

Department of pharmacy

DI NEWS

vol.29
No.6



2020 Jun.



DATA:

名称：芍薬（しやくやく）
 学名：*Paeonia lactiflora*
 分類：ボタン科ボタン属
 薬品：芍薬根、赤芍薬、白芍薬
 効能：収斂・消炎・鎮痛・抗菌など
 用途：芍薬甘草湯などの成分

(写真) 肥後芍薬：

熊本県教育委員会配布物より引用

**芍薬：薬草としても優秀、
鑑賞花としても優秀。**



「立てば芍薬、座れば牡丹、歩く姿は百合の花」
美しい女性を花に例えるときに、真っ先に出てくるのが芍薬。昭和時代の芍薬イメージはそんな感じ。

しかし、平成での芍薬は、高齢者を中心に「足がつるときの芍薬甘草湯」で有名になっちゃいましたね。

左はクラシエの商品パッケージ。わかりやすい。さて、芍薬の昔話。肥後細川藩は武士の素養として「園芸」を奨励。その奨励品種とされていたのが「肥後六花」ですね。（肥後六花の名称は昭和時代）

肥後椿（ひごつばき）、肥後芍薬（ひごしゃくやく）、肥後花菖蒲（ひごはなしょうぶ）、肥後朝顔（ひごあさがお）、肥後菊（ひごぎく）、肥後山茶花（ひごさざんか）。

芍薬が「薬」として日本に伝来したのは奈良時代のようにですが、熊本で公的に芍薬を栽培することになったのは江戸時代。薬草として、蕃滋園（のちの熊本薬学専門学校、今の熊大薬学部）に植えられたようです。その後、肥後細川藩では「花の美しさ」を求めて品種改良を進め、寛政5年（1793年）には「芍薬花品評論」という本まで出版されたようです。花器の構造、栽培法、鑑賞法、花品評論などが書かれたと言いますから、優雅を重んじた細川家時代らしいですね。

さらに明治時代には、栽培者と所有品種を紹介した「芍薬名鑑」も出版されていたくらい、熊本県内の文化伝統の浸透・深化を象徴する花でした。

芍薬の薬としての効能は、鎮静、鎮痛、抗炎症などの万能薬として、葛根湯、桂枝湯、十全大補湯、加味逍遙散、当帰芍薬散など実に多くの漢方方剤の成分になってます。「足がつる」だけじゃないんですよ。

CONTENT

Page2～3



厚生労働省医薬・生活衛生局

・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

Page4

コロナ下の求人活動
 「院内にユーチューバーはいませんか？」

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と関連づけできないものは、一般に、その発症予測が難しく、かつ重症で発症後に治療を必要とする場合が多い。しかしゲノム解析の進展により、発症と関連する遺伝子要因が報告されている。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・予防型の副作用安全対策を実現するため、皮膚障害（スティーヴンス・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融解症（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、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っている。令和2年3月末までに、皮膚障害では329例、横紋筋融解症（筋障害）では250例、間質性肺疾患では230例を収集した。下表に特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめた。

国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹ゲノム研究のこれまでの主な成果

HLA 型等	日本人健康人	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		
カルバマゼピン（抗てんかん薬）					
B*15:11	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)	12.2 (4.6-32.1)	0.0001
A*31:01	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)	3.72 (1.56-8.88)	0.004
フェノバルビタール（抗てんかん薬）					
B*51:01	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）					
A*02:07	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
アロプリノール（高原酸血症薬）					
B*58:01	0.6%	10 /18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
フェニトイン（抗てんかん薬）					
CYP2C9*3	5.33%(保有者)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬（眼障害を伴う症例）					
A*02:06	13.6% (保有者)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 - 13.56)	0.0014
B*44:03	13.6% (保有者)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 - 11.19)	0.0058
サルファ剤（抗菌薬）					
A11:01	16.9% (保有者)	6/8 (75.0%)		14.77 (2.97 - 73.4)	4.91x10 ⁻⁴

2. スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)について

SJSでは、発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における広範囲な粘膜病変がみられ、皮膚の汎発性の紅斑に伴う表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱等を特徴とする。びらん、水疱等の面積は体表面積の10%未満である。発症原因は、医薬品の他、マイコプラズマ等の感染症である。一方、TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴い、医薬品による皮膚障害の中で最も重篤とされている。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0.4～1.3人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（偽膜形性等）や呼吸器官等に障害を残すことがある。本2種の副作用に関しては、診断基準が平成28年に改訂されており、また重篤副作用疾患別対応マニュアルも平成29年度に改定されているので参照されたい。

なお、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は、平成28年の医薬品・医療機器安全性情報336号において記載しており、本項では、他研究（海外を含む）を含め、知見の進展があった医薬品について述べる。

