

Vol.126	2017.3.21	AHA :薬剤相互作用の管理で筋毒性を回避	
平成調剤薬局医薬品安全性情報			DI 室長：朝倉 恵美子
スタチンと心疾患治療薬併用,相互作用で指針			

心疾患患者におけるスタチンと心疾患治療薬との相互作用リスクがしばしば議論の対象となるが、同リスクを管理し低減させることは可能である。米国心臓協会（AHA）はこうした相互作用管理のための指針を Scientific Statement として Circulation（2016年10月17日オンライン版）に発表した。

- スタチンはアテローム硬化性心血管疾患（ASCVD）患者や ASCVD リスクの高い患者に用いられることから、しばしば他の心疾患治療薬との併用が必要となるが、薬剤相互作用が生じると薬物動態（PK）的にはシトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4 など）、P 糖蛋白質（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1（OATP1B1）、1B3（OATP1B3）の阻害により吸収・分布・代謝・排泄（ADME）が変化し、血中スタチン濃度の上昇により筋毒性リスクが高まる。
- フィブラート系薬については、特に gemfibrozil とスタチンとの併用は基本的に回避し、フェノフィブラートを選択すべき。ただし、フルバスタチンに限っては gemfibrozil を含むフィブラート系薬との相互作用は見られておらず併用は妥当といえる。
- Ca 拮抗薬では、アムロジピンは、lovastatin OR シンバスタチンとの併用でスタチン血中濃度は若干上昇するが併用を考慮してよい。但し、lovastatin またはシンバスタチンの用量は 20mg/日を超えないようにすべきである。
- ジルチアゼムと lovastatin またはシンバスタチンとの併用、ベラパミルと lovastatin またはシンバスタチンとの併用では、血中スタチン濃度は中等度に上昇することからベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合は併用を考慮してよい。この場合、シンバスタチンは 10mg/日、lovastatin は 20mg/日を超えないようにする。
- 抗不整脈薬では、ジゴキシンとスタチンとの併用は妥当であるが、唯一の例外として、高用量アトルバスタチンとの併用でジゴキシンの毒性作用が増強すると報告されており、十分なモニタリングが必要である。
- アミオダロンについては、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチンとの併用は妥当。Lovastatin またはシンバスタチンとの併用も考慮してよいが前者は 40mg/日以下、後者は 20mg/日以下とすることが推奨される。
- ドロネダロン（製品名：ムルタック）はシンバスタチンの血中濃度を有意に上昇させるため、併用時のシンバスタチン用量は 10mg/日以下とすべき。ドロネダロンと lovastatin との併用に関するデータは得られていないが、シンバスタチンと同様の作用が発現すると想定される。上記 2 剤以外のスタチンについてはドロネダロンとの臨床的に重要な相互作用は報告されておらず、併用は妥当だと考えられる。
- ワルファリンについては併用による血中スタチン濃度の上昇は報告されておらず、併用は妥当であるが、スタチン投与開始時ならびに用量変更時には INR をこまめにモニターする必要がある。INR への影響が最も小さいと見られているのはピタバスタチンとアトルバスタチンである。
- 免疫抑制薬のうちカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンおよびタクロリムスは、大部分が CYP3A4 で代謝される上、P-gp の基質であると同時に阻害物質でもあり、OATP1B1 の阻害物質でもある。また、マクロライド系のシロリムス、エベロリムスの代謝にも CYP3A4 と P-gp が関与している。こうした代謝機序を考慮すると、これらの免疫抑制薬と lovastatin、シンバスタチン、ピタバスタチンとの併用は有害と考えられ、併用は避けるべきである。これに対して、代謝機序の異なるアトルバスタチン（<10mg/日）、フルバスタチン（<40mg/日）、プラバスタチン（<20mg/日）、ロスバスタチン（<5mg/日）との併用は考慮してよい。
- 上記以外の薬剤で、同指針で言及されているのはコルヒチン、新規抗血小板薬 ticagrelor、慢性狭心症治療薬 ranolazine、コニバプタン、**sacubitril**/バルサルタンなどである。
- Wiggins 氏は「医療提供者はこれらの薬剤相互作用関連の有害事象ならびに用量の上限を熟知して有害事象リスクを最小限にとどめる必要がある」と強調。「一部のスタチンの添付文書については薬剤相互作用に関する記述を見直す必要もありそうだ」と指摘した。（メディカルトリビューンより抜粋引用）