

# 1

## 医薬品による重篤な皮膚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薬理作用と関連づけできないものは、一般に、その発症予測が難しく、かつ重症で発症後に治療を必要とする場合が多い。しかしゲノム解析の進展により、発症と関連する遺伝子要因が報告されている。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、皮膚障害（スティーヴンス・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））、横紋筋融解症、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者の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る。令和2年3月末までに、皮膚障害では329例、横紋筋融解症（筋障害）では250例、間質性肺疾患では230例を収集した。下表に特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめた。

#### 国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹ゲノム研究のこれまでの主な成果

HLA 型等	日本人健常人	SJS/TEN 患者		オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
	アレル頻度	保有頻度(感度)	アレル頻度		
<b>カルバマゼピン（抗てんかん薬）</b>					
<i>B*15:11</i>	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)	12.2 (4.6-32.1)	0.0001
<i>A*31:01</i>	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)	3.72 (1.56-8.88)	0.004
<b>フェノバルビタール(抗てんかん薬)</b>					
<i>B*51:01</i>	7.87%	6/8 (75.0%)	7/16 (43.8%)	16.71 (3.66-83.06)	0.0003
<b>ゾニサミド(抗てんかん薬)</b>					
<i>A*02:07</i>	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
<b>アロプリノール（高尿酸血症薬）</b>					
<i>B*58:01</i>	0.6%	10 / 18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 <sup>-12</sup>
<b>フェニトイン（抗てんかん薬）</b>					
<i>CYP2C9*3</i>	5.33%(保有者)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
<b>解熱鎮痛薬(眼障害を伴う症例)</b>					
<i>A*02:06</i>	13.6% (保有者)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 – 13.56)	0.0014
<i>B*44:03</i>	13.6% (保有者)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 – 11.19)	0.0058
<b>サルファ剤(抗菌薬)</b>					
<i>A11:01</i>	16.9% (保有者)	6/8 (75.0%)		14.77 (2.97 – 73.4)	4.91x10 <sup>-4</sup>

## 2. スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS), 中毒性表皮壊死融解症(TEN)について

SJSでは、発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における広範囲な粘膜病変がみられ、皮膚の汎発性の紅斑に伴う表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱等を特徴とする。びらん、水疱等の面積は体表面積の10%未満である。発症原因は、医薬品の他、マイコプラズマ等の感染症である。一方、TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴い、医薬品による皮膚障害の中で最も重篤とされている。SJS及びTENの発生頻度は、人口100万人当たりそれぞれ年間1～6人及び0.4～1.3人と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼（偽膜形成等）や呼吸器官等に障害を残すことがある。本2種の副作用に関しては、診断基準が平成28年に改訂<sup>1)</sup>されており、また重篤副作用疾患別対応マニュアルも平成29年度に改定<sup>2,3)</sup>されているので参照されたい。

なお、医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究については、平成28年の医薬品・医療機器安全性情報336号<sup>4)</sup>において記載しており、本項では、他研究（海外を含む）を含め、知見の進展があった医薬品について述べる。

## 3. SJS/TENに関するゲノム研究の成果について

### 3.1 アロプリノール誘因性重症薬疹

高尿酸血症薬アロプリノールに関しては、ヒト白血球抗原（HLA）の型の一つである*HLA-B\*58:01*との有意な関連が認められ、本関連は添付文書にも記載されている。本関連は、最初に漢民族で報告され、その後、日本人の他、タイ人、白人、韓国人等でも認められている。なお、日本人集団における*HLA-B\*58:01*の保有率は、約1%である。さらに海外ではHLA型以外のリスク因子の探索も進んでいる。アロプリノールは腎排泄型の医薬品であるが、台湾の研究では腎障害（特にeGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>）がリスク因子との結果が得られており<sup>5)</sup>、タイからも腎障害はリスク因子となり得ることが報告されている<sup>6)</sup>。

