

200400246 A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成17 (2005) 年 4月

厚生科学研究費補助金
長寿科学報告研究事業

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

平成17(2005)年 4月

目次

I. 総括研究報告者	
高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した	1
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究	
渡邊 裕司	
II. 分担研究報告	
1. HMG-CoA還元酵素阻害薬の脂質低下作用と薬物トランスポーター遺伝子多型	
の関連解析および薬物相互作用に関する検討	6
渡邊 裕司	
2. 高齢結核患者における抗結核治療の遺伝子多型における影響	30
大橋 京一	
3. 高齢者における傷病中分類別医療費と薬剤費	33
津谷喜一郎	
4. 糖尿病薬使用症例の分析	40
景山 茂	
5. 中枢神経薬使用症例の分析	42
野元 正弘	
6. 薬物動態解析・薬物代謝関連遺伝子解析	46
橋本 久邦	
7. 循環器病薬使用症例の分析	48
林 登志雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	52
IV. 研究成果の刊行物・別冊	

厚生労働省科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

主任研究者 渡邊 裕司 浜松医科大学医学部助教授

研究要旨

高齢者では青壮年者に比べ有害反応や薬物相互作用が出現しやすい。このような背景から諸外国では、高齢者に対する医薬品使用のデータベースを構築し、解析データをもとに高齢者独自の薬物治療プログラムの開発が進められている。一方、薬物有害反応の出現に薬物代謝関連遺伝子の多型が関与する事が明らかになっているが、その関与の程度が、青壮年者と高齢者では異なるのかについては未だ明らかではない。多剤併用の頻度が高く、医薬品使用量が青壮年患者以上である高齢者の薬物治療の現状を考慮すると、高齢者において薬物代謝関連遺伝子情報に基づいた適正な薬物治療の基盤整備が急務であると思われる。

平成16年度研究では、青壮年者と高齢者における薬物有害反応出現の特性を、循環器用薬として高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬および I 群の抗不整脈薬、中枢神経系薬としてパーキンソン病や脳血管障害治療薬であるアマンタジン、糖尿病治療薬としてインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリド、抗結核治療薬としてイソニアジドを対象薬として比較分析した。また、高齢者の薬物治療に関する医療経済的観点からの実態調査を開始ついで、薬物トランスポーターOATP 遺伝子多型と脂質低下作用の関連、およびカルシウム拮抗薬との薬物相互作用について検討した。

分担研究者

大橋 京一（浜松医科大学医学部教授、
現大分大学医学部教授）
津谷喜一郎（東京大学大学院教授）
景山 茂（東京慈恵会医科大学教授）
野本 正弘（愛媛大学医学部教授）
橋本 久邦（浜松医科大学附属病院薬剤部教
授）
林 登志雄（名古屋大学大学院講師）

A. 研究目的

薬物治療が主たる治療手段となる高齢者において、薬物代謝関連遺伝子情報は薬物有害反

応、薬物相互作用を回避する上で必要である。本研究では、臨床的に高齢者に投与される機会の多い薬物を対象薬として選定し、対象薬投与時の phenotype データ（薬物有害反応の特性）と genotype データ（薬物代謝関連遺伝子多型性）の関連を明らかにする。最終的には、得られたデータに基づき高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラムの開発を目的としている。

本研究の成果は、高齢者に対する適正な薬物療法の推進に寄与するものであり、高齢者医療の質の向上に資するものと考えられる。また、高齢者に対する薬物治療の個別化が図られ、不

必要な投与量、投与計画が減少し、医療経済的なメリットをもたらすものと思われる。本研究で得られたデータベースは広く公開し、この情報を活用することで、これまで明らかでなかった高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報に基づく適正な薬物投与設計が可能となる事を期待している。

B. 研究方法

平成 16 年度研究では、高齢者に投与される機会の多い下記薬物を対象薬として選択し、高齢者と青壮年者間における薬物有害反応出現の特性を比較分析した。

- 1) 循環器用薬として高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬および I 群の抗不整脈薬、
- 2) 中枢神経系薬としてパーキンソン病や脳血管障害治療薬であるアマンタジン、
- 3) 糖尿病治療薬としてインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリド、
- 4) 抗結核治療薬としてイソニアジドを対象薬とした。

また、高齢者の薬物治療に関して各疾患別に厚生労働省から公表されている統計資料を用いて医療経済的分析を実施した。

さらに HMG-CoA 還元酵素阻害薬を対象とした調査では、文書同意の得られた患者について、薬物トランスポーター OATP 遺伝子多型と脂質低下作用の関連、およびカルシウム拮抗薬との薬物相互作用について検討した。

C. 研究結果

平成 16 年度研究では、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報に基づいた適正な薬物治療の推進を目的とし、以下の研究結果を得た。

- 1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関する研究では、スタチン服用患者の OATP-C (A388G および

T521C)と OATP-B (C1457T)遺伝子多型を解析し、各遺伝子型で TC 低下率および LDL-C 低下率を比較した。今回の結果ではこれらトランスポーターの遺伝子型によりスタチンのコレステロール低下作用に有意な差は認められず、他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用の研究では、併用される機会の多いカルシウム拮抗薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチン間で、高齢者では有意な薬物相互作用が生じ、高用量使用時には有害事象発生の可能性を看過できない事を認め報告した。

