

令和元年6月7日現在

機関番号：82601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15009

研究課題名（和文）薬物性筋障害発症へのHLAクラスII分子関与に基づく新たな解析戦略・評価系の構築

研究課題名（英文）Construction of novel MHC-class II based strategy and evaluation method for drug-induced myopathy.

研究代表者

斎藤 嘉朗 (Saito, Yoshiro)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・部長

研究者番号：50215571

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：横紋筋融解症をはじめとする薬物性筋障害は、重症の場合、腎不全から死に至る重篤副作用である。我々は薬物性筋障害を発症した日本人患者のゲノム解析で、スタチン投与発症患者において有意に関連するヒト白血球抗原HLA-DRB1のタイプを見いだしていた。本研究では、横紋筋融解症発症における被疑薬中のスタチンの位置づけを確認すると共に、HLA-DRB1タンパク質と医薬品との相互作用について評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、HLA-DRB1と医薬品との相互作用の可能性を示唆したものであり、重篤副作用の発現機序の理解に一定の意義があると考えられる。またその過程で行った、医薬品医療機器総合機構に「横紋筋融解症」として報告された数の医薬品別の集計結果は、本副作用の安全対策に貢献しうる情報と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Drug-induced myopathy, including rhabdomyolysis, is a severe adverse reaction that may result in renal failure and death in severe cases. We found a human leukocyte antigen HLA-DRB1 type that was significantly associated with statin-related myopathy by a genome analysis of Japanese patients who developed drug-induced myopathy. In this study, we confirmed the situation of statins in suspected drugs among the reported rhabdomyolysis cases in Japan and evaluated the interaction between HLA-DRB1 protein and suspected drugs.

研究分野：医薬品安全性学

キーワード：副作用 機序

26bū
 (UcNIWTKKp)
)M2A1EH7KHYA2sGK
 Ob5(86BMUb7MhC%
)E)(U15UM2.Kc9#U.
 C%8(S.cNIhBQ8
 8e(UU 1/10,000/BQ*8 bē 2-3%M
 (UUbU6KczK(48S *in vitro* b0
 ASd(HMG-CoA 404(b7M
 2Ab) 7(B*W(±wb)
 □ S4bYgBgL8KKs*cb+!Pb98
 cObvBQ#!Pb*8el u8
 7(A2sG HMG-CoA 404(bW
 v)*(M) □ B4(7) □ B7K((±el) □
 u8WUcCY6
 CcD%,OrSOLK/4b bW
 7UH*b DNA gj8b+p7KLY*64G
 0g HLA 018 HLA-DRB1*04:06 bW64KS
 Gb)g8E b6gM 0(cCY
 6

0,2b%
 Gf(±)S.76K
 8K80i6M HLA-DRB1 6K HLA-DRB1
 2Ab)0bK: *in vitro* (S(MG% KS%2b4/
 7Ub6GMCb0a(S(Ab
 .6E7UG4JbSub(0b5(80o1b0
 Sb4:8 IS

1,2b2
 (1) (U2sGKM8b1*
 (200 pb) (YMSu. X
 Z 2010 2018 K 2019 1 vDnS
 %0UKUSG18j887
 OKS

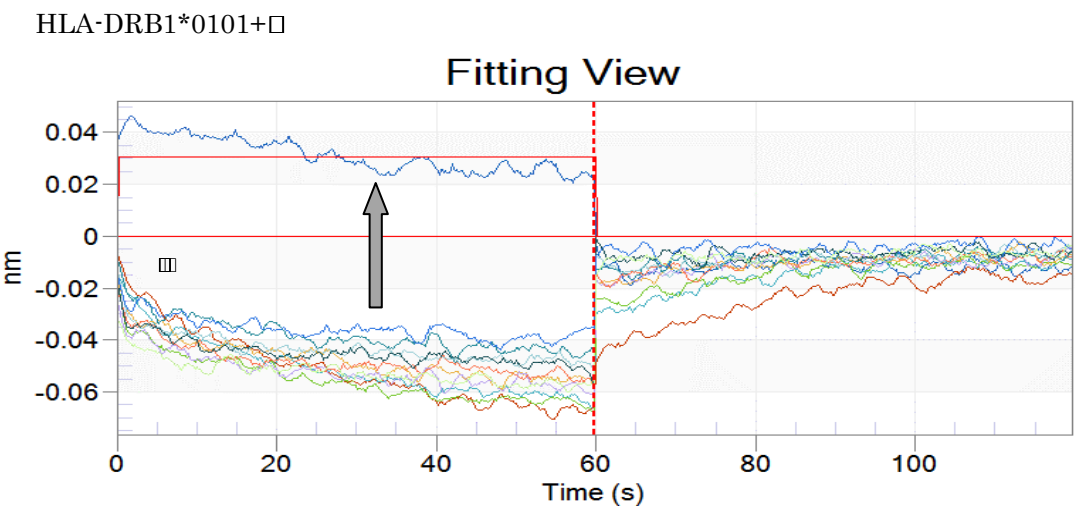
(2) HLA 2Ab)0b
 HLA 2AK 764KS HLA-DRB1*04:06 b 0
 a(S(7g PK 0 007bU
 b 64 008 HLA-DRB1*15:01 4E K S 107P K
 HLA-DRB1*01:01 4EKS6K 0 11S5/b HLA 1*OKS
 2 6 PVSKMRMATPLLQA 8 15 gb uS
 G b:UeN7P7gP6K 192A
 47PK 0 Octet 0 0)WS Octet c 0
 8b Dip and Read 8Sv2b
 05037 8:*(62A*(6
 b %8 v0#6Qb HLA-DRB1*04:06 uS9KS

