

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

ロスバスタチンと酸化マグネシウムの相互作用を疑った症例

平野 徹^{1,2}, 豕瀬 諒^{3*}, 村木優一³

¹ 株式会社アカカベ アカカベ薬局肥後橋店

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P) : 脳梗塞の既往患者にロスバスタチンが継続投与されていたが、効果不十分であり、エゼチミブが追加された。服用薬を確認すると、酸化マグネシウムを服用しており、ロスバスタチンと酸化マグネシウムによる薬物相互作用の可能性が疑われた。

評価 (A) : ロスバスタチンと酸化マグネシウムの併用によりロスバスタチンの吸収が最大で 50% 低下する。一方、他のスタチン系薬では、酸化マグネシウムとの相互作用は確認されていない。

実施内容 (P) : 処方医へエゼチミブの追加ではなく、ロスバスタチンをピタバスタチンに変更することを提案した。

成果 (O) : 提案の結果、ロスバスタチンがピタバスタチンへ変更となった。処方変更の 1 か月後にピタバスタチンが 2 mg/day から 4 mg/day に増量したが、その後、ピタバスタチンは同量で継続されており、エゼチミブや他の脂質異常症治療薬も追加されず経過している。

キーワード : ロスバスタチン, 酸化マグネシウム, 相互作用, LDL コレステロール

受付日 : 2022 年 3 月 15 日, 受理日 : 2022 年 3 月 25 日

症例の背景

患者 : 70 代女性, 要介護者 3, 身体障害者 1 級

既往歴 : 脳梗塞, 高血圧, 糖尿病

服用薬 : 酸化マグネシウム錠 330 mg, シロ

スタゾール OD 錠 100 mg, ボグリボース OD 錠 0.3 mg, アジルサルタン錠 20 mg, ポノプラザン錠 10 mg, ロスバスタチン OD 錠 5 mg

脳梗塞の既往があり、再発防止のため抗血小板薬, 脂質異常症治療薬を投与されている。薬局には普段から配偶者が来局されていた。

* 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

症例の臨床経過

初回来局時（1日目）、ロスバスタチン 5 mg/day が処方されており、前医からの継続処方であることを確認した。その後、継続的に来局され、101日目に 7.5 mg/day、249日目に 10 mg/day に増量となった。ロスバスタチンは、約半年間にわたり 10 mg/day で継続されていたが、初回来局から 436日目にエゼチミブ 10 mg/day が追加となった。

エゼチミブが追加になったことから、服用中の薬剤を改めて確認したところ、併用注意であるロスバスタチンと酸化マグネシウムが同時に処方されていることに着目した。処方医に対して、これらの薬物相互作用に関する情報を提供し、エゼチミブを追加する前に、ロスバスタチンを別のスタチンに変更することを提案した。処方医との協議の結果、エゼチミブの処方は削除となり、ロスバスタチン 10 mg/day からピタバスタチン 2 mg/day に変更となった。

薬剤変更後、約 1 か月後に配偶者が再来局された。処方箋を確認するとピタバスタチン 2 mg/day から 4 mg/day に増量となっていた。配偶者より低比重リポタンパク質コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C）の値が 127 mg/dL に低下したが、治療目標が 100 mg/dL であるため、ピタバスタチンを 4 mg/day に増量すると医師から説明を受けたことを聴取した。増量後、LDL-C の正確な値は聴取できていないが、ピタバスタチンは同量で継続されており、他の脂質異常症治療薬も追加されていない。

考察

一般的に脳梗塞の再発予防においては、

LDL-C の厳格なコントロールが求められている¹⁻³⁾。脳卒中ガイドライン 2015 においても、脳梗塞の再発予防に対して、スタチン系薬の投与が強く推奨されている。さらに、スタチン系薬の投与下において LDL-C のコントロールが不良の場合、エゼチミブを併用することが推奨されている⁴⁾。当患者は、ロスバスタチンを半年間服用しているにも関わらず、エゼチミブが追加されたことから、LDL-C のコントロールが不良であり、ロスバスタチンの効果が十分に発揮されていない可能性があると考えた。そこで、薬物相互作用が起こっている可能性を検討し、ロスバスタチンと酸化マグネシウムが添付文書など^{5,6)}において、併用注意となっていることに着目した。

