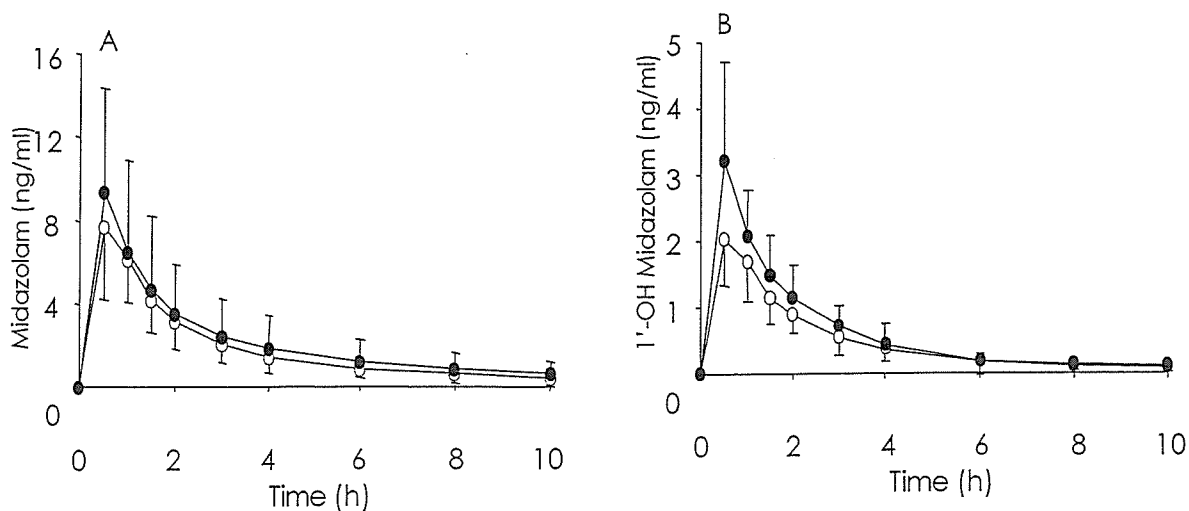


図 23 スタチン服用による臨床検査値の変動

	before	Simvastatin	Atorvastatin	Pitavastatin
WBC ($/\mu\text{l}$)	6250 \pm 1195	5850 \pm 1332	5877 \pm 1235	5767 \pm 1541
RBC ($\times 10^4 /\mu\text{l}$)	477.3 \pm 23.0	468.5 \pm 30.0	467.8 \pm 23.1	461 \pm 29.4
Hb (g/dl)	15.0 \pm 0.77	14.4 \pm 0.60	14.5 \pm 0.52	14.2 \pm 0.66
Ht (%)	44.9 \pm 2.5	44.1 \pm 1.8	43.2 \pm 1.5	42.5 \pm 2.2
PLT ($\times 10^4 /\mu\text{l}$)	20.4 \pm 7.2	24.3 \pm 9.3	22.0 \pm 7.6	20.9 \pm 6.4
TPr (g/dl)	7.3 \pm 0.33	7.4 \pm 0.46	7.2 \pm 0.47	7.3 \pm 0.28
Alb (g/dl)	4.5 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3	4.4 \pm 0.2	4.5 \pm 0.2
AST (U/I)	31.8 \pm 15.9	33.3 \pm 26.6	36.8 \pm 25.7	34.5 \pm 26.5
ALT (U/I)	44.2 \pm 43.9	45 \pm 58.4	46.5 \pm 58.1	47.7 \pm 58.5
LDH (U/I)	212 \pm 56	212 \pm 80	256 \pm 94	229 \pm 66
γ -GTP (U/I)	45.8 \pm 21.9	35.3 \pm 16.1	37.7 \pm 16.8	39 \pm 17.9
T-Bil (mg/dl)	0.65 \pm 0.29	0.55 \pm 0.19	0.63 \pm 0.25	0.62 \pm 0.3
Crt (mg/dl)	0.76 \pm 0.16	0.73 \pm 0.14	0.70 \pm 0.14	0.71 \pm 0.13
BUN (mg/dl)	13.1 \pm 3.0	13.2 \pm 2.6	13.5 \pm 4.6	13.8 \pm 3.4
CK (U/I)	127.7 \pm 48.6	139.7 \pm 41.7	141.8 \pm 45.9	141.3 \pm 55.3
BS (mg/dl)	89.2 \pm 11.1	90.5 \pm 8.5	90 \pm 7.6	95.8 \pm 15.3

Mean \pm S.D.(n=6) ; WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, PLT: pletelet, TPr: total protein, Alb: albumin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactase dehydrogenase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, T-Bil: total bile acid, Crt: creatinine, BUN: blood urea nitrogen, CK: creatin kinase, BS: blood sugar

図 24 シンバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移 ; 服用前 (○) : 服用後 (●)

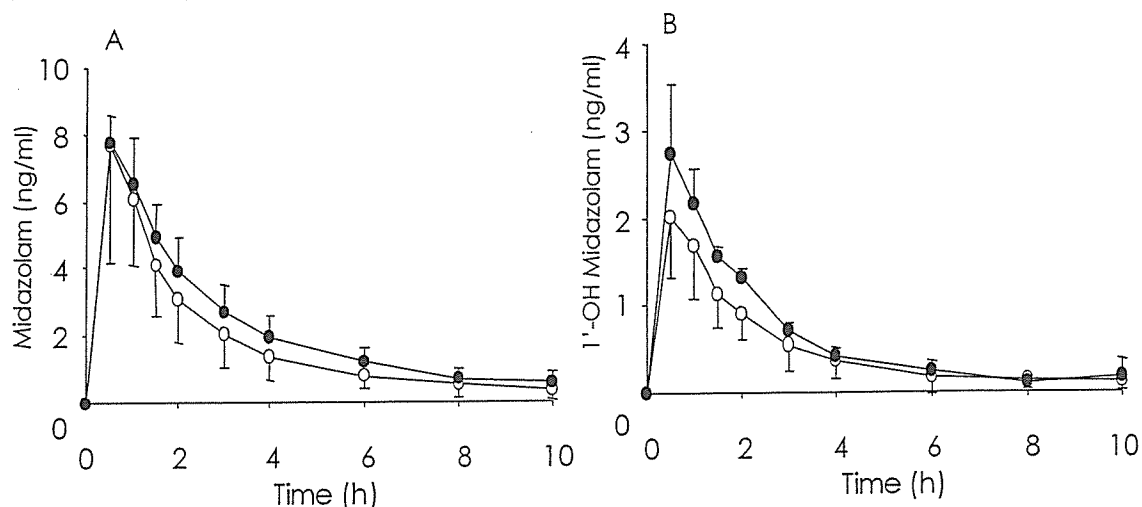


5) アトルバスタチンがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

アトルバスタチン服用前後におけるミダゾラム経口投与後のミダゾラムおよびその代謝物の血漿中濃度推移を図 25 に示した。ミダゾラムおよび 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度はミダゾラム投与後 0.5 時間において最大値となった。ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、アトルバスタチン服用前後でそれぞれ、 C_{max} が 7.78 ± 3.53 (ng/ml)、

7.78 ± 0.85 (ng/ml)、 AUC_{0-10} が 18.5 ± 8.43 (hr×ng/ml)、 22.7 ± 5.34 (hr×ng/ml)、 $t_{1/2}$ が 3.47 ± 1.97 (hr)、 3.75 ± 0.79 (hr)であった。1'-OH ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、アトルバスタチン服用前後でそれぞれ、 C_{max} が 2.07 ± 0.77 (ng/ml)、 2.75 ± 0.81 (ng/ml)、 AUC_{0-10} が 5.05 ± 2.15 (hr×ng/ml)、 6.53 ± 0.83 (hr×ng/ml)であった。すべてのパラメーターにおいてアトルバスタチン服用前後で有意な差を認めなかった。