2>28Y
 (1) (U2sGKM8b1*
 .22MC5(8eI6 0188 50b
 #6 0 MSu8 0 MGeASblwM E
 0 4 MG 0 zg 2010 2018 r [& # 2019 " 1 v
 (200 pb) x_ y 26' W08M B
 bs[2018 2017 18ZOWS
 rSU, bā 0ab \$ 0 gM

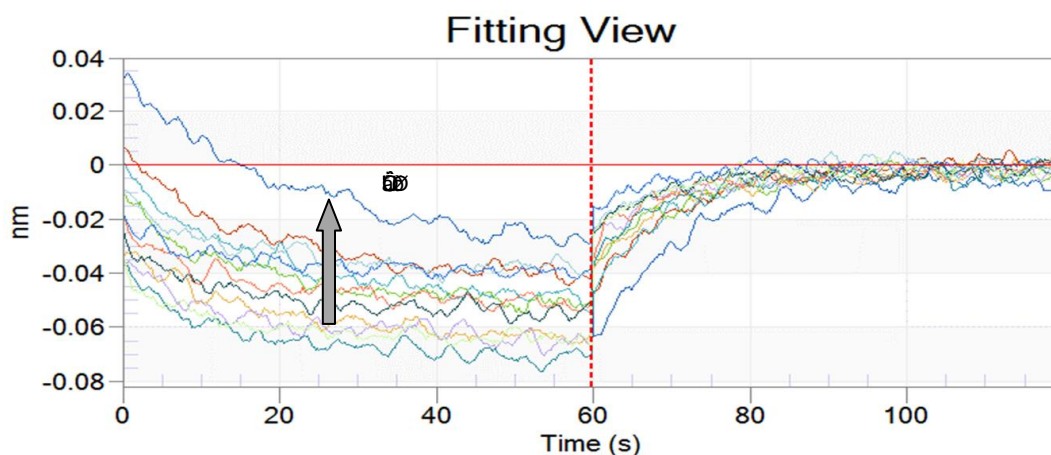
				2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	4E	33
1		Y	EW	20	20	26	33	26	26	22	17	20	210	66
2		Y	EW	9	23	21	21	19	20	17	27	26	183	53
3		Y	EW	16	26	27	12	10	16	12	16	3	138	69
4		Y	EW	11	18	15	17	9	12	10	10	13	115	44
5		Y	EW	2	6	6	9	5	12	9	4	4	57	14
6		Y	EW	11	9	14	11	6	3	1	0	0	55	34
7		Y	EW	1	1	16	4	5	4	2	9	10	52	18
8		Y	EW	11	3	3	7	5	2	5	1	10	47	17
9		Y	EW	7	4	3	1	8	5	6	1	9	44	14
10		Y	EW	5	3	6	1	1	9	1	8	7	41	14
11		Y	EW	4	2	0	5	4	6	7	7	5	40	6
12		Y	EW	2	1	2	5	6	4	3	7	6	36	5
13		Y	EW	4	4	1	6	3	1	6	3	4	32	9
13		Y	EW	4	1	3	7	4	1	4	3	5	32	8
15		Y	EW	2	8	3	3	2	3	3	2	4	30	13
15		Y	EW	4	4	4	2	1	3	8	0	4	30	12
17		Y	EW	3	4	4	1	3	4	3	3	3	28	11
17		Y	EW	3	1	6	6	1	2	5	4	0	28	10
17		Y	EW	2	2	4	4	5	1	6	1	3	28	8
17		Y	EW	2	2	3	3	1	2	5	4	6	28	7
17		Y	EW	10	8	7	3						28	25
22		Y	EW	6	8	12	0						26	26
23		Y	EW	2	1	2	2	3	4	0	4	7	25	5
24		Y	EW	6	5	4	7	0	2	0			24	15
24		Y	EW	3	3	3	5	0	3	3	3	1	24	9
24		Y	EW	5	2	5	1	2	2	0	3	4	24	12

