

重症薬疹の発症と関連するバイオマーカーの探索研究

鹿庭なほ子

Exploratory Study on Biomarkers Associated with Severe Cutaneous Adverse Reactions

Nahoko KANIWA

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received September 13, 2010)

Most of adverse drug reactions (ADRs) occur as an extension of pharmacological effects. They occur dependently on their blood concentrations and can be potentially reduced by controlling their dose. On the other hand, ADRs categorized as Type B usually occur irrelevantly to their pharmacological effects at different organs from their target, and are often life-threatening and unpredictable. The incidences of Type B ADRs are very low. Severe cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are delayed allergic reactions in which T-cells are involved and categorized as Type B ADRs. Recent progress of pharmacogenomic studies has revealed that particular types of human leukocyte antigen (HLA) class I antigens have strong associations with severe cutaneous adverse reactions and that the associations are specific to causative drugs, phenotypes of adverse reactions and ethnic groups. We established a research group in 2006 with professionals of pharmacogenomics, dermatologists, ophthalmologists and psychiatrists to explore genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients. To date, we have collected more than 100 Japanese SJS/TEN patients through participating institutes and a case-collecting system covering all over Japan constructed by us. No carriers of *HLA-B*1502* which was reported to have extremely strong association with carbamazepine-induced SJS/TEN in Han Chinese and south Asians, although a moderate association between allopurinol-induced SJS/TEN and *HLA-B*5801* detected in Han Chinese was observed.

Key words—Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; biomarker; human leukocyte antigen (HLA)-B

クスリによる副作用の多くはタイプ A の副作用に分類され、投与量や薬物の血中濃度に依存して薬理作用の延長上で発生する。そのために、タイプ A に属する副作用は、薬の投与量を調整したり薬物の血中濃度をモニターしたりすることで未然に発生を防ぐことが可能である。それに対して、患者の特異体質が原因で発生するタイプ B に分類される副作用は、発生頻度は非常に低いものの、医薬品のターゲット部位とはかけ離れた臓器で薬理作用とは無関係な反応が起きるために、予測が困難な上に重篤化し易い。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) を含む重症薬疹は、タイプ B の副作用に分類される。近

年、数種の薬物によって引き起こされる重症薬疹の発症には、*HLA* クラス I の特定のタイプが関与していることが示唆され、¹⁻³⁾ これら *HLA* クラス I の特定のタイプをバイオマーカーとして、薬物治療を開始する前にスクリーニング試験を行い、バイオマーカーの保有者には別の薬を選択することにより、重篤な副作用を回避することも可能となってきた。本シンポジウムでは、近年の重篤副作用発症と関連するバイオマーカーの研究を紹介するとともに、筆者らの SJS/TEN 遺伝子解析研究班における取り組みを紹介する。

1. 重症薬疹とは

薬疹の中でも、入院加療が必要で特に予後の悪いものに、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 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 及び薬剤性過敏症症候群 (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS) が挙げられる。これらの副作用の死亡率は、治療法が確立し

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)

e-mail: nkaniwa@nihs.go.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム S13 で発表したものを中心に記述したものである。

てきた今日でも、SJSで5%前後、TENで30%程度、DIHSで10%弱と、極めて重篤な副作用である。いずれも、厚生労働省によって2007年度から開始された「重篤副作用総合対策事業」において、対象の副作用となっている。

SJSとTENは、いずれも、皮膚・粘膜の発疹、剥離と発熱を主症状とし、多くの場合肝臓等の臓器障害を伴う。SJSとTENは、現在では、重症度が異なる同一の表現系の疾病と考えられており、表皮の剥離面積が10%以下の場合をSJS、それ以上の場合をTENと分類する。SJS/TENでは、粘膜に覆われる目や気道に視覚障害や肺機能低下の後遺症が残ることがあり、皮診から回復しても患者のQOLが著しく低下する。わが国の重篤副作用の自発報告の統計 (Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information, No. 261, 2009)によると、2005-2006年度では、SJSとTENを合わせて年間450例程度で推移しており、SJS/TENの発症は年間100万人に数例の割合である。市販されている100以上の薬物がSJS/TENの引き金となり得ると言われ、原因薬物は広範に及ぶ。上記統計によると、わが国では、SJS/TENとして報告された症例の6,7%はアロプリノールが、約5%はカルバマゼピンが原因薬物として報告されている。それにつぐ原因薬物としては、ロキソプロフェンやジクロフェナクのような消炎鎮痛剤、フェノバルビタール、ゾニサミド、フェニトインなどの芳香族系抗てんかん薬、レボフロキサシンのような合成抗菌剤やセフェム系の抗生物質などが挙げられている。