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重症薬疹

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との有意な関連が認められ、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、韓国人等でも認められている。なお、日本人集団におけるHLA-B*58:01の保有率は、約1%である。さらに海外ではHLA型以外のリスク因子の探索も進んでいる。アロプリノールは腎排泄型の医薬品であるが、台湾の研究では腎障害(特にeGFR<30mL/分/1.73m²)がリスク因子との結果が得られており、タイからも腎障害はリスク因子となり得ることが報告されている。

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、日本人においてHLA-B*15:11及びHLA-A*31:01との関連が報告されており、後者は添付文書にも記載されている。HLA-A*31:01に関しては、薬剤性過敏症症候群(DRESS/DIHS)や軽症薬疹でも関連することが報告されている。HLA-B*15:11及びHLA-A*31:01の日本人集団における頻度は、それぞれ約1%及び8-9%と報告されており、後者の方が頻度が高い。理化学研究所から平成30年に発表された論文では、カルバマゼピンを投与予定の1,130名を対象に、カルバマゼピン投与前にHLA-A*31:01の診断を行い、陰性者にはカルバマゼピンを、陽性者には代替薬をそれぞれ投与したところ、カルバマゼピンによる薬疹の発症率が41~61%減少することが示され、HLA-A*31:01遺伝子型を用いた検査の臨床的有用性が実証された。

3.3 フェニトイン誘因性重症薬疹

抗てんかん薬フェニトインに関しては、台湾、マレーシア及び日本の共同研究で、SJS/TEN及び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患者のみでも有意な関連が示されていた。なお、日本人集団におけるCYP2C9*3の頻度は、約3%である。さらに最近の台湾及びタイとの共同研究では、フェニトインによる重症薬疹発症とHLA-B*13:01, HLA-B*15:02, またはHLA-B*51:01との有意な関連が台湾で認められた。これらHLA型の日本人集団における頻度はそれぞれ約1.2%, 0.03%, 8.9%であり、日本人のSJS症例9例からはHLA-B*51:01のみ4例で見いだされている。なお日本人の症例数は少なく、日本人の症例のみでは有意差は認められなかった。重症薬疹に限定した解析ではないが、CYP2C9*3多型及びHLA-B*51:01との関連は、理化学研究所による薬疹を対象にした解析でも認められている。

3.4 感冒薬(解熱鎮痛薬)誘因性SJS/TEN

感冒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との有意な関連が見出されていた。日本人集団におけるHLA-A*02:06及びHLA-B*44:03の保有率は、共に約14%である。さらに同条件の患者群に関し、京都府立医科大学の上田准教授らによる日本人用のDNAアレイ(ジャポニカアレイ)を用いた解析により、15番染色体に3種、16番に3種、有意に関連する遺伝子多型が報告された。本関連が「感冒薬によるSJS/TEN」、「重症眼障害を伴うSJS/TEN」、「感冒薬による重症眼障害を伴うSJS/TEN」のいずれに関連するのか、国立医薬品食品衛生研究所にて6種の遺伝子多型のうち4種の解析を、解熱鎮痛薬が被疑薬の患者を対象に行ったところ、16番染色体の2種の多型(rs6500265, rs9933632)において、「感冒薬による重症眼障害を伴うSJS/TEN」のみとの有意な関連が認められた。なお、この2種の遺伝子多型は、ZNF423遺伝子とCNEP1R1遺伝子の間の領域に存在しているため、これら遺伝子多型と連鎖不平衡にある別の遺伝子多型が機能変化を伴う原因である可能性がある。

3.5 サルファ剤誘因性重症薬疹

サルファ剤(スルファメトキサゾール及びサラゾスルファピリジン)による日本人SJS/TEN患者8例において、健康成人(日本人集団)に比して、統計学的な多重性補正後も有意に高いHLA-A*11:01保有率が認められた。本関連は日本人DIHS患者7例を対象にした解析でも認められた。統合解析では、重症薬疹患者におけるHLA-A*11:01の保有率は約67%(10/15例)であり、日本人集団における保有率約17%(486/2,878例)と比較して統計的に有意に高頻度であった。一方、サルファ剤の解毒代謝酵素であるN-アセチル転移酵素2型(NAT2)の機能低下多型3種に基づく、Poor metabolizer(低代謝型)の頻度については健康成人と有意差がなく、代謝物よりもサルファ剤が発症に関連している可能性が考えられた。そこでコンピュータを用いたドッキング・シミュレーションにより、スルファメトキサゾールとサラゾスルファピリジンのHLA-A*11:01分子との相互作用を解析したところ、いずれもHLA-A*11:01に臨床用量の血中濃度で結合することが推定され、両薬物とHLA-A*11:01分子は直接的に相互作用しうると考えられた。サラゾスルファピリジンについては、漢民族で、DRESS発症におけるHLA-B*13:01との有意な関連が報告されているが、本HLA型は、日本人の重症薬疹患者15名からは、スルファメトキサゾールによるSJS患者1例のみで見いだされている。

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の結果を中心に最近の知見を概観した。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されれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得る。(以下、挨拶文は省略)

