

2

カルバマゼピンによる 重症薬疹と遺伝子多型について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	カルバマゼピン	テグレトール錠100mg, 同錠200mg, 同細粒50%（ノバルティスファーマ）他
薬効分類等	抗てんかん剤, 精神神経用剤	
効能・効果	1. 精神運動発作, てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害, てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作, 大発作） 2. 躁病, 躁うつ病の躁状態, 統合失調症の興奮状態 3. 三叉神経痛	

1. はじめに

カルバマゼピン（以下、「本剤」という。）は、昭和40年3月にてんかん及び三叉神経痛治療剤として承認され、その後、平成2年3月に「躁病, 躁うつ病の躁状態, 統合失調症の興奮状態」に対する効能・効果が追加承認されている。平成23年10月時点で、国内では後発医薬品を含めて4銘柄8製剤（販売名：テグレトール錠/同細粒, カルバマゼピン錠/同細粒, テレスミン錠/同細粒, レキシン錠/同細粒）が承認されている。テグレトール錠/同細粒の国内における推定年間使用者数は約27万5千人（平成22年）とされている。

本剤は、抗生物質製剤, 解熱鎮痛消炎剤, 他の抗てんかん剤等とともに、皮膚粘膜眼症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重症薬疹の報告件数が多い医薬品の一つである。重症薬疹は、その発生頻度は極めて低いものの、いったん発症すると重篤な転帰となり得ることから、近年、その発現を回避するための発症予測に関する研究が行われており、これらの重症薬疹の発症を予測するバイオマーカーとして、Human leukocyte antigen（HLA）の遺伝子多型が注目されている。

これまでに、漢民族を祖先に持つ患者を対象として行われたChungら¹⁾及びHungら²⁾の報告において、本剤服用後にSJS/TENを発症した例のうちほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったことが報告され、平成20年4月に、これらの文献に基づいて、漢民族における重症薬疹発症とHLA-B*1502保有との関連性に関する情報を以下のとおり本剤の添付文書へ記載している。

【その他の注意】 漢民族（Han-Chinese）を祖先にもつ患者を対象としたレトロスペクティブな研究において、カルバマゼピンによる皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）発症例のHLA型を解析した結果、ほぼ全例がHLA-B*1502

保有者であったとの報告がある。なお、*HLA-B*1502*の保有率はフィリピン、タイ、香港、マレーシアでは15%以上、台湾では約10%、日本と韓国では1%未満である。また、日本人における皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症と*HLA-B*1502*保有の関連性については不明である。

今般、日本人における重症薬疹発症と*HLA*遺伝子多型との関連性に関する報告があったことから、検討を行い、本剤の添付文書を改訂して情報提供を行うこととしたので、その内容等について紹介する。

2. 検討状況及び情報提供について

平成23年8月末までに製造販売業者から報告された、日本人を対象とした本剤による重症薬疹と遺伝子多型に関する以下の3つの公表論文について、検討を行った。

文献 No.	著者名 参考文献 No.)	主な結果
1	Ozekiら ³⁾	・重症薬疹と <i>HLA-A*3101</i> との関連が示唆された ・ <i>HLA-B*1502</i> の保有者は検出されなかった
2	Kashiwagiら ⁴⁾	・重症薬疹と <i>HLA-A*3101</i> との関連が示唆された ・ <i>HLA-B*1502</i> の保有者は検出されなかった
3	Kaniwaら ⁵⁾	・ <i>HLA-B*1511</i> はSJS/TENのリスクファクターであることが示唆された ・ <i>HLA-B*1502</i> の保有者は検出されなかった

その結果、Ozekiら³⁾により行われたゲノムワイド関連解析^{注1)}において、本剤による重症薬疹発症と*HLA-A*3101*保有との関連性が示唆され、また、候補遺伝子アプローチ^{注2)}を用いたKashiwagiら⁴⁾の報告においても同様の結果が示唆されており、異なるグループの異なる試験方法によって再現性が認められた。更に、Ozekiら³⁾により報告されている、日本人では*HLA-B*1502*の保有者が認められなかったことについては、Kashiwagiら⁴⁾又はKaniwaら⁵⁾の報告においても同様であった。

注1) 全ゲノム領域の各多型に対し病気の原因遺伝子や多型を見出す手法

注2) ターゲットとした遺伝子のみを研究する手法

これらを踏まえ、専門家による検討を行った結果、日本人における本剤による重症薬疹発症と遺伝子多型との関連性に関する新たな情報提供が必要と考え、平成23年9月20日に、製造販売業者に対し、以下のとおり本剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示した（下線部改訂部分）。

なお、平成23年11月4日現在、日本人での*HLA-A*3101*アレルの頻度は0.071-0.120、*HLA-B*1502*アレルの頻度は0.001とされている⁶⁾。

[その他の注意] 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症候群等の重症薬疹発症例のうち、*HLA-A*3101*保有者は58%（45/77）であり、重症薬疹を発症しなかった

集団のHLA-A*3101保有者は13% (54/420) であったとの報告がある。³⁾

漢民族 (Han-Chinese) を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったとの報告がある。一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例とHLA-B*1502保有との明らかな関連性は示唆されていない。³⁾

なお、HLA-B*1502アレルの頻度は漢民族では0.019-0.124、日本人では0.001との報告がある。⁶⁾

3. 重篤副作用の発症関連因子の解析研究について

医薬品による重篤な副作用と遺伝子多型との関連については、国立医薬品食品衛生研究所において、平成18年度より、皮膚障害であるSJS/TENの発症に関連する因子の解析研究⁷⁾が行われており、また、平成21年度からは横紋筋融解症⁸⁾、平成23年度からは間質性肺疾患についても同様に、発症に係するバイオマーカーの探索研究が開始されている。

これらの研究においては、対象とする重篤副作用が「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度⁹⁾」により医療機関から直接、又は、製造販売業者を通じて報告された際に、報告医療機関に対して研究への協力を個別にお願いしている。

これらの副作用の発現頻度は低いが致命的となるおそれがあることからその発生予測が可能となることは重要であり、また、前述のように、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。

医療関係者におかれては、医薬品の使用後に「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、厚生労働省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、本研究へのご協力もよろしくお願いしたい。

〈参考文献〉

- 1) Chung, W. H. et al. : Nature 428 (6982) , 486, 2004
- 2) Hung, S. I. et al. : Pharmacogenet. Genomics 16 (4) , 297-306, 2006
- 3) Ozeki, T. et al. : Hum Mol Genet. 20 (5) , 1034-1041, 2011
- 4) Kashiwagi, M. et al. J Dermatol. 35 (10) , 683-685, 2008
- 5) Kaniwa, N. et al. : Epilepsia. 51 (12) , 2461-2465, 2010
- 6) Middleton, D. et al. : Tissue Antigens 61 (5) , 403-407, 2003
The Allele Frequency Net Database
<http://www.allelefrequencies.net/>
- 7) http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JSCAR/jscar_index.html
- 8) <http://www.nihs.go.jp/mss/myo/index-1.html>
- 9) <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>