9 6p 210
 115
 40
 rSL9
 183
 41
 9 6p 18 & 10 6
 69
 9 6p 21
 3 6p 2 6
 138
 69
 6WS
 K! KZ
 mA50
 HLA-DRB1*15:01
 DRB1*01:01
 6K
 PKO
 W 1 gM
 HLA-DRB1*01:01
 ES)SOE
 O'S
 HLA-DRB1*0101+

(2) HLA DRB1
 rNP1M
 HLA-DRB1 Ab/WS
 ObSu
 rN
 HLA-DRB1*15:01
 DRB1*01:01
 6K
 PKO/WS
 W 1 gM
 HLA-DRB1*01:01
 ES)SOE
 O'S
 HLA-DRB1*0101+



HLA-DRB1*1501+□



W 1 HLA-DRB1 6b)0b

□ □ HLA 2A56 □ 5 □)b DMSO b □ □ □ 0b 0 □
 □ □ 3 □ HLA-DRB1*04:06 6K70 □ K8 □

3 >\$1e ...
 7\$10E 3 □

- Hiratsuka M, Hirasawa N, Oshima Y, Kodama S, Miyata T, Dan T, Takatoku H, Kuribayashi H, Nakamura R, Saito Y.: Points-to-consider documents: Scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms during non-clinical studies and phase I clinical trials in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33:141-149. doi: 10.1016/j.dmpk.2018.01.005.
- ▣ Imatoh T, Sai K, Saito Y.: Pharmacogenomic information in the Warning section of drug labels: A comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43:493-499. doi: 10.1111/jcpt.12691.
- ▣ Suarez-Kurtz G, Aklillu E, Saito Y, Somogyi AA.: Conference report: pharmacogenomics in special populations at WCP2018. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:467-475. doi: 10.1111/bcp.13828.

8 □

- Kajinami K, Akao H, Sai K, Maekawa K, Japanese Pharmacogenomics Data Science Consortium, Saito Y. Genetic background of stain-related myopathy in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015/4/26, \
- r Y S A TDM b . 32 G¥ TDM U . 2015/5/22, \
- s Y S J S C I p S 1785804 S K O E . 42 G¥ , 2015/6/30, \

t

PGx †

4M HLA 4Gⁿ , 22 Gⁿ , 2015/9/11, \

u ~~FE~~ 8 ~~8~~ 55 Gⁿ

Uⁿ 2017/10/20, \

v ~~FE~~ 8 ~~8~~ 38 Gⁿ

.#Uⁿ 2017/12/9, \

w Sai to Y: Pharmacogenomic research and its implementation in Asian region. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 2018/6/4, \ .

x ~~FE~~ , p~~S~~ 8 ~~8~~ 45 Gⁿ

Uⁿ , 2018/7/20~~s~~ .

W&E 1 6

□ ~~FE~~ , □ , p□ , j.(8+15U.H□

□ . 2Ae□ □ 17 □ , pp18-23, 05%2)70□ , 2015. □

k .

~~FE~~

8E0□ 0 6

U&E 0 6

Qb□

<http://www.nihs.go.jp/mss/index.html>

4> 2)°

(1)2(*

2(8 4

8 □ KODAMA, susumu□

d%268 □

48 Q.)r%2□

*8 M5

%2*□ 88□ 20621460

(2) 2(*

2(8pS Ó

8 NAKAMURA, ryosuke□

d%268r18/%2d

48□□

*86□

%2*□ 88□ 50333357

d& \ % c 2% b 0 \ 2i 8Z Mb[6Su % b x 20Y b 7)t. _

8Z \ b 0[3:.. _ ö YCbç 0Q 28Y _ 6i M 0b0 x 2i c 2f _ FM