- 2) 抗不整脈薬の体内動態に及ぼす変動要因の解析では、クラス I 群薬のピルジカイニド、ジソピラミド、メキレチン、シベンゾリン、フレカイニド、リドカインを対象とした。クラス I 抗不整脈薬の血中濃度については個体差が大きく、治療域内に入っていたものは約 50%であった。ピルジカイニド及びフレカイニドでは血中濃度の上昇と加齢に伴う腎機能の低下とに相関性が認められたが、他の薬物では相関を認めず、その変動は薬物代謝などによる個体差と考えられた。心電図変化についてはいずれの薬物においても血中濃度との相関性は認められなかったが、ピルジカイニドで血中濃度が顕著に高い症例では心電図変化及び副作用が見られた。

- 3) 中枢神経系薬としてはパーキンソン病、脳血管障害等の高齢者に多い疾患に用いられるアマンタジンの血中濃度の個体差について検討した。加齢により血中濃度は増加し、2000mg/dl 以上の 2 例において興奮、幻覚が認められた。血中濃度の増加は、加齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と相関しており高齢者では減量して治療をすることが望ましい事が示された。

- 4) 糖尿病治療薬としてはインスリン抵抗性改

善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリドを対象とし、使用成績調査に基づく副作用情報を収集・分析した。ピオグリタゾンは他のチアゾリジン系薬と同様に水・ナトリウムの貯留傾向を有するので、高齢者では循環器系への影響が懸念された。安全性評価対象例20,493例中、心不全の発症あるいは増悪例は65例であった。発現頻度は65歳未満では11,308例中13例(0.11%)、65歳以上では9,185例中52例(0.57%)であった。年齢別の層別解析では75歳以上では65歳未満および65歳~74歳に比較して男女を問わず心不全の発現頻度は有意に高かった。また、浮腫についても発現頻度は65歳以上と65歳未満を比較するとオッズ比は1.20(95%CI 1.06-1.35)で高齢者において有意に高かった。ピオグリタゾンとは同系統の先発薬であるトログリタゾンは重篤な肝障害のため発売中止になったことから、ピオグリタゾンについても肝障害は注目されていた。しかしながら、重篤な肝障害と判定されたのは17例で、劇症肝炎・肝不全は認められなかった。内訳は65歳未満で8例(0.071%)、65歳以上で9例(0.098%)で年齢との関連は明らかではなかった。グリメピリドについては、使用成績調査における安全性解析対象症例3,164例であり、副作用は139例に認められた。年齢別の解析では、65歳以上の高齢者では1,336例中64例(4.79%)、65歳未満では1,822例中74例(4.06%)で両群間に有意な差は認められなかった。低血糖は45例(1.42%)に認められたが、年齢別の成績あるいは解析結果を入手することはできなかった。その他の副作用についても年齢別の成績あるいは解析結果を入手することはできなかった。

5) 抗結核治療薬を対象とした研究では、イソニアジドを含む抗結核薬で治療されている日本人肺結核患者における肝毒性の発現、NAT2遺伝子多型および加齢の関係を明らかにするこ

とを目的とし、高齢結核患者7名(年齢82.1±7.5歳)と青壮年結核患者22名(年齢40.1±14.2歳)を対象とした。肝障害発現患者は、高齢結核患者では1名、若年結核患者では2名であり、肝障害はイソニアジドのrapid acetylatorでは認められなかったが、intermediate acetylatorでは高齢患者群で3名中1名、青壮年患者群で7名中1名の肝障害発現が認められた。肝障害非発現患者群のINHのAUCは、高齢患者群と若年患者群間に有意な差を認めなかったが、肝障害発現患者群では高齢患者の方が高値の傾向を示した。この結果よりNAT2遺伝子多型による影響が、加齢により修飾される可能性が示唆された。高齢結核患者では肝障害発現により注意を必要とするものと思われた。

6) ファーマコジェネティクス(PGx)を考慮した高齢者の治療により、医療経済的に効率化された医療の実現が予測されるが、それが実社会へ与えるであろうインパクトは定かではない。そこでまず、厚生労働省から公表されている統計資料を用いて疾患毎に現在費やされている医療費と投薬注射費を推計した。老人医療で特徴的な高額疾患は脳梗塞、高血圧性疾患、腎不全、骨折、糖尿病などであった。高血圧性疾患は、一般も含めた全体で考えると第一位の高額疾患(1兆4,147億円)であるが、老人医療のみで見ると7,531億円と、脳梗塞(9,700億円)にはおよばない。投薬注射費では高血圧性疾患が最高額(2,304億円)であり、脳梗塞(1,239億円)がこれに次いだ。使用した統計調査は概観するには適するが、個別の疾患において検討するには、それぞれの疾患毎に疫学調査が必要と思われた。また老人に対するPGxの貢献のアンケートによる将来予測も検討項目と考えられる。

D. 考察

高齢者では腎血流量や肝血流量の減少とともに、薬物代謝酵素活性の低下により、薬物動

態の変化が生じることが報告され、さらにβ受容体応答性の低下に代表されるように、薬物感受性の変化も生じやすく、青壮年者に比較し副作用の発現率が高いことが指摘されている。最近、これら薬物有害反応の出現に薬物代謝酵素関連遺伝子の多型が関与する事が注目されている。また、高齢者では多剤が併用される機会も多く、常に薬剤相互作用に留意しなければならない。

