

Fig. 2. continued.

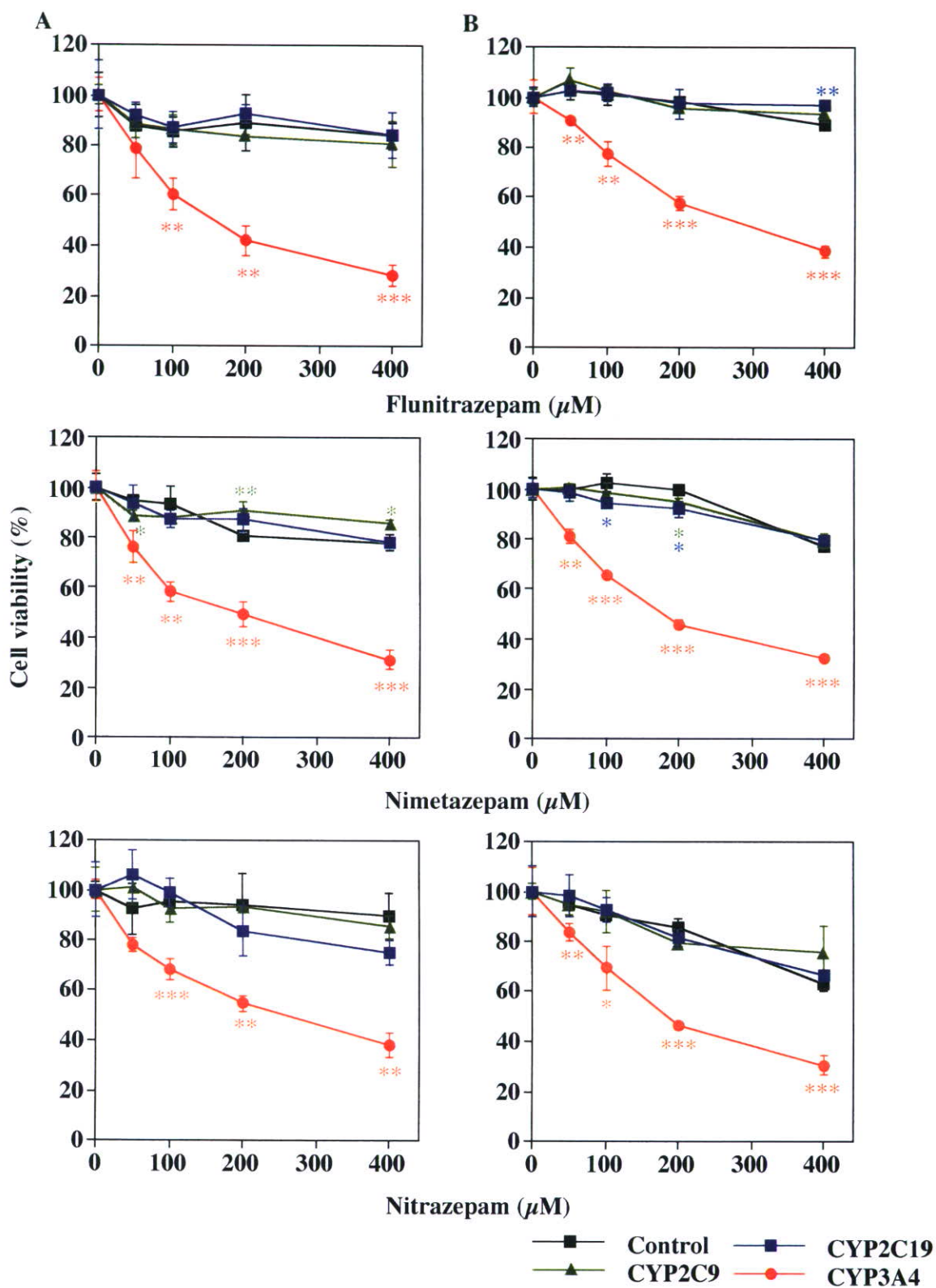


Fig. 3. Changes in the cytotoxicity of benzodiazepine analogues by CYPs in HepG2 cells. The concentrations of drugs were 50, 100, 200, 400 μM . Data represent the mean \pm SD of three independent experiments. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with control. A, ATP assay; B, MTT assay.

