



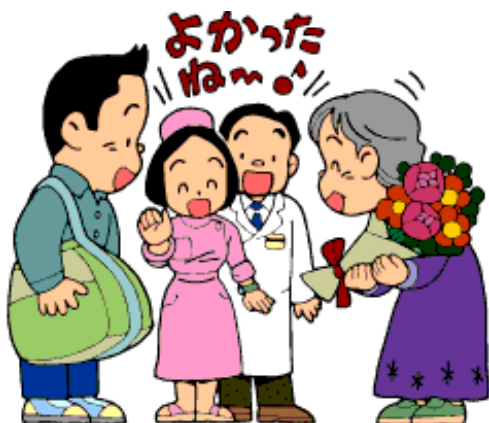
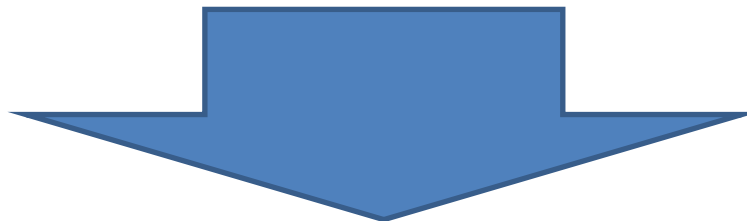
重篤な有害事象（皮膚障害、 横紋筋融解症及び間質性肺 疾患）に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

日本の重篤副作用対策のパラダイムシフト



事後対応型
(重篤副作用が発生してから
治療を行う)



予測・予防型
(重篤副作用の発症を
事前に予測し、未然に防ぐ)

日本製薬団体連合会会長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

重篤な有害事象（皮膚障害、横紋筋融解症及び間質性肺疾患）に関する
研究への協力について（依頼）

医薬品の安全対策については、日頃より種々御協力いただいているところですが、当課としても副作用の事後対応から予測・予防型の安全対策への転換を図るため、重篤副作用疾患総合対策事業等の施策を進めているところです。すでに、医薬品による重篤な皮膚障害であるスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）、並びに横紋筋融解症に関する研究（発症に関連する因子の解析）が国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部において実施されています。今般、重篤な皮膚障害、横紋筋融解症に加えて間質性肺疾患も研究の対象とすることとなり、同研究所において本年度より追加実施されることとなりました。これらの研究を効果的かつ適正に実施するためには、医師及び患者等の御協力を得て症例情報を収集することが必要となります。

つきましては、医薬品の服用後に、SJS及びTEN、並びに横紋筋融解症を発症した症例に加え、間質性肺疾患を発症した新規の症例情報（本通知発出後に企業が収集した自発報告）を入手した場合には、薬事法第77条の4の2の規定に基づき必要な副作用報告を行うとともに、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部あて連絡することに御協力いただきたく、関係業者への周知方よろしくお願いいたします。

連絡先：国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長 齋藤 嘉朗

SJS/TEN の場合 E-mail : jscar@nihs.go.jp

横紋筋融解症の場合 E-mail : jmyo@nihs.go.jp

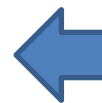
間質性肺疾患の場合 E-mail : jlung@nihs.go.jp

電話 03（3700）1141 内線 560

FAX 03（3700）9788

（できるだけ、E-mail によりご連絡いただくようお願いいたします。）

医薬安全対策課様から日薬連様への依頼



平成23年の依頼文書

平成29年の説明資料改訂



薬生安発第 1218 第 1 号
平成 29 年 12 月 18 日

日本製薬団体連合会会長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

重篤な有害事象（皮膚障害、横紋筋融解症及び間質性肺疾患）に関する
研究への継続協力に係る説明資料の改訂について

医薬品の安全対策については、日頃より種々御協力いただきありがとうございます。

医薬品による重篤な皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN））、横紋筋融解症並びに間質性肺疾患の発症に関連する因子の解析研究への協力に関しては、「重篤な有害事象（皮膚障害、横紋筋融解症及び間質性肺疾患）に関する研究への継続協力について」（平成29年7月6日付け薬生安発第0706第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）により依頼しています。

今般、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部が神奈川県川崎市に移転したことに伴い、別紙の説明資料の問い合わせ先を改めましたのでお知らせします。

重症薬疹のゲノムバイオマーカー 探索研究の進捗状況

国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

研究の目的と研究計画

➤ 目的

- 対象副作用： スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)
& 中毒性表皮壊死融解症(TEN)
- 日本人に有用なSJS/TEN発症リスクバイオマーカーの探索
- 有用なバイオマーカーの添付文書等、行政施策への反映

➤ 解析遺伝子

- HLA class I and II genes
- ゲノム網羅的遺伝子多型解析(GWAS)

➤ コントロール

- 健常成人3000 例 (JPDSCデータ)

SJS/TEN遺伝子解析研究班 (JSAR Research Group)