### 3.2 カルバマゼピン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬カルバマゼピンに関しては、日本人において*HLA-B\*15:11*及び*HLA-A\*31:01*との関連が報告されており、後者は添付文書にも記載されている。*HLA-A\*31:01*に関しては、薬剤性過敏症候群（DRESS/DIHS）や軽症薬疹でも関連することが報告されている。*HLA-B\*15:11*及び*HLA-A\*31:01*の日本人集団における頻度は、それぞれ約1%及び8-9%と報告されており、後者の方が頻度が高い。理化学研究所から平成30年に発表された論文では、カルバマゼピンを投与予定の1,130名を対象に、カルバマゼピン投与前に*HLA-A\*31:01*の診断を行い、陰性者にはカルバマゼピンを、陽性者には代替薬をそれぞれ投与したところ、カルバマゼピンによる薬疹の発症率が41～61%減少することが示され、*HLA-A\*31:01*遺伝子型を用いた検査の臨床的有用性が実証された<sup>7)</sup>。

### 3.3 フェニトイン誘因性重症薬疹

抗てんかん薬フェニトインに関しては、台湾、マレーシア及び日本の共同研究で、SJS/TEN及び

DRESS/DIHS発症とフェニトインの解毒代謝酵素CYP2C9の機能低下多型であるCYP2C9\*3 (1075A>C, Ile359Leu) との有意な関連が示され、さらに日本人SJS/TEN患者のみでも有意な関連が示されていた。なお、日本人集団におけるCYP2C9\*3の頻度は、約3%である。さらに最近の台湾及びタイとの共同研究では、フェニトインによる重症薬疹発症とHLA-B\*13:01, HLA-B\*15:02, またはHLA-B\*51:01との有意な関連が台湾で認められた。これらHLA型の日本人集団における頻度はそれぞれ約1.2%, 0.03%, 8.9%であり、日本人のSJS症例9例からはHLA-B\*51:01のみ4例で見いだされている<sup>8)</sup>。なお日本人の症例数は少なく、日本人の症例のみでは有意差は認められなかった。重症薬疹に限定した解析ではないが、CYP2C9\*3多型及びHLA-B\*51:01との関連は、理化学研究所による薬疹を対象にした解析でも認められている<sup>9)</sup>。

### 3.4 感冒薬（解熱鎮痛薬）誘因性SJS/TEN

感冒薬を用いて重症眼障害を伴うSJS/TENを発症した患者の解析で、HLA-A\*02:06及びHLA-B\*44:03との有意な関連が見出されていた。日本人集団におけるHLA-A\*02:06及びHLA-B\*44:03の保有率は、共に約14%である。さらに同条件の患者群に関し、京都府立医科大学の上田准教授らによる日本人用のDNAアレイ（ジャポニカアレイ）を用いた解析により、15番染色体に3種、16番に3種、有意に関連する遺伝子多型が報告された<sup>10)</sup>。本関連が「感冒薬によるSJS/TEN」、「重症眼障害を伴うSJS/TEN」、「感冒薬による重症眼障害を伴うSJS/TEN」のいずれに関連するのか、国立医薬品食品衛生研究所にて6種の遺伝子多型のうち4種の解析を、解熱鎮痛薬が被疑薬の患者を対象に行ったところ、16番染色体の2種の多型（rs6500265, rs9933632）において、「感冒薬による重症眼障害を伴うSJS/TEN」のみとの有意な関連が認められた<sup>11)</sup>。なお、この2種の遺伝子多型は、ZNF423遺伝子とCNEP1R1遺伝子の間の領域に存在しているため、これら遺伝子多型と連鎖不平衡にある別の遺伝子多型が機能変化を伴う原因である可能性がある。