C-1-3. ベンゾジアゼピン系薬物のグルタチオン抱合体検索

フルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、ブロマゼパム、テマゼパムに関して、CYP3A4の存在下および非存在下でグルタチオン抱合体の生成について LC-MS/MS を用いて検討した。その結果を Fig. 4 に示した。Precursor ion scan (m/z 272, negative) において、CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群ではフルニトラゼパムおよ

びニメタゼパムのグルタチオン抱合体が検出され、それぞれ m/z 619、 m/z 601 であった。一方、コントロールマイクロソーム処置群ではフルニトラゼパムおよびニメタゼパムのグルタチオン抱合体は検出できなかった (data not shown)。またニトラゼパム、ブロマゼパム、テマゼパムでは CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群、コントロールマイクロソーム処置群ともにグルタチオン抱合体は検出できなかった。

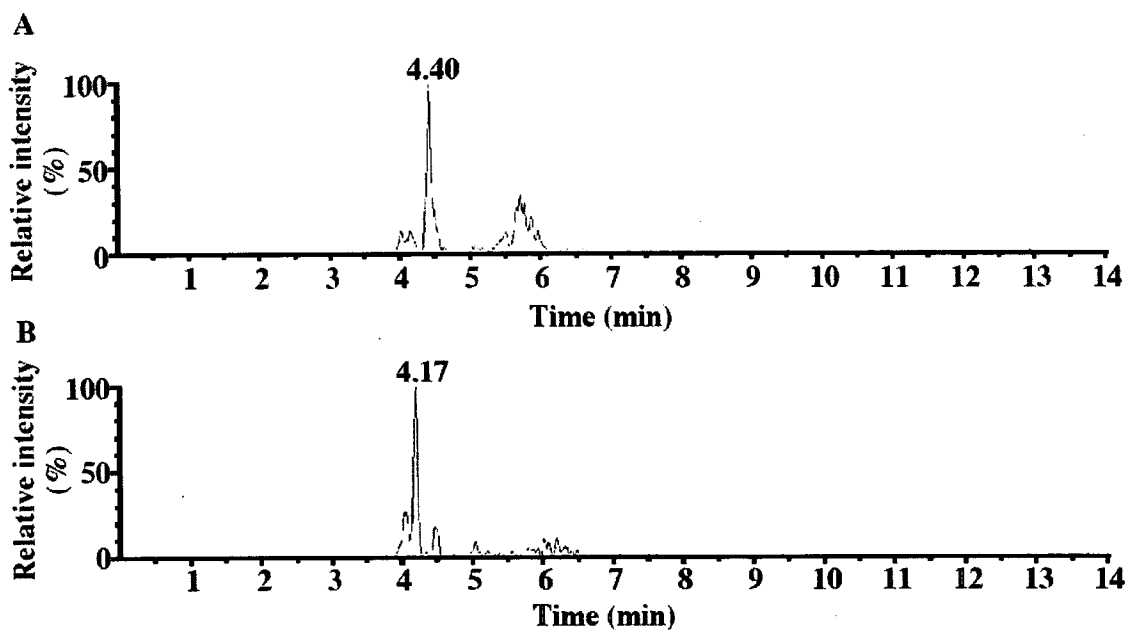


Fig. 4. Extracted ion chromatograms of glutathione conjugates of benzodiazepine analogues. A, flunitrazepam at m/z 619 ($[M - H]^-$); B, nimetazepam at m/z 601 ($[M - H]^-$).

