

# 1

## 医薬品による薬剤性間質性肺疾患 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、治療を必要とする場合が多い傾向にあります。一方、発症に関連するゲノム情報の探索により、これら副作用の発症を予測しうる可能性がいくつかの副作用について、平成16年頃から報告されてきました。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、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（筋障害）、間質性肺疾患に関して、副作用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ます。令和4年3月末までに、皮膚障害では346例、横紋筋融解症（筋障害）では265例、間質性肺疾患では287例を収集しました。またSJS/TENに関する解析結果を本情報372号<sup>1)</sup>にて、横紋筋融解症（筋障害）に関する解析結果を本情報361号<sup>2)</sup>にて、それぞれ報告しています。本項では、間質性肺疾患研究の状況と成果について紹介します。

### 2. 薬剤性間質性肺疾患について

薬剤性肺疾患の診断基準は、日本呼吸器学会の委員会から公表されており、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) 薬剤中止により病態が改善する、5) 再投与により増悪する、となっております<sup>3,4)</sup>。従って、特異的な診断方法はなく、身体所見、画像所見、KL-6やSP-D等の臨床検査値、感染症等の鑑別診断等により、主に呼吸器専門医によって総合的に診断されます。いくつかの薬剤については、日本における頻度が海外よりも高く、レフルノミドで100倍以上、ブレオマイシンで50倍以上、ゲフィチニブやボルテゾミブで10倍以上、エルロチニブで5倍以上と報告されています<sup>3,4)</sup>。

薬剤性間質性肺疾患に罹患すると、肺胞壁の炎症や間質の線維化により、呼吸困難や咳（特に乾性咳嗽）が認められます<sup>5)</sup>。特に間質性肺炎では、胸部CT、特に高解像度CTが診断に有用であり、肺の病理所見に基づき、すりガラス様等の陰影やその分布等に関し多彩な画像所見を示します。例えば、びまん性肺胞傷害、器質化肺炎、非特異性間質性肺炎等のパターンを示し、一人の患者で複数のパターンを示すことがあり、また同じ医薬品でも異なるパターンを示すことがあります。薬剤による間質性肺疾患の発症機序は不明ですが、一般的には、医薬品による直接的な細胞障害作用と免疫学的な機序による障

害作用が考えられております。前者では、投与量依存的な発症が認められており、代表的な医薬品としてはアミオダロンやブレオマイシンが知られています。

薬剤性間質性肺疾患の被疑薬としては、平成28年度及び同29年度では、ニボルマブ（遺伝子組換え）やペムブロリズマブ（遺伝子組換え）という免疫チェックポイント阻害薬、エベロリムスやテムシロリムスというmTOR阻害薬、ゲフィチニブやエルロチニブ塩酸塩等のチロシンキナーゼ阻害薬、その他ではパクリタキセル（アルブミン懸濁型）、ドセタキセル水和物、ゲムシタピン塩酸塩等、抗悪性腫瘍薬が多く報告されています<sup>5)</sup>。さらに、アミオダロン塩酸塩（抗不整脈薬）、アピキサバン（抗凝固薬）等が挙げられ、薬効群としては他に抗リウマチ薬、解熱鎮痛消炎薬、降圧薬等が報告されています<sup>36)</sup>。投与開始から発症までの期間としては、3ヶ月以内が多くなっております<sup>6)</sup>。医薬品副作用被害救済制度（抗悪性腫瘍薬等は対象外）における平成25～29年度の給付決定件数としては、多い順から漢方製剤、解熱鎮痛消炎剤、他に分類されない代謝性医薬品、消化性潰瘍用剤となっています<sup>5)</sup>。漢方製剤による間質性肺炎については、平成10年に本医薬品等安全性情報で取り上げられており<sup>7)</sup>、1996年から2015年までの文献レビューでは、多い順から小柴胡湯、柴苓湯、清心蓮子飲、防風通聖散が報告されていました<sup>8)</sup>。

治療法としては、まず被疑薬の中止が必要であり、低酸素血症を示す中等症の症例では、ステロイドの投与が、さらに重症の呼吸不全を示す症例ではメチルプレドニゾロンのパルス療法等の大量ステロイド投与が行われます<sup>36)</sup>。

### 3. 薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について

薬剤性間質性肺疾患の患者におけるリスク因子としては、既存の間質性病変が知られており、その他としては高齢、男性、喫煙等が報告されていることに加え、日本人での報告が多いことから、何らかの遺伝的素因が関連している可能性が示唆されています<sup>35)</sup>。