研究代表

齋藤嘉朗、中村亮介、塚越絵里：国立医薬品食品衛生研究所

PGx専門家

齋藤嘉朗、中村亮介、塚越絵里：国立医薬品食品衛生研究所

関根章博：千葉大学

症例集積

症例集積ネットワーク

中村亮介、塚越絵里：国立医薬品食品衛生研究所

拠点病院

相原道子、**山口由衣**（皮膚科医）：横浜市立大学

杉浦一充（皮膚科医）：藤田医科大学

森田栄伸→**新原寛之**（皮膚科医）：島根大学

確定診断

松永佳世子（藤田医大）、森田栄伸→**阿部理一郎（新潟大）**、浅田秀夫（奈良医大）

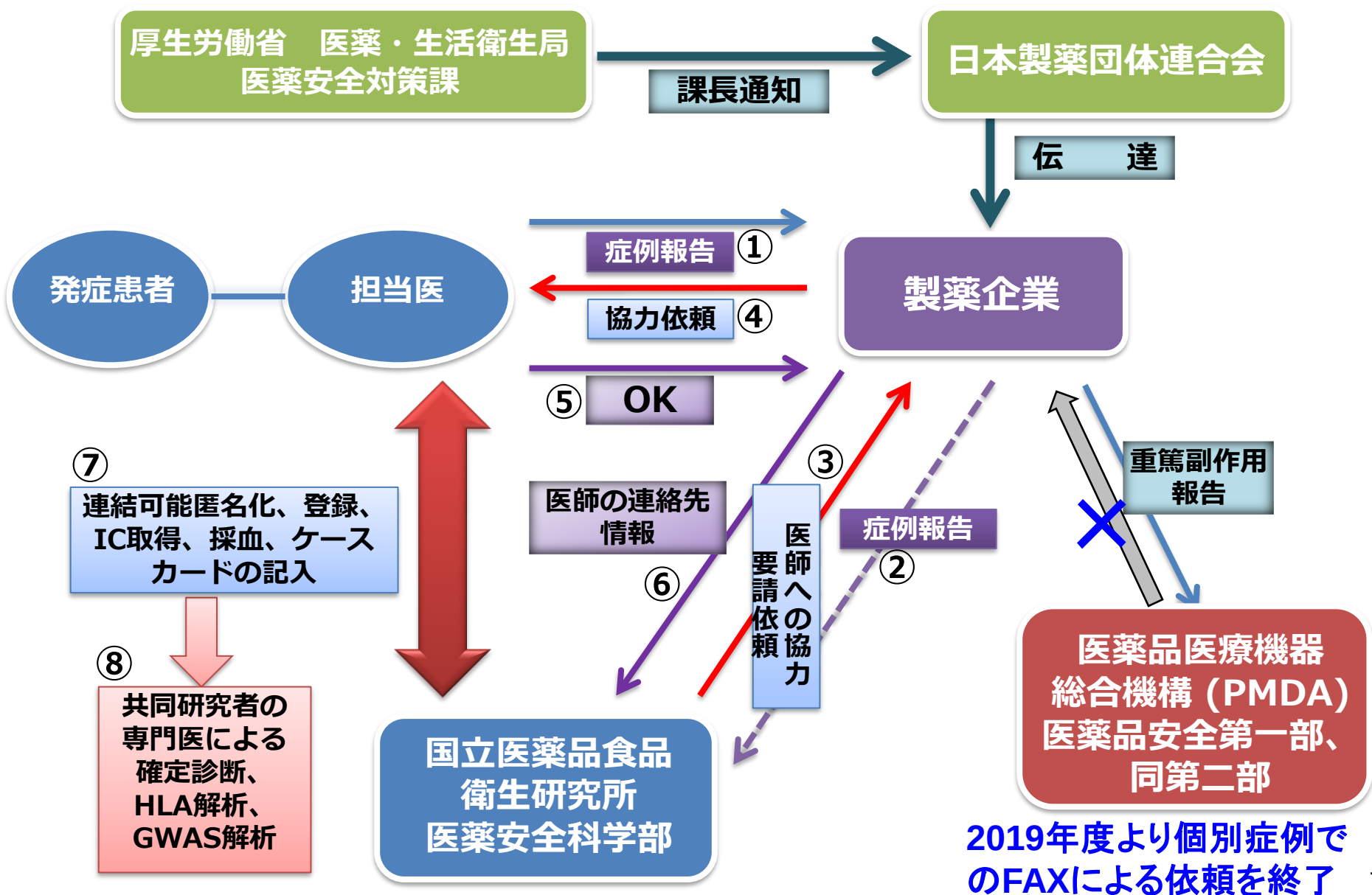
協力組織

日本製薬団体連合会、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、
医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第一部、同第二部、理化学研究所

海外共同研究機関

チャングン記念病院（Dr. Chung, 台湾）、陽明大学（Dr. Hung, 台湾）、ソウル国立大学（Dr. Park, 韓国）

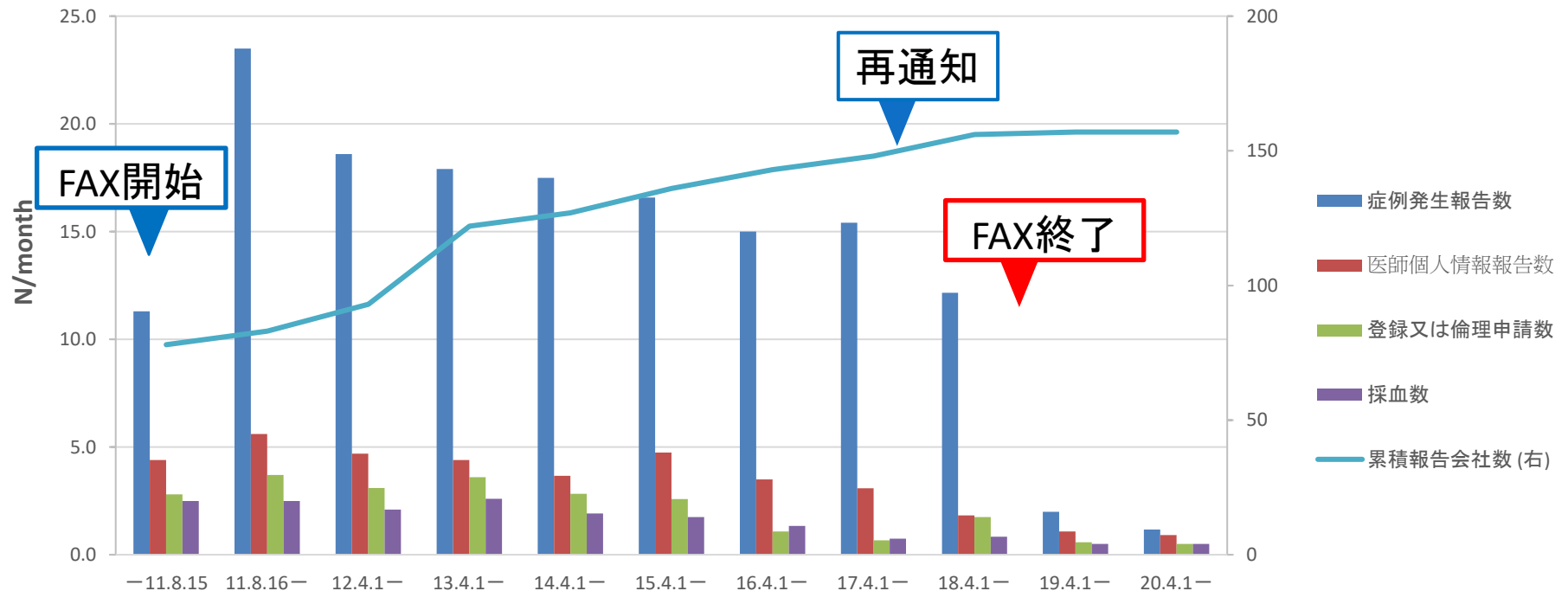
NIHS重篤副作用症例集積ネットワーク



NIHS 重篤副作用症例集積ネットワークの SJS/TENに関する稼働状況

集計 時期 集計 項目		'11.8. 15 以前	'11.8.16 '12.3.31	'12.4.1 '13.3.31	'13.4.1 '14.3.31	'14.4.1 '15.3.31	'15.4.1 '16.3.31	'16.4.1 '17.3.31	'17.4.1 '18.3.31	'18.4.1 '19.3.31	'19.4.1 '20.3.31	'20.4.1 '21.3.31
	期間 (月)	62	7.5	12	12	12	12	12	12	12	12	12
症例発生 報告数	総数	700	176	223	233	210	199	180	185	146	24	14
	月 平均	11. 3	23.5	18.6	17.9	17.5	16.6	15.0	15.4	12.2	2.0	1.2
医師個人 情報報告 数	総数	273	42	56	53	44	57	42	37	22	13	11
	月 平均	4.4	5.6	4.7	4.4	3.7	4.8	3.5	3.1	1.8	1.1	0.9
登録又は 倫理申請 数	総数	173	28	37	43	34	31	13	8	21	7	6
	月 平均	2.8	3.7	3.1	3.6	2.8	2.6	1.1	0.7	1.8	0.6	0.5
採血数	総数	157	19	25	31	23	21	16	9	10	6	6
	月 平均	2.5	2.5	2.1	2.6	1.9	1.8	1.3	0.8	0.8	0.5	0.5
症例発生 報告会社 数	累積 総数	78	83	93	122	127	136	143	148	156	157	157