一方、同じく皮膚の発疹、発熱を主症状とし、臓器障害を伴うDIHSは、粘膜の関与が少なく、SJS/TENとは別の表現系の疾病と考えられている。DIHSにおいてはヘルペス・ウイルスの関与があり、皮診再燃化の経過をたどることが多い。SJS/TENと異なり、DIHSの原因薬物はカルバマゼピンやフェニトインなどの芳香族系抗てんかん薬、メキシレチン、アロプリノール、サラゾスルファピリジンなど、十数種類の薬物に限られている。発生頻度はSJS/TENとそれほど大きくは変わらないが、上記薬物服用者の0.01-0.1%程度と言われている。⁴⁾

2. 発症のメカニズム

SJS/TEN及びDIHSは、いずれも初めて薬物を

服用してから2-6週間後に発症することが多く、T-cellが関与する遅延型のアレルギー反応である。SJS/TENは免疫抑制機能が低下した状態で薬物が投与されたときに発症すると考えられている。薬物由来の抗原は、抗原提示細胞(皮膚ではランゲルハンス細胞)の表面に発現しているHLAクラスII分子になんらかの形で結合して抗原として提示され、これがヘルパーT細胞のT細胞受容体に認識されることにより感作が成立する。薬物由来の抗原を認識したヘルパーT細胞により活性化を受けた細胞障害性T細胞のT細胞受容体は、角化細胞表面に発現しているHLAクラスI分子に結合している薬物由来抗原を認識することにより、角化細胞の攻撃を開始しSJS/TENが発症すると考えられている (Fig. 1)。

HLAはヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen) 又はヒト主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex, MHC) のことで、免疫に深い係わりのある分子である。HLAにはHLA-A, HLA-B, HLA-CwなどのHLAクラスI分子とHLA-DR, HLA-DQなどのHLAクラスII分子などがあり、これらの分子をコードする遺伝子はヒトの6番染色体の短腕に配列している。HLAクラスI分子は体を構成するいたるところの細胞に発現しているが、HLAクラスII分子はランゲルハンス細胞、B細胞、樹状細胞、マクロファージなど抗原提示に関与する細胞に限って発現している。HLAは非常に多様性に富んでいることが知られており、例えばHLA-BやHLA-DRB1では、日本人だけに限っても30種類以上の異なるタイプが報告されている。ヒトは、HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1などの各遺伝子について、他種類の異なるタイプの遺伝子を父母よりそれぞれを1本ずつ引き継いでいる。HLAは臓器移植や骨髄移植においてドナーとレシピエントとの適合性を決定する重要な因子である。

3. 近年の重症薬疹のバイオマーカーに関する研究

近年、いくつかの薬物が原因で発症する重症薬疹とHLA-Bの特定のタイプとが深い関連があると報告されるようになった。これまでに報告された関連性についてTable 1にまとめた。

