



# どたすけ（土田介：堺）通信



発行：堺市薬剤師会 さかい医薬品適正使用推進委員会

どたすけ通信は、堺市薬剤師会・堺市地域支援病院5病院の薬剤部(科)・大阪大谷大学薬学部の協力のもと作成しています。堺市医療圏における医薬品情報をもとに有効性・安全性・経済性の観点から分析し、高齢者への薬物治療や生活習慣病の治療に役立つ情報を掲載しています。堺市民の医薬品適正使用の推進の一助になればと考えております。ご活用いただければ幸いです。

## 堺市におけるジェネリック医薬品の現状分析（スタチン製剤）

令和3年1月～12月における国民健康保険および後期高齢者医療の府内の堺市地域における調剤レセプト（大阪府健康医療部生活衛生室薬務課）を参考に作成した。

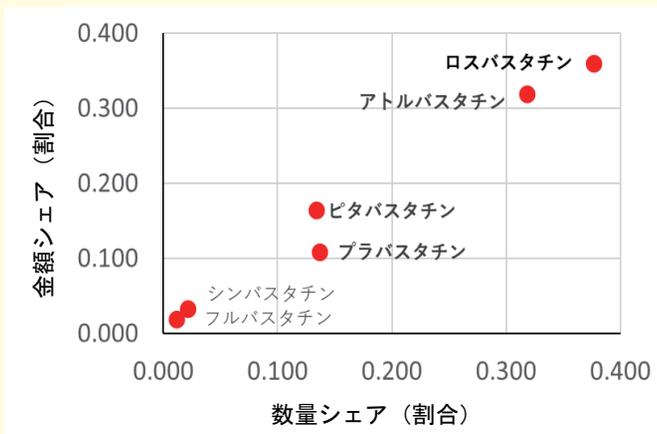


図1. スタチン製剤の市場分析

表1. 各スタチン製剤における製品別シェア

ロスバスタチン使用量 (割合)			アトルバスタチン使用量 (割合)		
後発品使用率		83.3%	後発品使用率		82.9%
GE「DSEP」	2,289,453	42.6%	GE「サンド」	1,059,856	23.3%
GE「トーワ」	433,105	8.1%	GE「トーワ」	933,460	20.5%
GE「EE」	276,601	5.1%	GE「サワイ」	806,213	17.7%
GE「サワイ」	245,361	4.6%			
GE「日医工」	218,334	4.1%	ピタバスタチン使用量 (割合)		
GE「杏林」	136,873	2.5%	後発品使用率		77.7%
プラバスタチン使用量 (割合)			GE「トーワ」	504,577	27.0%
後発品使用率		85.4%	GE「サワイ」	203,883	10.9%
GE「サワイ」	635,074	32.5%	GE「杏林」	188,222	10.1%
GE「トーワ」	334,968	17.1%	GE「サンド」	137,147	7.3%
GE「Me」	140,148	7.2%	GE「KOG」	67,373	3.6%

スタチン製剤の使用（数量ベース）では、ロスバスタチン、アトルバスタチンの2製剤が30%以上、ピタバスタチン、プラバスタチンの2製剤が13%以上を示し、4製剤合計で95%以上の使用実績であり治療の中心となっている。シンバスタチン、フルバスタチンの使用量は少数であった（図1）。

また、堺市内で汎用されているジェネリック医薬品（GE）のシェア率を示した（表1）。主なスタチン4製剤の後発品（GE）使用率は、ピタバスタチンを除き80%以上となっている。規格別製剤の使用割合については、ロスバスタチン（2.5mg製剤（83%）・5mg製剤（17%））、アトルバスタチン（10mg製剤（56%）・5mg製剤（44%））、ピタバスタチン（1mg製剤（48%）・2mg製剤（48%）・4mg製剤（4%））、プラバスタチン（10mg製剤（53%）、5mg製剤（47%））であり、ロスバスタチンを除いては、規格間の偏りは小さかった。