図 25 アトルバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移；服用前 (○)：服用後 (●)

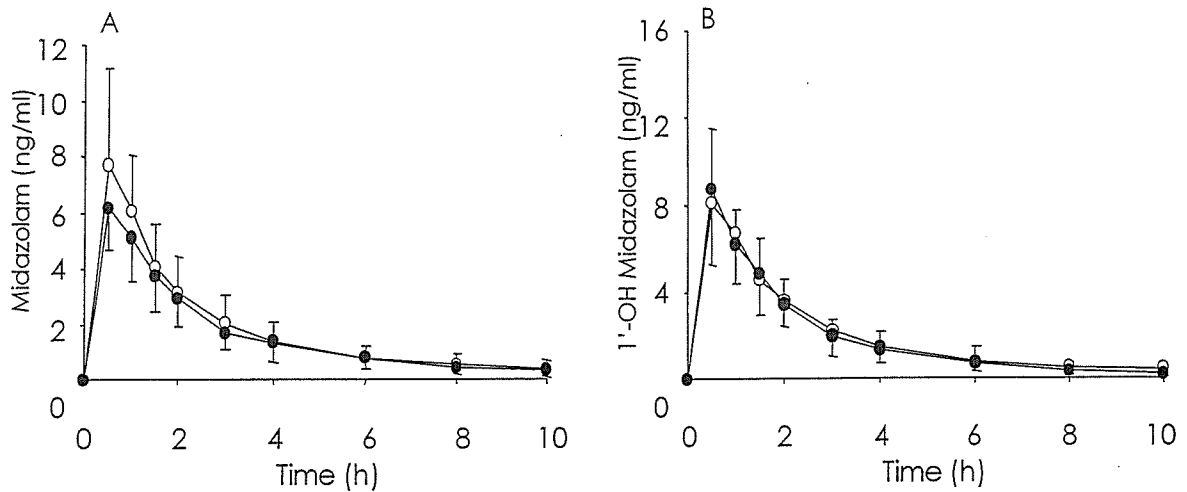


6) ピタバスタチンがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

ピタバスタチン服用前後におけるミダゾラム経口投与後のミダゾラムおよびその代謝物の血漿中濃度推移を図 26 に示した。ミダゾラムはミダゾラム投与後 0.58 ± 0.20 時間において最大値となった。ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、ピタバスタチン服用前後でそれぞれ、 C_{max} が 7.78 ± 3.53 (ng/ml)、 6.98 ± 2.19 (ng/ml)、 AUC_{0-10}

が 18.5 ± 8.43 (hr×ng/ml)、 16.7 ± 5.91 (hr×ng/ml)、 $t_{1/2}$ が 3.47 ± 1.97 (hr)、 4.12 ± 1.52 (hr)であった。1'-OH ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、ピタバスタチン服用前後でそれぞれ、 C_{max} が 2.07 ± 0.77 (ng/ml)、 2.37 ± 0.94 (ng/ml)、 AUC_{0-10} が 5.05 ± 2.15 (hr×ng/ml)、 4.91 ± 1.81 (hr×ng/ml)であった。すべてのパラメーターにおいてピタバスタチン服用前後で有意な差は認められなかった。

図 26 ピタバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移；服用前 (○)：服用後 (●)



3 薬物間でそれぞれのパラメーターを統計解析したところ、すべてのパラメーターにおいて有意な差は認められなかった。

7) ミダゾラム尿中代謝物比におけるスタチンの影響

ミダゾラム投与後10時間までのミダゾラム、1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムの尿中排泄量を測定し、代謝比 (1'-OH ミダゾラム排泄量/ミダゾラム排泄量、4-OH

ミダゾラム排泄量/ミダゾラム排泄量) を図 27 に示した。3 薬物において、ミダゾラム経口投与後の 1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムに対する尿中代謝物比はいずれもスタチン投与による影響は認められなかった。また、1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムに対する尿中代謝物比はいずれも 3 薬物間の有意差は認められなかった。

図 27 poor- ミダゾラム尿中代謝物比におけるスタチンの影響

	before	Simvastatin	Atorvastatin	Pitavastatin
1'-OH MDZ/MDZ	535.8±254.8	614.7±151.7	480.4±155.4	566.3±391.3
4-OH MDZ/MDZ	5.04±2.69	4.70±1.38	4.54±3.02	4.96±2.97

Mean±S.D. (Atorvastatin n=4, Others n=6)

(倫理面への配慮)

本研究は浜松医科大学附属病院「医の倫理委員会」の承認の下で実施した。対象患者のデータの管理は個人情報の分担管理施設である浜松医科大学附属病院・臨床研究管理センターの監督のもと、プライバシー保護に留意して行った。得られた患者の氏名、データから個人が特定されないように匿名化した後に保管した。

C. 考察

本研究では先ず、スタチン投与患者の背景について薬剤疫学的調査を実施した。対象とした浜松医科大学附属病院におけ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は569例および289例であり、これら症例数は各スタチンの全処方数の98%および99%にあたる。対象患者のうち

虚血性心疾患既往歴のある患者は、プラバスタチン服用患者で23%、およびアトルバスタチン服用患者で36%であった。これまでの大規模臨床試験の結果から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性は低くなる。今回の調査では、スタチン投与患者の多くが、一次予防目的のスタチン投与であることが示された。さらに、女性や低年齢者、あるいは喫煙、虚血性心疾患、糖尿病、高血圧などの危険因子を全く持たない低リスク患者に対してもスタチンが処方されていることが明らかとなった。日本人を対象とした虚血性心血管疾患一次予防目的のMEGA Studyにおいても女性の有用性は実証されておらず、低リスク患者群に対する安易なスタチン投与は避けるべきと考えられる。

本研究ではプラバスタチンおよびアトルバスタチンの投与により、TCは16%および26%、LDL-Cは23%および34%有意に低下し、スタチンの臨床的効果が薬剤疫学的調査からも確認された。また、これまでの報告と一致してアトルバスタチンの脂質低下作用はプラバスタチンと比較し有意に大きいことが示された。プラバスタチン服用患者と比較し、アトルバスタチン服用患者で虚血性心疾患既往者の割合が多かったが、この要因として医師がスタチンの効力差を考慮して二次予防の場合には積極的に強力なスタチンであるアトルバスタチンを処方している可能性が示唆された。

一方、スタチンを投与されてもTCが不変あるいは上昇するような治療抵抗性を示す症例がプラバスタチン投与群で14%、アトルバスタチン投与群で8%存在し、スタチンの脂質低下作用に大きな個体間差が存在することが明らかとなった。また、調査結果からスタチン投与後に腎機能検査値(s-CRE、BUN)の上昇が認められたが、

この変化は加齢あるいは糖尿病性腎障害の進展を示唆しているかもしれない。興味深いことにプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用患者のうち、糖尿病発症群では経過中HbA_{1c}が有意に低下した。本研究では糖尿病の治療開始時期の調査は行っていないため、HbA_{1c}が低下した理由は明らかではないが、スタチン服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないかとと思われる。また、アトルバスタチン(リピトール®)の添付文書では糖尿病を悪化させることがあるため糖尿病患者には慎重投与となっているが、今回の調査では糖尿病患者におけるBSやHbA_{1c}の悪化傾向は認められなかった。

