

重篤副作用の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究

鹿庭なほ子[#], 長谷川隆一

Exploratory Studies on Genetic Biomarkers Related to Serious Drug Adverse Reactions

Nahoko Kaniwa[#], Ryuichi Hasegawa

Serious adverse events (SAEs) induced by drugs occur rarely, but the symptoms are very critical and generally not related to their pharmacological activities. Although SAEs should be avoided wherever possible, their occurrence is unpredictable at this time. In this article, we describe the clinical condition, figures on reported occurrence in Japan and studies on genetic markers related to serious cutaneous adverse reactions (SCARs), drug induced liver injury (DILI) and rhabdomyolysis among SAEs. Then we introduce our last 3 years' approach of exploratory study on genetic markers for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), two of SCARs, useful for Japanese patients, including construction of a new case collection system, study methodology and progress. As the result at this moment, no Japanese SJS/TEN patients including 12 carbamazepine-related and 23 aromatic anti-epileptic agent-related ones carried *HLA-B*1502* that was reported to have a strong association with carbamazepine-induced SJS/TEN in Han Chinese patients. On the other hand, 5 in 15 allopurinol-related SJS/TEN patients were found to have *HLA-B*5801* that was detected as a genetic marker for allopurinol-induced SCARs in Han Chinese and Caucasians. Hereafter, we have a plan to begin the new exploratory studies on genetic markers for DILI and rhabdomyolysis, in addition to SJS/TEN patients.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug induced liver injuries, rhabdomyolysis, *HLA-B*1502*, *HLA-B*5801*, Japanese patient

はじめに

医薬品は、その特性上、副作用の発生を完全に回避することは難しい。ほとんどの有害事象は、併用薬との相互作用やover-doseによって薬理作用の延長上で発症するか(タイプA副作用)、又は、気管支拡張剤のβ2作用で心悸亢進が起きたりするように、薬理作用とは無縁であっても薬物の活性からその発生を予測できる(タイプC副作用)。しかし、中には、発生頻度は非常に稀であるが、薬物のターゲットとは全く別の臓器で、薬理作用からは類推できない重篤な副作用が発生することがあり、タイプBの副作用と分類される。タイプA及びCの副作用は、前臨床試験あるいは治験の段階から発生が予測でき、用量依存性であることから、投与量の調整、TDM(therapeutic drug monitoring)による血中濃度の調整等により、患者個人においてもリスクとベネフィットを考慮しながらコントロールが可能である。一方、タイプBの副作用は患者の特異体質によって発症すると考えられており、発生頻度が少ないことから、市販後に、多くの患者に投与さ

れてから初めて経験されることが多く、これまでは発症の予防は不可能であるとされてきた。

ICHガイドラインE2Aでは、重篤な副作用を、死亡または生命を脅かす症状、永久的または顕著な機能不全に陥る障害、先天異常を来す状況、治療のために入院あるいは入院延長を要する状態、及びその他の医学的見地から重篤な症状と、定義している。タイプA又はCの副作用も重篤化することはもちろんあるが、タイプBの副作用はほとんどが重篤副作用である。厚生労働省では平成17年度から、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、「重篤副作用総合対策事業」を開始した。事業の一環として、副作用の早期発見・早期対応を目指して、副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応、療法・判別法等をとりまとめた疾患別対応マニュアルを作成してきており、現在までに29種の副作用のマニュアルが完成している。医薬安全科学部では、重篤副作用の予測・予防に資するために、重篤な副作用の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を開始した。本稿では、重症薬疹、薬物性肝障害、横紋筋融解

[#] To whom correspondence should be addressed:

Nahoko Kaniwa; 1-18-1 kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501
Tel: +81-3-3700-9653; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: nkaniwa@nihs.go.jp

症を中心として、我が国における統計、遺伝子マーカー探索に関する最近の研究、医薬安全科学部における取り組みについて紹介する。

1. 日本における重篤副作用の発症に関する情報

日本においては、医薬品を適正に使用したにも関わらず重篤副作用が生じた場合には、その健康被害について救済給付を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(総合機構)が運用している医薬品副作用被害救済制度がある。表1に2004～2006年度の医薬品副作用被害救済状況の集計結果を示した。申請症例数は640～1060件の範囲で、救済率はいずれの年も約80%であった。その内訳を見ると、重症薬疹に分類されるものが最も症例数が多く、救済例の30%超を占めており、続いて薬物性肝障害の救済例が多かった。横紋筋融解症の救済例はやや少なく、年間12～18例であった。

表 1 医薬品副作用被害救済制度適用例 (2004～2006年度)
(医薬品の適正使用下で発症した重篤な副作用)

副作用の種類	2004年度 例数 (%)	2005年度 例数 (%)	2006年度 例数 (%)
救済症例数 / 申請症例数	529/642	869/1061	676/845
重症薬疹	185 (35.0)	288 (33.1)	243(36.0)
薬物性肝障害	182 (34.4)	176 (20.3)	127(18.8)
アナフィラキシー様ショック	87 (16.4)	83 (9.6)	77(11.4)
骨髄機能抑制	33 (6.2)	79 (9.1)	66(9.8)
腎障害	20 (3.8)	24 (2.8)	14(2.1)
呼吸器障害	14 (2.6)	56 (6.4)	37(5.5)
横紋筋融解症	14 (2.6)	18 (2.1)	12 (1.8)
その他	215 (40.6)	149 (17.1)	319 (47.2)

(総合機構ホームページの資料を基に作成)

1. 1 重症薬疹

重症薬疹の中でも、スティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome: 以下SJS)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic epidermal necrolysis: 以下TEN)及び薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome: 以下DIHS)は予後が悪い。いずれも原因薬物を服用後数日から数週間後に発症し、高熱を伴い、しばしば肝機能障害などの内臓の障害を伴う。SJSは別名皮膚粘膜眼症候群で、TENと比べ皮膚の剥離する範囲が少し狭く(10%>) 予後も多少良いが、眼や口唇などの粘膜症状が強く、とくに眼の粘膜の症状が強い場合には、しばしば失明などの後遺症を残すことがある。TENは別名ライエル症候群で、全身の皮膚が紅くなり、擦るだけでズルズルと剥離し、まるでヤケドのようになる。TENによる

死亡率は20～30%に達し、薬疹の中では最も重症である。現在では、TENはSJSの進展したものであるとの考え方が受け入れられている。DIHSは、発熱と痒みのある紅い斑で発症することが多く、リンパ腺が腫れ、白血球が増え、殆どの場合、原因となった薬を中止しても、良くなるどころか、どんどん悪くなる。DIHSでは必ず腎機能低下や肝障害等の内臓の障害を伴うが、粘膜の障害は弱く、また、ヘルペス・ウイルスの関与が示唆されている。

原因薬物については、DIHSは抗てんかん薬、メキシレチン、アロプリノールなどある程度限定された薬剤で発症することが知られているが、SJS/TENは広範な薬剤によって発症する。SJS/TENの被擬薬について、表2に示した。これは、2005～2007年度の総合機構ホームペー

表 2 2005～2007年度のSJS/TENの症例報告数推移

年度 薬剤名	2005			2006			2007		
	SJS	TEN	小計	SJS	TEN	小計	SJS	TEN	小計
アロプリノール	14	12	26	22	8	30	16	11	27
カルバマゼピン	17	5	22	17	4	21	24	6	30
ジクロフェナク	9	5	14	8	2	10	6	1	7
ロキソプロフェン	9	2	11	11	5	16	7	7	14
フェノバルビタール	5	5	10	2	4	6	6	0	6
非ピリン系感冒剤 (4)	6	4	10	2	4	6	1	9	10
ゾニサミド	9	1	10	3	2	5	1	4	5
アセトアミノフェン	1	4	5	1	5	6	1	12	13
死亡率 (%)	13(6)	41(27)		14(5)	41(27)		13(4)	23(15)	
年度総数	223	151	374	305	151	456	298	157	455

