

スタチン系の相互作用 制酸剤とイオン交換樹脂について

今回もある薬局を訪問していた時に出た話題です。スタチン系は現在 6 種類が販売されていますが、その添付文書の相互作用で、制酸剤と(具体的にはマーロックスになるのですが)、同時に併用すると血中濃度が半分に低下するというので**クレストールのみが併用注意**となっています。

さらに陰イオン交換樹脂であるコレバインやコレスチミドとの併用では、**ローコール、リピトール、リパロで併用注意の記載**がありますが、他の 3 剤では併用注意の記載がありません。構造でも 6 剤にさほど変わりがないと思えるのですが、一体、何故このような違いがでるのでしょうか？

今回は各先発メーカーさんのお問合せ係に、私のお付き合いのある薬局さんの名前を使って確認してみました(私の会社の名前を言ってもどこ?と怪しまれるかもしれませんので・・・)。

1) 添付文書の相互作用の記載と物性についてのまとめ

Al&Mg：水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの合剤との相互作用で注意のあるスタチンはクレストールのみとなります。制酸剤の具体的な製品はマーロックス®になります。

樹脂：コレステロール低下作用のある陰イオン交換樹脂コレスチラミンやコレスチミドとの併用。

具体的な表現としてはローコール：コレスチラミン等、リピトール：陰イオン交換樹脂、リパロ：コレスチラミンという表記になります。

先発薬	メバロチン	ローコール	リポバス	リピトール	クレストール	リパロ
成分名	プラバ [®] スタチン Na	フルバ [®] スタチン Na	シバ [®] スタチン	アトルバ [®] スタチン Ca	ロバ [®] スタチン Ca	ビ [®] タバ [®] スタチン Ca
Al&Mg	注意無	注意無	注意無	注意無	注意有	注意無
樹脂	注意無	注意有	注意無	注意有	注意無	注意有
メカ	第一三共	田辺三菱	MSD	アステラス	アストラゼネカ	興和
logP	- 0.33	1.74	5.04	1.21	- 0.30	1.50
pKa	4.6	4.34	解離基無し	4.2	4.6	4.40&5.36
水溶性	溶けやすい	やや溶けやすい	ほとんど溶けない	極めて溶けにくい	溶けにくい	極めて溶けにくい

上記のようにまとめると Al と Mg 合剤との併用注意はクレストールのみで、陰イオン交換樹脂との併用注意は 6 成分中 3 成分となっていることがはっきりと分かります。

2) 各メーカーへの確認事項 (以下、Al と Mg は制酸剤と表記します)

メバロチン	制酸剤 ：報告がない 樹脂 ：併用により 40~50%血中濃度低下報告はあるので、併用には注意必要。
ローコール	制酸剤 ：海外、国内を含めて報告がない 樹脂 ：添付文書の通り。血中濃度低下あり 3 時間ずらして投与。
リポバス	制酸剤 ：国内外で報告がない。構造上も相互作用を疑わせる問題はない。 樹脂 ：ラット(シバ [®] スタチン 500mg/kg、コレスチラミン 600mg/kg の大量投与で AUC50%減)。臨床では併用ではむしろ LDL コレステロール低下効果あり。☞表外の※
リピトール	制酸剤 ：国内報告無し。海外(10mg1 日 1 回、マーロックス 30mL1 日 4 回 15 日間併用、スタチン単独と比較。AUC33%減、Cmax34%減の報告あるも脂質低下に影響無し) 樹脂 ：添付文書の通り。血中濃度 25%低下するも LDL 低下率はむしろ大きい。

クレストール	制酸剤：血中濃度 50%低下。理由について→3) 樹脂：コテスチミドとの併用では併用注意に至るほどの吸収低下はない。
リパロ	制酸剤：報告はなく、注意は必要無しと考えている。 樹脂：添付文書の通り。時間をあけて投与。

※スタチンの最終的な作用は LDL 受容体の発現になります。その LDL 受容体は一旦合成されるとある程度長持ちして再利用されることが知られています。この仕組みがスタチン吸収阻害があっても効果継続になる理由かもしれません。

3) クレストールがマーロックスにより吸収抑制する理由

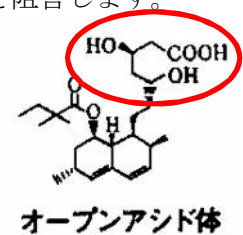
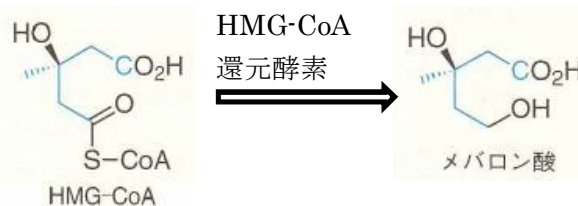
詳細は分かっていないのが現状で、以下のような推論レベルだそうです。

