

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：市販後における重篤副作用（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究
2. 研究開発代表者： 斎藤嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）
3. 研究開発の成果

重篤副作用は、医薬品の安全対策上、解決すべき重要課題であるが、発症数が比較的小ないため臨床研究試料の収集は難しく、発症要因は不明な場合が多い。地球規模で販売する医薬品の増加に伴い、その発症には民族差・地域差が認められる。一方で、遺伝子多型頻度や感染症罹患率も、民族差・地域差の大きいことが知られており、これらと重篤副作用発症との関連を地球規模で明らかにし、市販後安全対策に役立てることは急務である。平成 27 年度は、研究班全体として下記の研究を行った。

1) 日本人患者試料の収集

引き続き、既構築の全国患者試料・情報収集システム、研究分担者等を通じて、発症患者試料を追加収集し、研究分担者による確定診断後、遺伝子多型解析に用いる。年間で重症薬疹及び間質性肺炎各 31 例、横紋筋融解症 22 例を収集した。また、スタチン起因性横紋筋融解症症例も別途、解析に用いた。

2) 発症に関連する遺伝的要因候補の探索

引き続き、追加試料、ゲノム網羅的に測定しうる DNA チップ、シーケンサー等を用いた解析と HLA 型解析を行った。横紋筋融解症におけるスタチン群、間質性肺炎におけるゲムシタビン・エルロチニブ併用療法について、それぞれ遺伝的要因候補として *HLA-DRB1*04:06*, *HLA-B*15:01 - DRB1*15:01* ハプロタイプを同定した。

3) 別群試料による再現性や *in vitro* 機能解析による遺伝的要因候補の検証

連携研究機関において発見された、抗てんかん薬による重症薬疹発症との関連が疑われる 2 箇所の遺伝子多型について、本研究で集積した 22 例の SJS/TEN 患者 DNA を用い、サンガーシーケンスによりタイピングを実施した。また、ウイルス由来抗原ペプチドを提示した数種の HLA タンパク質を調製し、放射性標識した医薬品との物理化学的な結合性を調べた。培養角化細胞への導入を行なうため、内在性 HLA を発現しないヒト角化細胞を用いて、その培養条件を検討した。

B) 発症にウイルス・細菌感染が関与する副作用の同定

1) 既収集の患者症例情報を用いた解析

引き続き、間質性肺炎、横紋筋融解症及び重症薬疹の 3 種の副作用に関し、追加症例の

診療情報をまとめ、前年度の傾向と同様であることを確認した。

2) 有害事象自発報告データベースを用いた解析

日本の副作用報告データベースを用いて、4種の副作用（重症薬疹、横紋筋融解症、薬物性肝障害、間質性肺炎）に関し、当該副作用と他の副作用全体における感染症併発率との比較、及び副作用指標と感染併発の有無との関連を解析した。その結果、薬物性肝障害および重症薬疹については、感染症併発がこれら副作用の発症や重篤度重篤な転帰と関連している可能性が示唆された。間質性肺疾患および横紋筋融解症では、一部、重篤度重篤な転帰との関連や副作用発現までの日数の短縮などは認められたものの、感染症併発が副作用発現に影響を与える可能性は低いことが示唆された。