(総合機構ホームページの資料を基に作成)

ジに掲載されたSJS/TENの情報から、個別症例ごとに原疾患、性別、年齢、転帰、併用被疑薬の記載があることから、それらの情報に基づいて明らかな重複症例は症例数としては整理したものである。原因薬剤としては、アロプリノール及びカルバマゼピンがやや多く、これ以外の薬物では、ジクロフェナク、ロキソプロフェンなどのNSAIDs、あるいは、芳香族系の抗てんかん薬が多いことがわかる。日本においては、年間の医薬品の使用量に関する統計がないので、各医薬品の服用者あたりの発症率は不明である。表2にリストされた医薬品の中には、発症率自体が高いものと使用量の多いものとが混在していると思われる。SJS/TENの年間報告総数は約370件から470件で、両者の比率は概ね2対1であった。

1. 2 薬物性肝障害

薬物性肝障害は非常に広範な種類の医薬品によって発症する。米国においては、急性の肝障害の半分以上を薬物性肝障害が占めており、医薬品が市場から撤退するときの断トツ第一位の理由である¹⁾。薬物性肝障害は、メカニズム的には、薬物又は代謝物自体が肝毒性を示す「中

毒性」、代謝酵素活性の異常で毒性のある薬物又は代謝物が蓄積する「代謝酵素特異体質性」と、特異体質によって発症する「アレルギー性特異体質性」とに大別され、他に脂肪化や腫瘍形成などを伴う「特殊型」などがある。「中毒性」と「代謝酵素特異体質性」肝障害は用量依存的に発症するが、「アレルギー性特異体質性」肝障害は用量には依存しない。障害の起きる部位からは、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分けられる。症状としては、発熱、倦怠感などの全身症状や、食欲不振、嘔吐、嘔気などの消化器症状が表れ、アレルギー性では、かゆみ、発疹などの皮膚症状、胆汁うっ滞を高発して黄疸が表れることが多い。多くの場合、薬物の投与を中止することにより回復するが、起因薬物の服用を継続すると、肝不全や高度の黄疸・胆汁性肝硬変を来すこともある²⁾。

2007年度の我が国における肝毒性に分類される症例の報告数は合計2,473例で、重症薬疹よりはかなり多い(表3)。原因薬物として多いのは、塩酸テルビナフィン、カルバマゼピン、塩酸チクロピジン他に、HMG-CoA還元酵素阻害剤を含む高脂血症剤、ロキソプロフェンなどであった。

表3 2007年度の肝毒性症例報告数(総数 2,473)

薬剤名	肝機能異常	肝障害	黄疸	急性肝炎	劇症肝炎
塩酸テルビナフィン	37	36	2	4	0
カルバマゼピン	15	27	1	1	1
塩酸チクロピジン	12	23	3	0	1
ロキソプロフェン Na	13	21	2	0	3
アトルバスタチン Ca	15	12	3	0	1
フルバスタチン Na	11	19	0	0	0
フェノフィブラート	13	10	4	2	0
ロスバスタチン Ca	15	6	3	1	0
塩酸セフカペンピボキシル	12	9	3	0	0
アカルボース	0	20	0	2	0
テガフル・ウラシル	16	4	0	0	1
ボグリボース	8	9	1	0	3
イトラコナゾール	8	8	3	1	1
非ピリン系感冒剤(4)	6	11	2	1	1
ゲフィチニブ	10	10	0	0	0
トラニラスト	11	4	4	1	0
テモゾロミド	18	1	0	0	0
シクロスポリン	10	8	1	0	0
アスピリン	3	15	0	0	0
総合計数	991	837	121	66	58

なお、肝機能異常と肝障害の違いは不明であるが、少なくとも1つの症例について両方が記載されていることはない。

その他の肝毒性関連症例報告数(10症例以上)

肝炎:49, 静脈閉塞性肝疾患:48, 胆汁うっ血:43, 肝不全:39, 肝細胞障害:33, 高ビリルビン血症:20, 急性肝不全:19, 胆管炎:18, 胆石症:15, 脂肪肝:15, 急性胆嚢炎:12, 自己免疫性肝炎:11, 胆嚢炎:11

(総合機構ホームページの資料を基に作成)

1. 3 横紋筋融解症

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解・壊死することにより、筋肉の痛みや脱力感が生じる副作用で、血液中に溶解した筋肉の成分であるミオグロビンが腎臓の尿細管にダメージを与え、急性腎不全を起こす。クレアチンキナーゼ活性の上昇や、尿中や血漿中のミオグロビンの上昇などから診断される³⁾。スタチン類の服用によって、横紋筋融解症の前段階であると考えられるミオパシーを発症するが、その発症はある程度スタチンの用量に依存する。すなわち、欧米における通常の投与量（例えばシンバスタチンでは20～40 mg/day）ではミオパシーの発症頻度は年間1万人の服用者に一人程度であるが、投与量を上げると効果も高くなるが発症率も上昇すると言わ

れている⁴⁾。

表4に2004年から2008年度までの、横紋筋融解症の厚労省への報告を集計した。報告数は重症薬疹と同程度かやや下回る程度である。原因薬物としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるスタチン類及びフィブラート系薬剤が圧倒的に多いが、合成抗菌剤のレボフロキサシン、プロトンポンプ阻害剤のオメプラゾール、全身麻酔薬のプロポフォール等によっても発症する。なお、プラバスタチン、シンバスタチンの使用量は減少傾向にあり、反面、新規に承認されたロスバスタチンの使用量は増加中であり、これらの薬物による横紋筋融解症の発症数にはある程度使用量が反映していると思われる。

表 4 横紋筋融解症例報告数

薬剤名	年度	2004	2005	2006	2007	2008*
アトルバスタチン		51	41	47	31	21
ベザフィブラート		16	22	17	17	10
プラバスタチン		21	24	19	9	8
シンバスタチン		21	15	5	8	1
レボフロキサシン		9	10	10	9	2
フルバスタチン		13	8	7	4	6
オメプラゾール		10	8	10	3	3
プロポフォール		8	14	2	5	7
ロスバスタチン		—	—	4	15	13
リスペリドン		7	5	5	5	4
フェノフィブラート		10	9	3	1	4
ピタバスタチン		5	3	10	3	3
年度実質総計 **		389	351	359	291	234

*4-11月, ** 重複報告を補正した総報告数

(総合機構ホームページの資料を基に作成)

2. 重篤副作用発症と関連する遺伝子マーカーに関する最近の報告

2. 1 重症薬疹とHLA型

抗てんかん薬によるSJS/TENの発症とHLA (Human Leukocyte Antigen: ヒト白血球抗原) 型とに関する報告を表5にまとめた。最初の報告は2004年に台湾で漢民族

を対象として行われた研究で⁵⁾、カルバマゼピンによるSJS/TEN発症患者44人の全員がHLA-B*1502を有していたのに対し、未発症患者では101人中3人が、健常人93人中では8人が同型を有するのみであった(未発症患者とのオッズ比は2507)。このとき、薬物代謝関連遺伝子の多型157種との相関は見られなかった。2006年には、

表 5 抗てんかん薬による SJS/TEN と HLA-B*1502 との相関解析に関する報告

薬物名	民族	疾病名	陽性者数 / 全症例数		オッズ比	文献
			発症群	コントロール群		
カルバマゼピン	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60	6/144	1357	6
	アジア人 (欧州)	SJS/TEN	4/4	—	—	7
	漢民族 (香港)	SJS/TEN	4/4	—	— *	8
	タイ人	SJS	6/6	0/4	25.5	9
	白人	SJS/TEN	0/8	—	—	7
フェニトイン	漢民族 (香港)	SJS/TEN	1/1	—	— *	8
	タイ人	SJS	4/4	0/7	18.5	9
ラモトリジン	漢民族 (香港)	SJS/TEN	1/1	—	— *	8

* カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリジンのデータを合わせて7人の陽性者を含む48人のコントロールと比較した場合オッズ比は71.9。

同じグループが症例を追加し、症例陽性率は59/60、非発症群陽性率は6/144、オッズ比は1357であると報告した⁶⁾。その後、欧州在住のアジア人⁷⁾、香港の漢民族⁸⁾やタイ人⁹⁾でもHLA-B*1502の陽性結果が報告される一方で、白人⁷⁾では調べられた8人のSJS/TEN患者では全て陰性であった。芳香族系抗てんかん薬であるフェニトインやラモトリジンが原因のSJS/TENについても、漢民族及びタイ人では、全員がHLA-B*1502を保有していたという結果が得られている^{8, 9)}。

アロプリノールによる重症薬疹に関しては、状況が少し異なる(表6)。2005年に、台湾漢民族のアロプリノールによる重症薬疹患者を遺伝子解析した結果、発症群51人全員がHLA-B*5801を有し、未発症患者では135人中20人(15%)の保有に過ぎないことが報告された(オッ

ズ比580)¹⁰⁾。一方、アロプリノールによりSJS/TENを発症した欧州起源の白人では、HLA-B*5801の症例陽性率が15/27(55%)でオッズ比は80であった¹¹⁾。また、日本人を対象とした解析では、アロプリノールによりSJS又はTEN発症患者各1例については、HLA-B*5801がいずれも陽性であったことが報告されている¹²⁾。

このほかに、SJS/TENを対象とした研究報告には、原因薬剤によって層別化されていないものの、日本人で眼障害を伴ったSJS/TEN患者の2007年の報告がある¹³⁾。眼の障害のため眼科を受診したSJS/TEN患者40人からは、HLA-B*1502及びHLA-B*5801保有者は検出されなかった。しかし、HLA-A*0206陽性者が19人おり、コントロール群における陽性率17/113よりも有意に高く、オッズ比は5.5であったと報告されている。

表6 アロプリノールによる重症薬疹とHLA-B*5801との相関解析に関する報告

民族	疾病名	陽性者数 / 全症例数		オッズ比	文献
		発症群	コントロール群		
漢民族(台湾)	重症薬疹	51/51	20/135	580	10
白人(欧州)	SJS/TEN	アレル頻度(27.8%)	アレル頻度(0.8%)	80	11
日本人	SJS/TEN	2/2	—	—	12

DIHSとHLA型に関する情報を表7にまとめた。アバカビル誘因性DIHSは、HLA型との相関性が報告された最初の重症薬疹である。抗HIV薬であるアバカビルは、白人では、服用を開始してから6週間以内に服用者の5~10%でDIHSを発症すると言われている。2002年の報告では、白人のDIHS患者のHLA-B57保有率は55%、黒人のDIHS患者のHLA-B57保有率は22%、と民族差を認め

ている¹⁴⁾。また、白人DIHS患者を対象とした別の報告では、HLA-B*5701の保有率は78%あるいは94%で、非発症群におけるHLA-B*5701の保有率に比較し有意に高く、オッズ比はそれぞれ117あるいは960であった^{15, 16)}。別のDIHS研究では、130人の白人患者中57人(44%)が、69人の黒人患者中10人(14%)がHLA-B*5701陽性であった¹⁷⁾。アバカビルを原因とするDIHSにおいても、白人と

表7 薬剤性過敏症候群(DIHS)とHLA型との相関解析に関する報告

薬物名	HLA型	民族	陽性者数 / 全症例数		オッズ比	文献
			発症群	コントロール群		
アバカビル	HLA-B57	白人	36/65	2/80	明示なし	14
	HLA-B57	黒人	2/9	1/18	明示なし	14
	HLA-B*5701	白人	14/18	4/167	117	15
	HLA-B*5701	白人	17/18	4/230	960	16
	HLA-B*5701	白人	57/130	8/202	19	17
	HLA-B*5701	黒人	10/69	2/206	17	17
カルバマゼピン	HLA-B*1502	白人	0/56	—	—	18
	HLA-B*1502	漢民族(台湾)	0/13	—	—	6
アロプリノール	HLA-B*5801	日本人	1/1	—	—	12

黒人では、*HLA-B*5701*との関連の強さには民族差があるように見受けられるが、DIHS発症者のうちアバカビルに対するパッチテストで陽性の患者だけに限って見ると、白人では42人中42人が、黒人では5例中5例の患者が*HLA-B*5701*陽性であり¹⁷⁾、黒人の症例数が少ないきらいはあるが、関連の強さに民族差はないと結論づけられよう。アバカビルは他の抗HIV薬と併用されることが多く、併用される抗HIVもまたDIHSを発症しやすいことから、解析対象の患者群に必ずしもアバカビルが原因薬ではない症例も含まれていると思われ、試験ごとに白人DIHS患者における*HLA-B*5701*の保有率が異なるのも、このようなことに由来していると考えられる。パッチテストを行うと、原因薬を特定することができる。

カルバマゼピンによるDIHS発症患者の遺伝子解析では、白人56人¹⁸⁾あるいは台湾漢民族13人⁹⁾のいずれでも*HLA-B*1502*は陰性であった。一方、アロプリノールによりDIHSを発症した1人の日本人では*HLA-B*5801*の陽性の結果が得られており¹²⁾、また、表6の台湾人を対象としたアロプリノール誘因性重症薬疹の研究においては、*HLA-B*5801*の保有者にはDIHSの症例も含まれる¹⁰⁾。

このように見てくると、重症薬疹とHLAとの関連は一通りではないことが分かる。すなわち、原因の薬物が異なると関連のあるHLAの型が異なり、また、重症薬疹とHLAとの関連の強さには、民族特異性が見られる。抗てんかん薬を原因とする場合には、SJS/TENの発症と関連があるとして検出された*HLA-B*1502*は、抗てんかん薬の種類は問わないが、DIHS患者では検出されず、民族特異的ばかりではなく副作用特異的でもある。一方、アロプリノール誘因性の重症薬疹で検出されたマーカー*HLA-B*5801*は、関連の強さは民族ごとに異なるが、漢民族、白人及び日本人のどの民族でも検出され、また、SJS/TENからDIHSをまたいで検出されている。*HLA-B*5701*についてのアジア人のデータ及びSJS/TEN患者のデータは報告されていないが、アバカビルが原因であることがはっきりしている症例では、白人と黒人の間での民族差はないようである。なお、民族差が生じる要因の一つとしては、表8に示すように、重症薬疹と関連すると報告されたHLA型の各民族の母集団における頻度の違いが挙げられる。

表 8 重症薬疹と関連すると報告された HLA 型の各民族における頻度

	アレル頻度 (%)		
	<i>HLA-B*1502</i>	<i>HLA-B*5801</i>	<i>HLA-B*5701</i>
原因薬物	カルバマゼピン	アロプリノール	アバカビル
日本人	極希	0.6	0.1
漢民族 東南アジア人	4.7 ~ 11.1	20.4	0.3
白人	0.1 以下	2 - 7	1.7

(<http://www.allele frequencies.net/> のデータベースより作成)

なお、SJS/TEN、DIHSはT細胞障害性の遅延型アレルギー反応で発症することが知られている。現在では、これらの重症薬疹の発症は、次のように考えられている¹⁹⁾。HLA-DRB1、-DRB5、-DQB1などHLAクラスII分子は、抗原提示細胞の表面に発現しており、薬物由来の抗原はHLAクラスII分子に付加する。皮膚ではランゲルハンス細胞が抗原提示細胞にあたる。この薬物由来の抗原とHLAクラスII分子の付加物をヘルパー T細胞のレセプターが認識することにより、抗原の提示と感作が成立する。一方、HLAクラスI分子に属するHLA-A、HLA-B及びHLA-Cwは、体のいたるところの細胞に発現しており、薬物由来の抗原が付加したHLAクラスI分子が感作