C-1-4. フルニトラゼパムおよびニメタゼパムのグルタチオン抱合体の構造解析

フルニトラゼパムおよびニメタゼパムのグルタチオン抱合体の構造解析を行なった。その結果を Fig. 5 に示した。フルニトラゼパムのグルタチオン抱合体 (m/z 621) では MS フラグメントとして m/z 492.1、 m/z 348.1、 m/z 284.1 が検出され、 m/z 621 の構造は Fig. 5 と考えられた。一方、ニメタゼパム

のグルタチオン抱合体 (m/z 603) では m/z 474.2 および m/z 266.4 の MS フラグメントが検出された。これらはフルニトラゼパムのグルタチオン抱合体である m/z 621 から検出された m/z 492.1 および m/z 284.1 の MS フラグメントとの分子量の差が 18 であり、フルニトラゼパムとニメタゼパムの分子量の差と一致した。しかし m/z 348.1 に対応する MS フラグメントは検出できなかった。

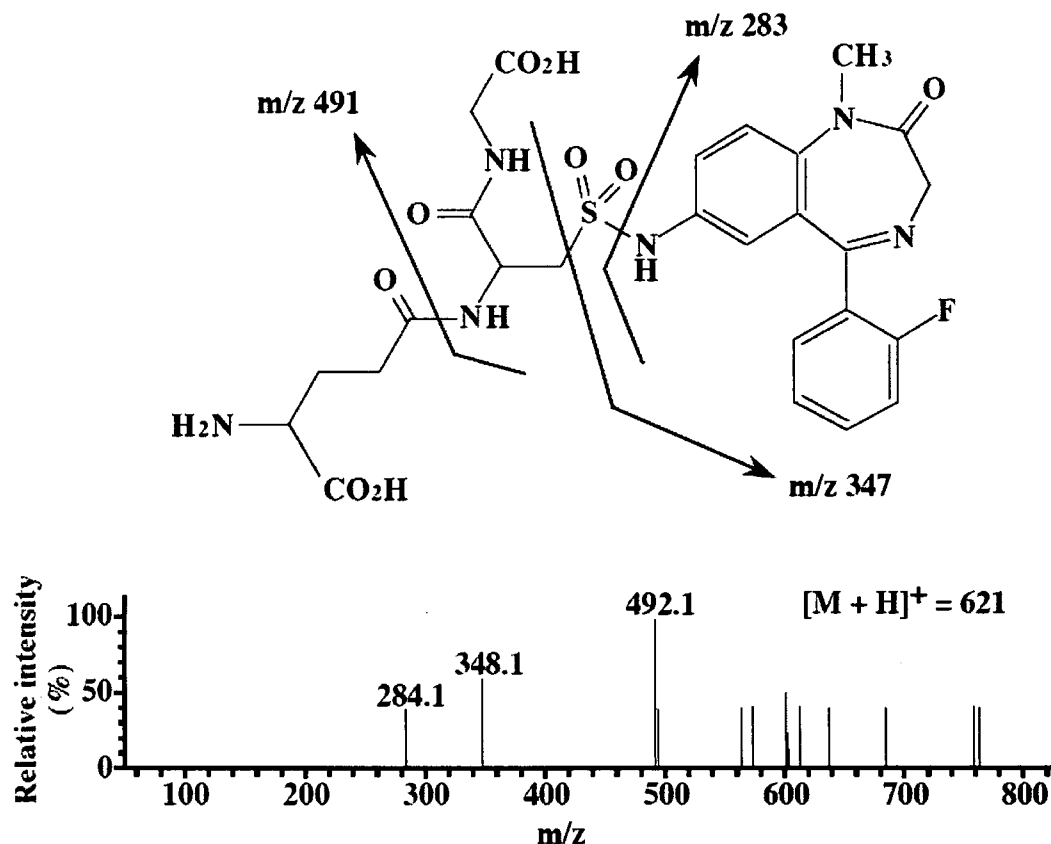


Fig. 5. MS/MS spectrum of glutathione conjugate of flunitrazepam at m/z 621 ($[M + H]^+$).