NIHS重篤副作用症例集積ネットワークによる 重症薬疹症例の集積状況年次変化



症例発生報告数と登録数は共に減少傾向だが、医師個人情報報告があると、登録、採血までスムーズに進んでいる。

2019年3月にPMDAからの協力依頼FAX送信を終了した。2019年度・2020年度の症例発生報告数が大きく減少した。

研究班全体の症例集積状況 (2021.5.31)

副作用の確定診断状況

SJS/TEN（典型例）	289(+13)
SJS/TEN を否定できない症例	52(+1)
他の薬疹又は非薬疹	85
未診断	1
症例合計	415
患者対照群	45

（括弧内は、2019・2020年度の追加数）

今年度6月の現時点で1件のケースカードが届いている。確定診断はまだ行なっていないため、1例が「未診断」に計上されている。今年度は、松永・浅田・阿部各先生にダブルチェックで確定診断をお願いする予定。

研究班の成果

SJS/TEN遺伝子解析研究班の成果(論文)

1. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, *et al.*; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1617-22.
日本人では、カルバマゼピン誘因性SJS/TENとHLA-B*15:02との関連はないが、アロプリノール誘因性SJS/TENとHLA-B*58:01との関連は有意であった。
2. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, *et al.*; JSAR research group. HLA-B*15:11 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010;51:2461-5.
日本人では、カルバマゼピン誘因性SJS/TENとHLA-B*15:11との有意な関連が認められた。HLA-B*15:02とHLA-B*15:11とは同一のセロタイプに属する。
3. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, *et al.* A whole-genome association study of major determinants for the allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 2013;13: 60-9.
GWASによって、HLA-B*58:01と完全にリンクするSNPsを見いだした。
4. Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi T, *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*. 2012;27:447-50.
上記SNPsをHLA-B*58:01のサロゲートマーカーとしてHLA-B*58:01 の簡易スクリーニング法を開発した。
5. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, *et al.*; JSAR research group. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1821-31.
ゾニサミド、フェノバルビタール、フェニトインに起因するSJS/TEN患者の関連解析を行ない、それぞれに関連するHLAを見出した。

SJS/TEN遺伝子解析研究班の成果(論文)

6. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, *et al.*; JSAR research group. 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.* 2014;4:4862.
日本人の風邪薬に起因するSJS患者のうち、粘膜症状を合併する症例において、HLA-A*02:06およびHLA-B*44:03が関連していることを発見した。
7. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, *et al.* Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014;312:525-34.
日本・台湾・マレーシアのフェニトイン誘発性重症薬疹症例において、代謝酵素CYP2Cの機能変化型変異CYP2C9*3が関連していることを示した。
8. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, *et al.* IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1538-45.
日本人、韓国人およびインド人の風邪薬に起因するSJS/TEN患者のうち、重症粘膜症状を合併する症例において、IKZF1が関連していることを発見した。
9. Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, *et al.* Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergol. Int.* 2015; 64(4):379-81.
日本人において重症眼障害を伴うSJS/TENの発症と関連する被疑薬として、感冒症状の治療に伴って解熱鎮痛薬を処方された例、すなわち「風邪薬」が多いことを示した。
10. Maekawa K, Nakamura R, Kaniwa N, Mizusawa S, *et al.*, Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31:01-tagging SNP in Japanese. *Pharmacogenomics.* 2015;16(15):1689-99.
日本人においてカルバマゼピンによるSJS/TEN発症と関連すると報告されたHLA-A*31:01に関し、その関連を検証すると共に、同HLA型と完全連鎖する遺伝子多型を見だし、その迅速タイピング系を構築した。
11. Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, *et al.* Effect of infectious diseases on the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 40(9): 1576-1580.

SJS/TEN遺伝子解析研究班の成果(論文)

12. Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y : Specific association of the rs6500265 and rs9933632 SNPs in Japanese patients with antipyretic analgesic-related Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular involvements. *Pharmacogenet Genomics*. 2018 Mar;28(3): 95-98.

日本人の解熱鎮痛薬に起因するSJS患者のうち、強い粘膜症状を合併する症例において、rs6500265及びrs9933632が関連していることを発見した。粘膜症状が弱い場合や解熱鎮痛薬以外の患者では、これらの有意な関連は認められなかった。

13. Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, Saito Y, Aihara M, Choon SE, Lee HY, Chang MM, Roa FD, Wu CW, Zhang J, Nakkam N, Konyoung P, Okamoto-Uchida Y, Man-Tung Cheung C, Huang JW, Ji C, Cheng B, Chung-Yee Hui R, Chu CY, Chen YJ, Wu CY, Hsu CK, Chiu TM, Ho HC, Lin JY, Yang CH, Chang YC, Su SC, Wang CW, Chung WH; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium.: The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison to the USA FDA Label. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):112-120.

アジア諸国におけるSJS/TENの被疑薬頻度をデータベースを用いて調査した国際共同研究。スルファサラジン(サラゾスルファピリジン)が新たな被疑薬の一つとして同定された。日本の被疑薬トップはラモトリギンであった。

14. Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lu LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijsanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH.: HLA Alleles and CYP2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Feb;105(2):476-485.

フェニトインによる重症薬疹に関し、過去に関連が認められたCYP2C9*3に加え、HLA-B*13:01/HLA-B*15:02/HLA-B*51:01を組み合わせることにより、予測性(感度:発症患者群でこれらマーカーを有する割合)は、30.5%から64.7%に上昇した。

15. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E.: Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan, 140(8), 1659-1662.e6. (次スライドでご説明)

SJS/TEN遺伝子解析研究班の成果(論文)

Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients

Journal of Investigative Dermatology (2020) **140**, 1659–1662; doi:10.1016/j.jid.2019.12.025

TO THE EDITOR

Sulfonamides are pharmaceuticals with an $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ group, used mainly for treating infectious and inflammatory diseases. Their main active ingredient is sulfanilamide (SN), a metabolite that can inhibit folic acid synthesis in bacteria. In Japan, common sulfonamides include sulfamethoxazole (SMX) and salazosulfapyridine (SASP). Sulfonamides can cause severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and drug-induced hypersensitivity syndrome (Schnyder and Pichler, 2013). Dapsone

Table 1. Association Between the HLA-A*11:01 Allele and Sulfonamide-Related SJS or TEN and DIHS

Variables	Control (N = 2,878)	SJS/TEN (N = 8)	DIHS (N = 7)	All SCARs (N = 15)
HLA-A*11:01-positive	486	6	4	10
HLA-A*11:01-negative	2,392	2	3	5
OR		14.77	6.56	9.84
95% confidence interval		2.97–73.4	1.46–29.4	3.35–28.9
Fisher's exact <i>P</i>		4.91×10^{-4}	0.0187	2.67×10^{-5}
<i>P</i> corrected (<i>P_c</i>) ¹		0.0034	0.1309	2.14×10^{-4}

Abbreviations: DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome; SCAR, severe cutaneous adverse reaction; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

¹*P_c* values were calculated by multiplying the “number of detected HLA-A alleles” (i.e., seven for SJS or TEN, seven for DIHS, and eight for All SCARs) and the corresponding Fisher's exact *P* values.