を受け活性化した細胞障害性T細胞のレセプターに認識されると、細胞が細胞障害性T細胞の攻撃対象となる。何故、特定の薬物が特定のHLA型と親和性が高いのか、あるいは、何故、特定の組み合わせの薬物とHLAの型とがT細胞レセプターに認識されやすいのかは分からないが、近年の関連解析で遺伝子マーカーとしてHLAの型が検出されたのは、納得のいくところである。

2. 2 薬物性肝障害と遺伝子マーカー

中毒性肝障害あるいは代謝酵素特異体質性肝障害では、毒性物質の濃度依存性に障害が起きることから、毒性物質の解毒や生成において重要な役割を果たすPhase I

の代謝酵素, とりわけ機能が低下する多型が存在することで有名なCYP2C9, CYP2C19, CYP2D6等の遺伝子多型との関連が調べられてきた。しかし, 幾つかの薬物で症例報告がある程度で, 今のところ, CYP関連の遺伝子多型と薬物性肝障害の発症との相関を示す大規模なケース・コントロール研究の結果は報告されていない²⁰⁾。一方, Phase II代謝酵素であるN-acetyltransferase 2 (NAT2)は, イソニアジド, サルファ剤, プロカインアミド, ヒドララジンなど多くの薬物をアセチル化するが, NAT2の遺伝子多型が, これらの薬物の肝障害の発症と関連していることはよく知られている²⁰⁾。NAT2では, *5, *6, *7と称される多型では代謝活性が落ち, これらのアレルを2本保有する場合にはslow acetylator (SA) となる。例えば, イソニアジドは代謝によってヒドララジン及びアセチルヒドララジンが生成し, これらの代謝物は最終的には無毒なジアセチルヒドララジンに代謝される。SAの場合には, ヒドララジン及びアセチルヒドララジンが蓄積し, 肝毒性を有する活性代謝物が生じやすいと言われている。SAの比率は, 白人では約50%, アジア人では20%強であり, 白人の方が多い²¹⁾。同じくPhase IIに属する代謝酵素にglutathione S-transferase (GSTs) があり, 薬物の解毒化に関与している。GSTsにはGSTP, GSTAなど幾つかの分子種があるが, GSTM1及びGSTT1には, 酵素全体が欠如する全欠損型の多型が存在する。これらの両者あるいは一方が欠損すると, 抗糖尿病薬のトログリタゾン, カルバマゼピンあるいはアルツハイマー病治療薬のタクリンによる肝毒性を発症しやすいという報告がある²²⁻²⁴⁾。トログリタゾンは特異体質による肝障害のために2000年に市場より撤退せざるをえなかったが, トログリタゾン服用後ALT及びASTの臨床検査値が上昇した25人のケース群と, 肝障害を発症しなかった対照患者群85人について, 51種類の候補遺伝子の68箇所の多型を解析した結果, GSTM1・GSTT1の多型以外には関連を見つけることができなかった。両遺伝子を欠損して

いる場合にはそうでない場合に対して, トログリタゾン服用後のALT/AST検査値の上昇に関するオッズ比は3.69 ($p=0.008$)と報告された²²⁾。日本人におけるGSTT1欠損の頻度は約40%, GSTM1欠損の頻度は約55%, ダブル欠損型の頻度は約20%である²³⁾。しかしながら, GSTM1, GSTT1あるいは両遺伝子の欠損型は, 比較的頻度の高い多型であるのに対して, 薬物性肝障害の発症頻度は非常に低いことから, これらの遺伝子の欠損は薬物性肝障害の発症の危険性を少し高めているに過ぎないと考えられる。

アレルギー型の肝毒性でも, 重症薬疹の場合と同じく, その発症にはHLAの特定のタイプやハプロタイプと強い相関があると, 幾つかの薬物で報告されている(表9)。ベルギーにおけるアモキシシリン・クラブラン酸K合剤による黄疸を伴った肝障害に関する研究では, HLAクラスII分子のハプロタイプ(複数の遺伝子多型の組み合わせ), DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602の患者における頻度57.1%は, 健常人における頻度11.7%より有意に高かった(オッズ比 10.1, $p<0.0002$)²⁵⁾。なお, このハプロタイプの日本人における頻度は5%程度である²⁶⁾。抗血小板剤であるチクロピジンは, うっ滞型の肝障害を引き起こすが, その頻度は日本人の方が白人より高い。日本人を対象にした研究では, チクロピジンによる肝障害を発症した群におけるHLA-A*3303の保有者率は68%であるのに対し, 非発症群では14%であった。HLA-A*3303の北米白人における頻度は0.53%と報告されており, 日本人母集団における頻度(9.7%)に比較し低く²⁷⁾, このことが, チクロピジンによる肝障害の発生率における民族差となつて表れていると考えられる。日本では発売されていないが, 欧州とオーストラリアで広く使われているフルクロキサシンは, 同じくうっ滞型の肝障害を引き起こすことが知られている。後述する英国の薬物性肝障害のネットワーク・グループ(DILIGEN)によって, DNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析による,

表9 アレルギー性肝障害とHLAとの相関性に関する報告

原因薬物	人種又は研究地域	マーカー	陽性者数/全症例数		オッズ比	文献
			発症群	コントロール群		
アモキシシリン・クラブラン酸K合剤	ベルギー	DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602	20/35	40/300	10.1	28
チクロピジン	日本人	HLA-A*3303	15/22	12/85	13.0	29
フルクロキサシン	英国	HLA-B*5701	43/51	4/64	80.6	30
			20/23*		100.0	

*Replication study の結果

51人のケース群と282人の健常人を比較するケース・コントロール研究が行われた。マイクロアレイ解析からは、6番染色体のHLA座位付近に有意に肝障害と関連する一連の多型が検出され、そのうちのひとつの多型が *HLA-B*5701* と完全に連鎖していることが突き止められた。改めて、フルクロキサシンを服用しても肝障害を発症しなかったコントロール患者64人との比較が行われたが、表9にはその結果と再試験の結果とを示してある。最初の試験では、*HLA-B*5701* のケース群における保有者率は84.3%であるのに対し、コントロール群では6.3%で、オッズ比は80.6であった。この高いオッズ比は、再試験でも追認された²⁸⁾。アレルギー型の肝毒性の一部は、重症薬疹と同じく、T細胞が関与する遅延型のアレルギーとされる。アレルギー性肝障害においても、重症薬疹と同じくHLAとの関連が強く示唆され、しかも、アバカビル誘因性のDIHSの遺伝子マーカーである *HLA-B*5701* が、フルクロキサシン誘因性の肝障害でも遺伝子マーカーとして検出されたことは、非常に興味深い。

2. 3 ミオパシーと遺伝子マーカー

横紋筋融解症と関連する遺伝子マーカーについてはまだ報告されていない。おそらく、症例が非常に少ないので研究が進まないためと考えられる。ミオパシー（筋障害）は横紋筋融解症の前段階と考えられるが、スタチンが原因で発症したミオパシーについては、日本及び英国の研究者から、それぞれ別々に、スタチンの肝取込に関与するトランスポーター *SLCO1B1* (*OATP-C*) をコードする *SLCO1B1* の遺伝子タイプが関与すると報告された。すなわち、日本人では、ハプロタイプ *SLCO1B1*15* が²⁹⁾、また、2008年の英国の研究では、DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析で、ミオパシーと関連するイントロンSNP (single nucleotide polymorphism) が検出された⁴⁾。日本人の場合、*SLCO1B1*15* を1個以上有するとそのオッズ比は11.3と高くなり、英国人ではイントロンSNP1個につきオッズ比は4.5ずつ高くなるという。また、日本人においては、*SLCO1B1*15* を有しないミオパシーを発症した患者から、*SLCO1B1* の新規SNP、*SLCO1B1* 1628T>G (Leu543Trp) も検出された³⁰⁾。

