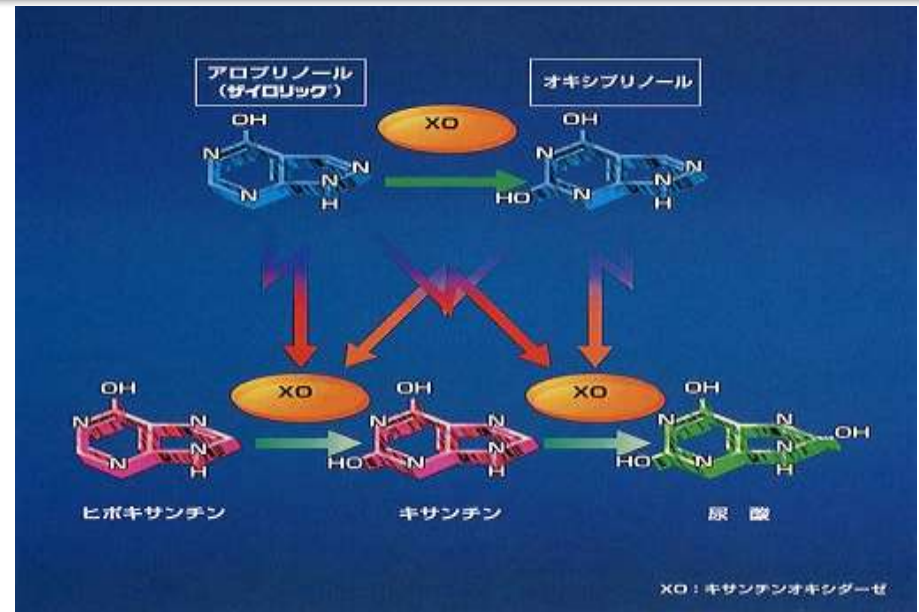


# 日本人患者におけるアロプリノールによるSJS/TEN

アロプリノール:

高尿酸血症(痛風)薬。  
キサンチンオキシダーゼの競合的阻害作用により、尿酸ができるのを阻害する。

グラクソ・スミスクライン社の  
ホームページより



## 相関解析結果

原因薬物	症例数	HLA-B*58:01 保有者 数と%	HLA-B*58:01 の染色体別の 頻度(%)	日本人母集団 における 染色体別 の頻度(%)	P (オッズ比)
アロプリ ノール	18	10 (55.6)	27.8	0.6	P<0.0001 (62.8)

# アロプリノール誘因性SJS/TEN発症と相関するHLAタイプ

## アロプリノール

HLA	民族	病型	保有率(感度)	オッズ比	引用文献
B*58:01	漢民族 (台湾)	SJS/TEN/HSS	51/51	580.3	1
	日本人		3/3	-	2
	タイ人		27/27	348.3	3
	白人	SJS/TEN	15/27	80	4
	日本人		10/36 <sup>#</sup>	62.8	5
	韓国人	DIHS	4/5	34	6

# アレル頻度(染色体別の解析)

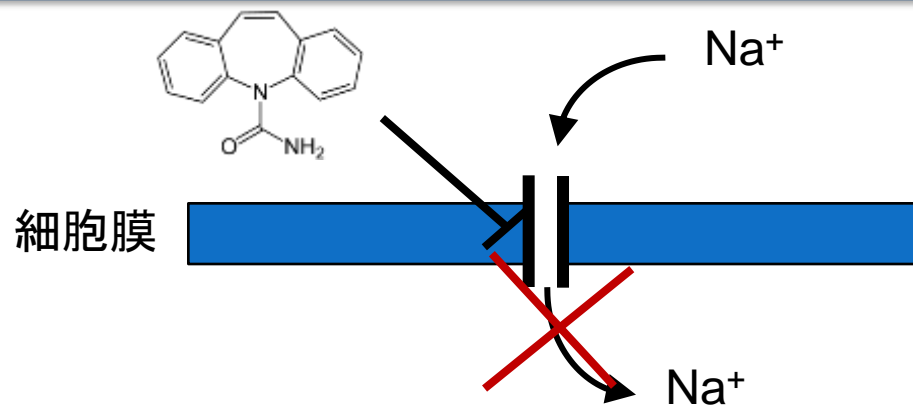
- 1) Hung et al.: Proc Natl Acad Sci USA 102: 4134-4139 (2005). 2) Dainichi et al., Dermatology 215: 86-88 (2007). 3) Tassaneeyakul et al.: Pharmacogenet Genomics 19: 704-709 (2009). 4) Lonjou et al.: Pharmacogenet Genomics 18: 99-107 (2008). 5) Tohkin et al., Pharmacogenomics J 13:60-69 (2013). 6) Kang et al., Pharmacogenet Genomics 21: 303-307 (2011).