日本人重症薬疹患者の SJS/TEN 症例に関連する HLA 型を調べたところ、健康な日本人ボランティア被験者よりも有意に関連する HLA-A*11:01 が見つかった ($P_{\text{corrected}} = 0.0034$)。DIHS 症例についても関連が見られ、重症薬疹全体のオッズ比は、9.84 で、 $P = 2.67 \times 10^{-5}$ であった。HLA-A*11:01 が日本人集団における重症薬疹のスルホンアミド誘発性発症の危険因子として示唆された。

ゲノム網羅的遺伝子多型解析(GWAS解析)

目的: 網羅的に遺伝子多型解析を行い、重症薬疹の発症に関連する遺伝子多型を検索する。

SNPマイクロアレイ解析症例(272例)	
SJS/TEN(典型例)	233
SJS/TEN(可能性例)	39

性別	男:127例、女:145例
年齢	58歳(中央値)
原疾患	感染症あり:117例

被疑薬(N≥6)	
感染症治療薬	81
解熱鎮痛消炎剤	74
抗てんかん薬	59
抗悪性腫瘍薬	23
痛風治療薬	12
プロトンポンプインヒビター	6



重症薬疹試料**272例**と、健康成人試料**2994例**でGWAS解析を行う(参照データにおける連鎖不平衡とジェノタイプ間の相関性を利用して、Imputationを行った)。

今後の予定

- 引き続き、症例集積を行う
- 種々の原因薬物(群)について、HLAとの関連解析を行う
- 種々の原因薬物(群)および全症例を対象にしたGWASを行う
- 関連の見られたハプロタイプを対象にSNPを選定し、ジェノタイプング解析(TaqMan法)を行い遺伝子型を確認する
- 選定したSNPに重症薬疹の発症との関連があるか、Case群の感染症の有無等の交絡因子の影響を調べるため、サブグループ解析を行う
- 台湾グループの症例について、再現性が得られるか調査する

横紋筋融解症の発症に関連する バイオマーカーの探索研究 進捗状況

『横紋筋融解症』

- 骨格筋細胞が融解・壊死
- 急性腎不全、多臓器不全の可能性
- 発症機序は未だに不明
- 医薬品の適正使用上、極めて重大な問題

研究目的

- 対象副作用： 横紋筋融解症 (rhabdomyolysis)
- 日本人に有用な横紋筋融解症発症リスクバイオマーカーの探索
- 有用なバイオマーカーの添付文書等、行政施策への反映

横紋筋融解症 遺伝子解析研究組織

➤ 研究代表:

斎藤嘉朗、佐井君江

➤ PGx解析 (網羅的多型解析・候補多型解析) :

斎藤嘉朗、佐井君江、中村亮介、田中庸一、齊藤公亮 (国立医薬品食品衛生研究所)

関根章博 (千葉大学)

➤ 共同研究組織:

金沢医科大学 (対照症例集積及び遺伝子多型解析)

Japan PGx Data Science Consortium (JPDSC)(~2017年)

千葉大学 (ゲノム網羅的遺伝子多型解析)

➤ 確定診断:

金沢医科大学 梶波康二

➤ 協力組織:

日本製薬団体連合会、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、
医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第一部、同第二部

横紋筋融解症： 症例集積状況 (2021/3/31現在)

製薬企業からのご報告と症例集積状況 (2021年3月末現在)

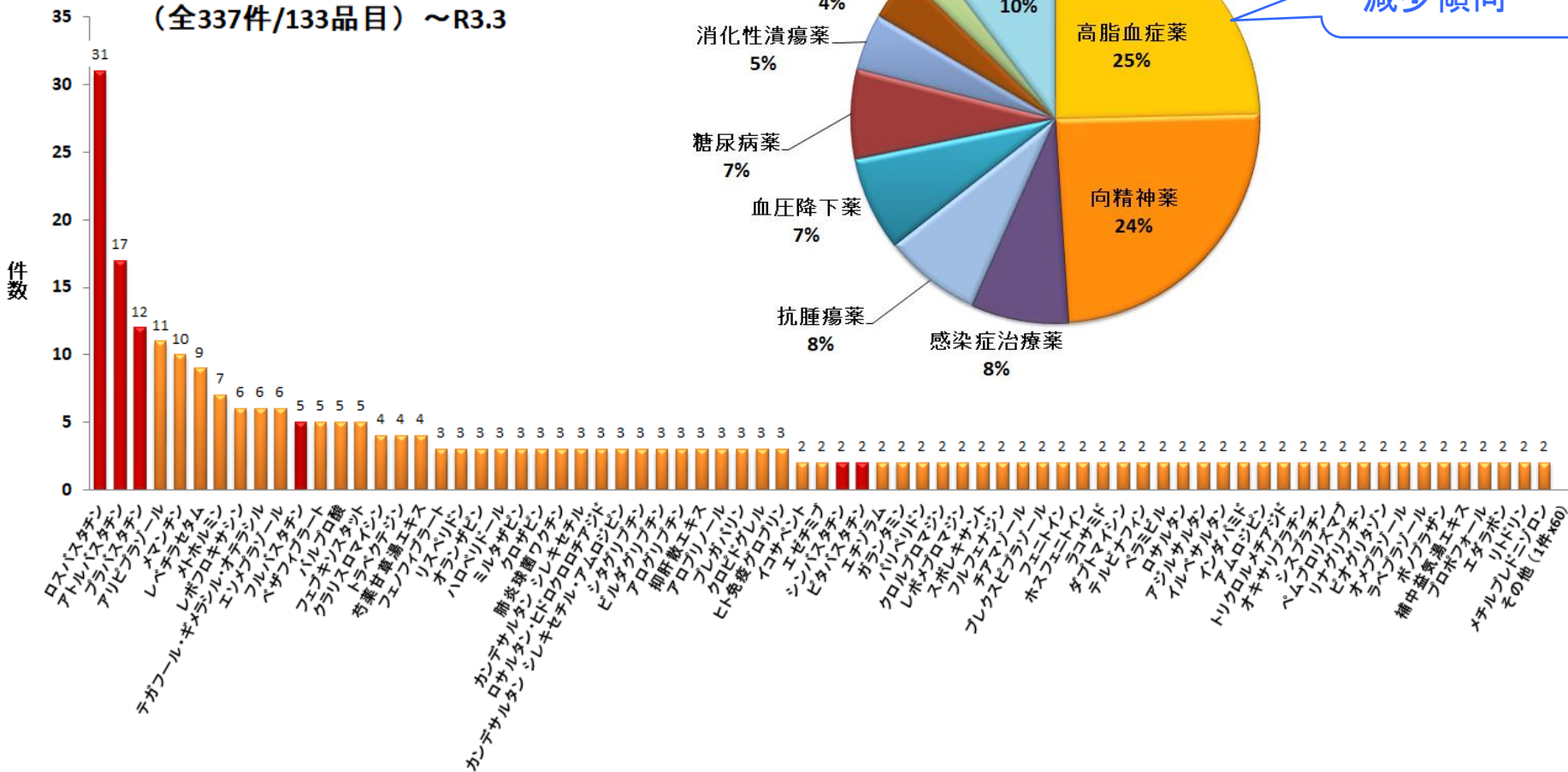
集計時期		11.8.15 以前*	'11.8.16*	'12.4.1	13.4.1	14.4.1	15.4.1	16.4.1	17.4.1	18.4.1	19.4.1	20.4.1	累計(%)
項目													
			'12.3.31	'13.3.31	14.3.31	15.3.31	16.3.31	17.3.31	18.3.31	19.3.31	20.3.31	21.3.31	
	期間	25	7.5	12	12	12	12	12	12	12	12	12	140.5
症例発生報告数	総数	115	112	159	201	134	153	190	182	176	53	44	1519 (100)
	月平均	4.6	14.9	13.3	16.8	11.2	12.8	15.8	15.2	14.7	4.4	3.7	10.8
医師情報報告数	総数	61	55	52	51	27	38	36	34	49	24	21	448 (29.5)
	月平均	2.4	7.3	4.3	4.3	2.3	3.2	3.0	2.8	4.1	2.0	1.8	3.2
登録数	総数	45	49	37	45	21	27	22	19	28	14	10	317 (21.0)
	月平均	1.8	6.5	3.1	3.8	1.8	2.3	1.8	1.6	2.3	1.2	0.8	2.3
採血数	総数	31	32	33	38	25	22	17	17	25	11	12	263 (17.2)
	月平均	1.2	4.3	2.8	3.2	2.1	1.8	1.4	1.4	2.1	0.9	1.0	1.9
協力会社数	累積総数	22	43	60	70	74	79	86	94	97	97	97	