本年度は、高齢者に投与される機会の多い薬物を各領域から選定し、対象薬物を投与された高齢者と青壮年者間の薬物有害反応出現の特性を解析した。具体的には、循環器用薬として高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬および I 群の抗不整脈薬、中枢神経系薬としてパーキンソン病や脳血管障害治療薬であるアマンタジン、糖尿病治療薬としてインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリド、抗結核治療薬としてイソニアジドを対象薬として比較分析した。さらに HMG-CoA 還元酵素阻害薬を対象とした調査では、薬物トランスポーター OATP 遺伝子多型と脂質低下作用の関連、およびカルシウム拮抗薬との薬物相互作用について検討した。

今回の薬物代謝関連遺伝子多型に関する検討では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関しては、OATP-B および OATP-C のトランスポーター遺伝子型の変化ではスタチンのコレステロール低下作用に有意な差は認められず、高齢者における HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与時の薬物作用の個体間差を説明するには他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。一方、抗結核治療薬を対象とした研究では、イソニアジド投与時の肝障害発生が intermediate acetylator で多く、かつ高齢患者群で多く認められ、NAT2 遺伝子多型による影響が、加齢により修飾される可能性が示唆された。高齢結核患者では肝障害発現により注意を必

要とするものと思われた。

また薬物相互作用に関する検討では、高脂血症および高血圧合併症例に併用される機会の多い HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンとカルシウム拮抗薬ジルチアゼムおよびアムロジピンの薬物相互作用を初めて前向き研究により明らかにした。カルシウム拮抗薬ジルチアゼムおよびアムロジピンともにシンバスタチンの薬物動態を変化させたが、シンバスタチンの脂質低下作用についてはジルチアゼムのみが増強させた。この理由としては、CYP3A4 阻害作用の強弱が考えられたが、本研究で用いた薬物投与量は比較的低用量であり、高用量使用時にはアムロジピンにおいても薬力学的相互作用が出現する事が予想される。またジルチアゼムやアムロジピンはいずれも肝初回通過効果が大きく生物学的利用率が低い傾向を有している。そのため高齢者において肝血流量減少により肝除去率が低下した場合、これらカルシウム拮抗薬の血中濃度は上昇する事が予想される。高齢者においてシンバスタチンとカルシウム拮抗薬を併用する際には、血清脂質値を含む臨床検査値の変動に注意しながら、少量からの投与が望ましいと考えられた。

抗不整脈薬および中枢神経薬に関する研究では、ビルジカイニド及びフレカイニドおよびアマンタジンの血中濃度の上昇と加齢に伴う腎機能の低下とに相関性が認められた。これら薬剤投与時には、腎機能に配慮した投与設計が必要と思われる。多くの薬物の血中濃度には個体差が大きく、これら薬剤に関しても薬物代謝酵素、トランスポーターなどの遺伝的多型性の関与の検討も課題であろう。また抗不整脈薬では症例の半数が治療域血中濃度から逸脱しており、薬物血中濃度のモニタリングは薬物有害事象回避の手段として必須と思われた。

糖尿病治療薬に関しては、ピオグリタゾン投

与時に 75 歳以上では 65 歳未満および 65 歳～74 歳に比較して男女を問わず心不全の発現頻度が有意に高かった。また、浮腫についても発現頻度は 65 歳以上と 65 歳未満を比較すると高齢者において有意に高く、今後そのメカニズムについての検討が必要であろう。

E. 結論

今回の検討で、高齢者において、薬物有害象の発生が青壮年者に比較し、高頻度となる事がいくつかの薬物で明らかにされた。また薬物代謝関連遺伝子多型の影響が加齢によりさらに修飾される可能性も示唆された。今後、青壮年者との比較分析により、高齢者における薬物有害反応の特性と薬物代謝関連遺伝子多型性の関連をさらに検討し、高齢者の薬物投与設計に関するデータベース構築が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe H., Kosuge K., Nishio S., Yamada H., Uchida S., Satoh H., Hayashi H., Ishizaki T., Ohashi K.
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interaction between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension
Life Sciences 76 281-292 2004
- 2) Nishio S., Watanabe H., Kosuge K., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K.
Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension
Hypertension Research 28(3) 223-227 2005
- 3) 内田 信也、渡邊 裕司、後藤真寿美、前

田 利男、橋本 久邦、中野 眞汎、大橋 京一

HMG-CoA還元酵素阻害薬 Pravastatin服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査

臨床薬理 36(2) 81-87 2005

4) Ding Qunfang, Toshio Hayashi*, Paekiasamy AR Juliet, Asaka Miyazaki, Akiko Fukatsu, Hiroaki Shiraishi, Takahide Nomura, Akihisa Iguchi,

The effect of high glucose on NO and superoxide anion through endothelial GTPCH1 and NADPH oxidase

Life Sciences, 2004. 75, 3185-3194

5) Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ.

A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis. 2004;176:255-263.

6) Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Gene transfer of endothelial NO synthase (eNOS), but not eNOS plus inducible NOS regressed atherosclerosis in rabbits.

