

# 1

## 医薬品による筋障害に関する ゲノム研究について

### 1. はじめに

医薬品の副作用の中でも、本来期待する薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般に難しく、かつ重症で発症後に治療を必要とする場合が多い傾向にあります。しかしその発症に関連するゲノム情報の探索により、発症を予測しうる可能性が平成16年頃から報告されていました。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、これらゲノム情報を活用した予測・予防型の副作用安全対策を実現するため、横紋筋融解症（薬剤性筋障害）、皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群、SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN））、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者ゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っています。平成30年12月末までに、横紋筋融解症（筋障害）では233例、皮膚障害では327例、間質性肺疾患では226例を収集しました。またSJS/TENに関する解析結果を、本情報336号<sup>1)</sup>にて報告しています。本稿では、薬剤性筋障害研究の海外状況と本邦における成果について紹介します。

### 2. 横紋筋融解症を含む薬剤性筋障害について

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、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態であり、重症な場合は筋肉から血液中に流出した大量のミオグロビンが腎臓の尿細管を傷害し、急性腎不全を起こすことがあります<sup>2)</sup>。この過程で、骨格筋に多く存在するクレアチンキナーゼ（CK）の血中レベルが高値となるため、診断の一助に用いられています。より軽症な病態である筋炎・筋痛や筋力低下を含めて、筋症（ミオパチー）と呼ばれることもあります。米国の学会（American College of CardiologyとAmerican Heart Association）の専門家委員会では、スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）が被疑薬となる場合、筋痛は血清CK値の上昇が見られない筋痛または脱力症状、筋炎はCK上昇を伴う筋症状、横紋筋融解症はクレアチニン上昇（通常は茶色の尿と尿中ミオグロビン上昇）を伴う顕著な（通常、正常上限の10倍を超える）CK値上昇を示す筋症状症例と定義されています<sup>3)</sup>。日本でもこの領域の診療指針が最近公開されました<sup>4)</sup>。

これら薬剤性筋障害の被疑薬としては、前述のスタチンの他、フィブラート系高脂血症薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、ニューキノロンを主体とする合成抗菌剤などが知られています。米国における調査では、スタチン服用患者の2～7%で筋痛が、0.1%～1%で筋炎が、0.08%程度で重篤な筋障害が、それぞれ発生したとされています<sup>2)</sup>。発症機序は不明ですが、スタチンでは細胞内のミトコンドリア代謝異常の関与が提唱されており<sup>4, 5)</sup>、リスク因子としては、高齢女性、小柄な体格、アジア人、腎機能障害、甲状腺機能低下症などが知られています<sup>4, 6)</sup>。この他、一般的には、脱水やウイルス感染、運動負荷もリス

ク因子となります<sup>2)</sup>。

### 3. 薬剤性筋障害に関するゲノム研究について

これまでに多くの薬剤性筋障害に関するゲノム解析がなされていますが、報告のほとんどはスタチンが被疑薬の結果であるため、本項ではスタチンによる筋障害に絞って記載します。

#### 3.1 海外研究の結果

シンバスタチンを1日80mg投与された患者を対象にした英国の研究で、筋障害に加えCK値が正常上限の10倍を超えて上昇する症例などとそれ以外の耐性例を解析した結果、スタチンを肝臓に取り込むトランスポーターであるOATP1B1をコードする*SLCO1B1*遺伝子の機能低下型多型である521T>C, Val174Alaが、有意に筋障害発症と関連することが報告されました<sup>7)</sup>。野生型群に比して、ホモ接合型群では、オッズ比は16.9 (95%信頼区間 (CI) : 4.7-61.1),  $P=2 \times 10^{-9}$ となりました。本結果は、1日40mg投与の群を中心に検証もなされたものです。日本での用量は1日最大20mgであるため、結果をそのまま日本人に適用できるかは不明です。

その後、多くの検証的研究が本*SLCO1B1*多型に関してなされています。シンバスタチンに関しては、薬剤性筋障害との有意な関連や傾向が複数の報告で認められています<sup>8-10)</sup>。しかし、アトルバスタチン、プラバスタチンなどの他のスタチンでは、有意な関連は認められていません<sup>8-10)</sup>。一方、米国で横紋筋融解症が多発し、死亡例が多く出たため自主的に市場撤退したセリバスタチン（本邦でも自主撤退）では、本多型との有意な関連が報告されています<sup>11)</sup>。シンバスタチンとセリバスタチンにおける有意な関連は、最近のメタ解析でも示されています<sup>12)</sup>。