- ①消化管内で Mg イオン等と結合して非吸収体となる。☛何らかの構造上の特徴が関係するのか？
- ②消化管内 pH 上昇でクレストールのイオン化が進み吸収が減少する。
☛クレストールの pKa と他のスタチンの pKa を比較しても大きな差はないので苦しい推論か。
- ③制酸剤で消化管運動が亢進され吸収が遅れる。
☛どのスタチンでも共通の話になるので、これも苦しい推論か。

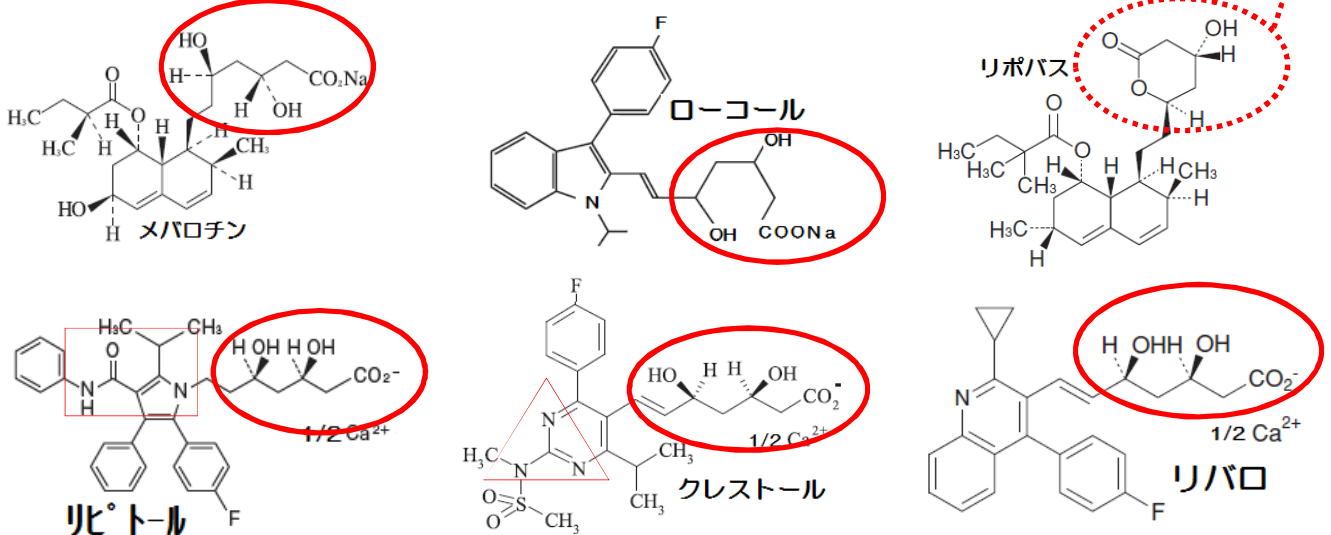
4) 各スタチンの構造上の特徴

制酸剤との相互作用の推論で最もらしいのは 3) ①の金属イオンとの結合のようです。

さて、コレステロールは肝臓においてアセチル CoA から 20 数段階の反応を経て生合成されますが、その律速段階酵素として HMG-CoA 還元酵素が知られ、スタチンはその酵素を阻害します。



スタチンの構造には HMG-CoA 還元酵素の基質 HMG-CoA と生成物メバロン酸の構造に類似する部分(3,5ジヒドロキシヘプタン酸構造)があり、そこが酵素の活性化部位にはまり競合的な阻害作用を示すとされています。(下記の赤丸部分が類似構造：但しリポバスは活性代謝物となってから同じ構造になります)



さて、クレストールには Mg や Al に結合しやすいような部位はあるでしょうか？金属イオンの正電荷に対して一般に非共有電子対(N、O、F等)が配位してキレートを形成するとされます。窒素が近隣に3つ存在しているのはクレストールになります。リピトールも2つの窒素と1つの酸素が何気近くに近いです。ニューキノロンと金属では隣接する2つの酸素原子がキレートを形成してましたので、あり得ない話ではないかな？と思う次第です (PASkaraNews102号参照)。 (終わり)