

報告

2022 年度 Lehmann プログラム成果報告

# 薬物相互作用を考慮した リバーロキサバンの投与量に関する考察

佐々木京子<sup>1,2</sup>, 冢瀬 諒<sup>3\*</sup>, 村木優一<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 国立循環器病研究センター 薬剤部

<sup>2</sup> 京都薬科大学 履修証明プログラム

<sup>3</sup> 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P)：リバーロキサバンの減量基準に該当しない患者が、リバーロキサバンを 1 回 10 mg に減量して服用していた。医師に通常量への増量を提案し、1 回 15 mg に増量となったが、かかりつけ医で再び 1 回 10 mg に減量された。

評価 (A)：リバーロキサバンは CYP3A4 および P-糖タンパクの基質であり、添付文書に記載はないが、併用薬のベラパミルと相互作用を示す可能性があると考えられた。

実施内容 (P)：過去の研究を調査した結果、リバーロキサバンとベラパミルの併用は、リバーロキサバンの血中濃度を約 40% 上昇させるものの、出血リスクには影響しない可能性が明らかとなった。そのため、リバーロキサバンの減量は不要であり、1 回 15 mg で服用可能であると考えられた。

成果 (O)：薬物動態学的な知識を深めることで、添付文書に記載がない薬物相互作用の可能性に気づき、過去の研究を参考にして減量が不要であることを考察できた。

キーワード：抗凝固薬、リバーロキサバン、ベラパミル、薬物相互作用

受付日：2023 年 3 月 16 日、受理日：2023 年 3 月 16 日

## 症例の背景

患者：60 代男性

現病歴：心房細動に対して Implantable cardioverter defibrillator (植込み型除細動器：ICD) が埋め込まれていたが、心房細動による

不適切作動が頻回していた。ICD の不適切作動は、ベラパミルやビソプロロールなどの抗不整脈薬の投与では軽減せず、心房細動に対するカテーテルアブレーション目的で入院された。

既往歴：心房細動、高血圧、脂質異常症、甲状腺機能低下症

服用薬：リバーロキサバン錠 10 mg、ペリンドプリルエルブミン錠 4 mg、エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠 HD、レボチロキシナトリウム水和物 50 µg、ビソプロロー

\* 連絡先

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

ルフマル酸塩錠 2.5 mg, ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100 mg, ベラパミル塩酸塩錠 40 mg, ニコランジル錠 5 mg, セレコキシブ錠 100 mg

## 症例の臨床経過

本症例において, リバーロキサバンは, 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を目的に投与されていた (図 1)。リバーロキサバンは, 腎機能および薬物相互作用によって 1 回服用量を 15 mg から 10 mg に減量するよう添付文書に記載されている。本症例は, 腎機能が正常であり, 添付文書上の併用禁忌あるいは併用注意に該当する医薬品は併用されていなかったが, 1 回服用量が 10 mg で投与されていた。リバーロキサバンが添付文書上の減量基準に該当しないことを医師に報告した結果, 入院 2 日目から 1 回 15 mg に増量となった。入院 3 日目にカテーテルアブレーションが施行され, 発熱や出血傾向は見られず経過は良好であったため, 入院 5 日目に退院となった。退院後の外来受診時に, かかりつけ医でリバーロキサバンの 1 回服用量が再び 10 mg に減量されていたことが明らかとなった。

## 考察

かかりつけ医が, リバーロキサバンを減量した理由は不明であったため, リバーロキサバンの投与量の適切性について再評価した。まず, リバーロキサバンの代謝経路を調査したところ, リバーロキサバンは CYP3A4 および CYP2J2 により代謝され, P-糖タンパクおよび乳癌耐性タンパクの基質であることがわかった<sup>1)</sup>。次に, 本症例における服用薬の代謝経路を調査した。ジルチアゼムは CYP3A4 で代謝され<sup>2)</sup>, ベラパミルは CYP3A4 および P-糖タンパクの基質であり阻害作用も有することがわかった<sup>3)</sup>。このことから, リバーロキサバンとジルチアゼムあるいはベラパミルの併用は, 添付文書に記載されていないが, 薬物相互作用を生じる可能性が示唆された。

そこで, 2021 年の欧州不整脈学会のガイドラインを確認したところ, リバーロキサバンとジルチアゼムの併用は, リバーロキサバンの血中濃度に影響を与えないとされていた<sup>4)</sup>。一方, リバーロキサバンとベラパミルの併用は, リバーロキサバンの血中濃度が 40% 上昇する可能性が報告されていたが<sup>5)</sup>, 欧州不整脈学会のガイドラインにおいて, 併用はおおよそ問題がないと評価されていた<sup>4)</sup>。そのため, リバーロキサバンとジルチアゼムあるいはベラパミルの併用は, リバーロキサバンの減量が不要であると考えられた。

