

2

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に基づかないものは、その発症予測が一般的に難しく、かつ重症で発症後に積極的な治療を必要とする場合が多い。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・予防型の安全対策を実現するため、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、その解析研究を行っている。平成28年3月末までに、皮膚障害では299例、横紋筋融解症（筋障害）では180例、間質性肺疾患では156例を収集した。本項では、特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめた。

2. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群，SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）について

SJSは、発熱（38℃以上）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重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている¹⁾。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0.4～1.2人^{2,3)}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や呼吸器官等に障害を残すこともある。

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SJS/TEN

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、オッズ比62.8で認められ⁴⁾、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、韓国人でも認められている。さらにゲノム網羅的遺伝子多型解析を行い、*HLA*型以外に関連する遺伝子多型を探索したが、*HLA-B*58:01*

以外のマーカーは見いだされなかった。一方で、本HLA型と絶対的に連鎖する遺伝子多型が見出され(rs9263726)、そのPCR-制限酵素断片長多型(RFLP)法によるタイピング系も開発した⁵⁾。なお、日本人一般集団におけるHLA-B*58:01の保有率は、約1%である⁶⁾。

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、既に過去の医薬品・医療機器等安全性情報で紹介しているとおり⁷⁾、漢民族でオッズ比1,357にてHLA-B*15:02との非常に強い関連が報告され、その後、タイ人、インド人、マレー人でも関連が認められている。しかし、日本人発症症例では、HLA-B*15:02保有者は認められなかった一方、HLA-B*15:11との関連が認められていた⁸⁾。またHLA-A*31:01との関連が、白人や日本人を対象にした解析で報告されており、添付文書にも記載されている^{9, 10)}。これらの関連は、発症症例数を21例まで増やした最新の結果でも認められており、HLA-B*15:11との有意な関連がオッズ比12.2で、HLA-A*31:01との関連がオッズ比3.72で認められている¹¹⁾。HLA-B*15:02とHLA-B*15:11は同一の血清型HLA-B75に属し、いずれの型との関連が認められるかは、各民族における当該HLA型の頻度に依存すると考えられている。なお、台湾におけるIn vitro実験で、B75分子はカルバマゼピンと非共有結合的に直接結合し、同薬によるSJS/TEN患者由来の細胞障害性T細胞を活性化させ、HLA-B75陽性細胞を破壊することが報告されており、HLA-B75分子の発症への関与の分子論的根拠として提示されている¹²⁾。

3.3 フェノバルビタール誘因性SJS/TEN

症例数が少ない解析ではあるが、8名の抗てんかん薬フェノバルビタール誘因性SJS/TEN患者を対象にした解析で、HLA-B*51:01との有意な関連(オッズ比:16.71)が認められた¹³⁾。

3.4 ゾニサミド誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬ゾニサミド誘因性SJS/TEN患者12名を対象にした解析で、HLA-A*02:07との有意な関連(オッズ比:9.77)が認められた¹³⁾。

3.5 フェニトイン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬フェニトインに関しては、台湾及びマレーシアと共同で解析を行い、まず漢民族における重症薬疹(SJS/TEN、薬剤性過敏症症候群(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患者でも、オッズ比8.88にて有意な関連が示された¹⁴⁾。またマレーシア人のSJS/TENやDRESS患者でも検証された。実際に重症薬疹患者で、血中フェニトイン濃度が対照のフェニトイン耐性患者に比して、有意に高いことも示されている。なお、日本人におけるCYP2C9*3の保有率は、約5-6%である⁶⁾。

3.6 解熱鎮痛薬誘因性SJS/TEN

風邪症状に解熱鎮痛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(それぞれオッズ比5.18及び4.22)が見出された¹⁵⁾。なお、日本人におけるHLA-A*02:06及びHLA-B*44:03の保有率は、共に約14%である¹⁵⁾。本解析は、京都府立医科大学の木下教授、上田准教授らによる感冒薬により眼障害を伴うSJS/TENを発症したと診断された患者

