●特集／市販後に分かる薬の安全性と最近の撤退薬

4. スタチン類—Cerivastatin の撤退から学ぶこと

東京慈恵会医科大学臨床検査医学，附属柏病院中央検査部*，大学院代謝栄養内科学

吉 田 博

Statins—Lessons from Cerivastatin Withdrawal from the Market

Hiroshi YOSHIDA

Department of Laboratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital
163-1 Kashiwa-shita, Kashiwa, Chiba 277-8567, Japan

Statins are well established as first-line agents for LDL-cholesterol lowering therapy to prevent cardiovascular diseases. However, statin therapy may cause myopathy, including rhabdomyolysis, the risk of which is increased by certain interactions. Cerivastatin has caused hundreds of cases of rhabdomyolysis, especially when administered concomitantly with gemfibrozil; and it was eventually withdrawn from the market. In general, significant myopathy is rare with an incidence of less than 0.5% of patients, and statins are safety drugs and well tolerable. Statin side effects may be dose related; due in part to the drug-drug interactions. Cerivastatin drug interactions are involved in CYP3A4, CYP2C8, and organic anion transporting polypeptide (OATP). Recently, common variants in SLCO1B1, encoding OATP1B1, have been reported to be closely related to the increased risk of statin-induced myopathy. The development of pharmacogenetics (PGx) can help to promote drug usefulness and reduce side effects including the drug-drug interactions. Alternatively, careful medical care by physicians, employing precise, rapid information provision for serious adverse effects, including black box warning, and the establishment of a proper post-marketing surveillance system are important for preventing serious adverse drug effects and should also be performed proactively.

Key words : cerivastatin, withdrawal, pharmacogenetics, OATP, CYP

1. はじめに

スタチンはこれまでの幾多の大規模臨床試験の中で有効性のみならず安全性も証明されてきており，現に全世界で何百～何千万人の高脂血症患者が服用しているとされており，その忍容性は優れている¹⁾。投与量，投与開始時期など細部は別として，コレステロール低下療法の有用性と危険性の双方に関する議論に終止符を置いたのは，スタチン治療がもたらす臨床的利益そのものであった²⁾。わが国のエビデンスとしては MEGA スタディの成績が発表され，pravastatin 治療による有効性と安全性（横紋筋融解症はなく，CPK の異常出現率もコントロール群と同様）が証明された³⁾。しかしながら，2003 年に Thompson らが発表した成績^{4,5)}によると，それまで報告された 31 個のスタチン

（cerivastatin の試験を含む）を用いた対照比較試験（スタチン群，コントロール群ともに約 42,000 名）の結果，筋炎症状はスタチン群で 51 例，コントロール群で 56 例であり，横紋筋融解症はそれぞれ 7 例，5 例と同様であった。スタチンは安全性が高く臨床的有用性が優れているが，まれに横紋筋融解症を誘発することが問題となっている。しかしスタチンの中で cerivastatin は，米国において，単独投与で横紋筋融解症が多発し，さらに gemfibrozil の併用で高頻度に横紋筋融解症が認められ，多数の死亡例がみられたため，2001 年 8 月に cerivastatin は市場から撤退した。本稿では，cerivastatin の臨床薬理学的な特徴，他のスタチンとの比較，フィブラートとの併用における問題点，有害事象からみたスタチン治療の今後の課題をまとめる。

* 〒 277-8567 千葉県柏市柏下 163-1

2. Cerivastatin の特徴 (PK プロファイルを中心に)

Cerivastatin (Fig. 1) は、第3世代の化学合成スタチンの1つであり、光学異性体として純品のピリジン誘導体である^{5,6)}。他のスタチンと比べて低い投与量（マイクログラムのレベル）で強力なコレステロール低下作用を発揮する。Cerivastatin は小腸から速やかに完全に吸収され、内服後2～3時間で血中濃度がピークに達し、その後、単指数関数的に減少し、半減期はさらに2～3時間である。Cerivastatin の薬物動態 (pharmacokinetics: PK) は線形モデルに一致し、最高血中濃度 (C_{max}) と濃度曲線下面積 (AUC) は0.05～0.8 mg の範囲において用量に比例する。経口投与の cerivastatin の生体利用率 (bioavailability) は肝臓の初回通過効果のため60%程度であり、反復投与による蓄積性も認められていない。Cerivastatin はすべて代