カルバマゼピン誘因性のSJS/TENとHLA-B*1502との強い相関が最初に報告されたのは2004年

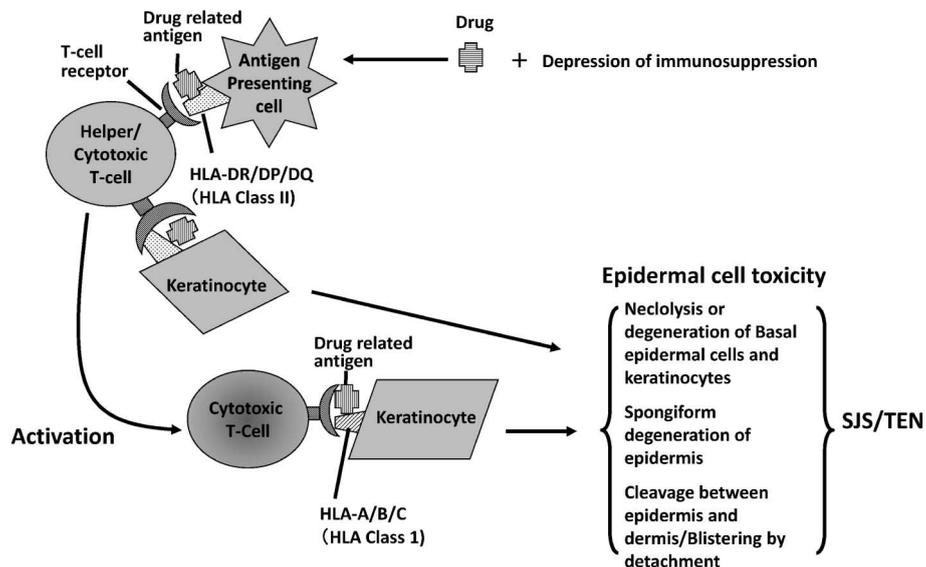


Fig. 1. Possible Pathways from Antigen Presentation and Sensitization to Onset of SJS/TEN
Ikezawa Z. *et al.*, “A Practical Approach to Drug Allergy,” Medical Science International, Ltd., Tokyo, 2001, p. 71 (Modified).

Table 1. Recently Reported Biomarkers Related to Severe Cutaneous Adverse Reactions

Causative drug	HLA-B	Ethnic group	Type of ADR	Selectivity
Carbamazepine	*1502	Han Chinese (Taiwan)	SJS/TEN	59/60
		Han Chinese (Hong Kong)	SJS/TEN	4/4
		Asians in Europe	SJS/TEN	4/4
		Thai	SJS	6/6
		Indians	SJS	6/8
		Caucasians	SJS/TEN	0/8
		Han Chinese (Taiwan)	Hypersensitivity (excluding SJS/TEN)	0/13
		Caucasians	Hypersensitivity (excluding SJS/TEN)	0/56
Phenytoin or Lamotrigine	*1502	Han Chinese (Hong Kong)	SJS/TEN	2/2
		Thai	SJS	4/4
Allopurinol	*5801	Han Chinese (Taiwan)	Hypersensitivity (including SJS/TEN)	51/51
		Thai	SJS/TEN	27/27
		Caucasians	SJS/TEN	19/31
		Japanese	SJS/TEN/DIHS	3/3
Abacavir	*5701	Caucasians	Hypersensitivity (including SJS/TEN)	57/130
		Black	Hypersensitivity (including SJS/TEN)	10/69
Methaolamide	B59	Japanese	SJS	3/3
		Koreans	SJS	7/8

で、台湾の漢民族を対象とした研究であった。⁵⁾ 2006年までに60例のカルバマゼピン誘因性SJS/TENの患者から59例でHLA-B*1502が検出されたが、この症例陽性率はカルバマゼピンを服用してもSJS/TENを発症しなかった群での陽性率6/144に比較して有意に高く ($p=1.6 \times 10^{-41}$)、オッズ比は実に1357であった。¹⁾ その後、このカルバマゼピン誘因性のSJS/TENとHLA-B*1502との強い相

関は、症例数は少ないものの、香港在住の漢民族、⁶⁾ タイ人、⁷⁾ インド人⁸⁾ 及びヨーロッパ在住の南アジア出身者⁹⁾ などで確認された。なお、タイ人や香港在住漢民族では、カルバマゼピンだけではなくフェニトインやラモトリギンといった芳香族系抗てんかん薬が原因で発症したSJS/TENにおいてもHLA-B*1502との関連が認められた。^{6,7)} しかし、白人のカルバマゼピン誘因性SJS/TEN症例からは1

例も *HLA-B*1502* の保有者は検出されていない。^{9,10)} また、漢民族であっても SJS/TEN 以外の重症薬疹の患者からは *HLA-B*1502* は検出されていない。¹¹⁾