スタチンの脂質低下作用には個体間差が大きい、このような薬物応答性を規定する要因として、薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよび薬物受容体の遺伝子多型といった内的要因とともに併用薬や服薬コンプライアンス等の外的要因が関与している。そこで本研究では、プラバスタチンおよびアトルバスタチンの脂質低下作用に及ぼすOATP-CならびにOATP-B遺伝子多型の影響を、プラバスタチン投与患者81例およびアトルバスタチン投与患者73例で検討した。遺伝子多型解析ではOATP-C*5 alleleを持つ患者は全く認められず、人種間でOATP-C*5 allele頻度が異なることが示されたこれまでの報告と同様の結果が得られた。スタチン服用開始1ヵ月後にはTCおよびLDL-Cは有意に低下したが、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.))には、OATP-CおよびOATP-Bのいずれの遺伝子型間でも有意な差を認めなかった。また、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ところ、OATP-Cが*1b/*1bである患者におけるTC低下率(%/dose (mg/kg b.w.))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、OATP-B*1/*1 の患者と比較し低い推移を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。これまでの報告では、OATP-C*15 allele で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) が高値となること、また、OATP-C*1b allele ではプラバスタチンの AUC が低下し、OATP-C*5 allele では上昇することが示されている。さらに、OATP-C*15B allele または OATP-C*17 allele ではプラバスタチンの AUC が上昇することが報告されており、OATP-C の T521C (OATP-C*5 allele または OATP-C*15 allele) 多型はプラバスタチンの肝取り込みの低下に、OATP-C の A388G (OATP-C*1b allele) 多型はプラバスタチンの肝取り込みの促進にそれぞれ関与している可能性が示唆されている。肝臓はスタチンの標的臓器であるため、スタチンの肝取り込みが変化することでスタチンの肝濃度も変化しコレステロール低下効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。このような背景のもと、本研究ではこれら OATP 遺伝子の多型がスタチンのコレステロール低下作用に及ぼす影響を検討したが、上述のように 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ず、個体間変動要因とはなりえない可能性が示唆された。

スタチンによる TC 低下率が平均の 50% 以下の症例を poor-responder とし、それ以外を responder と定義したところ、新規にスタチンを開始された 186 症例中、responder と考えられる症例は 144 例、poor-responder は 42 例 (22.6%) であり、スタチン治療効果には個人差があることが再び示された。つづいて、スタチンによる脂質低下作用の個体間変動の外的要因について検討したところ、ステロイドの併用が、アトルバスタチ

ンのコレステロール低下作用を減弱させることが明らかとなった。一方、プラバスタチンではステロイド併用によるコレステロール低下作用の減弱は認められず、ステロイドの影響はスタチン間で異なることが示された。その機序として、ステロイドが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性を誘導し、その基質となるアトルバスタチンの薬物作用が低下する可能性が示唆された。平行して実施したインタビュー調査結果からスタチン毎のコンプライアンスに関しては、両スタチン服用者で違いがなく、むしろステロイド併用患者では、両スタチンとも服薬状況は非常に良好であった。ステロイド療法中は副作用出現を予防するためにスタチン以外にも他剤を併用している場合が多く、患者の病気に対する理解度や関心が高く、スタチンを含めた薬剤の服薬の意義を十分理解している傾向があった。

さらに本研究では、CYP3A 活性指標薬のミダゾラムを用い、スタチンによる CYP3A 活性へ及ぼす影響を検討したが、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンの 3 薬物いずれにおいても 14 日間連続投与によりミダゾラムの薬物動態パラメーターに有意な変動が認められなかった。さらに尿中の代謝物比においてもスタチンの種類に依らず投与前と投与後の間に有意差は認められなかった。一方、TC および LDL-C は顕著に低下し、その作用の強弱は大規模臨床試験で報告されている脂質低下効果とほぼ同様であった。以上の結果から、スタチンの CYP3A 活性変化への影響は小さく、臨床の場で今回用いたシンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンを CYP3A 基質薬物と併用してもスタチンが原因薬物となり薬物間相互作用が生じる危険性は少ないと思われる。

スタチンは心血管イベント抑制に極めて有用な薬物であるが、その脂質低下作用には大きな個体間差が存在する。その要因と

してステロイドとの薬物相互作用が明らかとなったが、今後、スタチンによる脂質低下効果とスタチン血中濃度の関連解析、さらに OATP-C や OATP-B 以外のスタチン代謝に関与する薬物トランスポーターや薬物受容体などの遺伝子多型解析を進めていくことにより、治療応答性の個体間変動要因がさらに明らかとなり、スタチン治療の個別化が可能となる事が期待される。

D. 健康危険情報

なし。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1. カルシウム拮抗薬アムロジピンと高脂血症治療薬シンバスタシンの薬物相互作用の検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：8

論文・発表の有・無：あり

業績目録の番号：43

2. 薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型がベンズプロマロンの薬物動態と尿酸排泄作用に及ぼす影響の検討（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：15

論文・発表の有・無：なし

3. 肺高血圧症治療薬ボセンタンによる肝障害と関連遺伝子多型の検討（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：18

論文・発表の有・無：なし

4. ミダゾラムの薬物動態をマーカーとした肝機能評価系の確立（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

5. ベンズプロマロンの薬物動態と尿酸排泄作用に影響を及ぼす遺伝子多型の検討（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：20

論文・発表の有・無：なし

6. 血管内皮機能およびチトクロム P4503A4 活性におよぼすザクロジュースの影響（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：16

論文・発表の有・無：なし

7. 呼気中一酸化炭素を指標とした気管支喘息に対する吸入ステロイド投与回数に関する検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

8. 内分泌機能変化が薬物動態と薬物作用に及ぼす影響の検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

9. 進行期非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法へのシルデナフィル追加投与の有用性の検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

10. 薬物代謝酵素 CYP2A6 遺伝子多型のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤の薬物作用に及ぼす影響（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

11. 代謝酵素の遺伝的多型がナテグリニドの薬物動態と臨床効果に及ぼす影響（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

12. CS-872 第 I 相試験

(単回点鼻投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討) (治験)

役割：分担医師

実施症例数：71

論文・発表の有・無：なし

13. TAK-242 の健康成人を対象とした臨床第 I 相試験

(30 分間静脈内点滴による 1 日 3 回反復投与試験) (治験)

役割：分担医師

実施症例数：10

論文・発表の有・無：なし

14. TAK-242 の健康成人を対象とした臨床第 I 相試験

(持続投与 72 時間持続静脈内点滴投与試験) (治験)

役割：分担医師

実施症例数：10

論文・発表の有・無：なし

15. 肺動脈性肺高血圧患者におけるホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤タダラフィルの国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較第 III 相試験 (治験)

役割：責任医師

実施症例数：4

論文・発表の有・無：なし

16. 肺動脈性肺高血圧患者におけるホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤タダラフィルの長期安全性及び有効性を検討する国際共同二重盲検長期継続試験 (治験)

役割：責任医師

実施症例数：4

論文・発表の有・無：なし

17. 肺動脈性肺高血圧患者を対象としたシルденаフィルの第 III 相臨床試験 (治験)

役割：責任医師

実施症例数：10

論文・発表の有・無：なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishio S, Watanabe H, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K,	Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension.	Hypertension Research	28	223-227	2005
内田 信也 渡邊 裕司 後藤真寿美 前田 利男 橋本 久邦 中野 真帆 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	81-87	2005
Yamada H, Tateishi M, Harada K, Ohashi T, Shimizu T, Atsumi T, Komagata Y, Iijima H, Komiyama K, Watanabe H, Hara Y, Ohashi K	A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Disabled Elderly Patients	J Am Med Dir Assoc	7	79-83	2006
渡邊裕司	スタチン治療における海外と国内のエビデンスの比較	循環器専門医	14(2)	283-289	2006
渡邊裕司	HMG-CoA 還元酵素阻害薬の pleiotropic effects	循環器科	60(2)	157-164	2006

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension

Shinichiro NISHIO, Hiroshi WATANABE, Kazuhiro KOSUGE, Shinya UCHIDA,
Hideharu HAYASHI*, and Kyoichi OHASHI