Fig. 1 Cerivastatin の分子構成

謝され、70%は便中に30%が尿中に排泄されるが、未変化体は排泄されない。Cerivastatin は、チトクローム P-450 (CYP) の CYP2C8 および 3A4 の触媒により脱メチル化を受け (M-1)、CYP2C8 を介した立体選択的な水酸化を受ける (M-23)。その他血中で検出されない M-24 などすべての代謝物は未変化体と同様に HMG CoA 還元酵素阻害活性がある。このように2種類の CYP によって代謝される cerivastatin は、当初、薬物相互作用を受けにくいと考えられており、cerivastatin の PK は年齢、性差、民族差、保有疾患、食事内容や内服時期などに影響されないと考えられていた。しかしながら、その後の臨床レベルの段階で、単独使用および gemfibrozil の併用において横紋筋融解症などミオパチーが高頻度に出現したわけである。

3. Cerivastatin と他のスタチンの比較

一般的に、スタチンによる有害事象は、スタチンの投与量が多い例で併用薬物との相互作用が危惧される場合に生じる。すなわち、投与量を多くしても効果の増大はほぼ全例に軽度認められるが、有害事象のリスクも確実に増大する⁷⁻⁹⁾。Fig. 2 は FDA によって報告されたスタチンの用量と LDL 低下率および CPK 上昇 (正常上限の10倍以上) の頻度との関係である。スタチンの種類により程度はさまざまであるが、ある程度用量依存的にミオパチーの頻度が増加しており、とくに cerivastatin は他のスタチンと比べて、LDL 低下率の伸びより CPK 高度上昇の方が顕著であることから、cerivastatin の安全域の狭さが確認できる。スタ

Fig. 2 各種スタチンの LDL-C 低下率と筋障害発現の関係—FDA レビュー—
(http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf)

Table 1 各スタチンの PK プロファイル

Parameter	Atorva- statin	Ceriva- statin	Fluva- statin	Lova- statin	Pitava- statin	Prava- statin	Rosuva- statin	Simva- statin
Prodrug	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Absorption (%)	30	>98	98	31	80	37	50	65-85
Hepatic excretion (%)	>70	NA	68	>70	NA	66	90	78-87
Bioavailability (%)	12	60	10-35	<5	>60	17	20	<5
Protein binding (%)	80-90	>99.5	>98	96-98.5	96	43-55	88	94-98
CYP	3A4	3A4, 2C8	2C9	3A4	2C9 (Minimally)	3A4 (Minimally)	2C9 (Minimally)	3A4
Other metabolism pathway						Sulfation		
Lipid lowering metabolites	Yes Active	Yes Active	Yes Inactive (Mainly)	Yes Active	Yes Inactive	Yes Inactive (Mainly)	Yes Active (Minor)	Yes Active
Lipophilicity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (Minor)	No	No	Yes
Transporter substrate	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Renal excretion (%)	2	24	6	10-30	<2	20-60	10	13
Fecal excretion (%)	70	70	90	83	56	71	90	58
T _{max} (h)	2-4	2.5-3	0.5-1	2-4	0.5-0.8	0.9-1.6	3	1.3-2.4
T _{1/2} (h)	11-30	2-3	0.5-2.3	2.9	11	1.3-2.8	20	2-3
C _{max} (mg/dL)	27-66	2	448	10-20	26	45-55	37	10-34

出典：文献 5, 7, 13

チンの HMG CoA 還元酵素に対する親和性は高く、その他の酵素や受容体へ親和性は皆無であることから pharmacodynamics (PD) レベルでの相互作用は考え難く、PK レベルにおいてスタチンの薬物相互作用が問題となる。Table 1 に現在使用されている各スタチンの PK プロファイルを示す^{6,7)}。スタチンの多くは元々生体内利用率が低く、肝臓の初回通過効果のため、スタチンの生体からのクリアランスは極めて良好である。Pravastatin を除き、スタチンはミクロゾームで CYP 系により代謝される。Lovastatin, simvastatin, atorvastatin は CYP3A4 を介して代謝され、fluvastatin はおもに CYP2C9 を介するが、CYP3A4 および CYP2C8 などごく僅かであるが関与する。Rosuvastatin と pitavastatin は CYP を介することはほとんどないが、若干 CYP2C9 と関与する。ミオパチーや横紋筋融解症は、ある程度スタチンの血中濃度依存的であるので、スタチンに関連した薬物相互作用は重要なポイントである。多くのスタチンの薬物代謝は CYP を介しているように、スタチン以外の他の薬物の多くも CYP (おもに CYP3A4) を介した薬物代謝を受ける。また CYP 活性を刺激したり阻害したりする薬物がすでに知られていることから、スタチンとの薬物相互作用で注意すべき薬物は概ね認識できるが、個々の症例でどの程度にスタチンの血中濃度を過度に増加させて