ロスバスタチンを水酸化アルミニウム / マグネシウムの制酸剤と同時併用した場合、ロスバスタチンの血中濃度 - 時間曲線下面積（area under the blood concentration-time curve: AUC）および最高血中濃度がそれぞれ、46% および 50% まで低下することが報告されている⁷⁾。一方、ロスバスタチンの投与 2 時間後に水酸化アルミニウム / マグネシウムの制酸剤を投与した場合、ロスバスタチンの AUC の低下は約 20% に抑えられる⁷⁾。このように、制酸剤の投与を 2 時間ずらすことで AUC の低下が回避されたことから、吸収過程における薬物相互作用が原因であると考えられている⁷⁾。

ロスバスタチンと酸化マグネシウムの吸収過程における相互作用は、様々な要因が考えられている。ロスバスタチンは構造式中にカルボキシル基を持つ弱酸性薬物であり（図 1）、胃内 pH が上昇することでイオン化が進み、吸収されにくくなる⁸⁾。そのため、制酸作用をもつ酸化マグネシウムとの併用で吸収が阻害されることが、薬物相互作用の要因の一つとして考えられている⁷⁾。さらに、その他の要因として、ロスバスタチンと酸化マグネシウムが結合し、消

化管内でキレートを形成して、吸収が阻害される可能性が考えられている⁷⁾。なお、キレート形成については、ロスバスタチンの構造式中に含まれる水酸基(図1)と酸化マグネシウムが結合し、キレート形成が起こると推察される。

以上のことから、明確な機序は不明ながらもロスバスタチンと酸化マグネシウムを併用することにより、ロスバスタチンの吸収が阻害され、LDL-Cに影響を与える可能性があると考えられる。

一方、ピタバスタチンについては、インタビューフォームで酸化マグネシウムに関する併用注意の記載は無い⁹⁾。ピタバスタチンとロスバスタチンの物理化学的性質を比較すると、ピタバスタチンの分配係数が1.49であることに對し⁹⁾、ロスバスタチンは-0.3であり⁹⁾、ピタバスタチンはロスバスタチンに比べて脂溶性が高い(図2)。これは、ロスバスタチンが構造中に、極性の高いメタンスルホンアミド基を含むことが原因であると考えられている¹⁰⁾(図1)。この物理化学的性質の違いにより、ピタバスタチンは酸化マグネシウムによる影響を受けにくいと推察される。以上のことから、ロスバスタチンをピタバスタチンへ変更することが薬学的に妥当であると考察し、処方医へ情報提供したところ、処方の変更となった。

一方、ロスバスタチンと酸化マグネシウムの

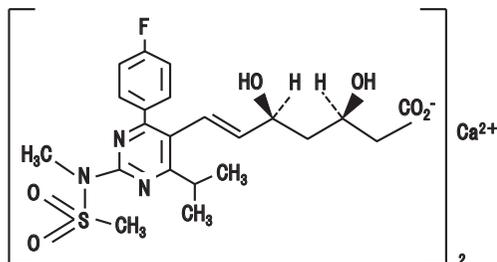


図1 ロスバスタチンの構造式
構造式中にカルボキシル基を持つ弱酸性薬剤であり、水酸基によるキレート形成の可能性がある。また、メタンスルホンアミド基を持つため水溶性が高い。

併用が、患者のLDL-Cに与える影響についても報告されている。既報では、ロスバスタチン服用中の患者において、酸化マグネシウムの併用がLDL-Cの低下に有意な影響を与えなかったことが明らかにされている¹¹⁾。また、酸化マグネシウムの併用は、その用量に関わらずLDL-Cの低下に有意な影響を与えなかったとの報告もある¹²⁾。しかしながら、これらは単施設の報告に限られており、症例数も少ないことから、これら2剤の併用については、引き続き注意する必要があると考えられる。

症例の成果

本症例において、併用注意の薬物相互作用に介入を行ったことで、不要な薬剤の追加を防ぐことができた。本症例を通じて、薬剤の物理化学的性質や化学構造について深く調べることができ、薬学への理解を深めることができた。

一方、ロスバスタチンと酸化マグネシウムの相互作用について、LDL-Cに対する影響が少ない可能性も考えられ、臨床における効果を観察することの重要性を感じた。薬局においてロスバスタチンと酸化マグネシウムの併用を確認した場合、LDL-Cの値を継続的に聴取し、必要に応じて処方医に疑義照会や情報提供を行い、より効果的な薬物治療を提供することが重要であると考えられる。