# 日本人患者におけるカルバマゼピンによるSJS/TEN

## カルバマゼピン:

てんかん(けいれん)と三叉神経痛(顔面けいれん)に有効。

神経伝達に関わるナトリウムチャンネルを阻害して、有効性を発揮するとされる。



神経細胞の興奮抑制

HLA タイプ	症例数*	症例における 当該タイプの 保有者数	症例における 染色体別の 頻度 (%)	日本人母集団 における 染色体別の 頻度 (%)	オッズ比	P
<i>B*15:02</i>	14	0	0	rare		
<i>B*15:11</i>	14	4 (28.7%)	14.3	1	16.3	P<0.0004
<i>A*31:01</i>		5 (35.7%)	17.9	7-12		

HLA-B\*15:11とHLA-A\*31:01は別人より検出

\*確定例と非典型例の合計数

# カルバマゼピン誘因性SJS/TEN発症と相関するHLAタイプ

**カルバマゼピン** *B75:HLA-B\*1502, HLA-B\*1508, HLA-B\*1511, HLA-B\*1515, HLA-B\*1521*

HLA	民族	副作用	保有率(感度)	オッズ比	引用文献
B*15:02	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60	1357	1
	漢民族 (香港)		4/4	-	2
	漢民族 (大陸)		16/17	152	3
			9/9	114.8	4
	タイ人		37/42	54.8	5
			32/34	75.4	6
	インド人		6/8	71.4	7
	マレー人		12/16	16.15	8
	白人		0/8	-	9
	日本人		0/14	-	10
B*15:11	日本人	SJS/TEN	4/28 <sup>#</sup>	16.3	10
	韓国人	SJS	3/7	18.0	11

#アレル頻度(染色体別の解析)

1) Hung et al.: Pharmacogenet Genomics 16: 297-306 (2006). 2) Man et al., Epilepsia 48: 1015-1018 (2007). 3) Zhang et al., Eur J Clin Pharmacol 67: 885-887 (2011). 4) Wang et al., Seizure 20: 446-448 (2011). 5) Tassaneeyakul et al., Epilepsia 51: 926-930 (2010). 6) Kulkantrakorn et al., Pain Pract in press. 7) Mehta et al.: Indian J Dermatol Venereol Leprol 75: 579-582 (2009). 8) Chang et al., Int J Dermatol 50: 221-224 (2011). 9) Lonjou et al.: Pharmacogenomics J 6: 265-268 (2006). 10) Kaniwa et al., Epilepsia 51: 2461-2465 (2010). 11) Kim et al., Epilepsy Res 97: 190-197 (2011).

# カルバマゼピン誘因性重症薬疹発症と相関するHLAタイプ

## カルバマゼピン

HLA	民族	副作用	保有率(感度)	オッズ比	引用文献
A*31:01	白人	HSS	10/27	12.4	1
		SJS/TEN	5/12	25.9	
		MPE	23/106	8.3	
	漢民族(台湾)	HSS	2/13	6.4	2
		MPE	6/18	17.5	
	韓国人	HSS	10/17	8.8	3
	日本人	DIHS	21/36	9.5	4
		SJS/TEN	5/6	33.9	
		重症薬疹	11/22	4.33 <sup>&amp;</sup>	
A31	日本人	DIHS	8/9	-	6

&オッズ比はアレル頻度を用いて算出

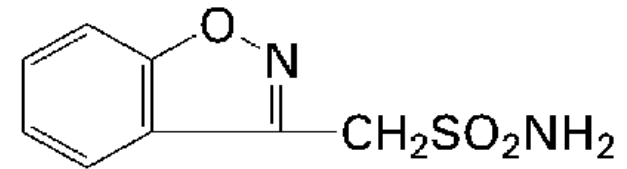
1) McCormack et al., N Eng J Med 364: 1134-1143 (2011). 2) Hung et al.: Pharmacogenet Genomics 16: 297-306 (2006). 3) Kim et al., Epilepsy Res 97: 190-197 (2011). 4) Ozeki et al., Hum Mol Genet 20: 1034-1041 (2011). 5) Kashiwagi et al., J Dermatol 35: 683-685 (2008). 6) Niihara et al., J Dermatol in press.