3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors are often prescribed in association with antihypertensive agents, including calcium antagonists. Simvastatin is an HMG-CoA reductase inhibitor that is metabolized by the cytochrome P450 (CYP) 3A4. The calcium antagonist amlodipine is also metabolized by CYP3A4. The purpose of this study was to investigate drug interactions between amlodipine and simvastatin. Eight patients with hypercholesterolemia and hypertension were enrolled. They were given 4 weeks of oral simvastatin (5 mg/day), followed by 4 weeks of oral amlodipine (5 mg/day) co-administered with simvastatin (5 mg/day). Combined treatment with simvastatin and amlodipine increased the peak concentration (C_{max}) of HMG-CoA reductase inhibitors from 9.6 ± 3.7 ng/ml to 13.7 ± 4.7 ng/ml ($p < 0.05$) and the area under the concentration-time curve (AUC) from 34.3 ± 16.5 ng h/ml to 43.9 ± 16.6 ng h/ml ($p < 0.05$) without affecting the cholesterol-lowering effect of simvastatin. This study is the first to determine prospectively the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between amlodipine and simvastatin. (*Hypertens Res* 2005; 28: 223–227)

Key Words: drug interaction, simvastatin, amlodipine, hypercholesterolemia

Introduction

Control of hypercholesterolemia is important for the prevention of coronary artery disease (CAD) (1–5). Currently, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors are the first-choice therapeutic agents for patients with hypercholesterolemia (6–8). The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin is widely used and has been shown to reduce morbidity and mortality from CAD (9). Simvastatin is an inactive lactone pro-drug that is hydrolyzed by esterases to simvastatin acid, the active competitive inhibitor of HMG-CoA reductase (10–12). Simvastatin and simvastatin acid are mainly metabolized by the cytochrome P450 (CYP) 3A4 to 3',5'-dihydrodiol, 3'-hydroxy and 6'-exometh-

ylene (10–12). The pharmacokinetics of simvastatin has been reported to be affected by potent CYP3A4 inhibitors such as itraconazole (13), erythromycin (14), verapamil (14) and nelfinavir (15). Moreover, we have previously reported that diltiazem, which is a selective inhibitor of CYP3A4 (16, 17), caused a 2-fold increase of the area under the concentration-time curve (AUC) of HMG-CoA reductase inhibitors (18).

Hypercholesterolemia is often accompanied by hypertension, an associated risk factor for CAD (19–21). Calcium antagonists have been widely used in the treatment of hypertension and/or angina pectoris (22–26), and are often prescribed in association with a lipid-lowering agent such as simvastatin. Amlodipine is one of the 1,4-dihydropyridine calcium antagonists with a long elimination half-life (27–29). Amlodipine undergoes the oxidative metabolism of dihydro-

From the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics and *Department of Internal Medicine III, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

This study was supported by a Grant for Comprehensive Research on Aging and Health (H16-choju-001) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Address for Reprints: Shinichiro Nishio, M.D., Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, 1–20–1 Handayama, Hamamatsu 431–3192, Japan. E-mail: shinn@hama-med.ac.jp

Received October 25, 2004; Accepted in revised form December 21, 2004.

Table 1. Patient Demographics and Basic Medical Data

Age (years old)	64.1±6.0
Sex (male/female)	5/3
Body weight (kg)	61.5±5.9
Total cholesterol (mg/dl)	253±31
LDL-cholesterol (mg/dl)	164±26
HDL-cholesterol (mg/dl)	54±9
Triglyceride (mg/dl)	179±95

Values are mean±SD. LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

pyridine to a pyridine analogue by CYP3A4 (30). In an *in-vitro* study, amlodipine was shown to have strong inhibitory effects on CYP1A1, CYP2B6 and CYP2C9, and a weak inhibitory effect on CYP3A4 when using microsomes from human B-lymphoblast cells expressing CYP (31). Although amlodipine is one of the most frequently used calcium antagonists, the drug interaction between amlodipine and substrate drugs for CYP3A4 has not been clinically investigated. In this study we prospectively studied the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension.

Methods

Subjects

Eight patients with mild hypertension and hypercholesterolemia who had been treated with simvastatin (5 mg/day) and the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril (5 mg/day) for more than 3 months were enrolled. Before the start of any antihypertensive therapy, the mean systolic and diastolic blood pressure levels (SBP/DBP) were 151±29 mmHg and 88±11 mmHg, respectively. The patient demographics and basic medical data are shown in Table 1. Patients had no history of hepatic or renal disease. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Hamamatsu University School of Medicine. All subjects gave written informed consent before participating in the study.

Study Design

This was a two-phase fixed-order design study. In the first period, patients were administered oral simvastatin (5 mg/day) alone for 4 weeks. In the second period, patients were co-administered amlodipine (5 mg/day) and simvastatin (5 mg/day) for 4 weeks. No drug other than simvastatin and amlodipine was taken during the study period.

Blood Sampling

Blood samples were obtained on the last day of each of the

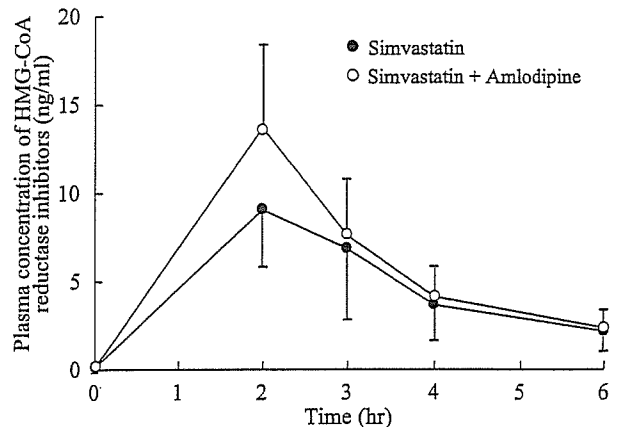


Fig. 1. Time profiles of the mean plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors on the last day of 4 weeks of treatment with simvastatin (5 mg/day) or combined treatment with simvastatin (5 mg/day) and amlodipine (5 mg/day). Each point represents the mean±SD.

trial periods. After an overnight fast, a pre-dosing venous blood sample was taken, which was used to measure serum total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) enzymatically, and the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration was calculated according to the Friedewald formula method (32). All patients drank a glass of water after swallowing the tablets. Blood samples were then taken 2, 3, 4 and 6 h after simvastatin administration. A standardized breakfast and lunch were served 2 and 4 h after drug intake. Plasma was separated within 30 min and stored at -70°C until analysis.

Determination of Simvastatin HMG-CoA Reductase Inhibitor Concentrations

Plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors were determined as previously described (33). An equal volume of methanol was added to the plasma samples and the mixtures were vortexed thoroughly, kept on ice for 10 min, and centrifuged. Fifty microliters of the supernatants were dried in an evaporator (SpeedVac; Savant Instruments, Farmingdale, USA). The reaction mixture (96 µl) was added directly to the dried residues to make a final volume of 100 µl containing 0.1 mol/l KPO₄ (pH 7.4), 10 mmol/l 1,4-dithiothreitol (DTT), 0.2 mmol/l NADH⁺ (made fresh daily), 5 mmol/l glucose-6-phosphate, 1.4 U/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase and 1 mg/ml bovine serum albumin. The reaction mixture was incubated for 5 min at 37°C, and soluble rat liver HMG-CoA reductase was added to 2 µl buffer A: 0.04 mol/l KPO₄ (pH 7.4), 0.05 mol/l KCl, 0.1 mol/l sucrose, 0.03 mol/l ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and 0.01 mol/l DTT (added immediately before use). The mixture was incubated at 37°C for 5 min in the presence of the inhibitor-con-

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Simvastatin HMG-CoA Reductase Inhibitor Concentrations

