

分類【重複相互作用・禁忌・慎重投与】



「シクロスポリンと併用できるスタチンは？」

医薬品名：

リバロ OD 錠 1 mg (上) ローコール錠 20 mg (中)

ネオーラル 50 mg カプセル (下)

2016 年 6 月 30 日

60 歳 男性 内分泌糖尿病内科

処方内容 (疑義照会前)

リバロ OD 錠 1 mg	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分
---------------	-----	---------	-----	-------

2016 年 6 月 28 日

60 歳 男性 皮膚科

処方内容

プレドニン錠 5 mg	4 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分
パリエット錠 10 mg	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分
ボナロン錠 35 mg	1 錠	1 日 1 回	起床時	4 日分
ネオーラル 50 mg カプセル	2 C	1 日 1 回	朝食後	28 日分

発生時点：調剤時

情報源：薬歴

疑義が発生した理由

□患者は、定期的に皮膚科を受診し、当薬局に来局していた。今回は、内分泌糖尿病内科を受診した。以前からコレステロール値が高く、食事療法を続けていたが、なかなか改善しないため、リバロ OD 錠 1 mg (一般名：ピタバスタチン) が処方された。

□調剤者は、薬歴から皮膚科でネオーラル 50 mg カプセル (一般名：シクロスポリン) を服用中であることを確認した。また、ネオーラル 50 mg カプセルとリバロ OD 錠 1 mg が併用禁忌である事に気が付いた。

□調剤者は、ネオーラル 50 mg カプセルと併用できる高脂血症治療薬を、添付文書

などを用いて確認したところ、スタチン系薬剤のなかでは、ローコール錠 20 mg (一般名：フルバスタチン) が適切だと判断し、医師に疑義照会を行った。

疑義照会の会話例

疑義照会における医師との会話

薬剤師：お忙しいところ恐れ入ります。市薬薬局の薬剤師、△△と申します。本日、処方せんを受け付けました〇〇様の処方内容について確認したいことがございますがよろしいでしょうか。
今回、リバロ OD 錠 1 mg をご処方されていますが、〇〇様は皮膚科にてネオオーラル 50 mg カプセルを服用されていました。添付文書によりますと、ネオオーラル 50 mg カプセルとリバロ OD 錠 1 mg を併用した場合、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがあり併用禁忌になっております。今一度処方内容についてご確認頂けないでしょうか。



医師：そうでしたか。ネオオーラル 50 mg カプセルを服用されていたのですね。それでは、ネオオーラル 50 mg カプセルと併用できるスタチン系薬剤はありますか。

薬剤師：スタチン系薬剤の中で、シクロスポリンとの併用による筋症や横紋筋融解症の発症報告がないのは、ローコール錠だけです。また、ローコール錠は、相互作用による AUC 増加率が約 3 倍となっていますので、最大用量 60 mg と AUC 増加率から 10 - 20 mg であれば比較的 safely 使用できると思われませんがいかが致しましょうか。



医師：それでは、今回は、効果と副作用の確認をしたいので、ローコール錠 20 mg 1 錠 1 × 朝食後 28 日分に変更して、様子を見ることにしましょう。

薬剤師：承知しました。ローコール錠 20 mg 1 錠 1 × 朝食後 28 日分に変更ですね。〇〇様には、副作用の初期症状を説明の上、何か気になる症状が現れた場合には、すぐに連絡して頂くように説明致します。お忙しいところありがとうございました。失礼致します。



処方内容 (疑義照会后)

ローコール錠 20 mg

1 錠 1 日 1 回 朝食後 28 日分

その他特記事項

ネオーラル 50 mg カプセル添付文書

併用禁忌 (併用しないこと)

[薬剤名等] ピタバスタチン (リバロ)、ロスバスタチン (クレストール)

[臨床症状・措置方法]

これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。
また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。

[機序・危険因子]

本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。

ピタバスタチン：Cmax 6.6 倍、AUC 4.6 倍、

ロスバスタチン：Cmax 10.6 倍、AUC 7.1 倍

ローコール錠 20 mg 添付文書

併用注意 (併用に注意すること)

[薬剤名等] 免疫抑制剤 (シクロスポリン等)

[臨床症状・措置方法]

急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。

自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

[機序・危険因子] 腎障害患者

シクロスポリンとスタチンの相互作用 (日腎会誌2012;54:999-1005.の表を一部改変)

成分名 主な商品名	プラバスタチン メバロチン	シンバスタチン リポバス	フルバスタチン ローコール	アトルバスタチン リピトール	ピタバスタチン リバロ	ロスバスタチン クレストール
脂溶性	+	++++	+++	+++	++++	++
シクロスポリン併用による 筋肉痛・横紋筋融解症の発症	Yes (数例)	Yes	No	Yes	Yes	Yes
OATP1B1の基質	Yes	Yes or No	No**	Yes	Yes	Yes
シクロスポリン併用による血 中濃度 (AUC) 上昇*	5~10倍 23倍 5~12倍	6~8倍 2.6~8.0倍 3~8倍	2~4倍 データなし 3倍	6~15倍 7.5倍 6~9倍	5倍 4.5倍 5倍	5~10倍 3.8倍 7倍
腎不全患者への減量の必要性	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	減量すべき

* 参考文献：上段より順にClin Pharmacol Ther.2006;80:565-81.、日薬理誌2005;125:178-84.、国立衛研報2005;123:37-40.

** フルバスタチンがOATP1B1の基質になるか否かについては統一された見解がないが、他のスタチン薬に比しフルバスタチンの血中濃度上昇の影響が最も小さく、たとえOATP1B1の基質であったとしても、その基質親和性は低いと考えられている。

表 1 シクロスポリンとスタチンの相互作用 (日腎会誌 2012;54:999-1005.より引用)

ローコール以外のスタチンは、標的臓器である肝臓に OATP1B1（別名 OATP2）というトランスポーターを介して主に取り込まれている。ローコールも OATP1B1 の基質であるとの見解もあるが、その基質親和性は低いと考えられている（表 1 参照）。

ネオーラルは OATP1B1 阻害薬である。そのため併用することで、ローコール以外のスタチンは肝臓への取り込みが阻害され、血中濃度が大きく上昇してしまう。その結果、標的臓器に取り込まれなかったスタチンが血中に溢れ出し、筋症や横紋筋融解症のリスクになると考えられる。

各スタチンの用量とシクロスポリンの併用の影響を、販売されている最小規格に、シクロスポリン併用時の AUC の増加率を掛け合わせたとき、承認されている最大用量に収まることが、比較的安全に使用できるスタチンを選択するための指標になると考え、添付文書と（表 1）をもとに（表 2）をまとめた。

	シクロスポリン併用時の AUC の増加率（倍）	最小規格 (mg)	最大用量 (mg)
プラバスタチン（メバロチン）	5 - 23	5	20
シンバスタチン（リポバス）	3 - 8	5	20
フルバスタチン（ローコール）	2 - 4	10	60
アトルバスタチン（リピトール）	6 - 15	5	40
ピタバスタチン（リバロ）	5	1	4
ロスバスタチン（クレストール）	5 - 10	2.5	20

表 2 各スタチンの用量とシクロスポリン併用の影響

<参考資料>

- ・山本雄一郎：「薬局にソクラテスがやってきた」
「ネオーラルと併用できるスタチンはどれ？」 - 日経 DI Online
- ・平田純生；他：薬剤性腎障害と薬物の適正使用 - 日腎会誌 2012；54：999 - 1005
- ・ネオーラル 50 mg カプセル添付文書
- ・リバロ OD 錠 1 mg 添付文書
- ・ローコール錠 20 mg 添付文書