また細胞内のミトコンドリアでグアニド基をグリシンに転移させ、クレアチン合成に関与するグリシンアミジノ転移酵素をコードする*GATM*遺伝子の多型に関しても、複数の論文が報告されていますが、一定の方向性を示す統一的な結果は示されていません。

#### 3.2 国立医薬品食品衛生研究所での解析結果

金沢医科大学などの8箇所の大学病院との共同研究として52症例（アトルバスタチン20例、プラバスタチン14例など、6種類のスタチン薬がそれぞれ投与された症例の総体）のスタチンによる薬剤性筋障害患者に関し、ゲノム解析を行いました<sup>13)</sup>。対照は2,878例の日本人健康成人の結果としました。本症例群では、*SLCO1B1*, *RYR2*, *GATM*の遺伝子多型については、両群で有意な差は認められませんでした（*SLCO1B1*多型については、オッズ比1.609 (95% CI: 0.999-2.591),  $P=0.067$ と弱い傾向は認められた）。一方、免疫応答に関与するヒト白血球抗原HLAの1タイプである*HLA-DRB1\*04:06*との有意な関連（保有者頻度比較で、オッズ比3.19 (95%CI: 1.53-6.66), 多重性補正後の $P=0.045$ )が見られました。なお、現時点で薬剤性筋障害の発症機序は明らかではありませんが、一般にHLA分子は免疫反応の惹起に関与するため、免疫学的な機序が発症に関連している可能性も考えられました。

### 4. おわりに

以上、横紋筋融解症（薬剤性筋障害）に関するゲノム解析などの現状と国立医薬品食品衛生研究所で遂行されている解析の進捗とを概観しました。論文として結果が刊行されたものの日本人での解析事例

(症例数)は未だ少なく、ゲノムとの関連はスタチンの種類などに依存する場合もあり、また、日本での使用実態・投薬量は海外と異なるため、海外の結果をそのまま日本人に外挿できない可能性もあります。こうした複数の問題が現状では残っており、結果を直ちに薬剤性筋障害回避に用いることは難しい状況ですが、今後の検証解析などにおいてその有用性が確認されれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得ると考えられます。

国立医薬品食品衛生研究所では、日本製薬団体連合会、医薬品医療機器総合機構、各製造販売企業、医療関係者及び患者の協力を得て研究を行っています。本研究の対象となる副作用の発現頻度は低いものの致命的となるおそれがあり、また、国や地域により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要だと考えています。医薬品関係者におかれましては、より一層の知見集積による予測・予防型安全対策の進展のため、医薬品の使用後に、横紋筋融解症、皮膚障害 (SJS/TEN)、又は間質性肺疾患を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、本研究への御協力もよろしく申し上げます。

#### 〈参考文献〉

- 1) 医薬品・医療機器等安全性情報. 336, 平成28年 (2016年) 9月, 厚生労働省医薬・生活衛生局。
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル “横紋筋融解症” 平成18年11月, 厚生労働省。
- 3) Pasternak RC et al. : ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 40: 567-572 (2002).
- 4) 梶波康二, 他: スタチン不耐に関する診療指針2018. 日本動脈硬化学会 ([http://www.j-athero.org/publications/pdf/statin\\_intolerance\\_2018.pdf](http://www.j-athero.org/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf)) .
- 5) Stroes ES, et al.: Statin-associated muscle symptom: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 36: 1012-1022 (2015).
- 6) Laufs Ug, et al.: Statin intolerance. Curr Opin Lipidol. 26: 492-501 (2015).
- 7) SEARCH Collaborative Group, et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. N Engl J Med. 359: 789-799 (2008).
- 8) Voora D, et al.: The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. J Am Coll Cardiol. 54: 1609-1616 (2009).
- 9) Brunham LR, et al.: Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. Pharmacogenomics J. 12: 233-237 (2012).
- 10) Carr DF., et al.: SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. Clin Pharmacol Ther. 94: 695-701 (2013).
- 11) Marciante KD, et al.: Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. Pharmacogenet Genomics. 21: 280-288 (2011).
- 12) Xiang Q, et al.: Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. Pharmacogenomics J. 18: 721-729 (2018).
- 13) Sai K et al.: A possible role for HLA-DRB1\*04:06 in statin-related myopathy in Japanese patients. Drug Metab Pharmacokinet. 31: 467-470 (2016).