	C_{\max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0- ∞) (ng h/ml)
Simvastatin	9.6 \pm 3.7	2.08 \pm 0.59	34.3 \pm 16.5
Simvastatin + amlodipine	13.7 \pm 4.7*	1.97 \pm 0.61	43.9 \pm 16.6*

Values are mean \pm SD. C_{\max} , maximal measured concentration; $t_{1/2}$, the elimination half-life; AUC(0- ∞), area under the concentration-time curve. * p <0.05 vs. simvastatin monotherapy.

taining plasma sample. The reaction was started with 2 μ l of 1.25 mg/ml HMG-CoA containing 17.5 μ Ci/ml glutaryl-3-[14 C]HMG-CoA. After an additional 6-min incubation at 37°C, 20 μ l of 5 mol/l HCl was added to lactonize the mevalonic acid formed. After 15 min, 3.5 ml of a 1:1 suspension of BioRad AG 1 \times 8 resin (200–400 mesh) was added and the tubes (13 \times 100) were thoroughly vortexed. [14 C]Mevalonolactone was filtered from the resin suspension through polystyrene filters (pore size 70 μ m; EverGreen, Los Angeles, USA) into scintillation vials containing 15 ml of Aquasol-2 (New England Nuclear, Newton, USA) and counted on a scintillation counter. The percentage of inhibition was converted to the inhibitor concentration using a standard curve constructed by extracting from the control plasma containing known amounts of L-654, 969, the free acid form of simvastatin. The results were expressed as nanograms of inhibitor per milliliter of plasma. The intra- and inter-day coefficients of variation for the HMG-CoA reductase activity assay were less than 6%.

Data Analysis

The pharmacokinetics of simvastatin was characterized by the peak concentration (C_{\max}), the time to C_{\max} (T_{\max}), the elimination half-life ($t_{1/2}$) and the area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity [AUC(0- ∞)]. The C_{\max} and T_{\max} were obtained directly from the original data. The terminal rate constant (k_e) used for the extrapolation was determined by regression analysis of the log-linear part of the concentration-time curve for each subject. The $t_{1/2}$ was determined by 0.693/ k_e . The AUC(0- ∞) was calculated by the trapezoidal rule for the observed values and subsequent extrapolation to infinity. Data are represented as the mean \pm SD. Data were analyzed by a paired t -test or Wilcoxon signed-rank test where appropriate. Differences with p values <0.05 were considered statistically significant.

Results

No subjects reported a serious clinical, laboratory or other adverse effect, and no subjects were discontinued.

Pharmacokinetics of Simvastatin HMG-CoA Reductase Inhibitor Concentrations

Plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors

after oral simvastatin dosing with or without amlodipine are shown in Fig. 1, and pharmacokinetic parameters of simvastatin are shown in Table 2. Co-administration of amlodipine with simvastatin significantly increased the C_{\max} and AUC(0- ∞) of HMG-CoA reductase inhibitors to 1.4- and 1.3-fold, respectively, in simvastatin monotherapy, but did not affect the $t_{1/2}$ and T_{\max} of HMG-CoA reductase inhibitors.

Pharmacodynamics

Lipid profile, including TC, LDL-C, HDL-C, and TG during simvastatin monotherapy and combined treatment with simvastatin and amlodipine, are shown in Fig. 2. There were no significant differences in lipid profiles between the two periods.

The SBP and DBP values are shown in Table 3. Both measures were significantly higher during simvastatin monotherapy than during the pretrial control period with enalapril. After administration of amlodipine, both SBP and DBP tended to decline (p =0.06 and p =0.08, respectively). The blood pressure values during combined treatment with simvastatin and amlodipine did not differ from those during the pretrial control period with enalapril.

Discussion

Calcium antagonists and HMG-CoA reductase inhibitors are often prescribed together for the treatment of hypertension and/or angina pectoris in patients with hypercholesterolemia (1, 6, 7). Amlodipine is used with many drugs, such as oral hypoglycemic drugs, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and so on. However, there have been no reports on the interaction between amlodipine and any other drug, with the exception that the interaction of amlodipine with grapefruit juice was shown to increase the AUC of amlodipine (34). This study is the first to report that amlodipine affected the plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors.

Simvastatin is hydrolyzed by esterases to simvastatin acid, which is an active inhibitor of HMG-CoA reductase (10–12). Simvastatin is extensively metabolized to several oxidative products by CYP3A4 (10–12). Some of the hydroxyl acid forms of these products also inhibit HMG-CoA reductase (10, 11). In this study, we measured the total HMG-CoA reductase inhibitory activity resulting from simvastatin acid and all other active acid metabolites of simvastatin, since this level is

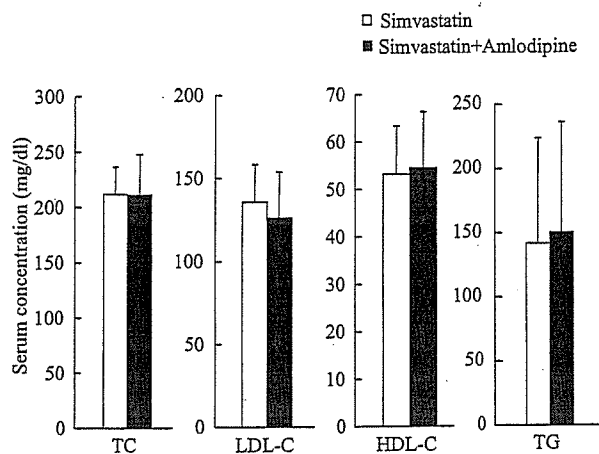


Fig. 2. Mean levels of serum lipid parameters on the last day of 4 weeks of treatment with simvastatin (5 mg/day) or combined treatment with simvastatin (5 mg/day) and amlodipine (5 mg/day). TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides. Each column represents the mean \pm SD.

believed to be relevant to the systemic adverse effects for this class of agents (35).

The pharmacokinetics of simvastatin has been shown to be affected by potent CYP3A4 inhibitors (13–15, 18). Amlodipine, which is metabolized by CYP3A4, has been reported to show inhibitory effects on CYP3A4 *in vitro* (31). However, the influence of amlodipine on the substrate drugs of CYP3A4 has not been clarified yet. In this study, amlodipine significantly increases the AUC of HMG-CoA reductase inhibitors after co-administration of simvastatin by 30%. It has been reported that the AUC of HMG-CoA reductase inhibitors was increased 4-fold with itraconazole (13), which is known to be a potent inhibitor of CYP3A4. Some studies have shown adverse effects, including rhabdomyolysis, in patients treated with simvastatin and CYP3A4 inhibitors such as itraconazole and ketoconazole (8). These reports suggested that the co-administration of simvastatin with these inhibitors enhanced the risk of adverse effects, because of the dose-dependent toxicity of HMG-CoA reductase inhibitors. In our previous study, diltiazem increased the AUC of HMG-CoA reductase inhibitors 2-fold (18). On the other hand, amlodipine increased the AUC of HMG-CoA reductase inhibitors by only 30% in this study. In addition, it has been reported that the CYP3A4 inhibitory effect of diltiazem was higher than that of amlodipine after therapeutic doses (36). Therefore, the difference of the impact on the plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors may depend on the difference of the CYP3A4 inhibitory potency between amlodipine and diltiazem.

It has been reported that an increase in the plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors following co-

Table 3. Systolic BP and Diastolic BP during Pretrial Control Period with Enalapril, Simvastatin Monotherapy and Combined Treatment with Simvastatin and Amlodipine

	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)
Simvastatin+enalapril (pretrial control period)	135 \pm 19	78 \pm 13
Simvastatin	152 \pm 22*	89 \pm 13*
Simvastatin+amlodipine	140 \pm 17	81 \pm 11

Values are mean \pm SD. BP, blood pressure. * p < 0.05 vs. simvastatin+enalapril.

administration of simvastatin and diltiazem resulted in a reduction of TC and LDL-C levels (18). However, we did not observe such a reduction of TC and LDL-C levels, despite the fact that amlodipine increased the plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors. The pharmacokinetic interactions observed in the present study, such as the 30% increase in the AUC of HMG-CoA reductase inhibitors, may not have been sufficient to alter the pharmacodynamic response. Moreover, we cannot exclude the possibility that the number of patients was not sufficient to detect the pharmacodynamic differences. Further investigations will be needed to clarify the pharmacodynamic impact of simvastatin with amlodipine on TC and LDL-C.