なお、製剤的な特徴については、薬剤比較を参照ください。

## 薬剤比較（各種HMG-CoA還元酵素阻害薬：スタチン系）

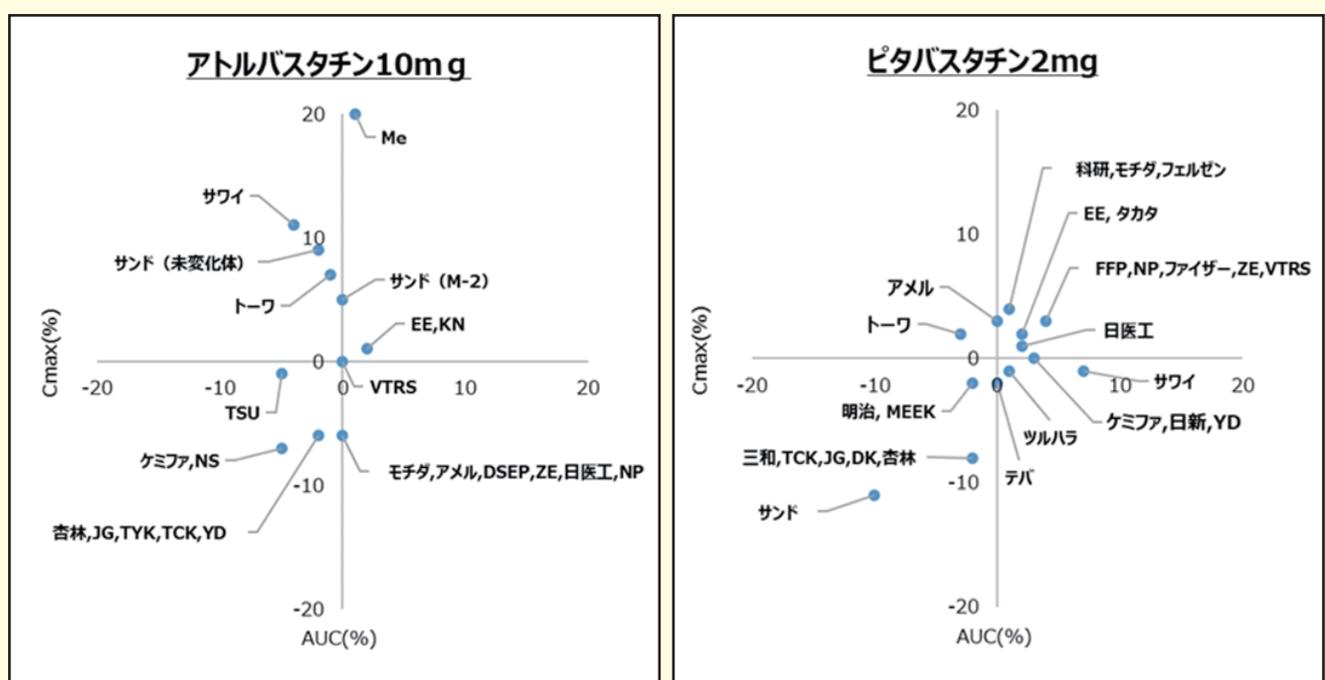
本稿は、大阪大谷大学薬学部 実践医療薬学講座（名徳教授）のご協力を得て作成しています。