前述したように、ミオパシーの発症には、ある程度のスタチン用量依存性が見られる。*SLCO1B1* はスタチンの標的臓器である肝への取り込みを担っているトランスポーターで、**15* はトランスポーター機能の低下をもたらす。その結果、**15* 保有者の血中スタチン濃度は、正常の機能を持つトランスポーター発現者よりも高くなる³¹⁾。おそらく、このことが **15* 保有者でミオパシーの発症のリスクを高めているのではないかと考えられる。

2. 4 遺伝子マーカーの臨床適用

これまでの研究により *HLA-B*5701* はアバカビル誘因性のDIHSのバイオマーカーであることが示唆されたが、このバイオマーカーを用いてスクリーニング試験を行うことの意義を検証するために、19カ国の1956名のHIV患者が参加した大規模なコホート研究が組まれた³²⁾。この試験では、患者を、アバカビルによる治療（アバカビル単独投与あるいは他のHIV剤との併用投与）を開始する前に *HLA-B*5701* の検査を行い陽性患者にはアバカビルを投与しなかった群（予備検査群）と、予備検査をせずに全員にアバカビルを投与した群（対照群）との2群に分け、投与開始から6週間後のDIHSの発症率が比較された。参加人数の最も多かった白人の結果では、対照群 ($n=718$) の発症率7.8%に対して予備検査群 ($n=679$) の発症率は3.4%と有意に低かった。さらに、アバカビルに対するパッチテスト陽性者のみを比較した場合には、予備検査群では発症者0であったのに対し、対照群では3.1%であった。アバカビルでは、白人の場合、約5%の服用者でDIHSを発症すると言われているが、この結果は、アバカビルによる治療において、*HLA-B*5701* によるスクリーニングを行うと、発症者は半分以下に減らすことができ、有用であることを示している。この試験における *HLA-B*5701* の選択性 (selectivity, 症例陽性率) と特異性 (specificity, 対照群陰性率) は、それぞれ、0.48及び0.97、positive predictive value (陽性的中率) と陰性的中率 (negative predictive value) は、それぞれ、0.60と0.95であった。

この結果を受けて、FDA (Food Drug Administration, 米国食品医薬品局) 及びEMA (European Medicines Evaluation Agency, 欧州医薬品審査庁) は、2008年にアバカビルを含有する製剤の添付文書の改訂を承認した。例えば、米国のアバカビル製剤であるザイアゲンの改訂された添付文書には、*HLA-B*5701* の保有者はアバカビルによるDIHSを発症しやすいので、アバカビルの投与を開始する前に *HLA-B*5701* のスクリーニングを行うことを推奨すると書かれている。

2007年にFDAにおいては、アバカビル製剤と同様に、カルバマゼピン製剤の添付文書の改訂を認めた。米国におけるテグレトールの添付文書では、SJS/TENと *HLA-B*1502* との関係が示されており、SJS/TENを含む重篤な皮膚反応のリスクは、白人に比べアジアの一部の国においては約10倍高いと推定されること、中国系の祖先をもつ患者において、SJS/TENの発現のリスクと *HLA-B*1502* との間に強い関連性が認められたこと、遺伝子的にリスクのある祖先を持つ患者は、テグレトールによる治療開始前に *HLA-B*1502* の存在を検査すべきで、対立遺伝子が陽性であった患者は、治療上の有益性が危険

性を明らかに上回らない限り投与すべきではないことが、冒頭の警告文に示されている。添付文書をよく読むと、*HLA-B*1502*の保有率には地域間で大きなばらつきがあり、日本と韓国では1%未満と保有率が低いことも、きちんと示されている。

2007年あたりから、医薬品による副作用を回避するために、ワルファリンやイリノテカンで薬物応答性の遺伝子マーカーを用いた薬物治療の個別化が始まったが、時を同じくして、特異体質による重篤副作用を回避するために、遺伝子多型マーカーのスクリーニング試験の適用も始まったことになる。

3. 重篤副作用の遺伝子マーカー探索における医薬安全科学部の取り組み

2005年までのSJS/TENに関する情報から、重症薬疹の発症に関連すると推定される遺伝子マーカーがHLAに存在し、それは薬剤により、民族により、あるいは副作用の種類により異なっている可能性が高いと考えられた。これらの情報から、重症薬疹を発症しやすい日本人患者を識別できる遺伝子マーカーは、日本人患者を対象とした研究において探索する必要があると判断し、医薬安全科学部として本研究を実施することにした。

3. 1 SJS/TEN発症と遺伝子バイオマーカーとの関連性解析に関する研究体制

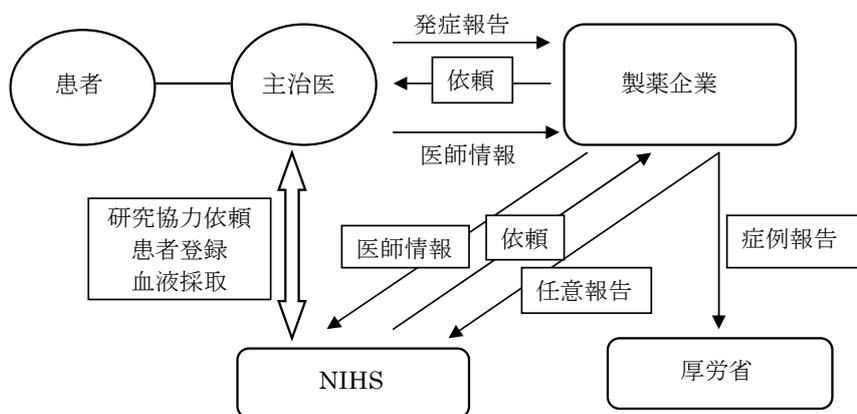
医薬安全科学部では、日本人に有用な遺伝子マーカーの検出、予測キットの開発、さらには薬物治療の個別化への応用を目指して、SJS/TENの発症に関わる遺伝子マーカーの探索研究のために、2006年度に厚生労働科学研究班（研究代表者：鹿庭なほ子）を設立した。研究班は、国立衛研の薬理ゲノム学の専門家为主体となり、

皮膚科医、眼科医、精神科医など10名の分担研究者に7名の協力研究者を加え、日本製薬団体連合会（日薬連）、多くの研究協力病院並びに日本皮膚科学会の支援のもとで、当初は3年間の予定で研究を開始した³³⁾。研究手法は、主として、HLA等の免疫関連遺伝子及びアポトーシス関連の遺伝子をターゲットとした遺伝子多型解析、及び、DNAマイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子多型解析を行い、多型頻度をケース・コントロール研究で比較するものである。なお、研究班はSJS/TEN遺伝子解析研究班と名付けられ、英語の名称はJSAR Research Groupであり、この名前で学会発表や論文発表を行っている。

3. 2 全国を網羅する症例集積システム

本研究を実施するに当たり、最も重要かつ困難な点は、如何に多くの患者から血液を入手出来るかということにあった。上述したように、日本におけるSJS/TENの発症数は年間約350～450件と非常に少なく、一方で、死亡率もTENでは約15～30%とかなり高い。実際に、以前の研究では、共同研究者の関係者からだけでは十分な患者数が獲得できず、研究が不調に終わった例がある。こうしたことから、本研究班では、研究分担者が所属する病院からだけではなく、日本全国から症例を集積することとし、厚生労働省医薬食品局安全対策課（安対課）及び日薬連の協力を得て、重篤副作用報告制度を利用して、図1に示したNIHS症例集積システムを構築した³⁰⁾。通常、医薬品による重篤な副作用が発症した際には、主治医は推定される原因薬剤を販売している製薬企業に連絡し、さらに製薬企業はその詳細を厚生労働省に報告する義務がある。そこで、国立衛研医薬安全科学部は安対課から日薬連会長宛に通知（課長名）を發出して頂いた³¹⁾。通知では、製薬企業が症例報告としてSJS/TENの発症を把