D-1. 考察

向精神薬に分類されるベンゾジアゼピン系化合物は中枢神経系のベンゾジアゼピン受容体に結合して γ -アミノ酪酸受容体の作用を亢進することにより、催眠・鎮静薬や抗不安薬、抗てんかん薬として用いられる。薬効や過量服用時の安全性、依存性を考慮すると、催眠・鎮痛薬や抗不安薬としてはベンゾジアゼピン系薬物が第一選択薬とされている。しかし、平成13年7月には厚生労働省医薬局から代表的なベンゾジアゼピン系薬物であるフルニトラゼパムの肝機能障害について注意を喚起する医薬品・医療用具等安全性情報(168号)が出された。我が国では数多くのベンゾジアゼピン系薬物が承認されており臨床で使用されている。そこで13種のベンゾジアゼピン系薬物に関して、CYP3A4による薬物の代謝的活性化が及ぼす細胞障害への影響を検討した。検討した被験薬には代謝物も含まれている。代表薬であるジアゼパムの主代謝経路は1位の脱メチル化と3位の水酸化である(Schwartz et al., 1965)。従って

デスメチルジアゼパム、テマゼパムおよびオキサゼパムはジアゼパムの代謝物である。同様にフルラゼパムの代謝物はノルフルジアゼパムであり、ニメタゼパムの代謝物はニトラゼパムであると考えられる。

Fig. 2よりフルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパムにおいてCYP3A4の存在下でHepG2細胞に対する細胞障害が増強した。他のベンゾジアゼピン系薬物は上述の3種ほど顕著な変動は認められなかった。フルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパムは7位にニトロ基を有するニトロベンゾジアゼピンである。同じくニトロベンゾジアゼピンであるクロナゼパムは臨床で抗てんかん薬として使用されている薬物である。溶解度の問題から400 μ Mまで検討できなかったが、100 μ MにおいてはCYP3A4により細胞生存率がコントロールと比較してATP測定法で57%、MTT測定法で35%減少した(data not shown)。本章で検討した他のベンゾジアゼピン系薬物はニトロ基を有していなかったため、7位のニトロ基の存在が、ベン

ゾジアゼピン系薬物の CYP3A4 による代謝的活性化に重要な役割を果たしていると考えられる。

置換基が及ぼす細胞障害への影響について以下に述べる。本章で使用した被験薬の7位はニトロ基以外にハロゲンが導入されている。7位以外は同じ構造であるジアゼパムとニメタゼパムあるいはデスメチルジアゼパムとニトラゼパムを比較すると、コントロールミクロソーム存在下では7位に塩素を有する構造が特に高濃度において細胞障害が増強した。しかし、CYP3A4 存在下では低濃度においてニトロ基を有する薬物の細胞生存率が減少した。7位の置換基は CYP3A4 による代謝的活性化だけでなく、親化合物の細胞障害性にも影響を与えていると考えられる。

また1位の置換基の差異について、ジアゼパムとデスメチルジアゼパム、フルラゼパムとノルフルジアゼパム、ニメタゼパムとニトラゼパム、テマゼパムとオキサゼパムを比較した。テマゼパムとオキサゼパム以外は1位がメチル基 (ジアゼパム、ニメタゼパム) でも水素 (デスメチルジアゼパム、ニ

トラゼパム) でもコントロール、CYP3A4 ともに細胞生存率に大きな差異は認められなかった。従って、ジアゼパムとニメタゼパムは親化合物と1-脱メチル化代謝物で細胞障害性に大きな差はないと示唆できる。一方、テマゼパムは1位が脱メチル化されるとオキサゼパムになるが、高濃度で代謝物が親化合物より高い毒性を示した理由は不明である。フルラゼパムとノルフルジアゼパムについては、フルラゼパムがノルフルジアゼパムより全薬物濃度において細胞生存率が低いため、1位がかさ高い構造である場合は細胞障害性が高いのかもしれない。

3位に水酸基が導入されたテマゼパムとオキサゼパムはそれぞれジアゼパムとデスメチルジアゼパムの代謝物と考えられる。ジアゼパムは3位の水酸化を受けることによって細胞障害性が減弱したが、デスメチルジアゼパムの場合は変化が認められなかった。従って、化合物により3位の水酸基の影響が異なると考えられる。

5位以外が同じであるデスメチルジアゼパムとノルフルジアゼパム、フル

ニトラゼパムとニメタゼパムあるいはロラゼパムとオキサゼパムを比較する。デスメチルジアゼパムとニメタゼパム、オキサゼパムはフェニル基を、ノルフルジアゼパムとフルニトラゼパムはフルオロフェニル基を、ロラゼパムはクロロフェニル基を有する。本章での結果より、5位のフェニル基のハロゲンの有無により細胞障害性に影響を及ぼさないと示唆された。置換基は薬効にも関連するため、毒性だけでなく薬効への影響も考慮せねばならない。