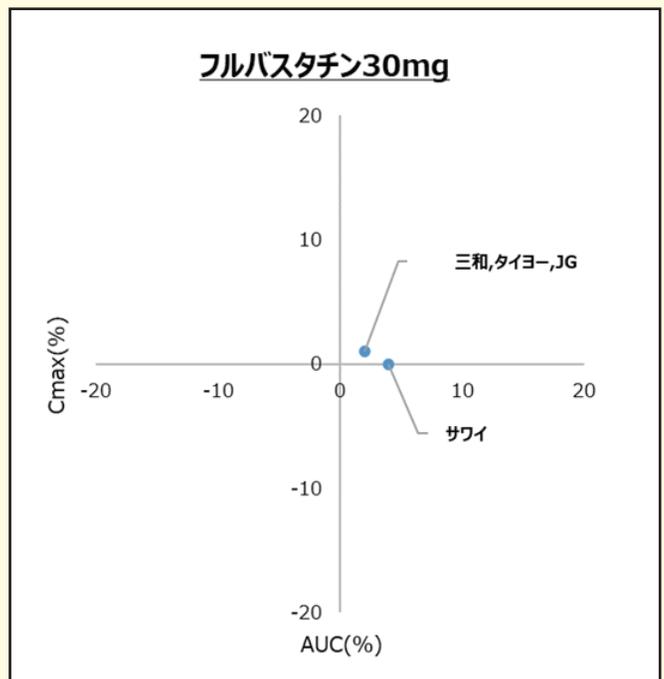
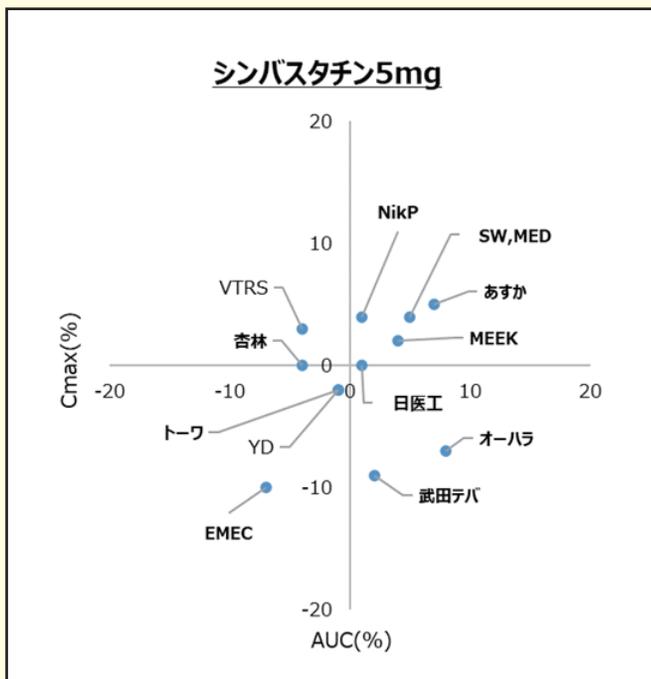
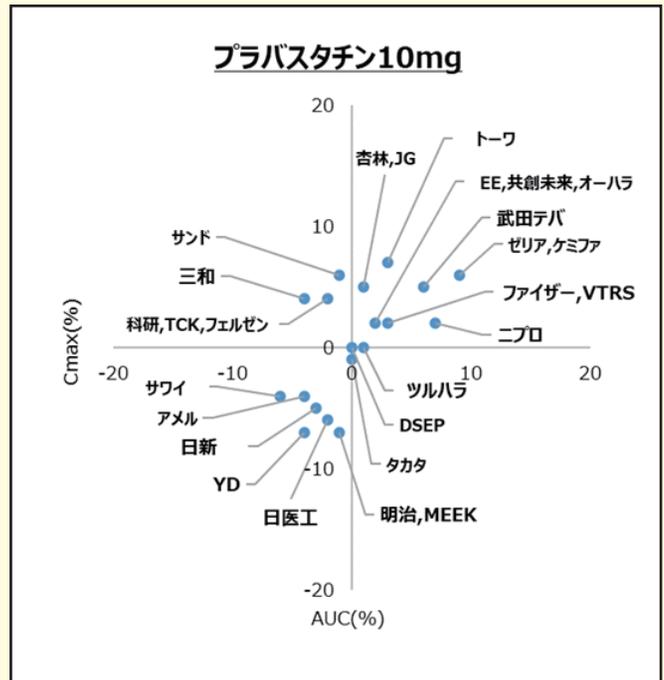
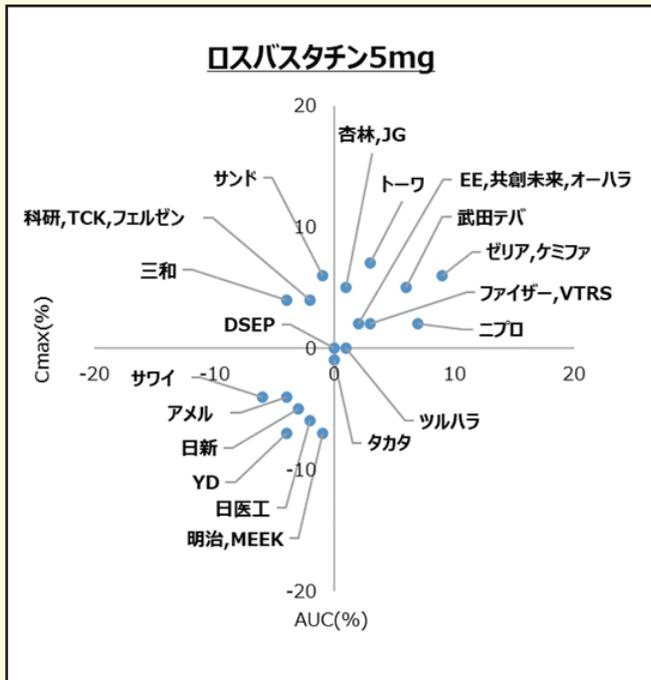
各種ジェネリック医薬品と先発医薬品のパラメータ比を、X軸には Cmax（最高血中濃度）、Y軸には AUC（血中濃度曲線下面積）を示した。軸の中央ほど、近似していることを示す。