図1 重篤副作用発症患者を集積するためのシステム（NIHS 症例集積システム）



握し厚生労働省に報告する際に、本研究の重要性を理解し、自主的に、発症した事実のみを国立衛研へ連絡頂くことを依頼した。

システムのあらまはは、次の通りである。国立衛研では、製薬企業より連絡を受けた時は、直ちに担当製薬企業を介して主治医へ、本研究への参加を要請する研究協力依頼文及び簡単な協力方法を送付する。主治医が協力を申し出た場合には、製薬企業は主治医の個人情報（医療機関名、担当医、連絡方法等）を国立衛研へ連絡する。ここまでの国立衛研と製薬企業とのやりとりは、jscar@nihs.go.jpというメール・アドレスを取得して、概ね e-mailで行っている。医師の個人情報を入手した場合には、国立衛研は電話や e-mail, fax, 郵便などさまざまな方法で主治医と連絡を取り、具体的な研究内容や実施方法を説明し、研究への協力を依頼する。具体的には、主治医には、インフォームドコンセントの取得、採血、診療情報の収集を以来している。主治医は、各医療機関のルールに従い、必要ならば、医療機関の倫理委員会の承認を得てから症例集積に協力いただいている。血液の回

収は業者に委託することにより主治医の負担を減らし、診療情報の配付と回収は宅配便を利用している。

上記NIHS症例集積システムにより、2006年6月15日（研究協力依頼開始日）から2009年1月末日までに、製薬企業70社から国立衛研へ報告された症例数は413件で、うち292件がSJS、121件がTENであった。このシステムによる国立衛研への連絡率は症例報告の約40%と推定された。また、医師の個人情報を連絡頂いた件数は131件と報告数の約32%で、そのうち37件が連絡時に終診・死亡等で協力が不可能か、医師の多忙や患者の非同意のために登録に至らず、3件が協力方法を検討中で、登録に至ったのは95件（報告数の23%）であった。また、登録95件のうち、81件が採血済み、3件が倫理申請中・患者来院待ち、11件が採血中止（死亡・非同意等）であった。表10に、2009年1月31日までに研究班に登録された採血終了済みの症例数の内訳を示した。研究班全体では、これまでに156例の採血を終了しているが、NIHS症例集積システムの寄与率は50%強である。

表 10 研究班全体の症例集積状況

(2009.1.31 現在)	
患者血液サンプルの採取元	症例数
NIHS 症例集積システム	81
研究班の分担研究者	63
協力研究者 *	12
計	156
副作用名の確定状況	症例数
SJS/TEN (definite)	93
SJS/TEN (probable)	14
SJS/TEN 以外	26
判定待ち	23

*: NIHS・分担研究者への個人的紹介、医師からの通報等

本研究を始めるにあたり、国立衛研の研究代表者及び研究分担者は、それぞれが所属する機関の倫理委員会へ申請を行い、承認を得た。特徴的なことは、本研究が、国立衛研主体の臨床研究として、初めて、国立衛研の倫理委員会から承認を受けたことである。すなわち、本研究では研究分担者が所属する特定医療機関が生体試料の提供を受けるとともに、国立衛研を、全国で発生した患者が受診する医療機関から直接に生体試料の提供を受け

る機関として位置づけている。倫理申請を行った時点では、患者が発生する病院、すなわちNIHS症例集積システムで協力いただく医療機関は特定できないので、非特定協力医療機関という位置づけになり、主治医の先生にはインフォームドコンセントの取得、採血、診療情報の収集を補助履行していただいていることになる。患者個人情報の保護については、連結可能匿名化を行っている。患者が希望した場合には、HLAの結果については開示を

行っている。

3. 3 診療情報の収集と確定診断

いかなる臨床研究においても、研究の質を維持する上で大切なことは、集積したサンプルの中に、解析対象以外の症例を持ち込まないことである。そのためには、可能な限り詳細な診療情報を入手することが重要と考えられる。SJS/TENは、一般の医師にとっては一生に一回遭遇するかどうかというほど非常に希な副作用であることから、例えば皮膚科の医師でも必ずしも正確に診断できない場合がある。本研究では、症例の登録時点においては主治医の診断を尊重しているが、登録後に、ケースカードに基づいて研究班の皮膚科の専門家にSJS/TENの確定診断を依頼している。ケースカードには、性別、年齢などの基本情報の他に、投薬歴、症状の程度と経過、合併症の有無、治療法、転帰が記入できるようになっており、差し支えない範囲で退院サマリーを添付してもらっている。皮膚科医の分担研究者は、主治医から提出いただいたケースカード・退院サマリーに基づいて、「Stevens-Johnson症候群診断基準2005」及び「Toxic epidermal necrolysis (TEN)診断基準2005」(厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班)に照らし合わせてSJS/TENの確定診断を行っている。

表10に示すごとく、2009年1月末までに、133症例の確定診断が終わり、93例がSJS/TENと確定診断され、14例は非典型例としてSJS/TENを否定できず、26例がSJS/TEN以外と診断された。非典型例も含めたSJS/TEN症例の診断率は80%に及び、かなり高いと判断でき、この数値は上記NIHS症例集積システムの信頼性を示すものである。本研究班の当初の目標症例数は100例としていたが、2009年6月現在、この目標を達している。これらのサンプルの中で、症例が服用していた薬物として多く上げられるのは、カルバマゼピン、そのほかの芳香族抗てんかん薬、アロプリノール、マクロライド系抗生物質、セフェム系抗生物質、キノロン系合成抗菌剤、ロキソプロフェンを含む非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノ

フェンなどであった。現時点では研究費支援が確定していないものの、今後、原因薬剤別に解析を推し進めるために、さらに症例150例を引き続き集積する予定にしている。

3. 4 日本人のSJS/TENと遺伝子マーカー

これまでに、SJS/TENと確定診断された症例のうち90症例について、シーケンシングによるHLA型のタイピングが終了し、その結果を日本組織適合性学会のホームページに掲載されている健常日本人のアレル頻度と比較した。健常人をコントロール群としたのは、SJS/TENのように発生頻度の低い副作用のケース・コントロール研究では、コントロールとしてのノイズ(将来SJS/TENを発症する可能性)が非常に低いと考えられるからである。

芳香族抗てんかん薬服用患者23名並びにカルバマゼピン服用患者12名の解析では、漢民族あるいは南アジア人においてSJS/TENの発症と非常に強い関連が認められたHLA-B*1502は全く検出されなかった。このように、これまでのところ、日本人においてはカルバマゼピンを含む抗てんかん薬によるSJS/TENの発症とHLA-B*1502との関連は全く認められていない。そのひとつの原因としては、日本人のHLA-B*1502の保有率が非常に低いことが上げられる。私どものこの結果を受けて、現在、厚生労働省は日本人に対しては、カルバマゼピンによる治療の開始にあたって、HLA-B*1502のスクリーニングは必要なしと判断しており、2008年4月に改訂されたカルバマゼピンの添付文書の中では、漢民族におけるカルバマゼピン誘因性のSJS/TENとHLA-B*1502との関連についての情報を提供するに止めた。

一方、同じく漢民族で、アロプリノール誘因性の重症薬疹と強い関連の見られたHLA-B*5801について検討を行ったところ、アロプリノール服用15症例のうちHLA-B*5801保有患者が5名検出され、日本人母集団における同アレルの頻度0.6%に皮脂、患者群のアレル頻度は16.7%と有意に高く、オッズ比は32.8であった(表11)。アロプリノール誘因性重症薬疹とHLA-B*5801との関連