しまう薬物相互作用が起こりうるかを明言することは困難といえよう。

CYP2C8 は cerivastatin の薬物代謝の鍵を握る分子であるが⁸⁾、simvastatin や lovastatin に一部関わっている¹⁰⁾。また、cerivastatin との併用で問題となった gemfibrozil およびそのグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を選択的に阻害し、CYP3A4 には影響しない¹⁰⁻¹²⁾。また、CYP だけでなく、有機アニオントランスポーター (OATP) などを介したスタチンの肝取込みや胆汁への排泄がスタチンの有効性と安全性に関わっている¹⁰⁾ (Fig. 3)。実際、CYP3A4 の阻害薬である AIDS 治療薬・抗ウイルス薬、clarithromycin や cyclosporine などは OATP1B1 や MDR1 をも阻害する。Gemfibrozil とそのグルクロン酸抱合体は、CYP2C8 だけでなく OATP1B1 を介した肝取込みを抑制する。Gemfibrozil の併用 (1,200 mg/day) により、atorvastatin や simvastatin の AUC が 2~3 倍に増大するが、cerivastatin では約 6 倍の著しい AUC の増大がみられ、gemfibrozil 併用による CYP2C8 と OATP の両者の抑制が、cerivastatin 関連ミオパチーのリスクをとくに上昇させたと考えられる^{10,11)}。

Fig. 3 スタチンの薬物相互作用に影響する部位および分子

出典：文献 10

4. 米国 FDA の調査からみえる スタチン関連ミオパチーの実態

米国 FDA の調査では、スタチン治療期間に発症した横紋筋融解症の 55～58% にスタチンの薬物代謝に影響を及ぼす薬物の併用が認められ、T 型 Ca 拮抗薬の mibefradil (16%)、フィブラート系薬物 (13%)、cyclosporine (8%)、マクロライド系抗生物質 (7%)、warfarin (5%)、digoxin (4%)、アゾール系抗真菌薬 (2%) などが要注意となっている^{4,7,13)}。しかしながら、致死的な横紋筋融解症の発症率は極めて低く、100 万処方例中に僅か 0.15 例である。フィブラート、erythromycin、itraconazole、cyclosporine などは、スタチンの血中濃度を高め、ミオパチーのリスクが増えるが、必ずしも血中濃度が高い場合のみにミオパチーが生じるわけではない^{7,14)}。いずれにしても、スタチンによる治療を行う場合に、その 1/3 がスタチンと薬物相互作用がある薬物が併用されているが、何らかの副作用の発現率は 3% にすぎない^{6,15)}。

メタボリックシンドロームや糖尿病性高脂血症を伴う高コレステロール血症の薬物治療では、スタチンと

フィブラートの併用が考慮される。スタチンのみならずフィブラートによる単独治療でもミオパチーが起こりうるので、この両薬物の併用ではさらに有害事象に注意を払うべきであり、わが国でも腎機能検査値に異常があれば原則として併用禁忌である。スタチンとフィブラートの併用によるミオパチーについては約 20 年前の 1988 年頃から明確な報告があり、lovastatin 単独では 0.15%、ニコチン酸との併用で 2%、gemfibrozil との併用で 5%、gemfibrozil と cyclosporine の併用で 28% にミオパチーが出現していた^{13,16)}。実際、市場から撤退した cerivastatin は gemfibrozil との併用で横紋筋融解症を高頻度に発症しており、他のスタチンと比べて 16～80 倍も多い¹⁷⁾ (Table 2)。ちなみに、fluvastatin のミオパチーが他と比べて少ないが、fluvastatin は CYP3A4 ではなく CYP2C9 で代謝を受け、OATP を介した PK の影響も少ないとされている^{13,18)}。FDA の調査によると、cerivastatin と gemfibrozil の併用では 100 万処方例中で重症度に拘らず 4,600 例に横紋筋融解症が生じるが、cerivastatin と fenofibrate では 100 万処方例中に 140 例に横紋筋融解症が生じると概算されている^{9,19)}。一