#### 3.1 ゲフィチニブ研究の結果

2002年に販売が開始されたゲフィチニブに関しては、当初、投与された非小細胞肺癌患者において間質性肺疾患が多く報告されました。あるコホート内症例対照研究では、他の抗がん剤治療に比して、ゲフィチニブ投与は間質性肺疾患のリスク因子とされ、さらにWHO performance statusが2以上、喫煙、既存の間質性肺疾患等が因子として挙げられました<sup>9)</sup>。また、日本人の非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブによる間質性肺疾患発症に関して、約50万種の遺伝子多型を網羅的に解析する研究が行われました<sup>10)</sup>。52例の発症者及び139例の非発症者を対象に症例対照研究を行って選定したp値が低い上位67種の遺伝子多型について、さらに28例の発症者及び55例の非発症者の群を用いて検証が行われましたが、多重性補正後も統計学的に有意に関連する遺伝子多型は認められなかったと報告されております。

#### 3.2 国立医薬品食品衛生研究所での解析結果

信州大学との共同研究として、日本人における薬剤性間質性肺疾患発症とHLA型との関連を明らか

にすることを目的に解析を行いました<sup>11)</sup>。まず探索群として、国立医薬品食品衛生研究所にて収集された、臨床的に薬剤性間質性肺疾患と診断された患者177例及び健康成人3,002例について、*HLA-A*、*-B*、*-C*、*-DRB1*の遺伝子解析を行い、有意な頻度差を示す*HLA*型を探索する症例対照研究を行いました。その結果、*HLA-DRB1\*04:05*との有意な関連が認められました（検出*DRB1*型数を用いた多重性補正後の $p = 0.043$ ）。この関連は、検証群として用いた、薬剤性間質性肺疾患患者55例と健康成人201例（いずれも信州大学で収集）でも認められました（但し、多重性の補正はしていません）。またこの関連は、本*HLA*型がリスク因子である関節リウマチ患者を除いた症例集団の解析でも認められると共に、化学薬品による薬剤性間質性肺疾患発症について関連が見られ（ $p = 1.7 \times 10^{-4}$ ）、タンパク質医薬品による症例では認められませんでした。各国における頻度情報を検討した結果、米国や欧州各国に比して、*HLA-DRB1\*04:05*の頻度は、パプアニューギニアやフィリピン同様、日本で非常に高いこと（保有者頻度：0.253）が明らかとなり、本*HLA*型の高い保有者頻度が、薬剤性間質性肺疾患の日本人における高い発症率の説明因子の一つである可能性が考えられました。今後は、症例数を増やして、医薬品別の解析を行う必要があると考えております。

## 4. おわりに

薬剤性間質性肺疾患に関しては、発症頻度が高いとされる日本人での解析事例（症例数）に関しても論文報告は非常に少なく、より多くの症例を収集してゲノム解析を行い、臨床応用に向けた基盤情報を取得することが、「予測・予防型の副作用安全対策」につながると考えられます。上記の様に、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ゲノム研究を行っています。本研究の対象となる3種の副作用の発現頻度は、いずれも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、発症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・予防型の対策進展のため、医薬品の使用後に、間質性肺疾患、横紋筋融解症、又は皮膚障害（SJS/TEN）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、国立医薬品食品衛生研究所にご連絡をいただくなど、本研究へのご協力もよろしくお願いいたします<sup>12)</sup>。

### 〈参考文献〉

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品・医療機器等安全性情報No.372（令和2年（2020年）4月）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000720740.pdf>
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品・医療機器等安全性情報No.361（平成31年（2019年）3月）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000487386.pdf>
- 3) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. メディカルレビュー社.
- 4) Kubo K et al., Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 51: 260-77 (2013).
- 5) 重篤副作用疾患別対応マニュアル“間質性肺炎”平成18年11月（令和元年9月改定）、厚生労働省。

- 6) Ushiki A and Hanaoka M. Clinical Characteristics of DLI: What are the clinical features of DLI? Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiha K, eds, Drug-Induced Lung Injury. 1st ed. pp27-33, 2018, Singapore, Springer.
- 7) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品・医療機器等安全性情報 No.146 (平成10年 (1998年) 3月)  
<https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1003/h0304-a.txt>
- 8) Enomoto Y et al., Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients. *Respir Investig.* 55: 138-144 (2017).
- 9) Kudoh S, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 177: 1348-1357 (2008).
- 10) Nyberg F, et al. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: genome-wide analysis of genetic data. *Pharmacogenomics.* 12: 965-975 (2011).
- 11) Imatoh T et al., Association of HLA-DRB1\*04:05 allele with drug-induced interstitial lung disease in Japanese population. *Pharmacogenomics J.* 20: 823-830 (2020).
- 12) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 ホームページ  
<http://www.nihs.go.jp/mss/index.html>