表 11 SJS/TEN を発症した日本人患者と HLA-B*5801 との相関解析

服用薬剤名	患者数	HLA-B*5801 保有患者数	患者のアレル頻度	アレル頻度のオッズ比	Pc
アロプリノール	15	5	16.7 (%)	32.8	0.0031
他の薬剤	75	3**			

日本人の HLA-B*5801 のアレル頻度は 0.6% である。

** : 一人はレフルノミド、他の二人はエトドラクを服用。

は、日本人においては白人よりはやや弱い（白人患者におけるアレル頻度は27.8%¹¹⁾）、日本人においてもアロプリノール誘因性のSJS/TENにあつては、*HLA-B*5801*は遺伝子マーカーのひとつであることが改めて確認された。これらの研究結果の一部はすでに専門誌に掲載されている³⁴⁾。

網羅的遺伝子多型データを用いてSJS/TEN発症との関連解析を行った結果については、多重性の補正後も有意に関連性のあるSNPが、カルバマゼピンが起因薬と思われるSJS/TEN発症群で5個、ロキソプロフェンが起因薬と思われる発症群で3個見いだされた。今後はこれらのSNPsを対象に検証研究を実施の予定である。

なお、本研究は研究班を維持し、SJS/TEN症例の集積を継続している。

3. 5 今後の計画

前述したように、NIHS症例集積システムは、全国で発症する発症頻度は稀であるが非常に重篤な副作用の症例を集積する方法として、比較的良好に機能している。発生頻度が重症薬疹よりもさらに低い横紋筋融解症の研究では、現時点では、本システムを利用する以外に効率よく症例を集積することは不可能と考えられる。一方、横紋筋融解症の前段階と考えられるミオパシーについては、発生頻度が横紋筋融解症よりは高いことから、拠点病院方式で症例を集積することが可能である。医薬安全

科学部では、平成21年度から、ミオパシーと横紋筋融解症を対象に、その発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を、金沢医科大学の梶波康二教授、東京大学薬学部の杉山雄一教授と協力して開始することにした。また、患者数の多い薬物性肝障害についても、帝京大学医学部の滝川一教授、東京大学薬学部の杉山雄一教授と協力して、その発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を開始することにした。いずれの研究においても、候補遺伝子の多型の他に、DNAマイクロアレイを用いて、網羅的遺伝子多型解析を行う予定にしている。

おわりに

特異体質による重篤な副作用の研究は、発生頻度が非常に稀であるために、一製薬企業あるいは一大学の講座や研究室における研究では、解析に耐えうる症例が集積できず、成果を上げることが非常に難しい。また、重篤な副作用は、活性とは無関係に、非常に広範な薬物が同一の重篤な副作用を引き起こすにもかかわらず、仮に、ひとつの製薬企業が成果を上げたとしても、それを他の企業が共有することができず、ひいては国民の共通の財産として知見が生かされない。そこで、重篤な副作用に関する遺伝子マーカーの探索、治療法や診断法の開発などの研究は、国をあげて、あるいは、グローバルな組織やネットワークを立ち上げて、症例を広く募るとともに、その成果を全体で共有することが望ましいと考えら

表 12 主に重篤副作用を対象とした遺伝子解析の主な研究組織

名称	主たる地域	主体・支援組織	対象副作用等
DILIN	米国	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: NIDDKD (http://dilin.dcri.duke.edu/)	薬物性肝障害
DILIGEN	英国	UK Department of Health の支援の下、主としてニューカッスル大学の Daly 教授によって運営されている	薬物性肝障害
RegiSCAR	欧州	6 カ国の皮膚科医 (http://regiscar.uni-freiburg.de/)	重症薬疹
Eudragene	欧州	European Commission (https://www.eudragene.org/)	横紋筋融解症 QT 延長 薬物性肝障害等 6 つの重篤副作用
SAEC	米国	International Serious Adverse Event Consortium: SAEC 製薬会社、大学で構成する NPO (http://www.saeconsortium.org/index.php)	重症薬疹 薬物性肝障害
JPDSC	日本	Japan Pharmacogenetics Data Science Consortium 日本の製薬 6 社で構成するコンソーシアム	健常日本人

れる。表12に、そのような目的で設立された、国内外の組織を示した。DILINは、米国NIHの一つであるNIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) がスポンサーになっており、全米の拠点病院を中心に、薬物性肝障害の原因究明を行うために設立された。これとよく似た名前のネットワークDILIGENは、英国のニューカッスル大学のDaly教授によって組織された、薬物性肝障害の遺伝子の背景を研究するネットワークである。DILIGENは、既に紹介したように、最近、後述するSAECと協力して、フルクロキサシンによる肝障害の遺伝子マーカーに関して、目覚ましい成果を上げた²⁸⁾。重症薬疹に特化した組織としては、フランスやドイツなどヨーロッパの6カ国の皮膚科医のネットワーク、RegiSCARがあり、EUの支援を受けて、SJS, TEN, DIHSなどの重症薬疹を対象にして、症例の集積、診断方法や治療法の確立、遺伝子マーカーの探索を行っている。カルバマゼピン及びアロプリノール誘因性のSJS/TENに関する、白人及び欧州在住のアジア人のデータは、RegiSCARのものである^{7, 11)}。欧州委員会が設立したEUDRAGENEは、横紋筋融解症、QT延長など6種類の重篤副作用について、原因薬剤をかなり絞って症例を集積している。EUDRAGENEは英国を中心に運営されており、症例集積にあたっては、NIHS症例集積システムと同様に、重篤副作用報告制度を利用している。SAECは、FDAとEMAの支援を受けて、大手製薬企業10社 (2009年9月時点) が出資して、コロムビア大学などがメンバーに入っている非営利団体で、2007年に設立された。当初は、SJS/TENと薬物性肝障害を対象としていたが、現在、他の副作用にも手を広げている。この団体の特徴は、非常に多くの団体と協力関係にあり、また、SAECが精査し、解析が終了したデータについては公開することを前提にしていることである。重篤副作用の研究は、ケース・コントロール的アプローチで攻めることが多い。重篤副作用の発症頻度は極めて低いので、コントロール群に健常人をあてても、ノイズは無視できる程度である。また、コントロール群の人数が多いほど、研究の検出力はあがる。このようなことから、1000～2000人規模の日本人健常人のDNAマイクロアレイによる多型頻度のデータベースを構築するために、日本の製薬企業6社 (2009年6月時点) が集まって、コンソーシアムJPDS (Japan Pharmacogenetics Data Science Consortium) が組織された。

医薬安全科学部では、NIHS症例集積システムを構築することで重篤副作用症例を日本全国の医療機関から集積することを可能とし、拠点病院方式も合わせて利用しながら、現在3つのプロジェクトを進行させているところである。得られた生体試料を有効に活用するためには、上記の組織やネットワークと連携を取りながら関連解析