# ゾニサミド誘因性薬疹発症と関連するHLAのタイプ

## ゾニサミド:

抗てんかん薬(発作活動の伝播過程の遮断、  
てんかん原性焦点の抑制等と推定)

パーキンソン病治療薬(MAO-B阻害、レボド  
パ併用時のドパミンレベル上昇と推定)



HLA type	母集団 アレル 頻度 (%)	SJS/TEN アレル 頻度(%) (臨床感度)	P-value (Pc-value)	オッズ比 (95%信頼区 間)	SJS/TEN 以外の症例 アレル頻度(%) (臨床感度)
<i>HLA-A*02:07</i>	3.4	20.8 (5/12)	0.0016 (0.0112)	7.36 (2.59/20.90)	0 (0/4)
<i>HLA-B*46:01</i>	3.8	20.8 (5/12)	0.0023 (0.0368)	6.74 (2.38/19.06)	0 (0/4)
<i>HLA-DRB1*08:03</i>	7.26	20.8 (5/12)	0.0284 (0.3408)	3.36 (1.23/9.145)	0 (0/4)

# HLA-B\*15:02 の投与前診断によるカルバマゼピン誘因性 SJS/TEN回避: 前向き試験

- カルバマゼピンの投与前のHLA-B\*15:02 診断の有用性に関する前向き試験  
(Chen P et al., N Engl J Med. 364:1126-1133 (2011))

	投与前診断による HLA-B*15:02 陰性患者(人)	対照患者(人) (過去のデータ)		
		2002	2003	2004
カルバマゼピンの新規 投与患者	4,120	50,917	48,522	49,670
SJS/TENの発生数(率)	0	123 (0.24%)	108 (0.22%)	116 (0.23%)
P値 (本研究と過去の発生率との差の検定)		<0.001	<0.001	<0.001

**SJS/TENの発生は、HLA-B\*15:02 の投与前診断  
により回避できる**



# 重症薬疹に関する添付文書記載と保険償還

医薬品	HLAタイプ	国・地域	添付文書への記載	保険償還
カルバマゼピン	HLA-B*15:02	米国	警告/リスクを有する民族については、投与前診断が必要	○ <sup>a</sup>
		カナダ	警告/リスクを有する民族については投与前診断を推奨	
		台湾	投与前診断が必要	
	HLA-A*31:01	日本/韓国 カナダ	注意喚起 警告/リスクを有する民族については投与前診断を推奨	
		米国	陽性患者ではリスクとベネフィットを勘案	
日本	注意喚起			
アロプリノール	HLA-B*58:01	台湾	投与前診断が必要	
		日本/韓国	注意喚起	
アバカビル	HLA-B*57:01	米国	警告/投与前診断を推奨	
		欧州	警告/投与前診断が必要	

<sup>a</sup>前向き臨床試験の結果により、保険償還を承認

# 薬物性肝障害の主要被疑薬 (PMDAへの副作用報告数)

須藤ら、国立医薬品食品衛生研究所報告 130: 66-70 (2012)を改変

医薬品名		平成	23 <sup>a)</sup>	22	21	20	19	18
ソラフェニブ	その他の腫瘍用薬		58	109	218	111	0	-
メルファラン	アルキル化剤(腫瘍用薬)		38	28	1	3	4	2
ラモトリギン	抗てんかん薬		34	7	15	0	-	-
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	免疫抑制剤		25	22	9	1	-	-
カルバマゼピン	抗てんかん薬		22	26	37	25	39	25
シクロスポリン	免疫抑制剤		21	7	5	14	16	7
シタグリプチン	糖尿病用剤		19	23	4	-	-	-
レナリドミド	その他の腫瘍用薬		19	21	-	-	-	-
アロプリノール	痛風治療剤		18	7	10	9	16	13
テルビナフィン	その他の化学療法剤		17	12	35	97	72	86
ビルダグリプチン	糖尿病用剤		16	12	-	-	-	-
組換え沈降2価ヒトパピローマウィルス様粒子ワクチン	ワクチン類		16	0	0	-	-	-

「-」は未発売を示す

<sup>a)</sup>平成23年度に関しては、平成23年4月1日～平成23年12月31日までの9ヶ月間の集計値

# 薬物性肝障害の発症と関連する遺伝子(アレル)

原因医薬品	HLA型	人種(国民)	ケース群 (保有者数/解析数)	コントロール群 (保有者数/解析数)	オッズ比	文献
フルクロキサシリン	<i>B*57:01</i>	白人	43/51	4/64	80.6	a
ルミラコキシブ	<i>DRB1*15:01</i>	主に白人	88/137	111/577	7.5	b
	<i>DQB1*06:02</i>	主に白人	85/137	111/577	6.9	b
	<i>DRB5*01:01</i>	主に白人	88/137	115/577	7.2	b
	<i>DQA1*01:02</i>	主に白人	101/137	178/577	6.3	b
チクロピジン	<i>A*33:03</i>	日本人	22/15	12/85	13.0	c
アモキシシリン/ クラブラン酸	<i>DRB1*15:01-</i> <i>DRB5*01:01-</i> <i>DQB1*06:02</i>	ベルギー人	20/35	7/60*	10.1	d
ラパチニブ	<i>DQA1*02:01</i>	主に白人	14/35	58/285	2.6	e
			17/24	33/155	9.0	
キシメラガトラン	<i>DRB1*07</i>	白人	35/74	22/130	4.4	f