生物学的同等性試験の許容域は、AUC 及び Cmaxが対数正規分布する場合には、試験製剤（ジェネリック医薬品）と標準製剤（先発医薬品）のパラメータの母平均の比で表すとき 0.80~1.25 とされている。AUC 及び Cmaxが正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき-0.20~+0.20 である。つまり、先発医薬品とジェネリック医薬品の比を1と仮定した場合に、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度における平均値の比の幅（信頼区間）が 100%を中心として±20%（対数変換を行う場合は 80%~125%）内にあることを意味しており、ジェネリック医薬品と先発医薬品が最大45%異なり得るということの意味しているわけではない。

以上から生物学的同等性試験の許容域は、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度の比の幅を示しているのであって、治療効果そのものの差の幅を示しているわけではない。通常、医薬品の効果や副作用は有効成分の血中濃度に従って発現するので、生物学的同等性試験の許容域内であれば、治療効果は同等であると考えられる。血中濃度に関しては、同じ人が同じ医薬品を服用した場合であっても、服用する人の体質や体調等が医薬品の吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼすなど、除外できない自然のばらつきが常に起こり得る。生物学的同等性試験の許容域は、このような血中濃度のばらつき等を考慮したうえで、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が同等と評価できる幅について安全域を含めて設定されている。

参考文献) 厚生労働省. [https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/02\\_120713.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/dl/02_120713.pdf)  
(2022年11月11日閲覧)





データラベルは、ジェネリック医薬品の名称で示した。  
「有効成分の一般的名称+剤型+含量+会社名」の会社名を示す。

各種HMG-CoA還元酵素阻害剤の比較一覧

ストロンゲスト			
分類	アトルバスタチンカルシウム	ピタバスタチンカルシウム	ロスバスタチンカルシウム
一般名	アトルバスタチン	ピタバスタチン	ロスバスタチン
製品名	シエネリック	シエネリック	シエネリック
規格	先発：ピトール錠 5mg,10mg	先発：リロ錠 1mg,2mg,4mg	先発：クルストール錠 2.5mg,5mg
薬価	27.00/49.20	37.80/70.30/126.70	32.30/57.70
適応症	①高コレステロール血症 ②家族性高コレステロール血症	①高コレステロール血症 ②家族性高コレステロール血症	①高コレステロール血症 ②家族性高コレステロール血症
用法	①1日1回10mg 1日20mgまで ②1日1回10mg 1日40mgまで	①②1日1回1～2mg 1日4mgまで ②小児：10歳以上1日1回1mg 1日2mgまで	開始：1日1回2.5mg,早期にLDL-C低下させる場合5mg 4週以降：LDL-C低下が不十分な場合は1日10mgまで可 効果不十分・②などの重症例には1日最大20mgまで可 重篤腎機能障害者には最大5mgまで
溶解性	脂溶性	脂溶性	水溶性
半減期 (hr)	9.44 ± 2.50 (ピトール錠10mg)	10.5 ± 1.1 (リロ錠4mg)	14.0 ± 10.9 (クルストール錠5mg)
代謝	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9 及び CYP2C19
腎排泄 (%)	<5	NA	10
LDL-C低下率 (%)	50	48	63
HDL-C増加率 (%)	6	NA	10
TG低下率 (%)	29	23	28
蛋白結合率 (%)	95.6～99.0以上	99以上	88～89
バイオアベイラビリティ (%)	12.2	60	29