In conclusion, this study is the first report of the drug interaction between simvastatin and amlodipine after a long-term treatment. Although amlodipine increases the plasma concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors, the impact of amlodipine on simvastatin is smaller than that of diltiazem. Since these drugs are often used concomitantly for patients with hypertension and hypercholesterolemia, amlodipine could be used more safely with simvastatin than diltiazem.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Takashi Ishizaki (Teikyo-Heisei University) for his helpful insights and to H. Kobayashi for technical assistance.

References

- Gould KL, Casscells SW, Buja LM, Goff DC: Non-invasive management of coronary artery disease. Report of a meeting at the University of Texas Medical School at Houston. *Lancet* 1995; **346**: 750–753.
- Shepherd J: Preventing coronary artery disease in the West of Scotland: implications for primary prevention. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 57T–59T.
- Tonkin AM: Management of the long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study after the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1995; **76**: 107C–112C.
- Matsubara K, Yamamoto Y, Sonoyama K, *et al*: Current status of lipid management of hypertensive patients. *Hypertens*

- Res* 2003; **26**: 699–704.
5. Minami M, Atarashi K, Ishiyama A, Hirata Y, Goto A, Omata M: Effects of cholesterol-lowering therapy on pressor hyperreactivity to stress in hypercholesterolemic patients. *Hypertens Res* 2003; **26**: 273–280.
 6. Wood D: Asymptomatic individuals—risk stratification in the prevention of coronary heart disease. *Br Med Bull* 2001; **59**: 3–16.
 7. Gotto AM Jr: Risk factor modification: rationale for management of dyslipidemia. *Am J Med* 1998; **104** (Suppl 1): 6S–8S.
 8. Williams D, Feely J: Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; **41**: 343–370.
 9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383–1389.
 10. Vickers S, Duncan CA, Chen IW, Rosegay A, Duggan DE: Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab Dispos* 1990; **18**: 138–145.
 11. Vickers S, Duncan CA, Vyas KP, et al: *In vitro* and *in vivo* biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG CoA reductase. *Drug Metab Dispos* 1990; **18**: 476–483.
 12. Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B, et al: *In vitro* metabolism of simvastatin in humans: identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997; **25**: 1191–1199.
 13. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; **63**: 332–341.
 14. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; **64**: 177–182.
 15. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM: Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 3445–3450.
 16. Sutton D, Butler AM, Nadin L, Murray M: Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem *N*-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **282**: 294–300.
 17. Jones DR, Gorski JC, Hamman MA, Mayhew BS, Rider S, Hall SD: Diltiazem inhibition of cytochrome P-450 3A activity is due to metabolite intermediate complex formation. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; **290**: 1116–1125.
 18. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; **76**: 281–292.
 19. Kato J, Aihara A, Kikuya M, et al: Risk factors and predictors of coronary arterial lesions in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001; **24**: 3–11.
 20. Ogihara T, Hiwada K, Morimoto S, et al: Guidelines for treatment of hypertension in the elderly—2002 revised version—. *Hypertens Res* 2003; **26**: 1–36.
 21. Fukui T, Rahman M, Hayashi K, et al: Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. *Hypertens Res* 2003; **26**: 979–990.
 22. Abernethy DR: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992; **80** (Suppl 1): S31–S36.
 23. Kinnard DR, Harris M, Hossack KF: Amlodipine in angina pectoris: effect on maximal and submaximal exercise performance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; **12** (Suppl 7): S110–S113.
 24. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; **356**: 359–365.
 25. Yamamoto Y, Sonoyama K, Matsubara K, et al: The status of hypertension management in Japan in 2000. *Hypertens Res* 2002; **25**: 717–725.
 26. Eguchi K, Kario K, Shimada K: Differential effects of a long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor (temocapril) and a long-acting calcium antagonist (amlodipine) on ventricular ectopic beats in older hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002; **25**: 329–333.
 27. Meredith PA, Elliott HL: Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992; **22**: 22–31.
 28. Abernethy DR: The pharmacokinetics profile of amlodipine. *Am Heart J* 1989; **118**: 1100–1103.
 29. Kuramoto K, Ichikawa S, Hirai A, Kanada S, Nakachi T, Ogihara T: Azelnidipine and amlodipine: a comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2003; **26**: 201–208.
 30. Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, Sari MA, Baarnhielm C, Berntsson P: Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J Med Chem* 1991; **34**: 1838–1844.
 31. Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T: Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of *in vivo* drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **55**: 843–852.
 32. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499–502.
 33. Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, Karkas JD: Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron* 1993; **65**: 410–413.
 34. Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **51**: 189–193.
 35. Prueksaritanont T, Vega JM, Zhao J, et al: Interactions between simvastatin and troglitazone or pioglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; **41**: 573–581.
 36. Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH: Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000; **28**: 125–130.

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

内田 信也*¹ 渡邊 裕司*¹ 後藤 真寿美*²
前田 利男*² 橋本 久邦*³ 中野 眞汎*²
大橋 京一*¹

Risk Factors and Serum Cholesterol Concentrations in the Patients Given HMG-CoA Reductase Inhibitor, Pravastatin

Shinya UCHIDA*¹ Hiroshi WATANABE*¹ Masumi GOTO*²
Toshio MAEDA*² Hisakuni HASHIMOTO*³ Masahiro NAKANO*²
and Kyoichi OHASHI*¹

*¹ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine,
1-20-1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan

*² Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

*³ Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Purpose : HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have been widely used in the treatment of hypercholesterolemia in Japan as well as in Western countries. Although statins have been shown to be effective in the prevention of coronary heart disease (CHD) in high-risk patients, the potential benefit of statins on the overall mortality has not been proven in subjects at lower risk for CHD. In this study, we investigated the risk factors and serum cholesterol concentrations in patients given pravastatin.

Methods : Patients who were given pravastatin during the period from June 2002 until May 2003 in the Hamamatsu University Hospital were studied. Data for height, body weight, age, gender, smoking and history of diabetes mellitus, hypertension and CHD in the patients were collected from their case records. Serum cholesterol concentrations were determined before and after the treatment with pravastatin. The ethics committee in the Hamamatsu University approved this study.

Results : There were 213 male (37.4%) and 356 female (62.6%) patients given pravastatin. The mean age of the patients was 63.9 yrs, and % of the patients aged under 50 yrs was 10.7%. Seventy-seven % of the patients had no history of CHD. Female patients without smoking, diabetes mellitus, hypertension and CHD constituted 17% of all patients. Total and LDL cholesterol levels in all groups were significantly decreased by 17.6% and 25.5%, respectively, after the administration of pravastatin. Treatment with pravastatin was started at the lower total cholesterol levels in male patients or patients with CHD than in female patients or patients without CHD.

Conclusion : Our results suggest that significant numbers of patients with a low risk for CHD were prescribed the statins, and that placebo-controlled large-scale trials should be conducted to demonstrate the benefit and safety of statin treatment on overall mortality in Japan.