Table 2 米国における致死的な横紋筋融解症と調剤薬局におけるスタチン処方数

Reported Cases Fatal Rhabdomyolysis and Numbers of Prescription for All Statins Dispensed in the United States Since These Products were Launched

Variable	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin	Total
Data approved	8/31/87	10/31/91	12/23/91	12/31/93	12/17/96	6/26/97	—
Fatal cases of rhabdomyolysis	19	3	14	0	6	31	73
No. of prescriptions dispensed since marketing began (×1000)	99,197	81,364	116,145	37,392	140,360	9,815	484,273
Reporting rate (per 1 million prescriptions)	0.19	0.04	0.12	0	0.04	3.16	0.15

出典：文献 17

Table 3 フィブラートによるスタチンの血中濃度に及ぼす影響

一般名	Gemfibrozil	Fenofibrate
Atorvastatin	C _{max} が上昇	影響なし
Pravastatin	C _{max} が2倍上昇	影響なし
Fluvastatin	影響なし	影響なし
Simvastatin	C _{max} が2倍上昇	影響なし
Cerivastatin	C _{max} が2～3倍上昇	影響なし
Rosuvastatin	C _{max} が2倍上昇	影響なし
Pitavastatin	C _{max} 上昇 (+31%)	影響なし (+11%)

出典：文献 20 (改変)

方、スタチンとフィブラートを併用した 36 個の臨床試験のメタアナリシスの結果、この併用によるミオパチーなどの筋障害の発現率は 0.12%であった。また、フィブラートの中でも gemfibrozil がスタチンとの併用でミオパチーが出現しやすく、cerivastatin と比べ僅かであるが lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin など他のスタチンとの併用でも出現しているが、bezafibrate や fenofibrate は gemfibrozil と比べてスタチン併用によるミオパチーの出現は少ない^{7,9)}。Gemfibrozil は simvastatin や lovastatin のアシッド体 (活性体) の血中濃度を高め、ラクトン体 (非活性体) の増加は軽微である。一方、fenofibrate や bezafibrate はほとんどスタチンの PK には影響しない²⁰⁾ (Table 3)。

最近、gemfibrozil がスタチンのグルクロン酸抱合の抑制によってスタチンの PK に影響し、スタチンの濃度を増加させることが明らかとなった^{21,22)}。グルクロン酸抱合は各スタチンの活性体から非活性体への変換に重要なパスウェイである。Cerivastatin は atorvastatin や simvastatin と比べて、このグルクロン酸

Fig. 4 スタチン (cerivastatin を除く) と gemfibrozil または fenofibrate 併用治療における横紋筋融解症の発症頻度

出典：文献 24

抱合のレベルで gemfibrozil との相互作用が顕著に認められていた。Fenofibrate は、gemfibrozil と異なりグルクロン酸抱合レベルにおけるスタチンとの相互作用は弱い。Fenofibrate の UDP-グルクロン酸抱合には UGT1A9 と 2B7 が関与しているが、gemfibrozil には UGT1A1 と 1A3 が関わっている^{10,21)}。2005 年に発表された FIELD²³⁾ は約 9,800 名の 2 型糖尿病の患者をプラセボと fenofibrate に各々約 4,900 名の無作為割付を行って心血管イベントなどをエンドポイントとして評価した大規模臨床試験であるが、simvastatin などのスタチンの併用者がプラセボ群に 32%, fenofibrate 群に 16% 存在していた。しかしながら、筋骨格系の症状や CK の上昇などについては両群間に全く相違なく、fenofibrate とスタチンの併用の安全性が間接的ではあるが証明された。Cerivastatin を除いて検討しても、fenofibrate に比べ gemfibrozil はスタチン併用による横紋筋融解症のリスクが高い²⁴⁾ (Fig. 4)。ま

Cumulative No. and Percentages with Myopathy

Genotype	Population Frequency	Year 1				Year 5			
		Attributable to genotype				Attributable to genotype			
		no.	%	no.	% of total	no.	%	no.	% of total
TT	0.730	12	0.34	0	0	21	0.63	0	0
CT	0.249	17	1.38	12.8	75	32	2.83	24.9	78
CC	0.021	16	15.25	15.6	98	19	18.55	18.4	97
All genotypes	1.000	45	0.91	28.4	63	72	1.56	43.3	60

