

薬物相互作用による セリバスタチンの販売中止

第 105 回

世界的に広く使用されていたコレステロール合成阻害剤であるセリバスタチンが、高脂血症用剤であるゲムフィプロジルとの併用により、横紋筋融解症の頻度が高まり多数の患者が死亡した。そのため 2001 年夏、わが国を除く全世界でセリバスタチンの販売が中止された。わが国においては、薬物相互作用を引き起こす相手側であるゲムフィプロジルが承認されていなかったため、当初は販売中止の対象国からは外されていたが、その後わが国でも販売が中止され、回収された。

■ 米国におけるセリバスタチンとゲムフィプロジルの相互作用事例

薬物相互作用による重篤な副作用としては、1993 年に起きた抗ウイルス剤ソリブジンとフルオロウラルシル系抗がん剤との併用により、15 人の患者が造血器障害により死亡した、いわゆるソリブジン事件が有名である。これを契機に、薬物相互作用の危険性が世界中で強く認識されるようになっていた。

セリバスタチンは、コレステロール合成阻害作用を有するスタチン系の化合物の一つであり、世界的にも広く用いられていた。他のスタチン系コレステロール合成阻害剤との大きな相違点は、効き目が強く一日当たりの投与量が他のスタチン系薬剤の 10 分の 1 以下であり、特異的な薬物相互作用が起きた時にはより影響を受けやすい可能性が考えられる。

スタチン系薬剤には、副作用として横紋筋融解症が稀に起きることは良く知られた事実である。セリバスタチンは、単独でも他のスタチン系薬剤に較べると横紋筋融解症の発生率がかなり高いことが、FDA の発表などでも示されて

いた。

一方、ゲムフィプロジルは抗高脂血症作用を有するフィブラート系薬剤の一つであり、フィブラート系薬剤でも稀に横紋筋融解症の副作用が起きることが知られていた。問題となったセリバスタチンは、多くのフィブラート系薬剤の中でもゲムフィプロジルだけと薬物相互作用を起こすといわれており、そのメカニズムは不明である。

当時の FDA の発表によると、①セリバスタチンが他のスタチン系薬剤に比べて、重篤な横紋筋融解症の報告件数が多いこと、②セリバスタチンの使用に関連した重篤な横紋筋融解症に起因する 31 例の米国内死亡例の報告を受けており、そのうち 12 症例においてゲムフィプロジル製剤が併用されていたこと、③高用量の場合、高齢者の場合及びゲムフィプロジル製剤と併用した場合に、重篤な横紋筋融解症が報告されていることを明らかにしている。

■ わが国と米国の医薬品に対する期待と医療環境の差

米国では一般に医薬品に対してより高い有効性を求めるため、できるだけ高用量を設定する傾向にあり、セリバスタチンの場合もわが国の 2 倍以上の投与量が設定されていた。そのことが、米国の重篤な副作用の発生率が、わが国と比較すると高くなる原因の一つとも考えられる。わが国では、安全性の観点から欧米から導入される医薬品については、投与量を 1/2 や 2/3 に落とすことが多いが、欧米での投与量を再検討する必要がある薬剤も存在する可能性がある。

また、わが国と米国の医療習慣の違いも、医薬品の副作用の発生率に影響していることが示唆されている。2000

年春、米国において重篤な肝機能障害の副作用により50名を超える死者を出して販売が中止された糖尿病治療薬ノスカルの場合には、わが国ではドクターレーターなどにより、定期的な肝機能検査を行うことなどの情報が医療関係者に提供され、その後は同様の重篤な副作用による死者が発生していない一方、米国では、情報が医療の現場に徹底されず、大きな被害につながった。

また、米国では、医療保険が未整備であることもあり、慢性疾患に対して最初から月単位の長期投薬が行われており、投与初期に起きる副作用のチェックや、定期的な検査などが実施しにくいシステムになっている。

■ 副作用発生への注意と早期発見に向けた取り組み

セリバスタチンを含むスタチン系のコレステロール合成阻害剤の横紋筋融解症のメカニズムはまだ解明されていない。スタチン系薬剤は高コレステロール血症の治療に汎用されており、薬物相互作用の観点から薬物代謝酵素の阻害作用を有する他の薬剤との相互作用に対する注意が必要である。

特に横紋筋融解症は重篤な副作用であり、副作用が起きた場合には、早期に発見して投薬を中止し、治療を行うことが重要である。そのため、このような重篤な副作用については患者が副作用の初期兆候を発見できるよう、患者に対して「患者用説明文書」や「重篤な副作用チェック表」のようなものを渡して啓発する必要がある。

なお、厚生労働省は2001年10月に、新薬の市販直後における重篤な副作用発生の未然防止と、万一発生した場

1. 横紋筋融解症とは？

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態をいいます。その際、血液中に流出した大量の筋肉の成分（ミオグロビン）により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、急性腎不全を引き起こすことがあります。また、まれに呼吸筋が障害され、呼吸困難になる場合があります。横紋筋融解症は多臓器不全などを併発して生命に危険が及んだり、回復しても重篤な障害を残したりする可能性のある危険な副作用です。すみやかな対応（服用中止、輸液療法、血液透析など）により腎機能の保護をはかり、回復の可能性を高める必要があります。原因医薬品としては、さまざまな種類の医薬品があげられますが、使用頻度の高い医薬品では高脂血症薬、抗生物質（ニューキノロン系）などが知られています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力がはいらぬ」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずすみやかに医師・薬剤師に相談してください。

また、医療機関を受診する際には、服用している医薬品の種類、服用からどのくらい経っているのかなどを医師に知らせてください。

(厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル(患者・一般の方向け)」より)

合に副作用情報などを速やかに収集評価し、迅速な安全対策を可能にするため、新薬市販直後の医療機関への重点的な情報の提供と、情報収集を目的とした「市販直後調査制度」を世界に先駆けて導入した。

(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)