Key words : HMG-CoA reductase inhibitors, statins, pravastatin, hypercholesterolemia, risk factor

結 論

近年、わが国においてもライフスタイルの欧米化な

どにより動脈硬化性疾患が増加し、死因統計で癌と並ぶ大きな位置を占めるようになった。国内外の多くの研究から血清コレステロール値が上昇するに従い、男

*¹ 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座
別刷請求先：渡邊裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 〒431-3192 浜松市半田山1-20-1

*² 静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座

*³ 浜松医科大学医学部附属病

院薬剤部

別刷請求先：渡邊裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 〒431-3192 浜松市半田山1-20-1

(投稿受付 2004年8月13日, 第2稿受付 2004年12月2日, 第3稿受付 2004年12月28日, 掲載決定 2004年12月28日)

Table 1 Demographic characteristics of the patients treated with pravastatin at the point of the survey

	Male	Female	Total
Number of patients	213 (37.4%)	356 (62.6%)	569 (100%)
Age [years]	63.2±11.6	64.2±12.2	63.9±12.0
Height [cm]	164.3±6.2	151.8±6.1	156.5±6.1
Weight [kg]	63.2±10.0	52.0±8.9	56.2±9.3
Periods for the treatment with pravastatin [month]	48.9±40.4	59.5±46.5	55.5±44.6
Smoking	63 (11.1%)	31 (5.4%)	94 (16.5%)
Risk factors			
Coronary heart disease	80 (14.1%)	52 (9.1%)	132 (23.2%)
Diabetes mellitus	73 (12.8%)	126 (22.1%)	199 (34.9%)
Hypertension	141 (24.8%)	206 (36.2%)	347 (61.0%)

Values are numbers of patients (% of all patients (n=569)), or mean ± SD.

女を問わず虚血性心疾患発症リスクは増加することが示され¹⁻³⁾、高コレステロール血症治療の重要性がますます高まっている。高コレステロール血症に対する薬物療法の選択肢はいくつかあるが、なかでも 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) は強力な LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから、現在第一選択薬として用いられている。欧米諸国を中心に行われた多くの大規模臨床試験では、虚血性心疾患患者を対象とした二次予防試験だけでなく、虚血性心疾患既往歴のない一次予防の場合においても、スタチンによる LDL-C の低下が心血管イベントの発生率や虚血性心疾患死亡率、さらに総死亡率を低下させることが示されている⁴⁻⁶⁾。

一方、わが国では虚血性心疾患の発生率が欧米諸国の 1/4 から 1/10 と低いことが知られている⁷⁾。さらに遺伝的素因やライフスタイルも欧米諸国のそれらと異なることから、欧米諸国における大規模試験の結果を日本人にそのまま適応できるかどうか疑問視する意見もある⁸⁾。

わが国においては 1989 年に pravastatin が発売されて以来、数種のスタチンが臨床適用され、多くの患者に投与されている。しかしわが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを実態調査した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも、スタチン使用の実態を把握することは重要である。本研究では、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者を対象とし、リスクファクター (年齢、性、喫煙習慣、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患の既往) および pravastatin 服用前後の血清脂質値を調査した。

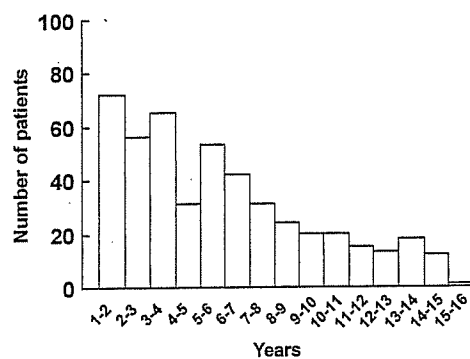


Fig. 1 Periods treated with pravastatin

方法

浜松医科大学附属病院において 2002 年 6 月から 2003 年 5 月の間に pravastatin (メバロチン®) を投与された全患者 (581 例) 中、カルテおよび病院オーダリングシステムを調査しえた 569 例を対象とした。調査期間 (2003 年 6 月~2003 年 8 月) 中の pravastatin 最終投与日における対象患者の身長、体重、年齢と喫煙歴ならびに虚血性心疾患、糖尿病および高血圧の既往の有無について調査した。さらに pravastatin 服用前と調査時における血清脂質値が調査可能であった 478 例において総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) およびトリグリセリド (TG) を調査した。Pravastatin 服用前かつ調査時の臨床検査値をカルテないしオーダリングシステム上から調査することが可能であった症例においては、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CK)、血清クレアチニン (s-Cre)、血液尿素窒素 (BUN)、随時血

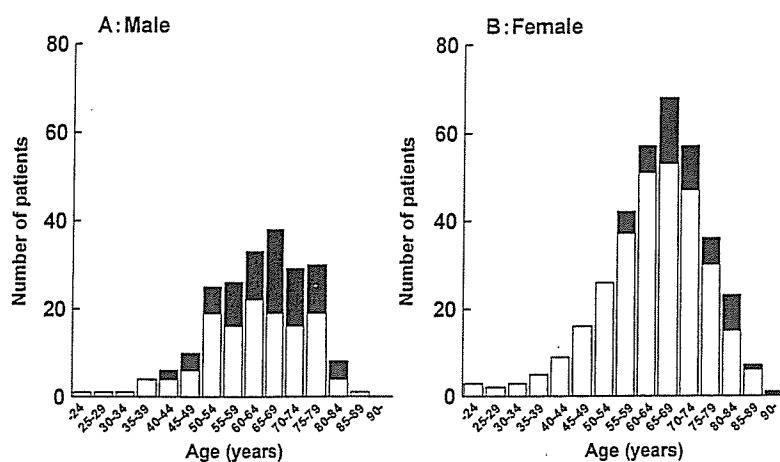


Fig. 2 Number of male (A) and female (B) patients with coronary heart disease (CHD, ■) or without CHD (□)

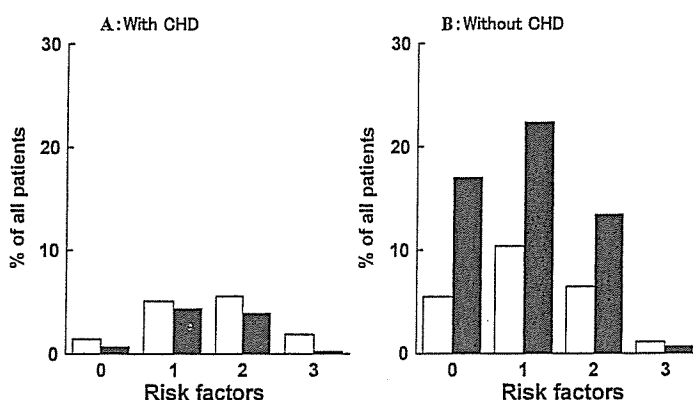


Fig. 3 Number of risk factors (smoking, diabetes mellitus and hypertension) in the patients with (A) and without (B) coronary heart disease (CHD)

Data are % of all patients (n=569).
□ : Male, ■ : Female

糖 (BS) およびヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) についても調査した。データは平均値±標準偏差で表示した。統計学的解析は Student's t-test を用い、危険率 5%未満を有意差ありと判定した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認の下に施行した。

成績

調査した患者のうち男性は 213 例 (37.4%)、女性は 356 例 (62.6%) であり、女性患者が男性患者の 1.7 倍を占めた。対象患者の年齢は 63.9±12.0 歳であり男女間に有意な差異は認められなかった (Table 1)。対象患者における pravastatin 服用期間は 1 年以内の頻度が最も高く経時的に減少する傾向が認められた (Fig. 1)。また平均服用期間は 55.5±44.6 月であった。対象患者の既往歴では高血圧が最も多く全体の 61.0%であった。次いで糖尿病が

34.9%、虚血性心疾患が 23.2%、喫煙が 16.5%であった (Table 1)。対象患者の年齢分布では男女ともに 65 歳から 69 歳にピークが認められ、49 歳以下の患者は全体の 10.7%であった。虚血性心疾患の既往のある患者は男性では 40 歳から認められたのに対し、女性では 55 歳からであった (Fig. 2)。