の解析結果と一致しており、本結果が検証されたといえる。

なお、収集した試料の症例報告書に記載の眼粘膜障害事例に関する解析で、偽膜形成、あるいは角膜上皮のびらん又は欠損以上の重症眼障害例を有意に発症しやすい被疑薬として、アセトアミノフェンが示され（オッズ比3.27）、さらにアセトアミノフェンを風邪症状以外に投薬した場合に比して、風邪症状に用いた場合、重症眼粘膜障害の割合が有意に高い（オッズ比13.0）という結果を得た¹⁶⁾。

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等の結果を概観した。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とされる場合も多く、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の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。

| 国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹のゲノム研究の成果 | | | | | |
|--------------------------------|-------------|-----------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| HLA 型 (遺伝子型) | 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 | | |
| アロプリノール (抗尿酸血症薬) | | | | | |
| <i>B*58:01</i> ⁴⁾ | 0.6% | 10 / 18 (55.6%) | 10/36 (27.8%) | 62.8 (21.2-185.8) | 5.4x10 ⁻¹² |
| カルバマゼピン (抗てんかん薬) | | | | | |
| <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> ¹¹⁾ | 8.7% | 9/21 (42.9%) | 10/42 (23.8%) | 3.72 (1.56-8.88) | 0.004 |
| フェノバルピタール (抗てんかん薬) | | | | | |
| <i>B*51:01</i> ¹³⁾ | 7.87% | 6/8 (75.0%) | 7/16 (43.8%) | 16.71 (3.66-83.06) | 0.0003 |
| ゾニサミド (抗てんかん薬) | | | | | |
| <i>A*02:07</i> ¹³⁾ | 3.49% | 5/12 (41.7%) | 5/24 (20.8%) | 9.77 (3.07-31.1) | 0.0008 |
| フェニトイン (抗てんかん薬) | | | | | |
| <i>CYP2C9*3</i> ¹⁴⁾ | 5.33%(保有頻度) | 3/9 (33.3%) | | 8.88 (2.20-35.83) | 0.003 |
| 解熱鎮痛薬 | | | | | |
| <i>A*02:06</i> ¹⁵⁾ | 13.6%(保有頻度) | 9/20 (45.0%) | | 5.18 (1.98 – 13.56) | 0.0014 |
| <i>B*44:03</i> ¹⁵⁾ | 13.6%(保有頻度) | 8/20 (40.0%) | | 4.22 (1.59 – 11.19) | 0.0058 |

〈参考文献〉

- 1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. *Arch. Dermatol.* 131 : 539-543 (1995).
- 2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N. Engl. J. Med.* 333 : 1600-1607 (1995).
- 3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. *J. Clin. Epidemiol.* 49 : 769-773 (1996).
- 4) Tohkin M et al. : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 13 : 60-69 (2013).
- 5) Maekawa K et al. : Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*58 : 01 : a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27 : 447-450 (2012).
- 6) Kurose et al. : Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans : implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27 : 9-54 (2012).
- 7) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報. No. 285 (2011年11月).
- 8) Kaniwa N et al. : HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia.* 51 : 2461-2465 (2010).
- 9) Ozeki T et al. : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 20 : 1034-1041 (2011).
- 10) Kaniwa N, Saito Y. : Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury. *J Hum Genet.* 58 : 317-326 (2013).
- 11) Maekawa K et al. : Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31 : 01-tagging SNP in Japanese. *Pharmacogenomics.* 16 : 1689-1699 (2015).
- 12) Wei CY et al : Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 129 : 1562-1569 (2012).
- 13) Kaniwa N et al. : Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics.* 14 : 1821-1831 (2013).
- 14) Chung WH et al. : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 312 : 525-534 (2014).
- 15) Ueta M et al. : Independent strong association of HLA-A*02 : 06 and HLA-B*44 : 03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep.* 4:4862 (2014).
- 16) Kaniwa N et al. : Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 64 : 379-381 (2015).