スタンダード			
分類	プラバスタチンナトリウム	シンバスタチン	フルバスタチン
一般名	プラバスタチン	シンバスタチン	フルバスタチン
製品名	シエネリック	シエネリック	シエネリック
規格	先発：メロチン錠 5mg,10mg	先発：リボバ錠 5mg,10mg,20mg	先発：ロコー錠 10mg,20mg,30mg
薬価	20.20/37.00	43.00/87.90/181.60	24.70/44.70/61.00
適応症	①高脂血症 ②家族性高コレステロール血症	①高脂血症 ②家族性高コレステロール血症	①高コレステロール血症 ②家族性高コレステロール血症
用法	1日10mg, 1日1回または2回 重症：1日20mgまで	1日1回5mg LDL-C低下が不十分：1日20mgまで 投与は1日1回夕食後が望ましい	1日1回20～30mg(夕食後) 20mgより開始 重症：1日60mgまで
溶解性	水溶性	脂溶性	脂溶性
半減期 (hr)	2.7 ± 1.0 (メロチン錠10mg)	3.2 ± 0.5 (リボバ錠5mg)	1.32 (ロコー錠15mg)
代謝	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9
腎排泄 (%)	20	13	6
LDL-C低下率 (%)	34	41	24
HDL-C増加率 (%)	12	12	8
TG低下率 (%)	24	18	10
蛋白結合率 (%)	53.1	98	98以上
バイオアベイラビリティ (%)	参考：19.1 (血漿AUCから算出)	5未満	29 (血漿AUCから算出)

<参考文献> 各種医薬品製剤の添付文書及びインデックス (2022年9月現在)

Schachter M. Fundamentals & Clinical Pharmacology, 2004, 19: 117-125

## 疑義照会事例（保険薬局からのトレーシングレポート報告）

### 事例1. 腎機能の低下が見られた患者へのシタグリプチン錠の用量変更

症例 80代 男性 シタグリプチン50mgを継続的に服用中の患者。

7月来局時に血清クレアチニンの検査値から腎機能の低下が発覚する。推定CCr30未満であったことから、シタグリプチン錠の用量は添付文書上25mgが望ましいものの緊急性が低かったため、同日はトレーシングレポートにてDr. への報告と、次回対応者への申し送りを薬歴に記載することで対応を完了した。次月8月の来局にて前回処方と同様の処方が続いていた為、前月の記載から疑義照会を行い、シタグリプチン25mgへの減量に至ることとなった。減量前の段階でHbA1cは6台前半を維持しており、減量後2ヵ月後の9月のHbA1cにおいても変わらず維持されていることを確認している。低血糖を含むシタグリプチンによる副作用を疑う症状は、変化の前後を通してみられていない。

リスクに関して緊急性が低いと判断した理由は、腎機能障害または高齢の患者への50mgから100mgへの増量における有害事象の発現に差がなかったことや、現状同分量にて体調面に変化が見られていないこと、血糖コントロールに用いている薬剤がシタグリプチンのみであったことなどが挙げられる。

シタグリプチン錠は腎排泄を主としており、腎機能障害患者ではAUCが倍以上に増加することが確認されている<sup>1)</sup>。今回患者ではCCr30未満であり、25mgでの投与でも十分な濃度に達することが推定されるため減量は妥当であると考えられる。また、50mg以上の用量ではある程度血糖降下作用が頭打ちする傾向にあるため、不必要な投与は避けていくことが望ましいと言える<sup>2)</sup>。

#### 参考資料

シタグリプチン錠 審査報告書より一部データを簡略化して抜粋

#### 1) 腎機能障害患者別の単回投与における薬物動態

	CCr=50-80	CCr=30-50	CCr<30
AUC <sub>0-∞</sub> 平均比	1.61 倍	2.26 倍	3.77 倍
C <sub>max</sub> 平均比	1.35 倍	1.43 倍	1.75 倍

#### 2) 治療期12週時のHbA1c値変化量

	0週時の 平均値(%)	治療12週後の 平均値(%)	変化量(%)
25mg	7.49	7.11	-0.41
50mg	7.57	6.87	-0.71
100mg	7.56	6.85	-0.69
200mg	7.65	6.88	-0.76