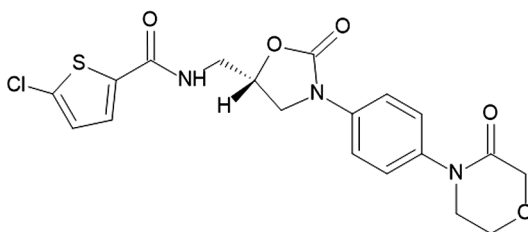


図 1 リバーロキサバンの構造式

さらに、リバーロキサバンとベラパミルの併用について、他の文献も調査した。腎機能正常患者において、直接作用型経口抗凝固薬とベラパミルあるいはジルチアゼム併用時の出血リスクを、その他の降圧薬の併用時と比較した結果、リバーロキサバンとベラパミルあるいはジルチアゼムの併用は出血リスクを増加させない可能性が示唆された<sup>9)</sup>。したがって、リバーロキサバンとベラパミルの併用におけるリバーロキサバンの減量の必要性を再検討した結果、減量は不要であることが考えられた。

---

## 症例の成果

---

本症例において、薬物相互作用を考慮してリバーロキサバンの投与量を再検討した結果、リバーロキサバンの減量が不要であることが明らかとなった。薬物の代謝経路などに関する薬物動態学的な知識を深めることで、添付文書に記載がない薬物相互作用の可能性に気づき、過去の研究を参考にして減量が不要であることを考察できた。また、本症例では外来受診時にリバーロキサバンの減量理由は確認できなかったため、保険薬局や院外の医療機関と連携を深め、必要な診療情報を安全で簡便に共有できる仕組みを構築する必要性が示唆された。また、高齢者や腎機能低下が認められる患者は、リバーロキサバンの血中濃度が上昇する可能性があるため、リバーロキサバンとジルチアゼムあるいはベラパミルの併用について、さらなる検討が必要であると考えられる。

---

## Lehmann プログラムを振り返って

---

調剤薬局から病院へ転職して半年が経ち、病棟薬剤業務を始めた頃、Lehmann プログラム

のことがあった。病院薬剤師として経験が浅かったので、症例報告の題材は揃うだろうか、続けられるだろうかと不安に思いながらスタートしたが、メンターの強力なサポートと叱咤激励に支えられ、このように成果を残すことができた。

薬物相互作用は、学生時に勉強はしたものの臨床で活用できておらず、今回、症例を振り返ることで臨床の薬剤師に求められる薬物相互作用の評価方法について学ぶことができた。また、リーダーシップや書道などの多彩なプログラムを履修し、対人面でも多くの学びがあった。そして、臨床で活躍されている先生方の熱意に触れ、薬剤師としての姿勢についても多くの気づきがあった。将来的には研究を行いながら、薬局と病院の両方の勤務経験をもとに薬薬連携の推進に貢献できる薬剤師を目指したい。

---

## 【引用文献】

- 1) バイエル薬品株式会社：イグザレルト<sup>®</sup>錠 インタビューフォーム（2022年10月改訂，第21版）。
- 2) 田辺三菱製薬株式会社：ヘルベッサ<sup>®</sup>R<sup>®</sup>カプセル インタビューフォーム（2016年2月改訂，第10版）。
- 3) エーザイ株式会社：ワソラン<sup>®</sup>錠 インタビューフォーム（2021年4月改訂，第9版）。
- 4) Jan Steffe, Ronan Collins, Matthias Antz, Pieter Cornu, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, Holger Reinecke, Vanessa Roldan-Schilling, Nigel Rowell, Peter Sinnaeve, Thomas Vanassche, Tatjana Potpara, A John Camm, Hein Heidbüchel, External reviewers. 2021 European heart rhythm association practical guide on the Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021, 23(10), 1612–1676.
- 5) David J Greenblatt, Maulik Patel, Jerold S Harmatz, Wayne T Nicholson, Christopher M Rubino, Christina R Chow. Impaired rivaroxaban clearance in mild renal insufficiency with verapamil coadministration: potential implications for bleeding risk and dose selection. *J. Clin. Pharmacol.* 2018, 58(4), 533–540.
- 6) Phuong Pham, Stephan Schmidt, Lawrence Lesko,

Gregory Y H Lip, Joshua D Brown. Association of oral anticoagulants and verapamil or diltiazem with adverse bleeding events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and normal kidney function. *JAMA Netw. Open.* **2020**, 3(4), e203593.