Cardiovascular Research 2004 61 339-351

2. 学会発表

1) 山本知広他；ピルジカイニドの血漿中濃度と臨床検査値および心電図変化。第 125 年会日本薬学会要旨 2. 181. 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脂質低下作用と薬物トランスポーター遺伝子多型の
関連解析および薬物相互作用に関する検討

分担研究者 渡邊 裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座助教授
研究協力者 後藤真寿美 静岡県立大学大学院薬学研究科
内田 信也 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

研究要旨

高脂血症および高血圧罹患者は高齢人口の増加とともに急増しており、心血管疾患の重大な要因となっている。スタチンは優れた脂質低下作用を有する事から、高脂血症治療の第一選択薬として広く用いられているが、時に筋炎や、横紋筋融解症などの有害事象も発生する。スタチンの薬物動態に OATP が関与する事が報告されており、OATP 遺伝子多型が脂質低下作用を変化させ有害事象の発生頻度に影響を及ぼす可能性も示唆される。研究 1 では、高齢者に投与される機会の多いスタチンの脂質低下作用と薬物代謝関連遺伝子多型の関連を明らかにするため、浜松医科大学附属病院におけるスタチン服用患者の OATP-C (A388G および T521C) と OATP-B (C1457T) 遺伝子を PCR-RFLP 法または Allele-specific PCR 法により解析し、各遺伝子型で TC 低下率および LDL-C 低下率を比較した。今回の結果ではこれらトランスポーターの遺伝子型によりスタチンのコレステロール低下作用に有意な差は認められず、他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。研究 2 では、高脂血症および高血圧合併症例に併用される機会の多い、HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンとカルシウム拮抗薬の薬物相互作用を初めて前向き研究により検討した。ジルチアゼムはシンバスタチンの血中濃度を上昇させ、その脂質低下作用は増強した。アムロジピンはシンバスタチンの血中濃度を上昇させたが、その程度はジルチアゼムに比較し軽度であり、シンバスタチンの脂質低下作用には有意な変化を及ぼさなかった。高齢者におけるシンバスタチンとカルシウム拮抗薬併用時には、血清脂質値を含む臨床検査値の変動に注意しながら、少量からの投与が望ましいと考えられた。

【研究 1】

プラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用に対する OATP 遺伝子多型の影響

A. 研究目的

高齢者では高脂血症罹患の頻度が高く、高脂

血症が虚血性心疾患をはじめとする種々の血管病の発症・進展因子となる事が明らかにされている。現在、高脂血症の治療薬として HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）が広く用いられているが、スタチンの薬物代謝に薬物トランスポーターである OATP-C および OATP-B が関与する事が示唆されている。

OATP-C および OATP-B には遺伝的多型性が存在する事が報告されているが、OATP の遺伝的多型がスタチンの脂質低下作用へ及ぼす影響については明らかでない。本研究では、臨床的に高齢者に投与される機会の多いスタチンであるプラバスタチンとアトルバスタチンを対象薬として、対象薬投与時の phenotype データ（脂質低下作用）と genotype データ（薬物代謝関連遺伝子多型性）の関連を検討した。

B. 研究方法

浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している患者のうち、スタチン服用開始時の情報がカルテより得られ、かつ服用開始時のスタチンがプラバスタチンまたはアトルバスタチンであった患者で、研究協力医師が主治医であり文書による同意が得られた 125 名（男性；70 名、女性；55 名、年齢；31～84 歳）を対象とした。対象患者の末梢血より DNA を DNA Extractor WB Kit を用いて抽出した。また、本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得て施行した。

1) OATP-C (A388G および T521C) および OATP-B (C1457T) の genotyping

対象患者 125 名の末梢血より抽出した DNA を用いて、OATP-C の A388G と T521C の解析を、Nozawa らの報告に従い制限酵素断片長多型 (PCR-RFLP) 法または Allele-specific PCR 法により行った。また OATP-B*3 (C1457T) の解析を Nozawa らの報告に従い PCR-RFLP 法により行った。

C. 研究結果

1) 対象患者のプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用開始時の背景

対象患者のプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用開始時の背景を Table 1 に示す。

2) OATP-C 遺伝子多型の影響

2)-1. OATP-C genotype の頻度

対象患者の OATP-C genotype を Table 2 に示す。

OATP-C*1b/*1b である患者が全体の 36.8% と最も多く、OATP-C*1a/*1b (30.4%)、OATP-C*1b/*15 (12.0%) と次いだ。また、OATP-C*5 allele をもつ患者は認められなかった。

2)-2. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用による TC 値の変化

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 値を OATP-C genotype 別に Table 3 および Table 4 に示す。

プラバスタチン服用患者 (n = 44) およびアトルバスタチン服用患者 (n = 21) の TC 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ一定の状態となった。プラバスタチンを服用している OATP-C *1a/*1b および OATP-C *1b/*1b の患者ならびにアトルバスタチンを服用している OATP-C*1a/*1b、OATP-C *1b/*1b および OATP-C *1b/*15 の患者ではスタチン服用による TC 値の有意な低下が認められた。

2)-3. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用による LDL-C 値の変化

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での LDL-C 値を OATP-C genotype 別に Table 5 および Table 6 に示す。

プラバスタチン服用患者 (n = 29) およびアトルバスタチン服用患者 (n = 20) の LDL-C 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ一定の状態となった。プラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している OATP-C *1a/*1b ならびに OATP-C *1b/*1b の患者ではスタチン服用による LDL-C 値の有意な低下が認められた。

2)4. プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における TC 変化率

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)); スタチン一日投与量と体重で補正した TC 変化率)を OATP-C genotype 別に Fig 1 に示す。

TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC 変化率は OATP-C 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

2)5. プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における LDL-C 変化率

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)); スタチン一日投与量と体重で補正した LDL-C 変化率)を OATP-C genotype 別に Fig 2 に示す。

LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、LDL-C 変化率は OATP-C 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

2)6. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率

Fig 1 に示す TC 変化率のうち、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後における個々の患者の TC 変化率を OATP-C genotype 別に Fig 3 に示す。

プラバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-C*1a/*1b が -122.2 ± 54.7 、OATP-C*1b/*1b が -161.9 ± 78.3 、

OATP-C*1b/*15 が -110.8 ± 79.4 と各群間で有意な差異は認められなかった ($p = 0.1679$, Kruskal-Wallis test)。アトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) においても、OATP-C*1a/*1b が -251.6 ± 47.4 、OATP-C*1b/*1b が -219.6 ± 136.5 、OATP-C*1b/*15 が -167.9 ± 97.7 と各群間で有意な差異は認められなかった ($p = 0.2814$, Kruskal-Wallis test)。

3) OATP-B 遺伝子多型の影響

3)1. OATP-B genotype の頻度

対象患者の OATP-B genotype を Table 7 に示す。

ヘテロ型の OATP-B*1/*3 が 50.4% と最も多く、変異のホモ型である OATP-B*3/*3 は 5.6% であった。

3)2. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用による TC 値の変化

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 値を OATP-B genotype 別に Table 8 および Table 9 に示す。

プラバスタチン服用患者 ($n = 44$) およびアトルバスタチン服用患者 ($n = 21$) の TC 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ一定の状態となった。いずれの遺伝子型においても、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用により TC 値は有意に低下した。

3)3. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用による LDL-C 値の変化

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での LDL-C 値を OATP-B genotype 別に Table 10 および Table 11 に示す。

プラバスタチン服用患者 ($n = 29$) およびアトルバスタチン服用患者 ($n = 20$) の LDL-C 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ

一定の状態となった。いずれの遺伝子型においても、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用により LDL-C 値は有意に低下した。

3)4. プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における TC 変化率

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)); スタチン一投与量と体重で補正した TC 変化率)を OATP-B genotype 別に Fig 4 に示す。TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

3)5. プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における LDL-C 変化率

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)); スタチン一日投与量と体重で補正した LDL-C 変化率)を OATP-B genotype 別に Fig 5 に示す。

LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、LDL-C 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

3)6. プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率

Fig 4 に示す TC 変化率のうち、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後における個々の患者の TC 変化率を OATP-B genotype 別に Fig 6 に示す。プラバスタチン服用 12 ヶ月後の (% change/

dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-B*1/*1 が -143.6 ± 88.5 、OATP-B*1/*3 が -143.5 ± 55.5 、OATP-B*3/*3 が -124.7 ± 63.9 と各群間で有意な差は認められなかった ($p = 0.8096$, Kruskal-Wallis test)。アトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) においても、OATP-B*1/*1 が -249.1 ± 126.6 、OATP-B*1/*3 が -198.0 ± 69.0 と 2 群間で有意な差は認められなかった ($p = 0.3073$, Mann Whitney U test)。

4) 同一の OATP-C genotype における OATP-B 遺伝子多型の影響

OATP-C が同一の遺伝子である患者を OATP-B の genotype により分け、OATP-B 遺伝子多型の影響を検討した。

4)1 OATP-C*1b/*1b における OATP-B genotype の頻度

OATP-C が *1b/*1b である患者における OATP-B genotype の頻度を Table 12 に示す。Table 7 に示した OATP-C genotype を考慮していない OATP-B genotype の頻度にほぼ等しかった。

4)2 OATP-C*1b/*1b であるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における

TC 値の変化

OATP-C が *1b/*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 値を OATP-B genotype 別に Table 13 および Table 14 に示す。

プラバスタチン服用患者 ($n = 19$) およびアトルバスタチン服用患者 ($n = 9$) の TC 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ一定の状態となった。プラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している OATP-B *1/*1 および OATP-B *1/*3 の患者ではスタチン服用によ

る TC 値の有意な低下が認められた。

4)-3 OATP-C*1b/*1b であるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における LDL-C 値の変化

OATP-C が*1b/*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での LDL-C 値を OATP-B genotype 別に Table 15 および Table 16 に示す。

プラバスタチン服用患者 (n = 15) およびアトルバスタチン服用患者 (n = 9) の LDL-C 値はスタチン服用 1 ヶ月で有意に低下し、以降ほぼ一定の状態となった。プラバスタチンを服用している OATP-B *1/*3 の患者ではスタチン服用による LDL-C 値の有意な低下が認められた。

4)-4 OATP-C*1b/*1b であるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における

TC 変化率 TC 変化率

OATP-C が*1b/*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.); スタチン一日投与量と体重で補正した TC 変化率) を OATP-B genotype 別に Fig 7 に示す。TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

4)-5 OATP-C*1b/*1b であるプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における LDL-C 変化率

OATP-C が*1b/*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の LDL-C 値を全て測定していた患者のこれら時点での

LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.); スタチン一日投与量と体重で補正した LDL-C 変化率) を OATP-B genotype 別に Fig 8 に示す。

LDL-C 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、LDL-C 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

4)-6 OATP-C*1b/*1b である患者のプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率

Fig 7 に示す TC 変化率のうち、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後における個々の患者の TC 変化率を OATP-B genotype 別に Fig 9 に示す。

OATP-C*1b/*1b である患者のプラバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-B*1/*1 が -178.9 ± 108.2 、OATP-B*1/*3 が -170.4 ± 43.0 、OATP-B*3/*3 が -96.3 ± 69.8 と各群間で有意な差は認められなかった ($p = 0.2527$, Kruskal-Wallis test)。OATP-C*1b/*1b である患者のアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) においても、OATP-B*1/*1 が -262.4 ± 177.5 、OATP-B*1/*3 が -166.0 ± 27.3 と 2 群間で有意な差は認められなかった ($p = 0.1905$, Mann Whitney U test)。