## 事例2. スタチン製剤とシクロスポリンの併用の選択の可能性

シクロスポリンのOATP1B1阻害作用などにより、スタチン製剤の肝臓への取り込み減少から血中濃度が上昇してしまうため、一部スタチン製剤に関しては併用禁忌薬に設定されている。当薬局でも半年で2件ほど対象の疑義照会が行われている。とりわけ多く見られるのが、ネフローゼ症候群の患者であり、その病態からコレステロールの上昇が多くみられ、ガイドライン上でもネフローゼ症候群における脂質代謝異常の改善にスタチン製剤併用を推奨している。併用禁忌薬に該当するスタチン製剤はピタバスタチン、ロスバスタチンのみだが、他スタチン製剤（アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン）においても同等、もしくはそれ以上のAUC上昇の報告がされている。唯一、OATP1B1との基質親和性が低いと考えられているフルバスタチンはAUC上昇率が低く、シクロスポリン併用時の副作用発現が少ないとされており、スタチン製剤が必要な場合の候補となっている。

とはいえ、あくまでもシクロスポリンとの併用時に最も安全であるということであり、必ずしもフルバスタチンが選択される必要があるわけではない。虚血性心疾患などのリスクの高い病態を抱えている場合などでは通常よりも、目標とするLDLコレステロール値は低く設定されていることも多い。視点を1点のみに絞らず全体をみて適切な薬剤選択を行っていく必要がある。

日腎会誌 2012 ; 54 (7) : 999-1005 表2より簡略化して抜粋

成分名	プラバスタチン	シンバスタチン	フルバスタチン	アトルバスタチン	ピタバスタチン	ロスバスタチン
シクロスポリン併用による筋肉痛・横紋筋融解症の発症	有(数例)	有	有	有	有	有
シクロスポリン併用時の血中濃度上昇*	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

\*上段よりNeuvonenらの報告<sup>1)</sup>、杉山らの報告<sup>2)</sup>、平田睦子らの報告<sup>3)</sup>より

### 参考文献

- 1) Neuvonen PJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 80 : 565-581.
- 2) 杉山雄一、前田和哉、日薬理誌 2005 ; 125 : 178-184.
- 3) 平田睦子、他、国立衛研報 2006 ; 123 : 37-40.



## 有害事象事例（疑義照会より確認できた有害事象）

### 事例1. 「クラリスロマイシンによる不整脈」

症例 20代、女性。咽頭違和感にてA耳鼻科よりB総合病院へ紹介。副鼻腔炎の診断でクラリスロマイシン、カルボシステインが処方された。C薬局にて処方せんを受領。本人への聞き取りで過去にクラリスロマイシンにて脈が飛ぶ事があり、自己判断にて内服を中止した経緯が判明。また、もともと頻脈性の不整脈の既往があることも判明し、B総合病院へ疑義照会。クラリスロマイシンはロキシスロマイシン（ルリッド）に変更となった。

#### 副作用情報

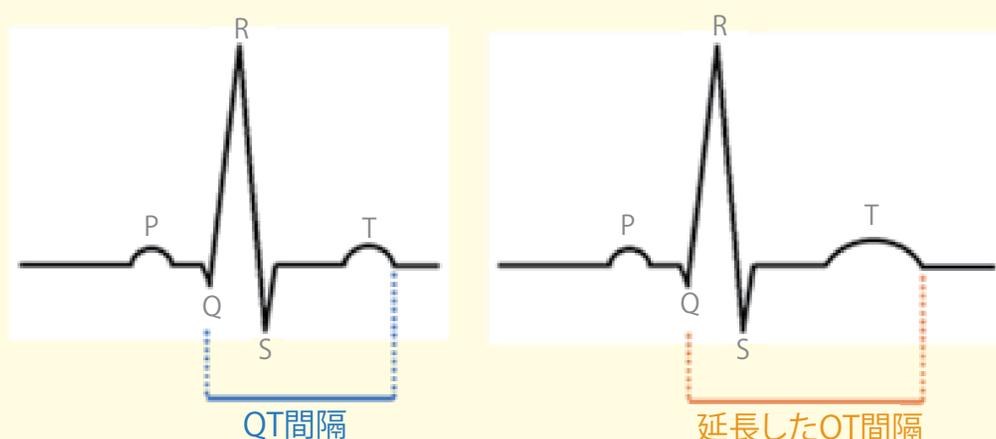
一般的に、マクロライド系抗菌薬においてはQT延長等の有害事象が現れることが知られており、エリスロマイシンにおけるQT延長およびそれに伴うtorsades de pointes（以下TdP）の出現にはKチャンネル遮断作用が関与する<sup>1)</sup>と考えられている。