*PMDAからのFAXによる研究協力依頼開始

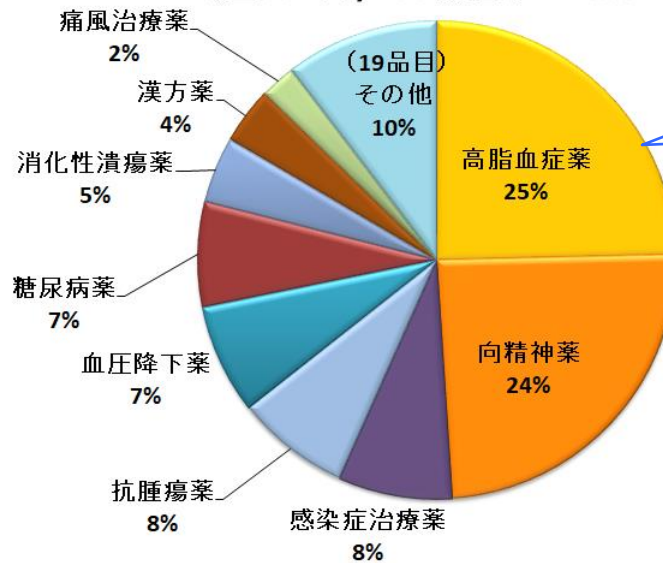
2019年度以降、企業様からの報告件数、
ならびに採血数が減少へ

横紋筋融解症： 症例集積の被疑薬 (2021/3/31現在)

横紋筋融解症の被疑薬
(全337件/133品目) ~R3.3



横紋筋融解症の被疑薬
(全337件/133品目)～R3.3



割合は年々
減少傾向

横紋筋融解症：確定診断状況(2021/3/31まで)

確定診断結果

確定診断の内訳 (CK値)	被疑薬				計 (解析対象)	対象外
	スタチン	スタチン& 非スタチン	非スタチン (スタチン併用)	非スタチン		
1. 横紋筋融解症 (RM) (正常上限の10倍以上)	27 (13)	15 (5)	4 (2)	115 (40)	161 (60)	
2. 筋炎 (MS) (正常上限の3倍以上10倍未満)	7 (6)	5 (5)	3 (1)	18 (8)	33 (20)	
3. 筋痛 (MA) (正常上限の3倍未満)	8 (8)	1 (1)	1	10 (8)	20 (17)	
4. 判定不能						12
5. 非該当(日本人以外、非薬剤性)						18
6. ケースカード未着						15
計	42 (27)	21 (11)	8 (3)	143 (56)	214 (97)	

直近2年間の追加例：
スタチン群 3例(他の要因無:0)
非スタチン群 11例(他の要因無:3)

(): うち、他要因が無の症例数

スタチン群

スタチン: スタチンが第一被疑薬
スタチン&非スタチン: スタチン及び非スタチンが被疑薬の可能性
非スタチン群
非スタチン(スタチン併用): 非スタチンが被疑薬、スタチンは併用薬
非スタチン: 非スタチンが第一被疑薬

除外対象の基準

- ・対象薬を中止せずに回復、再開で発症無し
- ・発症時期とCK最悪値との対応が不明確
- ・手術後※(概ね5日以内、但し種類・時期等に基づき判別)

※術後は基本的に他の要因と同列扱いとし、除外対象とするかは総合的に判断

ケース症例に認められた他の要因

基礎疾患の悪化
(甲状腺機能低下症、筋代謝異常、
悪性腫瘍、肺炎、パーキンソン)
感染症
低K(Na, Ca)血症
局所治療
術後(状況に応じて除外)
(重症の)腎障害
脱水症
激しい運動

横紋筋融解症：前回までの報告

前回報告

HLA型との関連解析

JPDSC 健康日本人データ (2,878例)との比較

○スタチン全症例：87例（うち、他の要因無し 65例）

候補多型：*HLA-DRB1*04:06*

○向精神薬症例*：29例（うち、他の要因無し 18例）

*主としてドーパミン受容体、セロトニン受容体作動性の医薬品

候補多型：*A*●:●, DRB1*●:●, DRB1*●:●*等

○横紋筋融解症(RM)：142例（うち、他の要因無し 55例）

候補多型：*A*●:●, DRB1*●:●*

被疑薬群または病型に特徴的な多型の存在の可能性
(但し、多重性補正後は有意な関連は無し)

今回報告

追加の対象症例は少ない条件下、GWASの予備解析を開始

スタチン関連筋障害症例のGWAS(予備検討)

JPDSCおよびスタチン長期投与非発症例コントロールとの比較

解析対象症例：金沢医大及び国立衛研集積のスタチン関連筋障害症例

スタチン関連筋障害のGWAS解析対象グループ

グループ		N
ケース	A: 全スタチン関連筋障害症例	91
	B: RMまたはMSの症例	64
	C: スタチン単独、他の要因無、RM+MS	31
コントロール	JPDSC (健康日本人)	2994
	スタチン長期投与*筋障害非発症例	48

RM: Rhabdomyolysis(CK: $\geq 10 \times \text{ULN}$), MS: Myositis(CK: $\geq 3 \times \text{ULN}$, $< 10 \times \text{ULN}$)