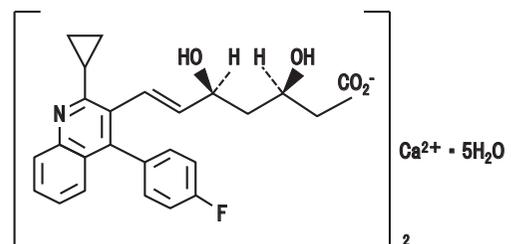


図2 ピタバスタチンの構造式
ロスバスタチンの構造式と比較して脂溶性が高い。

Lehmann プログラムを振り返って

今回、Lehmann プログラムに参加したことによって、薬剤師としての知識や技能を大きく成長させることができた。今まで、薬局業務において、今回のように1つの症例を深く考察し、症例報告としてまとめた経験は無かった。薬剤師の物性や根拠となる論文の検索、さらにそれをスライドや報告書にまとめる経験ができたことは、今後の薬剤師業務にとってプラスになるものだった。

薬局においては、このような症例報告や研究に関する指導者が少ないため、Lehmann プログラムでメンターの指導を受け、学習を行えたことはとても良い経験となった。

Lehmann プログラムを通じて、普段の薬局業務だけでは習得が難しい知識や技能を身につけることができたと思う。今後は、薬学教育や臨床研究にも携わり、薬剤師が薬物治療に与える影響をエビデンスとしてまとめ、薬剤師の職能拡大に貢献していきたい。

【引用文献】

- 1) 山下静也. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 日本内科学会雑誌. **2018**, 107(1), 73-80.
- 2) Dawn O. Kleindorfer, Amytis Towfighi, Seemant Chaturvedi, Kevin M. Cockroft, Jose Gutierrez, Debbie Lombardi-Hill, Hooman Kamel, Walter N. Kernan, Steven J. Kittner, Enrique C. Leira, Olive Lennon, James F. Meschia, Thanh N. Nguyen, Peter M. Pollak, Pasquale Santangeli, Anjail Z. Sharrief, Sidney C. Smith Jr, Tanya N. Turan, and Linda S. Williams. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2021**, 52(7), e364-e467.
- 3) Pierre Amarenco, Jong S. Kim, Julien Labreuche, Hugo Charles, Jérémie Abtan, Yannick Béjot, Lucie Cabrejo, Jae-Kwan Cha, Grégory Ducrocq, Maurice Giroud, Celine Guidoux, Cristina Hobeau, Yong-Jae Kim, Bertrand Lapergue, Philippa C. Lavallée, Byung-Chul Lee, Kyung-Bok Lee, Didier Leys, Marie-Hélène Mahagne, Elena Meseguer, Norbert Nighoghossian, Fernando Pico, Yves Samson, Igor Sibon, P. Gabriel Steg, Sang-Min Sung, Pierre-Jean Touboul, Emmanuel Touzé, Olivier Varenne, Éric Vicaut, Nessima Yelles, Eric Bruckert. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382(1), 9-19.
- 4) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン [追補 2019] 委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015 【追補 2019】. https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2019_10.pdf (閲覧日 2022年2月7日).
- 5) 塩野義製薬株式会社, クレストール[®]インタビューフォーム (2021年2月改定, 第22版).
- 6) 協和化学工業株式会社, マグミット[®]添付文書 (2015年10月改定, 第9版).
- 7) Paul D. Martin, Dennis W. Schneck, Aaron L. Dane, Michael J. Warwick. The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics. *Curr. Med. Res. Opin.* **2008**, 24 (4), 1231-1235
- 8) 岩川精吾, 菅原和信, 灘井雅行, 渡辺善照. 臨床への薬物動態学. **2011**, 廣川書店, 東京, 154-155.
- 9) 興和株式会社, リバロ[®]錠インタビューフォーム (2020年11月改定, 第31版).
- 10) Michael Schachter. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* **2005**, 19(1), 117-125.
- 11) 倉持有香, 武田浩樹, 小松敏彰, 尾島勝也, 厚田幸一郎. ロスバスタチンとマグネシウム含有製剤が low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) に与える影響. 日本病院薬剤師会雑誌, **2016**, 52(10), 1298-1300.
- 12) 高橋 尊, 門田祥吾, 梅田慎也, 永井滉士, 南雲徳昭. ロスバスタチンと酸化マグネシウムの併用による low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) の変化. 日本病院薬剤師会雑誌, **2020**, 56(5), 585-588.