クラリスロマイシンにおいても、頻度は高くないものの、動悸等の循環器系の有害事象が報告されており、エリスロマイシンと同様、QT延長等の有害事象の出現に注意が必要な薬剤である。また、クラリスロマイシンはCYP3A4阻害作用を持ち、その他のQT延長作用のある薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。釜野らは、クラリスロマイシンとビソプロロール、ベラパミル、ベプリジルの併用はTdPの発現リスクが上昇する可能性があることを報告<sup>2)</sup>している。クラリスロマイシンは、副鼻腔炎等で長期間処方される可能性もある薬であり、初回投与時の丁寧な説明と、定期的なモニタリングが有害事象の早期発見に重要である。

今回の症例において、ロキシスロマイシンへの変更の根拠として、デンマーク住民を対象とした大規模コホート研究から、クラリスロマイシン使用と心臓死増大との有意な関連が、とくに女性の使用において確認されたが、ロキシスロマイシン使用ではみられなかったと報告されている<sup>3)</sup>

#### QT延長

心電図上のQT間隔（QRS波の始まりからT波の終わりまで）が延長した状態で、心筋の活動電位持続時間が延長していることを示す。QT延長が起こると心筋が電氣的に不安定になり、心室期外収縮やTdPなどの重症不整脈が出やすくなる。自覚症状には乏しく、主に心電図検査で発見される。



## 参考文献

- 1) Antzelevitch C, Sun Z, et al : Cellular and Ionic Mechanisms Underlying Erythromycin-induced Long QT Intervals and Torsade de Pointes. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1836-1848.
- 2) 釜野純二, 千堂年昭, ほか: 医薬品副作用データベース (JADER) を用いた抗不整脈薬とクラリスロマイシン併用によるトルサード・ド・ポアント発現の解析. 日本病院薬剤師会雑誌 2019; 55-11: 1286-1290.
- 3) Henrik Svanström, Björn Pasternak, Anders Hviid: Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2014 Aug 19; 349: g4930. doi: 10.1136/bmj.g4930.

## 調査研究報告 (高齢者に対する処方でのピットフォール 腎機能により調節が必要な薬剤)

本邦においては超高齢化が進み、堺市における65歳以上の高齢者数は、2015年と2020年を比較すると9,067人が増加し、2021年9月末の65歳以上の高齢化率は、28.3%となっており、今後も引き続き増加が予想される。

高齢者については、生理機能が低下しており、特に腎機能の程度により調節が必要な薬剤（腎排泄薬剤）の処方については注意が必要となる。そこで、今回、2017年7月～12月救命救急センター病棟へ新規入院された患者363名における腎機能と服用薬について調査した結果を掲載した。

なお、本調査研究報告は、日本医療薬学会報告資料より抜粋した。

### 救急患者における腎機能に応じた調節が必要な処方動向

調剤元	保険薬局(n=264)	診療機関(n=99)	P値
CCr(mL/min)	54.6(1.8-171.1)	56.6(3.5-157.7)	P=0.574
年齢	74.5(16-101)	74.0(12-96)	P=0.873
男女比	149/115	57/42	P=0.846
腎機能により調節が必要な薬剤の処方割合	32.20%	36.40%	P=0.453
過量投与	25.90%	19.40%	P=0.267

2017年7月～12月救命救急センター病棟への新規入院患者363名の調査

調査結果（表）より、保険薬局、診療所からの処方においては、**約1/3が腎機能により調節が必要な薬剤（腎排泄薬剤）の処方**で、そのうち**約20%に過量投与が認められた**。過量投与の原因として、高齢者に対する処方用量についても成人と同様の常用量処方が過量投与につながったケースが多くみられた。以上から、特に高齢者に対して**適正使用を推進するうえでは、患者の腎機能を確認し、患者の腎機能に応じた用量調節が適正使用につながると考えられた**。

#### 【お問合せ先】

(一社) 堺市薬剤師会 地域医療連携室  
堺市西区浜寺石津町東4-2-14  
TEL: 072-280-1873  
FAX: 072-280-1918