ニトロベンゾジアゼピンについてさらに複数のCYP分子種による代謝的活性化の有無について検討した (Fig. 3)。ヒトにおいてフルニトラゼパムの代謝物は血中で1-脱メチル体、尿中で3-水酸化体および7-アミノ体が検出されており (Fukazawa et al., 1978)、1-脱メチル化反応は主にCYP2C9およびCYP2C19、3-水酸化反応はCYP3A4によって触媒される (Hesse et al., 2001; Kilicarslan et al., 2001)。また、HepG2細胞においてフルニトラゼパムの7-アミノ化にNPRが関与しているとの報告がある

(Peng et al., 2004)。ニメタゼパムはマウス、ラット、イヌにおいて1-脱メチル化体、3-水酸化体、7-アミノ化体が、ヒトにおいて1-脱メチル化体、3-水酸化体に代謝される (エリミンインタビューフォーム)。ニトラゼパムのヒトにおける代謝物は7-アミノ体および7-アセトアミド体が主で、他に2-アミノ-5-ニトロベンゾフェノンおよび3-水酸化体が認められている (ネルボンインタビューフォーム; Kangas et al., 1977)。従ってフルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパムは類似した代謝を受けると考えられる。ニトロベンゾジアゼピンの代謝に関与するCYP2C9およびCYP2C19は代謝的活性化に関与しないことから、ニトロベンゾジアゼピン系薬物の代謝的活性化はCYP3A4特異的であることが示唆された。

生体内での細胞障害性を議論するときには、薬物濃度を考慮せねばならない。血中濃度については、フルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパムの血中濃度は本章で使用した濃度よりも低い。フルニトラゼパム2mg単回投与後の最高血中濃度 (C_{max})

は $0.04 \mu\text{M}$ (Fukazawa et al., 1978)、ニメタゼパム 5 mg 単回投与後の C_{max} は $0.05 \mu\text{M}$ (エミリンインタビューフォーム)、ニトラゼパム 10 mg 単回投与後の C_{max} は $0.3 \mu\text{M}$ (Rieder, 1973) と報告されている。しかし代謝的活性化を受けると考えられるヒト肝における実際の薬物濃度を測定することは不可能であるため、*in vivo* への外挿にはさらに検討を加える必要がある。

特異体質性および非特異体質性の薬物性肝障害の両者について、反応性代謝物の生成が最初のステップであると示唆されている (Park et al., 2005)。一般に反応性代謝物は細胞内タンパク質と共有結合し細胞障害を引き起こすと考えられているが、生体内に存在する還元型グルタチオンによって反応性代謝物はグルタチオン抱合を受け解毒される経路が存在する (加藤と鎌滝、2000)。*In vitro* においてグルタチオン抱合体の検出は、反応性代謝物の有無を明らかにするために広く使われている方法である (Samuel et al., 2003)。これまで代謝的に活性化されて不安定な反応中間体を形成する薬物について、グルタチオン抱合体の

存在が報告されている。たとえばトログリタゾン (Masubuchi, 2006)、前立腺癌治療薬であるフルタミド (Kang et al., 2007)、抗うつ薬であるトラゾドン (Kalgutkar et al., 2005) などが挙げられる。そこで本章でも、CYP3A4 により細胞障害が増強した薬物に関して、グルタチオン抱合体の検出を行なった。グルタチオン抱合体の量がわずかであったため、核磁気共鳴による解析ができず、LCMS-IT-TOF による構造推定のみを行なった。その結果、フルニトラゼパムでは Fig. 4 に示す構造のグルタチオン抱合体が推定できた。またニメタゼパムについては、 m/z 621 と m/z 603 からはフルニトラゼパムとニメタゼパムの分子量の差 (18) に起因する共通の MS フラグメントが検出されたため、ニメタゼパムもフルニトラゼパムと類似したグルタチオン抱合体を形成していると考えられる。ニトラゼパムについてはグルタチオン抱合体が本章での実験条件下では認められなかったが、これは検出感度に依存するのかもしれない。