アロプリノール誘因性の重症薬疹に目を移すと、台湾の漢民族及びタイ人では、アロプリノール誘因性の重症薬疹と *HLA-B*5801* との間に強い関連性が認められた。^{2,11)} 漢民族では、アロプリノール耐薬性の患者と比較した場合のオッズ比は 580 と報告されている。この関係は白人においても認められ、漢民族ほどには強くはないが、オッズ比は 80 と報告されている。⁹⁾ 2007 年当時では、日本人に関しては SJS, TEN 及び DHIS の患者各 1 例に関するケースレポートがあり、¹²⁾ 3 人とも *HLA-B*5801* の保有者であったと報告されている。カルバマゼピン誘因性の重症薬疹の場合と異なるのは、アロプリノール誘因性の重症薬疹では、重症薬疹のフェノタイプや民族を問わずに副作用の発症に *HLA-B*5801* の関与が認められることである。

白人では後天性免疫不全症候群の治療薬で抗 HIV 薬であるアバカビルの服用開始後 6 週間以内に約 5% の患者で重症薬疹を発症する。アバカビルでは、*HLA-B*5701* の保有者が重症薬疹を発症し易いことが多くの研究者から報告されている。^{3,13,14)} Table 1 に示した症例陽性率をみると、白人の方が黒人に比較して関連性が強いように見えるが、アバカビルに対するパッチテスト陽性の重症薬疹患者のみに注目すると、黒人でも白人でも全員が *HLA-B*5701* を保有していたと報告されている。³⁾ すなわち併用薬が原因ではなく確かにアバカビルによって重症薬疹を発症した患者については、白人と黒人における重症薬疹の発症と *HLA-B*5701* との関連の強さは同程度と判断できる。なお、アジア人におけるアバカビル誘因性重症薬疹の発症と *HLA-B*5701* との関係は、現在まで報告されていない。

最後に、日本人と韓国人において特に SJS が多く発生することが知られている。緑内障の治療薬メタゾラミドに関する研究について紹介する。日本人と韓国人でこれまでにそれぞれ 3 名及び 8 名のメタゾラミド誘因性 SJS の患者の HLA のタイプが調べられたが、1 名を除いて *HLA-B59* が検出された。¹⁵⁻¹⁷⁾ データベースによれば、日本人及び韓国人の *HLA-B59* のアレル頻度は 2% 前後であるが、白

人や黒人ではこのタイプはほとんど検出されない。¹⁸⁾

4. SJS/TEN 遺伝子解析研究班の取り組み

以上のように、重症薬疹の発症と非常に強い相関性を示す遺伝子マーカーがいくつか報告されたが、遺伝子マーカーは原因薬物特異的、副作用のタイプ特異的、また、民族特異的であることも次第に明らかになってきた。そこで、筆者らは、平成 18 年度に、薬理ゲノム学者、及び、皮膚科、眼科、神経内・小児科の医師らとともに、日本人 SJS/TEN 患者を対象とした研究班を立ち上げ、日本人に有用なバイオマーカーの探索研究を開始した (Table 2)。

研究班が対象とする副作用は SJS と TEN で、研究班の目的は、これらの副作用の発症を予測できる遺伝子マーカーを探索し、有用なマーカーについては臨床応用が可能なスクリーニング用キットを開発することにある。遺伝子マーカーの探索法としては、*HLA* クラス I 及びクラス II をターゲット遺伝子としてシーケンス法によりタイピングを行うとともに、DNA マイクロアレイを用いて全ゲノムにわたって網羅的な遺伝子多型解析を行っている。ケース・コントロール研究として 6 年間でケース 250 例を集積することを目指しており、日本人健常人をコントロール群としている。*HLA* クラス I 及びクラス II を検討するときには、日本人健常人のデータとして、日本組織適合性学会のホームページに掲載されているアレル頻度のデータベースを用いている。一方、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型を検討するときには、JPDSC (日本ファーマコ・ゲノミクス・データ・サイエンス・コンソーシアム) が所有する約 1000 人分の日本人健常人のデータを使わせて頂いている。

研究班では、研究班で定めたケース・レポート・フォームを使用し、症例を登録された主治医から、投薬歴、症状の程度と経過、合併症の有無、治療法、転帰について情報を収集している。このケース・レポート・フォームを用いて、厚生労働省による「重篤副作用総合対策事業」が発行した「重篤副作用疾患別対応マニュアル」に従って、研究班の皮膚科の専門家が登録症例の確定診断を行って、SJS/TEN 以外の症例が紛れ込むことにより研究の質が低下しないように努めている。