D. 考察

本研究では、プラバスタチン 94 例およびアトルバスタチン 31 例において、コレステロール低下作用に及ぼす OATP-C ならびに OATP-B 遺伝子多型の影響を検討した。OATP-C*5 allele を持つ患者は全く認められなかったが、これまでの報告においても日本人における OATP-C*5 allele 頻度は低い事が示されている。OATP-C*5 allele の頻度は European-American に

において 14 %と比較的高く、人種間で allele 頻度が異なることが示されている。

プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用により TC 値および LDL-C 値は有意に低下することが示された。スタチンの一日投与量と体重で補正した TC 低下率 (%/dose (mg/kg b.w.)) と LDL-C 低下率 (%/dose (mg/kg b.w.)) の経時変化は、OATP-C および OATP-B のいずれの遺伝子型も服用 1 ヶ月以降はほぼ一定の状態に達したが、OATP-C および OATP-B の遺伝子型間で有意な差異は認められなかった。スタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (%/dose (mg/kg b.w.)) を OATP-C および OATP-B の各遺伝子型別に示したが、同一遺伝子型でも個人差が大きく、遺伝子型間で統計的に有意な差は認められなかった。そこで、OATP-C の遺伝子型が同一の患者において OATP-B の遺伝子型の影響を検討した。OATP-C が *1b/*1b である患者における OATP-B 遺伝子型別の TC 低下率 (%/dose (mg/kg b.w.)) の経時変化は、プラバスタチンを服用している OATP-B*3/*3 の患者およびアトルバスタチンを服用している OATP-B*1/*3 の患者では OATP-B*1/*1 の患者と比較し低い推移を示したが、遺伝子型間で有意な差は認められなかった。これまでに、OATP-C*15 allele を持つ被験者ではプラバスタチンの非腎クリアランスが低下し血中薬物濃度時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve; AUC) が高くなること、また、OATP-C*1b allele を持つ被験者ではプラバスタチンの AUC が低下し OATP-C*5 allele を持つ被験者では上昇することが示されている。示した。さらに OATP-C*15B allele または OATP-C*17 allele を持つ被験者ではプラバスタチンの AUC が上昇することも報告されている。本研究はレトロスペクティブな調査ではあるが、OATP-C および

OATP-B の二つのトランスポーターの遺伝子における計 3 箇所の SNPs を解析し、これら遺伝子多型のプラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用に及ぼす影響を経時的に検討した。しかし、OATP-C および OATP-B の遺伝子型によりコレステロール低下作用に有意な差は認められなかった。プラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用の個人差に及ぼす因子は OATP-C および OATP-B の遺伝子多型だけでは説明ができず、他のトランスポーターや薬物代謝酵素、薬物受容体などの遺伝子解析や、他因子の影響を総合的に評価する必要があると考えられた。

E. 結論

高脂血症罹患者は高齢人口の増加とともに急増しており、心血管疾患の重大な要因となっている。スタチンは優れた脂質低下作用を有する事から、高脂血症治療の第一選択薬として広く用いられているが、時に筋炎や、横紋筋融解症などの有害事象も発生する。スタチンの薬物動態に OATP が関与する事が報告されており、OATP 遺伝子多型が脂質低下作用を変化させ有害事象の発生頻度に影響を及ぼす可能性も危惧されたが、本研究の結果ではこれらトランスポーターの遺伝子型によりスタチンのコレステロール低下作用に有意な差は認められず、他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。

【研究 2】 .

HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチンの薬物動態および脂質低下作用に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響

A. 研究目的

高齢者において高脂血症と高血圧は高頻度で合併する疾患であり、両者の合併により虚血性心疾患をはじめとする心血管病のリスクが増大する事が知られている。HMG-CoA還元酵素阻害薬は高脂血症治療の第一選択薬であり、高血圧治療薬としては降圧作用に優れたカルシウム拮抗薬が我が国では使用される頻度が高く、高脂血症と高血圧合併例では両薬剤の併用はしばしば認められる。HMG-CoA還元酵素阻害薬のシンバスタチンとカルシウム拮抗薬であるジルチアゼム、アムロジピンは、薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝されることが明らかとなっている。本研究では、臨床的に高齢者に併用される機会の多いジルチアゼムあるいはアムロジピンがシンバスタチンの薬物動態と脂質低下作用に及ぼす影響について検討した。

B.研究方法

高血圧と高脂血症を合併する高齢患者を対象とし、試験の目的を説明し文書同意を得た。4週間のシンバスタチン(5mg/日)投与の後、ジルチアゼム(90mg/日)あるいはアムロジピン(5mg/日)を4週間併用し、シンバスタチン投与最終日およびシンバスタチンとジルチアゼム/アムロジピン併用最終日に総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、GOT、GPT、CPK、LDHの測定を行った。さらに、薬物投与前、投与2時間後、3時間後、4時間後、6時間後の血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性を、¹⁴C-HMG-CoAを用いた radioenzyme assay により測定し、塩基性下の加水分解後の total inhibitor 濃度を算出した。

C.研究結果

ジルチアゼム併用により、シンバスタチンの total inhibitor の C_{max}、AUC は約2倍に有意に増大した。その際、血清脂質値である総コレステロール、LDL-コレステロールは有意に低下