スタチン単独：被疑薬としてスタチンのみ、他の要因：薬剤以外でCK上昇をもたらす要因

*スタチン投薬を2年間以上継続

薬剤性以外の他の要因

基礎疾患の悪化(甲状腺機能低下、筋代謝異常、悪性腫瘍、肺炎、パーキンソン病、等) 感染症、低K(Na, Ca)血症、局所治療、(重症)腎障害、脱水症、激しい運動、術後(状況に応じ除外)

【まとめ】

健康日本人または薬剤長期投与の非発症例との比較によるGWASを行った結果、

- ◆ スタチン関連筋障害症例に関し、スタチン長期投与非発症例との比較で、より頻度差の大きい多型が見い出され、重篤度のより高い集団でその関連が強い傾向にあった。しかし、症例数が少ないことによる偏り、他の連鎖する多型との関連の可能性も考えられる。
- ◆ 向精神薬関連筋障害との関連の可能性を示唆する多型が見い出されたが、原疾患に起因する多型の可能性も否定はできないと考えられる。
- ◆ 病型(RM)と関連する多型の存在が示唆されたが(data not shown)、さらに被疑薬群別での検討が必要である。

【今後の予定】

- 症例集積を継続
- 被疑薬群別および病型(RM)に特徴的なマーカー候補の検討
- スタチン長期投与の筋障害非発症例をコントロールとした解析

間質性肺疾患のゲノムバイオマーカー 探索研究の進捗状況

国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部

目的

- 対象副作用： 間質性肺疾患（間質性肺炎）
- 日本人に有用な間質性肺疾患発症リスクバイオマーカーの探索
- 有用なバイオマーカーの添付文書等、行政施策への反映

解析遺伝子

- 網羅的遺伝子多型解析（ゲノムワイド関連解析 GWAS）
- 候補遺伝子多型解析：ヒト白血球型抗原（HLA）（その他、個々の医薬品の代謝酵素等）

間質性肺疾患： 遺伝子解析研究組織

➤ 主任研究者：

斎藤嘉朗、佐井君江→田中庸一

➤ PGx/HLA解析：

田中庸一、斎藤嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）
関根章博（千葉大学）

➤ 確定診断：

信州大学 花岡正幸・牛木淳人

➤ 協力組織：

日本製薬団体連合会

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課

医薬品医療機器総合機構

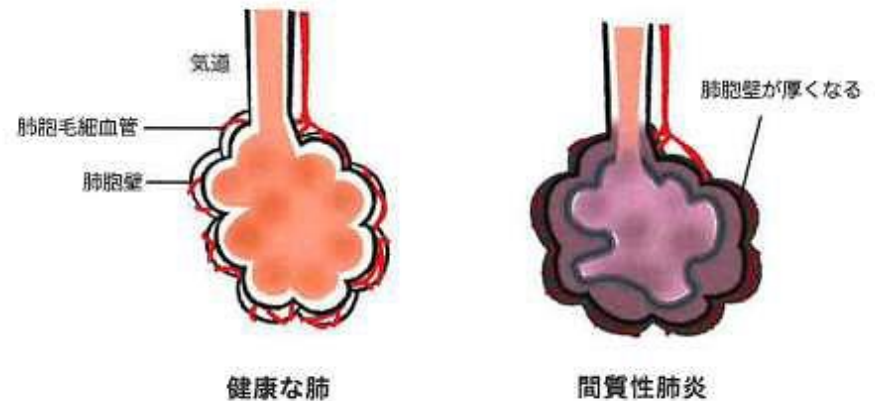
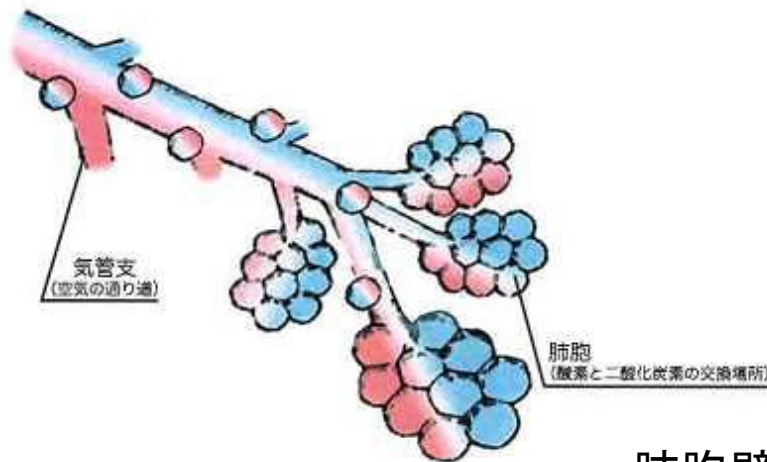
医薬品安全対策第一部、同第二部

企業報告状況： 年次推移

集計時期 項目		'11.9.27 '12.3.31	'12.4.1 '13.3.31	'13.4.1 '14.3.31	'14.4.1 '15.3.31	'15.4.1 '16.3.31	'16.4.1 '17.3.31	'17.4.1 '18.3.31	'18.4.1 '19.3.31	'19.4.1 '20.3.31	'20.4.1 '21.3.31	累計
	期間	6	12	12	12	12	12	12	12	12	12	114
症例発生 報告数	総数	88	282	251	285	251	318	364	232	158	93	2322
	月平均	14.7	23.5	20.9	23.8	20.9	26.5	30.3	19.3	13.2	7.8	20.4
登録数	総数	36	62	34	24	29	43	25	18	16	21	308 (13.3%)
	月平均	6.0	5.2	2.8	2.0	2.4	3.6	2.1	1.5	1.3	1.8	2.7
採血数	総数	9	65	32	23	19	41	28	22	10	22	271 (11.7%)
	月平均	1.5	5.4	2.7	1.9	1.6	3.4	2.3	1.8	0.8	1.8	2.4

- 発生報告数は2017年度をピークに減少しており、2020年度は月平均8件程度と最少
- 登録数は2019年度は1.3件と最少であったが、2020年度は1.8件

薬剤性間質性肺疾患とは



重篤副作用疾患別対応マニュアル
厚生労働省、令和元年9月改定

肺胞壁に炎症や線維化が見られ、ガス交換が不全となり、低酸素症となる。進行すると肺線維症となる。

医薬品名	国内頻度(%)	海外頻度(%)
ゲフィチニブ	3.98 (n=1,482)	0.3 (n=23,000)
エルロチニブ	4.52 (n=3,488)	0.7 (n=4,900)
ブレオマイシン	0.66 (n=3,772)	0.01 (n=295,800)
ボルテゾミブ	2.33 (n=3,556)	0.16 (n=106,832)
レフルノミド	1.81 (n=3,867)	0.017 (n=861,860)

日本人で頻度が高い医薬品多い

薬剤性肺傷害の診断基準

- 原因となる薬剤の摂取歴あり
- 薬剤に起因する臨床病型報告
- 他の原因疾患の否定(感染症、心原性肺水腫、等)
- 薬剤の中止により病態改善
- 再投与により増悪(一般に推奨されない)

薬剤性間質性肺疾患のゲノム解析

【方法】

症例対照研究： 日本人の間質性肺疾患発症症例を収集



HLA: -A, -B, -C, -DRB1
(Luminex法)