4-1. 症例集積システム SJS/TEN の発生頻

Table 2. Members of Research Group of Japanese Severe Adverse Reaction

Principal Investigator	
Nahoko Kaniwa	Division of Medical Safety Science, National Institute of Health Sciences
Professionals of Pharmacogenetics	
Masahiro Tohkin	Division of Medical Safety Science, National Institute of Health Sciences
Kouchi Kurose	Division of Medical Safety Science, National Institute of Health Sciences
Yoshiro Saito	Division of Medical Safety Science, National Institute of Health Sciences
Masaaki Muramatsu	Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
Case collection	
Hirokazu Furuya	Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Oomuta Hospital
Yukitoshi Takahashi	Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, National Epilepsy Center
Kayoko Matsunaga	Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine
Zenrou Ikezawa	Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University
Shigeru Kinoshita	Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Michiko Aihara	Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University
Diagnosis	
Kayoko Matsunaga	Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine
Michiko Aihara	Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University

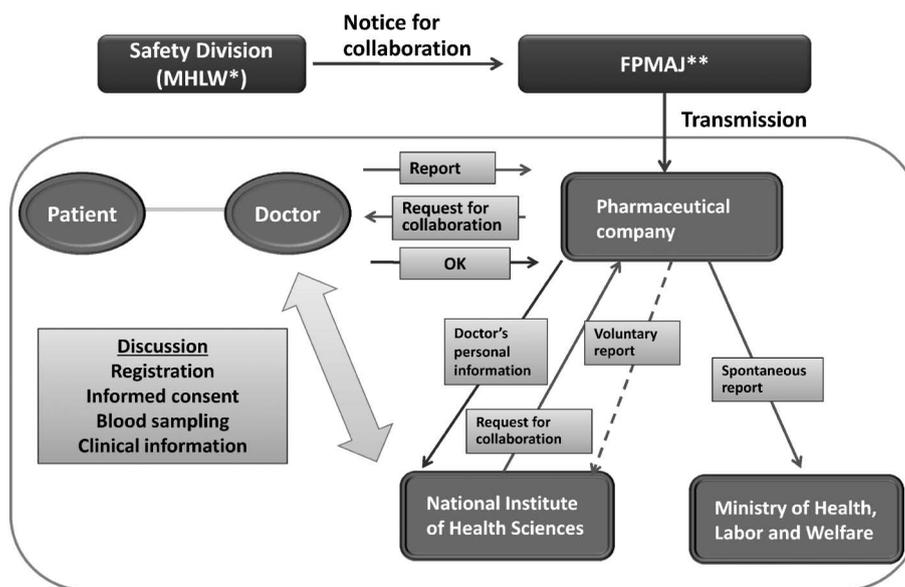


Fig. 2. The NIHS Network for Collection of Severe Adverse Reaction Cases

*Ministry of Health, Labour and Welfare, **The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Association of Japan.

度が非常に低いために、研究班に参加する研究者が所属する医療機関からの症例集積だけでは目的症例数を達成できないことは明らかであったので、研究班の開始とともに、全国で発生する症例を把握し集積する NIHS 症例集積システム (Fig. 2) を構築した。このシステムは厚生労働省医薬食品局安全対策課 (安対課) の支援を受け、日本製薬団体連合会 (日薬連) の協力の下、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 (NIHS) が運営している。医薬品による重篤な副作用が発生した場合には、医療従事

者及び製薬企業は発生の 15 日又は 30 日以内に厚生労働省に報告すること (自発報告) が薬事法で定められているが、重篤な副作用が SJS/TEN の場合には、任意ではあるが、製薬企業は NIHS へも症例発症の報告をするように要請された。連絡を受けた NIHS では、担当医に対して本研究へ協力を依頼する文書を手渡すように、製薬企業に依頼している。担当医が協力することを承諾した場合には、製薬企業を通じて担当医の個人情報が NIHS に伝達される。これに基づき、NIHS の研究者は直接担当医に