虚血性心疾患の既往の有無について調べたところ、男性患者の 37.6% (全体の 14.1%) と女性患者の 14.6% (全体の 9.1%) では虚血性心疾患の既往を有していた。すなわち全対象患者の 23.2%が二次予防目的のスタチン使用であった (Table 1)。一方、全対象患者のうち 22%においては、虚血性心疾患の既往がなく、かつ喫煙歴、糖尿病、高血圧のいずれも有していなかった。その中で女性患者は 97 例 (17.1%) を占めた (Fig. 3)。

Pravastatin 服用開始前後における血清脂質値の調

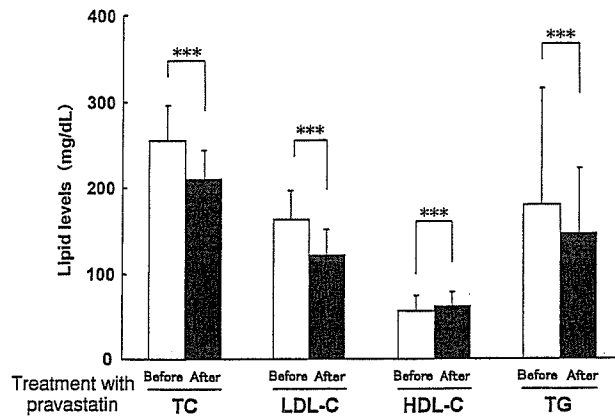


Fig. 4 Lipid profiles in the patients before (□) and after (■) the treatment with pravastatin
TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, *** $p < 0.001$

査によると、対象患者の TC は 255 ± 41 mg/dL から 210 ± 34 mg/dL へと 17.6% 有意に低下した。同様に LDL-C および TG はそれぞれ 25.5% および 18.7% 有意に減少した。一方 HDL-C は 8.7% 有意に増加した (Fig. 4)。さらに対象患者を性別および虚血性心疾患の既往によって層別化したところ、TC、LDL-C および TG は性別および虚血性心疾患の既往にかかわらずいずれの群においても有意に低下した (Fig. 5)。また HDL-C は女性で心血管疾患の既往がある群を除き有意に増加した。さらに男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性においてより低い TC レベルから pravastatin の投与が開始されていた (Fig. 5 A)。

Table 2 に pravastatin 服用患者における服用開始前および服用後の臨床検査値を、糖尿病既往あり群となし群に分けて示した。糖尿病既往なし群では、いずれの検査値においても服用前後で有意な差は認められなかった。一方、糖尿病既往あり群では pravastatin 服用後では、BUN および s-Cre は有意に高値を、HbA_{1c} は有意に低値を示した。

考 察

本研究では、わが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを推測する目的で、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者の背景を調査し、さらに本薬剤が血清脂質値に及ぼす影響について検討した。

今回は pravastatin 服用患者の 569 症例の背景について調査した。この症例数は浜松医科大学附属病院における pravastatin 処方数の 98% にあたる。今回の

対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者は全体の 23% のみであった。現在までに行われている大規模臨床試験から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性が低くなることが知られている⁴⁾。今回の調査から、わが国におけるスタチン投与患者の多くが、比較的有用性の低いと考えられる一次予防であると推察された。また女性で虚血性心疾患、糖尿病、高血圧の既往および喫煙歴のない患者が全体の 17% 占めていた。虚血性心疾患に対するスタチン投与の有用性は、患者のベースラインリスクに依存することが明らかにされており⁹⁾、虚血性心疾患の絶対リスクが欧米諸国に比べ低いわが国において一次予防、とくに高コレステロール血症のみを有する女性患者など、低リスク群に対するスタチンの有用性は十分に証明されているとは言えない。今後 EBM の観点からも医療経済的な視点からも、日本人におけるスタチン投与の有用性の検証が必要であると思われる。

今回の対象患者のうち 478 症例 (全症例の 84%) において、pravastatin 開始および調査時の血清脂質値が調査可能であった。Pravastatin 開始時の TC および LDL-C はそれぞれ 255 mg/dL および 162 mg/dL であった。この値は欧米および日本で行われた大規模臨床試験でのスタチン開始時での値とほぼ同値かやや低い値である^{4-6,10-12)}。今回、pravastatin の投与によって TC は 18%、LDL-C は 26% 有意に低下した。Pravastatin を用いた大規模臨床試験における TC および LDL-C の低下率はそれぞれ 20% および 25% 程度であることから^{5,6,11,12)}、それらの試験同様、本研究結果は pravastatin の良好なコレステロール低

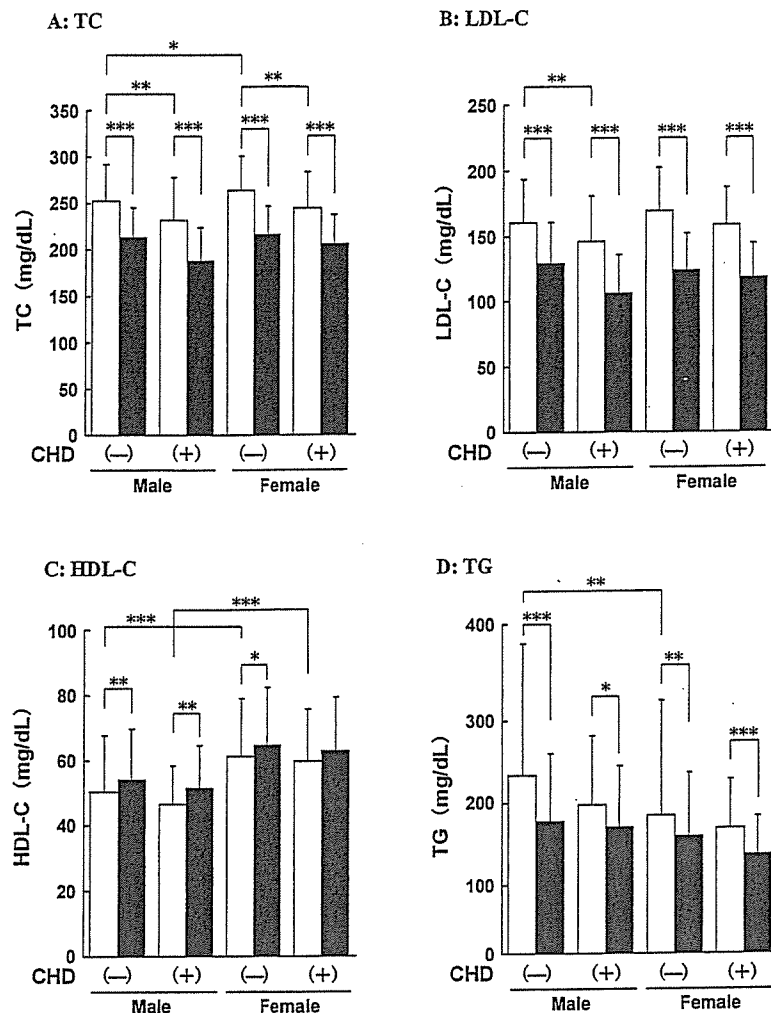


Fig. 5 Lipid profiles before (□) and after (■) the treatment with pravastatin in male and female patients with or without coronary heart disease (CHD)

TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Table 2 Laboratory data before and after the treatment with pravastatin in the patients with or without diabetes mellitus

Laboratory data	Diabetes mellitus	Number of patients	Before pravastatin	After pravastatin
AST	-	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	+	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	-	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	+	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	-	192	106±83	108±58
	+	116	99.8±93.3	115±106
BUN	-	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	+	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	-	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	+	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	-	107	104±19	105±23
	+	118	163±74	153±84
HbA _{1c}	-	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	+	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

Values are mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

AST : L-aspartate aminotransferase, ALT : L-alanine aminotransferase, CK : creatine kinase, s-Cre : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, BS : blood glucose, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}