薬剤性間質性肺疾患患者（探索群）の背景

Total number of cases		177
Age (years)	mean (SD)	69.69 (12.44)
	Median (IQR)	71.00 (64-78)
Sex, n (%)	Male	110 (62.15)
	Female	64 (36.16)
	Unknown	3 (1.69)
Present disease, n (%)	Lung cancer	29 (16.38)
	Colorectal cancer	13 (7.34)
	Breast cancer	16 (9.04)
	Stomach cancer	5 (2.82)
	Other cancers	42 (23.73)
	Arrhythmia	8 (4.52)
	Arthritis	10 (5.65)
Outcome, n (%)	Infections	6 (3.39)
	Other diseases	48 (27.12)
	Recovering	108 (61.02)
	Recovered	56 (31.64)
	Death	7 (3.95)
	Other	1 (0.56)
	Unknown	5 (2.82)

薬剤性間質性肺疾患患者の比較によるHLA型関連解析

薬剤性間質性肺疾患の頻度が高いことに鑑み、発症例における頻度が0.2以上のHLA型8種に関し関連解析。**HLA-DRB1*04:05の有意な関連は、検出された-DRB1型全ての種類数を用いた多重性補正後も有意 (Pc=0.043)**

Locus			Cases			Controls			Fisher's p value	Corrected p value	OR	95%CI
			-	+	Carrier frequency	-	+	Carrier frequency				
A	24:02	Exploration	74	103	0.582	1207	1795	0.598	0.6937	1.000	0.94	(0.69-1.27)
		Validation	25	30	0.169	115	86	0.428	0.1290	1.000	0.62	(0.35-1.14)
		Total	99	133	0.573	1322	1881	0.587	0.6793	1.000	0.94	(0.72-1.25)
	31:01	Exploration	140	37	0.209	2504	498	0.166	0.1473	1.000	1.33	(0.91-1.93)
		Validation	44	11	0.200	173	28	0.139	0.2910	1.000	1.54	(0.72-3.33)
		Total	184	48	0.207	2677	526	0.164	0.1006	1.000	1.33	(0.93-1.86)
B	51:01	Exploration	139	38	0.215	2547	455	0.152	0.0319	0.255	1.53	(1.05-2.22)
		Validation	45	10	0.182	178	23	0.114	0.2542	1.000	1.72	(0.768-3.85)
		Total	184	48	0.207	2677	526	0.164	0.1006	0.805	1.33	(0.96-1.85)
C	01:02	Exploration	115	62	0.350	2046	956	0.318	0.4071	1.000	1.15	(0.84-1.59)
		Validation	33	22	0.400	148	53	0.264	0.0650	0.520	1.86	(1.00-3.46)
		Total	148	84	0.362	2194	1009	0.315	0.1445	1.000	1.23	(0.93-1.62)
	03:03	Exploration	130	47	0.266	2242	760	0.253	0.7224	1.000	1.07	(0.76-1.50)
		Validation	44	11	0.200	153	48	0.239	0.5930	1.000	0.80	(0.38-1.66)
		Total	174	58	0.250	2395	808	0.252	1.0000	1.000	0.99	(0.71-1.35)
	07:02	Exploration	137	40	0.226	2297	705	0.235	0.8552	1.000	0.95	(0.66-1.37)
		Validation	37	18	0.327	136	65	0.323	1.0000	1.000	1.02	(0.59-1.93)
		Total	174	58	0.250	2433	770	0.240	0.7507	1.000	1.05	(0.76-1.44)
DRB1	04:05	Exploration	116	61	0.345	2291	711	0.237	0.0017	0.014	1.69	(1.23-2.34)
		Validation	35	20	0.364	158	43	0.214	0.0223	0.178	2.10	(1.11-3.97)
		Total	151	81	0.349	2449	754	0.235	0.0002	0.001	1.74	(1.30-2.32)
	09:01	Exploration	124	53	0.299	2180	822	0.274	0.4884	1.000	1.13	(0.81-1.58)
		Validation	47	8	0.145	163	38	0.189	0.5544	1.000	0.73	(0.31-1.67)
		Total	171	61	0.263	2343	860	0.268	0.8784	1.000	0.97	(0.71-1.32)

薬剤性間質性肺疾患患者（探索群）177例における疾患とHLA-DRB1*04:05分布

	<u>HLA-DRB1*04:05</u>		Carrier frequency	Fisher's p value
	-	+		
Lung cancer	20	9	0.31	0.6336
Colorectal cancer	11	2	0.15	
Breast cancer	8	8	0.50	
Stomach cancer	3	2	0.40	
Other cancers	26	16	0.38	
Arrhythmia	6	2	0.25	
Arthritis	7	3	0.30	
Infections	5	1	0.17	
Other diseases	26	16	0.38	

HLA-DRB1*04:05との有意な関連は、疾患との関連バイアスでないと示唆

リウマチが被疑薬の患者を除いた薬剤性間質性肺疾患患者群を対象にしたHLA-DRB1*04:05の関連解析

	Cases without rheumatoid arthritis			Controls			Fisher's p value
	-	+	Carrier frequency	-	+	Carrier frequency	
Exploration	109	58	0.3473	2,291	711	0.2368	0.0021
Validation	27	16	0.3721	158	43	0.2139	0.0325
Total	136	74	0.3524	2,449	754	0.2354	0.0002