連絡，研究の具体的な方法を説明する．本システムで症例を集積する場合には，担当医には，書面による同意書の取得，採血，診療情報の記入において協力を依頼している．

2009年12月10日までの3年半の症例集積の実績は次の通りである．本システムに報告される症例は自発報告の30%程度と考えられ，これまで約70社の製薬企業の協力により500例の症例がNIHSへ報告された．そのうちの約3分の1では，担当医からの協力の申し出があった．しかし，患者の死亡，終診のため追跡不能，不同意，医師の多忙等の理由で，最終的に採血に至ったのはその約3分の2である．2009年12月10日までに研究班全体では180例の症例を集積したが，NIHS症例集積システムの寄与率は60%に近く，重篤で発生頻度が稀な副作用の集積方法として十分に機能していると考えられた．なお，研究班の皮膚科の専門家によってSJS/TENの症例であると確定診断された症例は106例，SJSの疑いがあると診断された症例は14例で，研究班ではこれまで合わせて120例の解析対象症例を集積したことになる．日本において，SJS/TENの新規症例をこれほど集積した例はなく，今後のSJS/TENの研究の発展にとって，研究班による大きな財産と考えている．

4-2. アロプリノールとカルバマゼピン服用症例に関する解析結果¹⁹⁾ これまでに集積した症例から，SJS/TENの発症前にアロプリノールを服用していた症例は10症例あり，漢民族等でアロプリノール誘因性重症薬疹と強い関連が報告されている *HLA-B*5801* を保有していたのは4例であった (Table 3)．SJS/TEN症例における *HLA-B*5801* のアレル頻度20.0%は，日本人健常人におけるアレル頻度0.6%に比較して有意に高く ($p < 0.0001$)，オッズ比は40.83であった．この結果は，関連の強さは漢民族には及ばないものの，日本人においても

アロプリノール誘因性SJS/TENでは *HLA-B*5801* の保有が危険因子であることを示している．日本人における関連の強さは，白人における関連の強さとほぼ同程度である．一方，これまでに集積した症例の中には，SJS/TENの発症前にカルバマゼピンを服用していた症例が7例あった．これらの患者からは，漢民族等でカルバマゼピン誘因性SJS/TENと強い関連が報告されている *HLA-B*1502* は検出されておらず，今のところ，日本人ではカルバマゼピンによるSJS/TENの発症と *HLA-B*1502* との関連は確認できない．

5. おわりに

本研究班の成果を踏まえ，わが国においては，アロプリノール製剤の添付文書が2009年11月に改訂され，*HLA-B*5801* の保有者ではアロプリノール誘因性SJS/TENの発生率が高いことが情報提供されるようになった．一方，カルバマゼピン製剤の添付文書では，漢民族を対象とした研究結果が情報提供されているが，日本人におけるカルバマゼピン誘因性のSJS/TENと *HLA-B*1502* との関連は不明であるとされている．

本研究班では，現在も継続して症例を集積している．さらに，DNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析も駆使して，カルバマゼピンやアロプリノール以外の薬物についても関連解析を進めて行く予定である．研究班で得られた成果を，添付文書の改訂に反映することにより，あるいは，*HLA-B*5801* を始めとする有用なバイオマーカーの簡便なスクリーニング法の開発を通して，薬物治療の安全性の向上に努めていきたいと考えている．

最後に，聴衆（読者）の皆さんに，SJS/TEN症例発生情報を得たときには，主治医の先生と相談の上，製薬企業を通じて，あるいは，直接に，jscar@nihs.go.jp 宛てに是非ご連絡頂くように切にお願いいたします．

Table 3. Association between *HLA-B*5801* and *HLA-B*1502* with Allopurinol- and Carbamazepine-related SJS/TEN in Japanese Patients

Causative drug	Number of cases	Marker	Number of carriers (Allele frequency)	Allele frequency in a Japanese population	p-value by Fisher's exact test (Odds ratio)
Allopurinol	10	<i>HLA-B*5801</i>	4 (20.0%)	0.6%	$p < 0.0001$ (40.83)
Carbamazepine	7	<i>HLA-B*1502</i>	0	Very rare	—