肝障害: 薬剤性肝障害, 筋障害: 筋障害

\*コントロールは健常人(無印は医薬品投与耐性患者)

文献: a) Daly AK et al., Nat Genet 41:816-819 (2009). b) Singer JB et al., Nat Genet 42:711-714 (2010). c) Hirata K et al., Pharmacogenomics J 8:29-33 (2008). d) Hautekeete ML et al., Gastroenterology 117:1181-1186 (1999). e) Spraggs CF et al., J Clin Oncol 29:667-673 (2011). f) Kindmark A et al., Pharmacogenomics J 8:186-195 (2008)

# 横紋筋融解症の主要被疑薬 (PMDAへの副作用報告数)

須藤ら、国立医薬品食品衛生研究所報告 130: 66-70 (2012)を改変

医薬品名		平成	22	21	20	19	18	17
アトルバスタチン	高脂血症用剤		19	29	28	31	48	41
ロスバスタチン	高脂血症用剤		18	19	14	15	4	0
ピタバスタチン	高脂血症用剤		9	6	9	3	10	3
リスペリドン	精神神経用剤		9	5	5	5	5	5
レボフロキサシン	合成抗菌剤		9	4	4	9	10	10
バルサルタン	血圧降下剤		7	0	5	5	3	2
ベザフィブラート	高脂血症用剤		6	17	11	16	17	22
スニチニブ	その他の腫瘍用剤		5	0	2	-	-	-
アロプリノール	痛風治療剤		5	5	5	5	5	8
ドネペジル	その他の中枢神経用剤		5	5	2	7	4	3
フルバスタチン	高脂血症用剤		5	4	6	4	7	8
芍薬甘草湯	漢方製剤		5	4	5	4	5	3
クロピドグレル	その他の血液・体液用薬		5	2	4	4	2	-

「-」は未発売を示す

# メタボローム解析による副作用マーカー探索

## 薬剤性リン脂質症

症状: 細胞内リソゾームにおける  
リン脂質の異常蓄積

### トキシゲノミクスプロジェクト試料

ラットの系統: SDラット雄(6週齢)

薬剤: 三環系抗うつ薬

クロミプラミン

イミプラミン

アミトリプチリン

抗真菌薬

ケトコナゾール

試料: 3日及び28日間、各薬  
剤もしくは溶媒を経口  
反復投与し、24時間に  
採血した肝臓と血漿

検体の収集

前処理(抽出・分離等)

有機溶媒による脂質抽出法 カラムによる分離

脂質画分

LC-MS (液クロ-質量分析計)を用いた分析

UPLC-  
LCT premier  
(waters)



質量精度と分解能に優れた質量分析計

LPLC (Waters)  
-QTRAP5500  
(AB sciex)



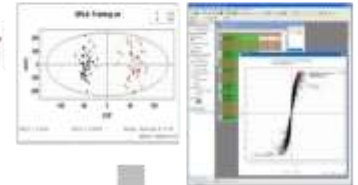
高感度定量分析に優れた質量分析計

ピークの定量化



多変量解析(主成分分析・階層クラスター  
解析等)による標的分子候補の選択

SIMCA-P+



変化・変動脂質分子の同定

LTO (ThermoFishers)



定性分析に優れた質量分析計

- リン脂質、セラミド、  
トリグリセリドなど 計800種
- 酸化脂肪酸(アラキドン酸、  
EPA, DHA代謝物など) 計100種

## ① SJS/TEN試料の収集

- 重症薬疹は副作用被害救済例が最も多く、発症を回避すべき重篤副作用。中でもSJS/TENは致死率も高く、後遺症が残るため、発症マーカーの同定が必要。
- 厚労省、PMDA、日本製薬団体連合会(各製薬企業)のご協力の下、全国から症例を集積している。また共同研究機関の病院も協力頂いている。

## ② SJS/TEN発症に関連するHLAタイプ

- 臓器移植の際の拒絶に関与するHLAは、きわめて多型性が高く、日本人でも種類が多い。
- アロプリノール誘因性SJS/TENでは、HLA-B\*58:01が有意に関連する。カルバマゼピン誘因性SJS/TENでは、HLA-A\*31:01に加え、HLA-B\*15:02やHLA-B\*15:11等が属するHLA-B75が有意に関連する。

## ③ 他の重篤副作用の発症関連マーカー(報告例)

- 薬物性肝障害では、白人を中心に、ラパチニブを始めとする複数の医薬品で関連するHLAタイプが報告されている。また、シンバスタチンによる筋障害では、肝取込トランスポーターSLCO1B1の機能低下多型との関連が認められた。

## ④ メタボロミクス解析による副作用マーカー探索

- トキシコゲノミクス試料に関して、バイオマーカー探索を遂行中。今後は、ヒト副作用試料の解析を行っていく。

ご清聴有り難うございました