HLA-DRB1*04:05は関節リウマチのリスクアレル



当該患者を除外した関連解析を行ったが、有意な関連

タンパク質医薬品と化学薬品別の、 HLA-DRB1*04:05との関連解析

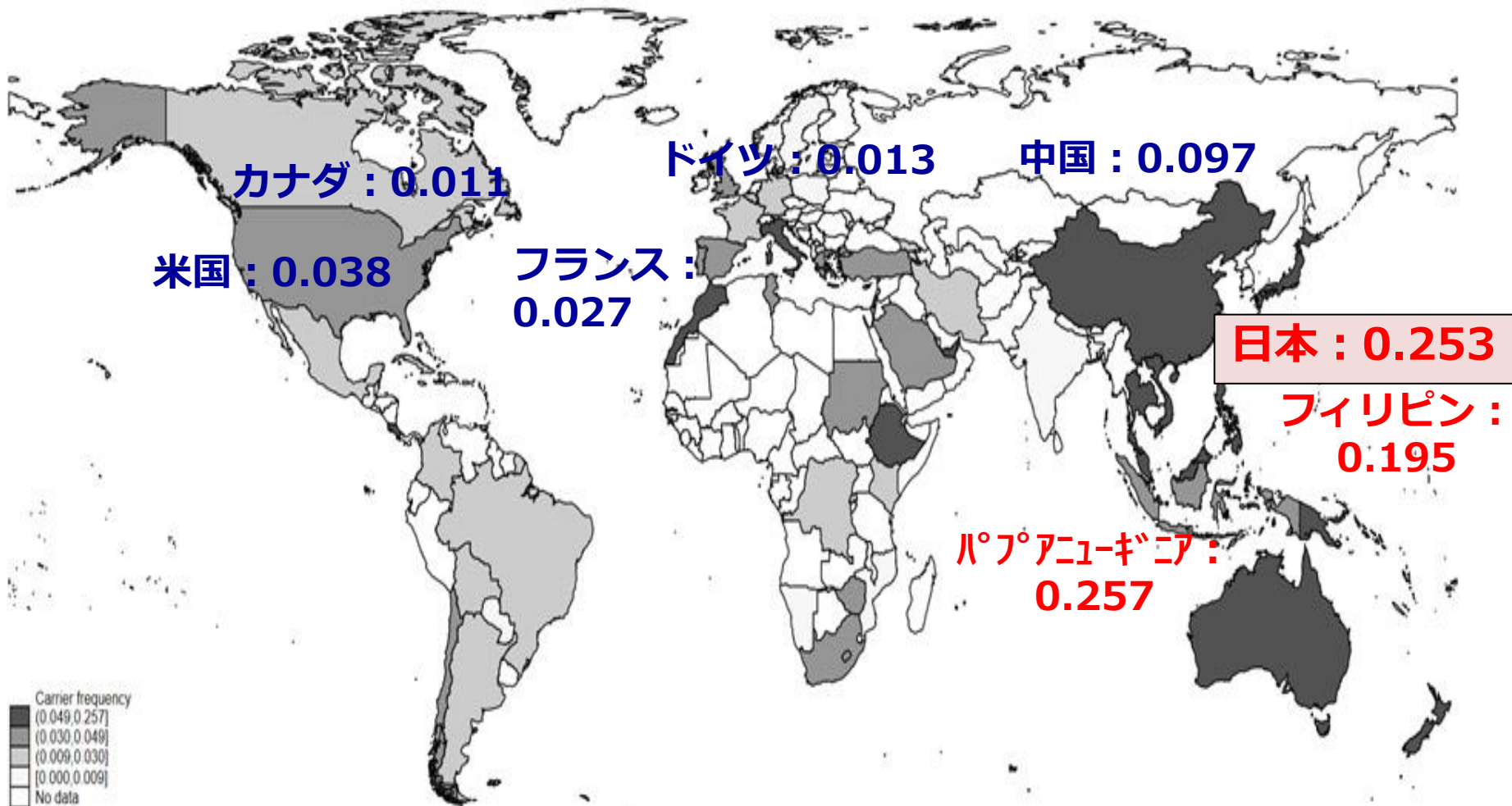
		Cases			Controls			Fisher's
		-	+	Carrier frequency	-	+	Carrier frequency	p value
Therapeutic protein drugs	<i>Exploration</i>	23	12	0.3429	2291	711	0.2368	0.2425
	<i>Validation</i>	2	0	0.0000	158	43	0.2139	-
	<i>Total</i>	25	12	0.3243	2449	754	0.2354	0.2411
Chemical drugs*	<i>Exploration</i>	90	49	0.3525	2291	711	0.2368	0.0031
	<i>Validation</i>	33	20	0.3774	158	43	0.2139	0.0197
	<i>Total</i>	122	69	0.3613	2449	754	0.2354	1.7×10^{-4}

Based on ATC code

* Drugs except for therapeutic proteins

化学薬品のみで有意な関連を示した

HLA-DRB1*04:05アレルの国別の保有者頻度



米国や欧州各国に比して、*HLA-DRB1*04:05*の保有者頻度は、パプアニューギニアやフィリピン同様、日本で高い

ゲノム解析結果の考察

日本人において、化学薬品による薬剤性間質性肺疾患発症と、*HLA-DRB1*04:05*との関連が示唆され、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ことが示唆された

➡ **但し、オッズ比は、2程度**

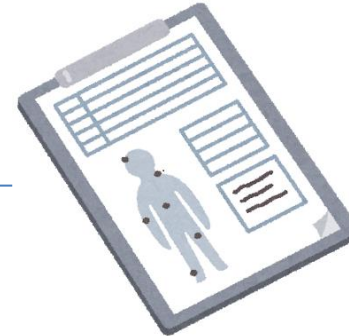
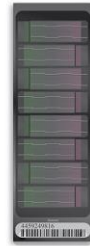
↳ ***HLA-DRB1*0405*は背景的な要因か？**

さらに検体を集積し、医薬品別の関連解析を行う予定

ゲノムワイド関連解析

網羅的に遺伝子型を決定して、遺伝子多型の頻度と病気などの関連を統計的に調べる手法

遺伝子多型解析
例) マイクロアレイ
～数百万塩基

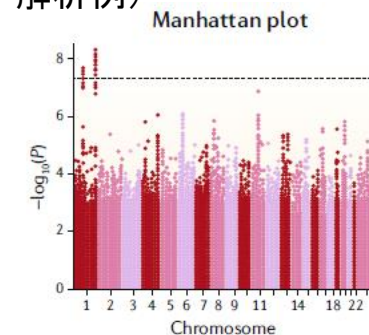


症例情報
・ 疾患
・ 副作用

疾患や副作用の有無と遺伝子多型頻度の関連性を解析



解析例)



疾患や副作用を持つ症例に多い遺伝子多型を解明

SNP genotyping imputation

観測できていない遺伝子多型をリファレンス情報を基に推定する手法

マイクロアレイ解析

解析で得られたgenotyping data

...A...A...A...
...G...C...A...

1000 genomes (高密度なリファレンス情報)

CGAGATCTCCTTCTTCTGTGC
CGAGATCTCCCGACCTCATGG
CCAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAGACTCTCCGACCTTATGC
TGGGATCTCCCGACCTCATGG
CGAGATCTCCCGACCTTGTGC
CGAGACTCTTTTCTTTGTAC
CGAGACTCTCCGACCTCGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC

ハプロタイプの推定

...A...A...A...
...G...C...A...

CGAGATCTCCTTCTTCTGTGC
CGAGATCTCCCGACCTCATGG
CCAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAGACTCTCCGACCTTATGC
TGGGATCTCCCGACCTCATGG
CGAGATCTCCCGACCTTGTGC
CGAGACTCTTTTCTTTGTAC
CGAGACTCTCCGACCTCGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC

インプュテーション
未観測データの推定

cgagA tctcccc A cctcAtgg
cgaaG tctctttt C tttcAtgg

CGGCCCCCGCAATTTTTTTT
CGAGATCTCCCGACCTCATGG
CCAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC
CGAGACTCTCCGACCTTATGC
TGGGATCTCCCGACCTCATGG
CGAGATCTCCCGACCTTGTGC
CGAGACTCTTTTCTTTGTAC
CGAGACTCTCCGACCTCGTGC
CGAAGCTCTTTTCTTCTGTGC

Li et al. Ann Rev Genom Hum Genet (2009)を改変

130万塩基の情報

～4000万塩基の情報

インプュテーションの利点

- 解析対象のジェノタイプが増えることで、関連性の強い遺伝子多型を同定
- 異なるマイクロアレイデータの統合解析

今後の予定

ゲノムワイド関連解析

- 症例をさらに集積し、多検体で解析を実施する
- 医薬品の分類や作用機序によって層別化を行う



- 候補となった遺伝子について独立した集団で関連性について妥当性を検証する
- 複数の遺伝子多型が関連する可能性があるため、遺伝子多型の組み合わせによる検討を行う