研究などを進めて行くことが必要と考えている。少しでも多くの患者が重篤副作用を回避できるように、将来的には、全国の医療機関において患者の生体試料と診療情報を取得できる制度的なものを設立すると共に、それを実施・維持する事業費も必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Lee, W.M.: *Semin Liver Dis.*, 23, 217-26 (2003)
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第2集, pp 82-4, (財) 日本医薬情報センター, 東京, 2008
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第1集, pp 52-5, (財) 日本医薬情報センター, 東京, 2007
- 4) Vladutiu, G.D., Isackson, P.J.: *N. Engl. J. Med.*, 359, 789-99 (2008)
- 5) Chung, W.H., Hung, S.I., Hong, H.S., Hsieh, M.S., Yang, L.C., Ho, H.C., Wu, J.Y., Chen, Y.T.: *Nature*, 428, 486 (2004)
- 6) Hung, S.I., Chung, W.H., Jee, S.H., Chen, W.C., Chang, Y.T., Lee, W.R., Hu, S.L., Wu, M.T., Chen, G.S., Wong, T.W., Hsiao, P.F., Chen, W.H., Shih, H.Y., Fang, W.H., Wei, C.Y., Lou, Y.H., Huang, Y.L., Lin, J.J., Chen Y.T.: *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 297-306 (2006).
- 7) Lonjou, C., Thomas, L., Borot, N., Ledger, N., de Toma, C., Lelouet, H., Graf, E., Schumacher, M., Hovnanian, A., Mockenhaupt, M., Roujeau, J.C.: *Pharmacogenomics J*, 6, 265-268 (2006)
- 8) Man, C.B., Kwan, P., Baum, L., Yu, E., Lau, K.M., Cheng, A.S., Ng, M.H.: *Epilepsia*, 48, 1015-1018 (2007)
- 9) Locharearnkul, C., Loplumert, J., Limotai, C., Korkij, W., Desudchit, T., Tongkobetch, S., Kangwanshirata, O., Hirankarn, N., Suphapeetiporn, K., Shotelersuk, V.: *Epilepsia*, 49, 2087-2091 (2008)
- 10) Hung, S.I., Chung, W.H., Liou, L.B., Chu, C.C., Lin, M., Huang, H.P., Lin, Y.L., Lan, J.L., Yang, L.C., Hong, H.S., Chen, M.J., Lai, P.C., Wu, M.S., Chu, C.Y., Wang, K.H., Chen, C.H., Fann, C.S., Wu, J.Y., Chen, Y.T.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 4134-9 (2005)
- 11) Lonjou, C., Borot, N., Sekula, P., Ledger, N., Thomas, L., Halevy, S., Naldi, L., Bouwes-Bavinck, J.N., Sidoroff, A., de Toma, C., Schumacher, M., Roujeau, J.C., Hovnanian, A., Mockenhaupt, M.; for the RegiSCAR study group: *Pharmacogenet. Genomics*, 18, 99-107 (2008)
- 12) Dainichi, T., Uchi, H., Moroi, Y., Furue, M.: *Dermatology*, 215, 86-8 (2007)

- 13) Ueta, M., Sotozono, C., Tokunaga, K., Yabe, T., Kinoshita, S.: *Am. J. Ophthalmol.*, 143, 367-8 (2007)
- 14) Hetherington, S., Hughes, A.R., Mosteller, M., Shortino, D., Baker, K.L., Spreen, W., Lai, E., Davies, K., Handley, A., Dow, D.J., Fling, M.E., Stocum, M., Bowman, C., Thurmond, L.M., Roses, A.D.: *Lancet*, 359, 1121-2 (2002)
- 15) Mallal, S., Nolan, D., Witt, C., Masel, G., Martin, A.M., Moore, C., Sayer, D., Castley, A., Mamotte, C., Maxwell, D., James, I., Christiansen, F.T.: *Lancet*, 359, 727-32 (2002)
- 16) Martin, A.M., Nolan, D., Gaudieri, S., Almeida, C.A., Nolan, R., James, I., Carvalho, F., Phillips, E., Christiansen, F.T., Purcell, A.W., McCluskey, J., Mallal, S.: *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 4180-5 (2004)
- 17) Saag, M., Balu, R., Phillips, E., Brachman, P., Martorell, C., Burman, W., Stancil, B., Mosteller, M., Brothers, C., Wannamaker, P., Hughes, A., Sutherland-Phillips, D., Mallal, S., Shaefer, M.: *Clin. Infect. Diseases*, 46, 1111-8 (2008)
- 18) Alfirevic, A., Jorgensen, A.L., Williamson, P.R., Chadwick, D.W., Park, B.K., Pirmohamed, M.: *Pharmacogenomics*, 7, 813-818 (2006)
- 19) 中川武正, 高橋繁, 池澤善郎著, 「薬物アレルギーとその対処法」, pp66-73, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2001
- 20) Pachkoria, K., Lucena, M.I., Molokhia, M., Cueto, R., Carballo, A.S., Carvajal, A., Andrade, R.J.: *Curr. Drug Saf.* 2, 97-112 (2007)
- 21) 澤田康文編, 「薬物動態・作用と遺伝子多型-薬物治療の患者個別化を目指した21世紀の新展開」, pp195 -205, 大阪, 2001
- 22) Watanabe, I., Tomita, A., Shimizu, M., Sugawara, M., Yasumo, H., Koishi, R., Takahashi, T., Miyoshi, K., Nakamura, K., Izumi, T., Matsushita, Y., Furukawa, H., Haruyama, H., Koga, T.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 73, 435-55 (2003)
- 23) Ueda, K., Ishitsu, T., Seo, T., Ueda, N., Murata, T., Hori, M., Nakagawa, K.: *Pharmacogenomics*, 8, 435-42 (2007)
- 24) Simon, T., Becquemont, L., Mary-Krause, M., de Waziers, I., Beaune, P., Funck-Brentano, C., Jaillon, P.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67, 432-7 (2000)
- 25) Hautekeete, M.L., Horsmans, Y., Van Waeyenberge, C., Demanet, C., Henrion, J., Verbist, L., Brenard, R., Sempoux, C., Michielsen, P.P., Yap, P.S., Rahier, J., Geubel, A.P.: *Gastroenterology*, 117, 1181-6 (1999)
- 26) 日本組織適合性学会ホームページ・データベース (http://jshi.umin.ac.jp/mhc/mhc_vol06-10/v08nakajima_all.pdf)
- 27) Hirata, K., Takagi, H., Yamamoto, M., Matsumoto, T., Nishiya, T., Mori, K., Shimizu, S., Masumoto, H., Okutani, Y.: *Pharmacogenomics J.*, 8, 29-33 (2008)
- 28) Daly, A.K., Donaldson, P.T., Bhatnagar, P., Shen, Y., Pe'er, I., Floratos, A., Daly, M.J., Goldstein, D.B., John, S., Nelson, M.R., Graham, J., Park, B.K., Dillon, J.F., Bernal, W., Cordell, H.J., Pirmohamed, M., Aithal, G.P., Day, C.P.; for the DILIGEN study; International SAE Consortium: *Nat. Genet.* 2009 May 31. [Epub ahead of print]
- 29) Morimoto, K., Ueda, S., Seki, N., Igawa, Y., Kameyama, Y., Shimizu, A., Oishi, T., Hosokawa, M., Iesato, K., Mori, S., Saito, Y., Chiba, K.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 77, P21 (2004)
- 30) Morimoto, K., Oishi, T., Ueda, S., Ueda, M., Hosokawa, M., Chiba, K.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* 19, 453-5 (2004)
- 31) Ho, R.H., Choi, L., Lee, W., Mayo, G., Schwarz, U.I., Tirona, R.G., Bailey, D.G., Michael Stein, C., Kim, R.B.: *Pharmacogenet. Genomics.* 7, 647-56 (2007)
- 32) Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., Molina, J.M., Workman, C., Tomazic, J., Jägel-Guedes, E., Rugina, S., Kozyrev, O., Cid, J.F., Hay, P., Nolan, D., Hughes, S., Hughes, A., Ryan, S., Fitch, N., Thorborn, D., Benbow, A.; PREDICT-1 Study Team: *N. Engl. J. Med.*, 358, 568-79 (2008)
- 33) 平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金:創薬基盤推進研究事業総合研究報告書:重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究
- 34) Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., Matsunaga, K., Tohkin, M., Kurose, K., Sawada, J., Furuya, H., Takahashi, Y., Muramatsu, M., Kinoshita, S., Abe, M., Ikeda, H., Kashiwagi, M., Song, Y., Ueta, M., Sotozono, C., Ikezawa, Z., Hasegawa, R., (for the JSAR research group): *Pharmacogenomics*, 9, 1617-22 (2008)