

薬物相互作用の検討に向けて

複数の医薬品を同時に投与した場合には、薬物相互作用による副作用が起き得ることについては以前から知られていたが、ソリブジン事件が起きるまでは、国際的にも大きな関心はもたれていなかった。1993年に起きたソリブジン事件においては、発売からわずか1か月の間に、1万箇所以上の医療機関でソリブジンが抗ウイルス剤として使用され、フルオロウラシル系抗がん剤との薬物相互作用により、15名の患者が造血機能障害により死亡した(薬事温故知新、第12回(2010年12月号)参照)。

1998年には、勃起不全治療剤として注目されたクエン酸シルデナフィル(販売名：バイアグラ)が米国で承認されたが、開発の段階から、ニトログリセリンなどの硝酸剤との併用は降圧作用が増強され心筋梗塞などの重篤な副作用につながる恐れがあることが判明していたため、発売当初より併用は禁止されていた。

また2001年には、米国においてスタチン系のコレステロール合成阻害剤セリバスタチンとフィブラート系の高脂血症治療薬ゲムフィプロジルとの相互作用による横紋筋融解症により十数名の死亡者がでて、世界的にセリバスタチンの販売が中止された。

■ ソリブジンと 5-FU 間での相互作用のメカニズム

ソリブジンは核酸の誘導体であり、抗ウイルス作用を有する化合物として国内で開発され、帯状疱疹を効能として承認された。抗ウイルス薬が極めて限られたものしか承認されていないことや、ソリブジンの安全性も高く、有効性も従来の類似品に比べると切れ味が良いといわれていたため、承認後短期間で多くの医療機関が採用した。そのため、相互作用による被害の拡がりも短期間で大きなものとなっ

た。

一方、ソリブジンの効能である帯状疱疹は免疫力が低下した場合などに発症しやすいため、高齢者や抗がん剤を使用しているがん患者がかかりやすいといわれている。そのため、ソリブジンの投与対象となる帯状疱疹の患者の中には、がん手術後の再発防止などの目的で、フルオロウラシル系抗がん剤を投与されていた患者も多かったことが、相互作用の被害を拡大させた原因の一つといわれている。

フルオロウラシル系抗がん剤も核酸の誘導体であり、がん細胞の増殖を抑える作用を持つと同時に、造血細胞に対しても強い増殖抑制作用を有しているが、フルオロウラシル系抗がん剤は投与後速やかに代謝されるため、抗がん作用という目的とする有効性と、造血器障害という副作用の微妙なバランスの上で使用されている。

しかしながら、ソリブジンはフルオロウラシル系抗がん剤との薬物相互作用として、その代謝を強力に阻害するため、抗がん剤の血中濃度が上昇し、造血細胞の増殖が強力に抑制されることにより重篤な造血器障害が引き起こされ、適切な処置が行われない場合には死に至ることになる。

■ 開発時から相互作用に注目した検討が必要

ソリブジンのような核酸誘導体がフルオロウラシル系抗がん剤の代謝を阻害することは、ソリブジンが開発され、承認審査される頃にはすでに外国では良く知られた事実であった。抗がん剤の代謝を阻害することにより、抗がん剤の血中濃度を維持し、抗がん剤の投与量や投与間隔を調整することにより、造血器障害の副作用の発生をコントロールしながらがんの治療成績を上げる方法が研究されていた。

このような薬物相互作用に関する情報は外国文献として存在していた。しかし、臨床試験や承認審査の段階では、帯状疱疹が抗がん剤を使用している患者に発症しやすく、抗がん剤と併用される可能性が高いにもかかわらず、薬物相互作用に注目した検討はなされていなかった。このことが、その後の、臨床試験や新薬承認審査体制の抜本的な見直しの契機の一つとなった。

セリバスタチンとゲムフィブロジルの相互作用による横紋筋融解症のメカニズムは不明である。代謝酵素の拮抗阻害、血漿タンパクへの結合の拮抗などが可能性としては考えられている。両薬剤とも副作用として横紋筋融解症が知られており、米国での販売が中止されるまでに、セリバスタチン単独でも死亡者 19 名、ゲムフィブロジルとの併用により 12 名の死亡者が報告されていた。また、多数あるスタチン系薬剤、フィブラート系薬剤のうち、相互作用が知られているのはセリバスタチンとゲムフィブロジルの組み合わせのみである。

ソリブジン事件以降は、添付文書には併用禁忌の記載が強化された他、併用された場合に薬物相互作用を引き起こす可能性のある食品や医薬品などが列記されるようになってきている。しかしながら、併用される可能性のある医薬品などは限りなくあるため、開発の段階ですべてを検討することは不可能である。

また、セリバスタチンとゲムフィブロジルの場合のように、薬物代謝酵素が同一だから拮抗、同一でなければ相互作用がないというような単純なものではない。開発の段階ではある程度は相互作用が予測され、また、医療の現場で併用されそうな医薬品の想像はつくものの、開発の段階ですべてを把握することは困難である。したがって、市販直後に、想定されていた副作用発生の頻度が上昇することがないか、未知の副作用が発生することがないかについて、厳重な注意が必要である。2001 年から導入された市販直後調査は、そのようなことも目的とした制度である（薬事温故知新、第 14 回（2011 年 2 月号）参照）。

■ 薬物相互作用の検討の方法論を作成

厚生労働省では、開発段階において薬物の相互作用をできる限り解明して、薬物相互作用による副作用を未然に防止するための薬物相互作用の検討のため、2001 年にその方法論をまとめた文書「薬物相互作用の検討手法について」を作成し公表している。

その中で、開発段階や市販後調査段階での薬物相互作用試験の実施における原則として、開発中薬物及び併用される可能性のある既承認薬のそれぞれについて、①相互作用薬と被相互作用薬の両面から考える必要がある、②臨床的に併用投与される薬物やその可能性の高い薬物については、非臨床薬物動態試験や毒性試験、薬理試験の結果に基づいて、相互作用の起こる可能性と薬物の臨床上の有効性や安全性に及ぼす影響について十分考察しておく、③必要な場合は、相互作用の検討のための非臨床試験あるいは臨床試験を行い、相互作用によってもたらされる薬物治療への影響を予測する、④未変化体の血漿中濃度が低く、多くが代謝物として存在するような場合においては、相対的に血漿中濃度の高い代謝物についても必要に応じて相互作用を起こす可能性を検討するとしている。

更に、薬物相互作用を大きく (a) 吸収過程における薬物相互作用、(b) 組織移行及び体内分布における薬物相互作用、(c) 薬物代謝における薬物相互作用、(d) 排泄過程における薬物相互作用の 4 段階に分類して検討すべき事項を解説している。

開発段階や市販後段階で薬物相互作用について系統的な検討を行い、添付文書などで医療関係者に情報提供することは、医薬品の使用段階での相互作用による副作用の防止に大いに役立つものと期待される。薬物相互作用関係の情報を理解して、実際の処方に生かすためにはある程度の基礎的知識が必要であり、今後は、これらの薬物相互作用に関する情報が医療の現場で医薬品の適正使用に生かせるよう医療関係者の努力が必要である。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）