Fig. 5 Simvastatin 高用量（80 mg/日）治療におけるミオパチーのリスクと SLCO1B1 rs4149056 遺伝子型

出典：文献 26

た現在、2 型糖尿病患者 1 万例を対象とした fenofibrate-スタチン併用療法の有効性と安全性を検討する大規模臨床試験（ACCORD）²⁴⁾ が進行中であり、その成績から併用療法の安全性評価が結論されることが考えられる。

5. おわりに

スタチンは LDL コレステロールの低下を主作用として心血管イベントを有意に抑制しうる薬剤として広く認識され、その発見・開発者である遠藤章先生は、2008 年に米国のノーベル賞と称される Albert Lasker 賞を受賞された²⁵⁾。すなわちスタチンの役割は心血管病の予防であることから、LDL コレステロールが高いからといって、原則としてすぐにスタチンが投与される必要はないと考えられる。メタボリックシンドロームや高齢者医療の中にもみられるように、多剤併用や腎疾患を伴う薬物治療は多く経験されるところであり、薬物相互作用の観点も含め、使用薬剤の有効性

とともに安全性が日常診療にとって重要である。最近、ゲノムワイド研究の成績として、第 12 染色体に位置し OATP1B1 をコードしている遺伝子 SLCO1B1 の遺伝子多型がスタチン、とくに高用量によるミオパチーのリスクに強く関連することが報告された²⁶⁾ (Fig. 5)。先の UGT1A1 については、塩酸 irinotecan の副作用を予防・軽減するために、2005 年からは米国で製造承認が下り、2008 年には日本でも臨床検査として保険収載された。10 年後は、約 1,000 米ドルで個人の全ゲノム情報が入手できる時代となるとされており、有効かつ安全な薬物治療の展開のために、今後の pharmacogenomics (PGx) の更なる発展が期待される。しかしながら、それまでの時代、あるいは PGx の時代になっても、臨床医による肌理の細かい診療、的確かつ迅速な緊急安全情報の提供あるいは市販後安全監視機構の展開などが薬物治療の安心プランとして大事であることは言うまでもない。

文 献

- 1) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 ; **366** : 1267-78.
- 2) Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V : the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006 ; **47** : 1339-51.
- 3) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al ; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; **368** : 1155-63.
- 4) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003 ; **289** : 1681-90.
- 5) Mukhtar RYA, Reckless JPD. Statin-induced myositis : a commonly encountered or rare side effect? *Curr Opin Lipidol* 2005 ; **16** : 640-7.
- 6) Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; **39** : 99-116.
- 7) Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins : focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004 ; **109**(23 Suppl 1) : III50-7.
- 8) Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003 ; **92** : 23K-29K.
- 9) Bottorff MB. Statin safety and drug interactions : clinical implications. *Am J Cardiol* 2006 ; **97** : 27C-31C.
- 10) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs : mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; **80** : 565-81.
- 11) Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; **72** : 685-91.
- 12) Ogilvie BW, Zhang D, Li W, Rodrigues AD, Gipson AE, Holsapple J, et al. Glucuronidation converts gemfibrozil to a potent, metabolism-dependent inhibitor of CYP2C8 : implications for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2006 ; **34** : 191-7.
- 13) 吉田博. 薬物間相互作用 : 内分泌・代謝領域. 臨床薬理 2007 ; **38** : 35-40.
- 14) Martin J, Krum H. Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class : are they clinically relevant? *Drug Saf* 2003 ; **26** : 13-21.
- 15) Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003 ; **17** : 265-85.
- 16) Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988 ; **62** : 28J-34J.
- 17) Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 539-40.
- 18) Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not of fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; **80** : 356-66.
- 19) Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001 ; **35** : 908-17.
- 20) Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006 ; **8** : 35-41 ; quiz 42-3.
- 21) Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002 ; **30** : 1280-7.
- 22) Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins. *Circulation* 2004 ; **110** : 886-92.
- 23) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al ; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 1849-61.
- 24) Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy : safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009 ; **11** : 89-94. Epub 2008 Jun 1.
- 25) Steinberg D. The statins in preventive cardiology. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 1426-7.
- 26) SERACH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 789-99.