し、脂質低下作用の増強が認められた。一方、アムロジピン併用では、シンバスタチンの total inhibitor の C_{max} は43%、AUC は28%有意に増大したが、脂質値に有意な変化を認めなかった。また、GOT、CPK、LDHなどの臨床検査値には両薬剤の併用ともに有意な変化を認めなかった。

D.考察

ジルチアゼムは CYP3A4 阻害作用を有しており、CYP3A4 による代謝を受けるシンバスタチンの血中濃度を上昇させた。このような薬物動態学的相互作用の結果、シンバスタチンの脂質低下作用は増強することが認められた。アムロジピンも、シンバスタチンの血中濃度を上昇させ、CYP3A4 阻害作用を有する事が示唆されたが、その程度はジルチアゼムに比較し軽度であり、シンバスタチンの脂質低下作用にも有意な変化を及ぼさなかった。しかし、本研究で用いた薬物投与量は比較的低用量であり、高用量使用時にはその影響が増大する事が予想される。またジルチアゼムやアムロジピンはいずれも肝初回通過効果が大きく生物学的利用率が低い傾向を有している。そのため高齢者において肝血流量減少により肝除去率が低下した場合、これらカルシウム拮抗薬の血中濃度は上昇する事が予想され、シンバスタチンの薬物動態、脂質低下作用に及ぼす影響はさらに増幅されるものと思われる。

E.結論

本研究は、日常臨床の場で、高齢者に併用される機会の多い HMG-CoA還元酵素阻害薬シンバスタチンとカルシウム拮抗薬の薬物相互作用を初めて前向き研究により明らかにしたものである。両者の併用時は血清脂質値を含む臨床検査値の変動に注意しながら、少量からの投与が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe H., Kosuge K., Nishio S., Yamada H., Uchida S., Satoh H., Hayashi H., Ishizaki T., Ohashi K.

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interaction between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension
Life Sciences 76 281-292 2004

2) Nishio S., Watanabe H., Kosuge K., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K.

Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension
Hypertension Research 28(3) 223-227 2005

3) 内田 信也、渡邊 裕司、後藤真寿美、前田 利男、橋本 久邦、中野 眞汎、大橋 京一

HMG-CoA還元酵素阻害薬 Pravastatin服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査

臨床薬理 36(2) 81-87 2005

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許申請

なし

2. 実用新案特許

なし

Table 1. Demographics of patients before the treatment with pravastatin and atorvastatin

	Pravastatin	Atorvastatin
Number of patients	94	31
Male / Female	50 / 44 (53.2% / 46.8%)	20 / 11 (64.5% / 35.5%)
Age [years]	62.3 ± 10.7	61.2 ± 9.5
Dose [mg/day]		
5	27 (28.7%)	7 (22.6%)
10	63 (67.0%)	21 (67.7%)
20	4 (4.3%)	2 (6.5%)
40	0 (0.0%)	1 (3.2%)

Data are indicated as number or mean ± SD.

Table 2. OATP-C genotyping of patients treated with pravastatin and atorvastatin

	Pravastatin (n = 94)	Atorvastatin (n = 31)	Total (n = 125)
OATP-C*1a/*1a	11 (11.7%)	1 (3.2%)	12 (9.6%)
OATP-C*1a/*1b	28 (29.8%)	10 (32.3%)	38 (30.4%)
OATP-C*1a/*5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
OATP-C*1a/*15	7 (7.4%)	5 (16.1%)	12 (9.6%)
OATP-C*1b/*1b	36 (38.3%)	10 (32.3%)	46 (36.8%)
OATP-C*1b/*5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
OATP-C*1b/*15	10 (10.6%)	5 (16.1%)	15 (12.0%)
OATP-C*5/*5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
OATP-C*5/*15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
OATP-C*15/*15	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)

Table 3 TC levels in patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-C haplotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1a/*1a (n=5)	240.2±23.6	199.4±29.4	199.4±23.0	193.0±22.9	192.6±33.5
*1a/*1b (n=14)	234.7±31.2	190.8±33.5 ^{###}	197.1±24.2 ^{##}	196.1±31.7 ^{###}	192.4±28.6 ^{###}
*1a/*15 (n=1)	224	154	163	181	172
*1b/*1b (n=19)	239.8±24.0	195.5±29.8 ^{###}	190.4±27.6 ^{###}	192.5±24.7 ^{###}	187.5±22.0 ^{###}
*1b/*15 (n=3)	229.0±48.0	187.0±36.4	200.7±43.7	195.3±40.5	195.3±41.2
*15/*15 (n=2)	265.5±16.3	231.5±20.5	215.5±24.7	244.0±43.8	228.5±0.7
Total (n=44)	238.3±27.4	194.6±31.2 ^{###}	194.8±26.6 ^{###}	196.0±29.1 ^{###}	192.0±26.7 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 4 TC levels in patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-C haplotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1a/*1a (n=1)	192	130	137	148	150
*1a/*1b (n=6)	230.8±15.3	162.2±21.1	148.3±36.0 [#]	142.3±13.2 [#]	151.0±10.3 [#]
*1a/*15 (n=2)	244.0±7.1	198.0±41.0	178.5±24.7	192.5±7.8	189.0±15.6
*1b/*1b (n=9)	260.2±61.6	180.0±33.2 [#]	171.3±30.3 ^{###}	176.6±24.6 [#]	179.3±33.0 [#]
*1b/*15 (n=3)	250.3±3.8	171.3±21.5	162.7±38.4	155.7±27.2 [#]	173.3±41.5
Total (n=21)	245.6±43.4	173.0±29.9 ^{###}	162.6±32.0 ^{###}	164.0±26.1 ^{###}	169.9±29.2 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{###}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.001, respectively).