### 3.5 サルファ剤誘因性重症薬疹

サルファ剤（スルファメトキサゾール及びサラゾスルファピリジン）による日本人SJS/TEN患者8例において、健康成人（日本人集団）に比して、統計学的な多重性補正後も有意に高いHLA-A\*11:01保有率が認められた<sup>12)</sup>。本関連は日本人DIHS患者7例を対象にした解析でも認められた。統合解析では、重症薬疹患者におけるHLA-A\*11:01の保有率は約67%（10/15例）であり、日本人集団における保有率約17%（486/2,878例）と比較して統計的に有意に高頻度であった。一方、サルファ剤の解毒代謝酵素であるN-アセチル転移酵素2型（NAT2）の機能低下多型3種に基づく、Poor metabolizer（低代謝型）の頻度については健康成人と有意差がなく、代謝物よりもサルファ剤が発症に関連している可能性が考えられた。そこでコンピュータを用いたドッキング・シミュレーションにより、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンのHLA-A\*11:01分子との相互作用を解析したところ、いずれもHLA-A\*11:01に臨床用量の血中濃度で結合することが推定され、両薬物とHLA-A\*11:01分子は直接的に相互作用しうると考えられた。サラゾスルファピリジンについては、漢民族で、DRESS発症におけるHLA-B\*13:01との有意な関連が報告されている<sup>13)</sup>が、本HLA型は、日本人の重症薬疹患者15名からは、スルファメトキサゾールによるSJS患者1例のみで見いだされている。

## 4. おわりに

以上、国立医薬品食品衛生研究所で遂行されているSJS/TENに関するゲノム解析の結果を中心に最近の知見を概観した。論文として結果が刊行されたものの症例数が少ない医薬品もあり、またリスク型を有していても発症しない場合も多く、これらの結果を直ちに臨床における薬物治療での重症薬疹回避に用いることは、現状では難しい場合が多い。しかし、今後の検証解析等においてその有用性が確認できれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得る。

本研究の対象となる副作用の発現頻度は低いのが致命的となるおそれがあり、また、民族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発現例の情報収集が非常に重要である。

本研究は、日本製薬団体連合会及び各製造販売業者のほか、医療関係者及び患者の協力も得て行っている。医療関係者におかれては、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、皮膚障害（SJS/TEN）、横紋筋融解症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お願ひしたい。

### 〈参考文献〉

- 1) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死融解症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 126 : 1637-1685 (2016).
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）平成18年11月（平成29年6月改定）、厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症、ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹）平成18年11月（平成29年6月改定）、厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf>
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局：医薬品・医療機器安全性情報 No. 336（平成28年（2016年）9月）. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000185683.pdf>
- 5) Ng CY et al. : Impact of the HLA-B(\*):58:01 allele and renal impairment on allopurinol-induced cutaneous adverse reactions. J Invest Dermatol. 136: 1373-1381 (2016).
- 6) Saksit N, et al.: Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. Pharmacogenet Genomics. 27: 255-263 (2017).
- 7) Mushiroda T et al. : Association of HLA-A\*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. JAMA Neurol. 75: 842-849 (2018).
- 8) Su SC et al. : HLA alleles and CYP2C9\*3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians. Clin Pharmacol Ther. 105: 476-485 (2019).
- 9) Hikino K et al. : HLA-B\*51:01 and CYP2C9\*3 are risk factors for phenytoin-induced eruption in the Japanese population: Analysis of data from the Biobank Japan Project. Clin Pharmacol Ther. 2019 Oct 23. doi: 10.1002/cpt.1706.
- 10) Ueta M et al. : Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. J Hum Genet. 62: 485-489 (2017).
- 11) Okamoto-Uchida Y et al. : Specific association of the rs6500265 and rs9933632 single-nucleotide polymorphisms in Japanese patients with antipyretic analgesic-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular involvements. Pharmacogenet Genomics.28: 95-98 (2018).
- 12) Nakamura R et al. : Association of HLA-A\*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. J Invest Dermatol. 2020 Jan 23. pii: S0022-202X(20)30040-3. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.
- 13) Yang F et al. : HLA-B\*13:01 is associated with salazosulfapyridine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population. Pharmacogenomics. 15: 1461-1469 (2014).