REFERENCES

- 1) Hung S. I., Chung W. H., Jee S. H., Chen W. C., Chang Y. T., Lee W. R., Hu S. L., Wu M. T., Chen G. S., Wong T. W., Hsiao P. F., Chen W. H., Shih H. Y., Fang W. H., Wei C. Y., Lou Y. H., Huang Y. L., Lin J. J., Chen Y. T., *Pharmacogenet. Genomics*, **6**, 297–306 (2006).
- 2) Hung S. I., Chung W. H., Liou L. B., Chu C. C., Lin M., Huang H. P., Lin Y. L., Lan J. L., Yang L. C., Hong H. S., Chen M. J., Lai P. C., Wu M. S., Chu C. Y., Wang K. H., Chen C. H., Fann C. S., Wu J. Y., Chen Y. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 4134–4139 (2005).
- 3) Saag M., Balu R., Phillips E., Brachman P., Martorell C., Burman W., Stancil B., Mosteller M., Brothers C., Wannamaker P., Hughes A., Sutherland-Phillips D., Mallal S., Shaefer M., *Clin. Infect. Dis.*, **46**, 1111–1118 (2008).
- 4) Hashimoto K., “Dermatology Practice, Vol. 19,” eds. by Shiobara T., Miyaji Y., Takigawa M., Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2006, pp. 64–68.
- 5) Chung W. H., Hung S. I., Hong H. S., Hsieh M. S., Yang L. C., Ho H. C., Wu J. Y., Chen Y. T., *Nature*, **428**, 486 (2004).
- 6) Man C. B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K. M., Cheng A. S., Ng M. H., *Epilepsia*, **48**, 1015–1018 (2007).
- 7) Lochareonkul C., Loplumert J., Limotai C., Korkij W., Desudchit T., Tongkobpetch S., Kangwanshiratada O., Hirankarn N., Suphapeetiporn K., Shotelersuk V., *Epilepsia*, **49**, 2087–2091 (2008).
- 8) Mehta T. Y., Prajapati L. M., Mittal B., Joshi C. G., Sheth J. J., Patel D. B., Dave D. M., Goyal R. K., *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, **75**, 579–582 (2009).
- 9) Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S., Naldi L., Bouwes-Bavinck J. N., Sidoroff A., de Toma C., Schumacher M., Roujeau J. C., Hovnanian A., Mockenhaupt M., RegiSCAR study group, *Pharmacogenet. Genomics*, **8**, 99–107 (2008).
- 10) Alfirevic A., Jorgensen A. L., Williamson P. R., Chadwick D. W., Park B. K., Pirmohamed M., *Pharmacogenomics*, **7**, 813–818 (2006).
- 11) Tassaneeyakul W., Jantararoungtong T., Chen P., Lin P. Y., Tiamkao S., Khunarkornsiri U., Chucherd P., Konyoung P., Vanprasat S., Choonhakarn C., Pisuttimarn P., Sangviroon A., Tassaneeyakul W., *Pharmacogenet. Genomics*, **19**, 704–709 (2009).
- 12) Dainichi T., Uchi H., Moroi Y., Furue M., *Dermatology*, **215**, 86–88 (2007).
- 13) Martin A. M., Nolan D., Gaudieri S., Almeida C. A., Nolan R., James I., Carvalho F., Phillips E., Christiansen F. T., Purcell A. W., McCluskey J., Mallal S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4180–4185 (2004).
- 14) Mallal S., Phillips E., Carosi G., Molina J. M., Workman C., Tomazic J., Jägel-Guedes E., Rugina S., Kozyrev O., Cid J. F., Hay P., Nolan D., Hughes S., Hughes A., Ryan S., Fitch N., Thorborn D., Benbow A., PREDICT-1 Study Team, *N. Engl. J. Med.*, **358**, 568–579 (2008).
- 15) Shirato S., Kagaya F., Suzuki Y., Joukou S., *Arch. Ophthalmol.*, **115**, 550–553 (1997).
- 16) Moon J. I., Seo J. H., Park C. K., *J. Korean Ophthalmol. Soc.*, **41**, 2241–2246 (2000).
- 17) Sung K. H., Jeong Y., Choi H. U., Lee S. K., *Korean J. Dermatol.*, **43**, 561–563 (2005).
- 18) Middleton D., Menchaca L., Rood H., Komerofsky R., *Tissue Antigens*, **61**, 403–407 (2003).
- 19) Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K., Sawada J., Furuya H., Takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R.; JSAR research group, *Pharmacogenomics*, **9**, 1617–1622 (2008).