Table 5 LDL-C levels in patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-C haplotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1a/*1a (n=2)	149.5±6.4	89.1±23.9	96.8±9.6	95.2±17.3	102.5±16.3
*1a/*1b (n=8)	157.4±21.4	116.9±28.6 [#]	117.9±22.3 [#]	119.5±22.6 [#]	112.4±26.0 ^{##}
*1a/*15 (n=1)	131	71	83	91	86
*1b/*1b (n=15)	154.9±21.1	113.6±16.7 ^{###}	107.9±26.1 ^{###}	113.7±21.8 ^{##}	110.4±16.5 ^{###}
*1b/*15 (n=2)	139.6±41.9	107.2±13.0	118.1±35.2	108.3±45.7	104.0±37.1
*15/*15 (n=1)	197	171	134	199	154
Total (n=29)	154.8±22.5	112.9±24.5 ^{###}	110.6±24.4 ^{###}	115.8±27.6 ^{###}	110.6±21.5 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 6 LDL-C levels in patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-C haplotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1a/*1a (n=1)	128	63	68	77	79
*1a/*1b (n=6)	151.2±15.1	82.8±16.3	80.3±23.9 [#]	73.3±8.5 [#]	78.8±14.6 [#]
*1a/*15 (n=2)	156.8±15.6	112.6±21.8	94.5±16.0	101.5±12.0	105.0±32.5
*1b/*1b (n=9)	168.2±47.2	96.4±18.1 [#]	95.3±15.8 ^{##}	94.2±21.8 ^{##}	95.8±23.1 [#]
*1b/*15 (n=2)	148.2±39.9	85.2±8.2	63.4±12.2	63.1±12.9	75.7±6.6
Total (n=20)	157.9±34.9	91.2±19.1 ^{###}	86.2±20.2 ^{###}	84.7±20.0 ^{###}	88.8±21.1 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 7 OATP-B genotyping of patients treated with pravastatin and atorvastatin

	Pravastatin (n = 94)	Atorvastatin (n = 31)	Total (n = 125)
OATP-B*1/*1 (C/C)	42 (44.7%)	13 (41.9%)	55 (44.0%)
OATP-B*1/*3 (C/T)	46 (48.9%)	17 (54.8%)	63 (50.4%)
OATP-B*3/*3 (T/T)	6 (6.4%)	1 (3.2%)	7 (5.6%)

Table 8 TC levels in patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=19)	236.5±31.1	199.8±26.0 ^{###}	196.4±26.3 ^{###}	196.5±26.3 ^{###}	190.7±22.3 ^{###}
*1/*3 (n=20)	239.0±25.6	189.6±36.0 ^{###}	189.7±26.6 ^{###}	194.7±32.1 ^{###}	190.5±30.4 ^{###}
*3/*3 (n=5)	242.6±23.7	194.8±32.0 [#]	208.6±27.5	199.2±32.7	200.0±31.1
Total (n=44)	238.3±27.4	194.6±31.2 ^{###}	194.8±26.6 ^{###}	196.0±29.1 ^{###}	192.0±26.7 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.05, p<0.001, respectively).

Table 9 TC levels in patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=10)	260.5±54.8	181.6±35.7 ^{##}	170.8±30.4 ^{###}	177.3±20.0 [#]	178.3±28.5 [#]
*1/*3 (n=11)	232.1±25.4	165.2±22.5	155.1±33.0 ^{###}	151.8±25.7 ^{###}	162.3±29.0 ^{##}
Total (n=21)	245.6±43.4	173.0±29.9 ^{###}	162.6±32.0 ^{###}	164.0±26.1 ^{###}	169.9±29.2 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 10 LDL-C levels in patients before and after the treatment with pravastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=10)	154.0±29.4	127.6±17.8	119.6±28.3 ^{##}	117.9±29.0 [#]	116.3±20.8 ^{##}
*1/*3 (n=15)	153.9±20.9	102.9±27.0 ^{###}	99.7±19.2 ^{###}	110.5±29.1 ^{###}	103.1±21.7 ^{###}
*3/*3 (n=4)	160.0±6.8	113.4±5.6 ^{##}	129.2±10.9	130.5±13.7	124.5±13.1
Total (n=29)	154.8±22.5	112.9±24.5 ^{###}	110.6±24.4 ^{###}	115.8±27.6 ^{###}	110.6±21.5 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with pravastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

Table 11 LDL-C levels in patients before and after the treatment with atorvastatin

OATP-B genotype	Follow-up (months)				
	0	1	3	6	12
*1/*1 (n=10)	172.0±40.3	99.4±19.8 [#]	93.6±16.5 ^{##}	96.4±18.4 ^{##}	96.3±21.9 ^{##}
*1/*3 (n=10)	143.8±22.4	83.0±15.2 [#]	78.8±21.5 ^{###}	73.0±14.2 ^{###}	81.3±18.4 [#]
Total (n=20)	157.9±34.9	91.2±19.1 ^{###}	86.2±20.2 ^{###}	84.7±20.0 ^{###}	88.8±21.1 ^{###}

Data are indicated as mean ± SD.

[#], ^{##}, ^{###}: Significant difference from before the treatment with atorvastatin (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).