コロナ下の求人活動

ともかく、苦勞しています。

九州・山口で30人くらいの薬剤師が不足してますが。

そういうわけで、今年度はパンフレットなどを作り直し、かなり気合を入れて準備してきたんですけどね。

独立行政法人 地域医療機能推進機構
2020年
九州・山口エリア

JCHO 病院ってどこにあるの？
JCHOの役割
キャリアアップ・研修は？
給与ってどのくらい？
中心部から少し離れたところがイイ！！
何でもできる大規模病院
中小病院はおもしろい！

パンフレットは、学生さんの手元で読んでもらうものですから、堅苦しい、役所文書では読むはずがない。

そこで、地区事務所と協力して、「雑誌のような」パンフレットを作ることになりました。

内容的には「就職説明会で、学生さんが質問してきた内容、対話の中で議論が深まった内容」を中心に編集してみました。

また、当院薬剤部をはじめ、九州病院や徳山中央病院などの大病院は、薬剤師の就職希望も多いし、学生実習などで名が知られているので、最終的にはどうにかなるのですが、中小病院が集まらない。

そういうわけで、中小病院によりスポットが当たる内容にまとめてみました。

かなり好評で、説明会の使用でも手応えがあり、今年はイケると踏んでましたが…

新型コロナ自粛

予定していた説明会も、就職試験も全て吹っ飛びました。

しかし、大手調剤薬局の内定はどんどん進んでいる状況らしく、これでは、自粛明けに活動再開しても、もはや学生が残ってない可能性が出てきました。

院内にユーチューバーはいないか？

就職説明会や面接において、一番キツイ縛りは「県をまたいだ移動の禁止」。福岡や宮崎、長崎などの薬科大にピラやパンフの配布と挨拶にも行けないわけで、JCHOのような新しい組織は、知名度がない分、致命的ですね。

そこに降って湧いたのが、左のWEB説明会。

14日に打ち合わせ、15日撮影、20日に完成、23日公開みたいな、とんでもないタイトスケジュールで、説明要旨やら動画素材、ナレーションなどを一気に用意しました。

マイナビからは、好評価を頂いたので良しとしましょう。しかし、就職説明に限らず、学会もWEB開催になってますし、研修会、会議などなど、皆、WEBになります。

したがって、院内にユーチューバーを育成し、IT対応技術を上げたほうが良さそうですよ。現在、誰か居ないかな？

マイナビWEB就職EXP ON demand

選考予約直結型「合同WEBセミナー」開催決定!!!
4月・5月のイベントで出会えなかった学生に貴社WEB説明会を配信します
～【2021年卒対象】事前収録型WEB合同企業説明会のご案内～

マイナビWEBEXPOオンデマンド開催日	マイナビWEBEXPOオンデマンドとは？
西日本 5/23 ± 12:00～17:00 (予定) 西日本エリアで観覧するイベントに出席予定の方 又は薬師のWEB説明会を自動配信	「事前収録型」WEB合同企業説明会です 事前に収録した貴社説明会動画を、公開専用URL(合同配信)を用いた合同会社説明会や、マイナビWEBEXPO合同企業説明会など、様々な場面で活用いただけます。 収録した内容は、貴社ホームページに掲載も可能です。 【配信期間】入学前まで(※配信期間終了後は、視聴履歴が削除されるので閲覧できなくなります) 【配信対象】入学前まで(※配信期間終了後は、視聴履歴が削除されるので閲覧できなくなります)
東日本 5/24 日 12:00～17:00 (予定) 東日本エリアで観覧するイベントに出席予定の方 又は薬師のWEB説明会を自動配信	① 収録スタイルは選べる2パターン 【事前収録型】全社説明会(長崎・徳山・福岡・宮崎・熊本・鹿児島)と、各拠点説明会(長崎・徳山・福岡・宮崎・熊本・鹿児島)の2パターンから選べます。 【ライブ収録型】入学前まで(※配信期間終了後は、視聴履歴が削除されるので閲覧できなくなります)

② マイナビ2021の広報で動員最大化!
マイナビ2021の広報で動員最大化!マイナビ2021の広報で動員最大化!マイナビ2021の広報で動員最大化!

③ 貴社WEB説明会への送客をサポート
公開専用URLはマイナビのアカウントで発行し、マイナビ2021の広報で動員最大化!マイナビ2021の広報で動員最大化!

④ 動画視聴した学生をスピーディに選考予約
公開専用URLはマイナビのアカウントで発行し、マイナビ2021の広報で動員最大化!マイナビ2021の広報で動員最大化!

⑤ 動画アーカイブURLは自由に使ってもOK!
公開専用URLはマイナビのアカウントで発行し、マイナビ2021の広報で動員最大化!マイナビ2021の広報で動員最大化!

お問い合わせ先: 株式会社マイナビ 総務情報本部 イベント・WEBセミナー統括部 03-6267-4524