本章では、CYP3A4 によりニトロベンゾジアゼピンが代謝的活性化を受

けることを明らかにした。フルニトラゼパムによる肝障害についてのメカニズムは未だ明らかにされていないが、CYP3A4による代謝的活性化が一因である可能性が示された。

A-2. チェノピリジン誘導体のCYP3A4による代謝的活性化の検討

チクロピジンおよびクロピドグレルはチェノピリジン誘導体 (Fig. 6) で、経口抗血小板薬である。副作用として

血栓性血小板減少性紫斑症、無顆粒球症、重篤な肝障害などが報告されている (パナルジンインタビューフォーム、プラビックスインタビューフォーム)。特にチクロピジンは2002年7月にこれらの副作用に関して緊急安全性情報が出されて注意が喚起されているが、肝障害の詳細なメカニズムは解明されていない。そこでチクロピジン、クロピドグレル、クロピドグレルの代謝物であるクロピドグレルカルボン酸 (Fig. 6) のCYP3A4による代謝的活性化について検討した。

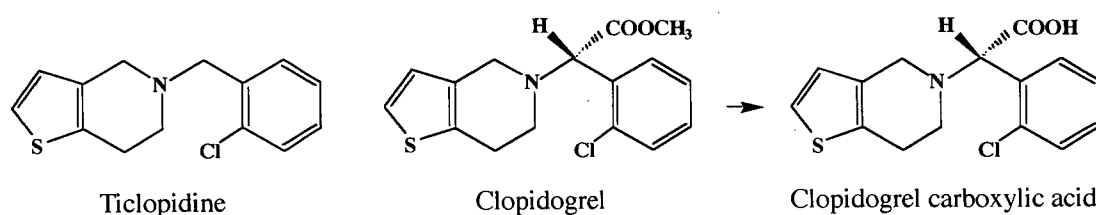


Fig. 6. Structures of tienopyridine analogues.

B-2. 研究方法

B-2-1. 試薬

チクロピジン塩酸塩は和光純薬工業より、硫酸水素クロピドグレル、クロピドグレルカルボン酸 (S 体) は Toronto Research Chemicals (Ontario,

Canada) より購入した。CYP1A2、CYP2B6を発現させたバキュロウイルス発現系マイクロソーム (CYP1A2、CYP2B6発現系マイクロソーム) は BD-Gentest より購入した。なお、CYP1A2発現系マイクロソームは NPR

を、CYP2B6 発現系マイクロソームは NPR と b₅ を同時発現させたものである。その他の試薬は I-2-1 に準じた。

B-2-2. チェノピリジン誘導体の CYP3A4 による代謝的活性化の検討

I-2-4 の方法に準じた。ただし被験薬の最終濃度は 25、50、100、200 μM とした。

B-2-3. チクロピジンおよびクロピドグレルの CYP3A4 以外の CYP 分子種による代謝的活性化の検討

CYP 発現系マイクロソームは CYP2C9、CYP2C19 に加え 80.0 μg/ml CYP1A2 発現系マイクロソーム (CYP1A2 として 8 nM) または 104 μg/ml CYP2B6 発現系マイクロソーム (CYP2B6 として 8 nM) を用いた。また被験薬の最終濃度は 25、50、100、200 μM とした。

C-2. 実験結果

C-2-1. チェノピリジン誘導体の CYP3A4 による代謝的活性化の検討

チクロピジン、クロピドグレル、クロピドグレルカルボン酸に関して、

CYP3A4 による薬物の代謝的活性化が及ぼす細胞障害への影響を検討した。その結果を Fig. 7 に示した。チクロピジンおよびクロピドグレルは 100 μM 以上で、CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群でコントロールマイクロソーム処置群に比べて細胞生存率が 20% 以上低下した。一方、クロピドグレルカルボン酸ではコントロールマイクロソーム処置群と CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群の間で有意な変動は認められなかった。

C-2-2. チクロピジンおよびクロピドグレルの CYP3A4 以外の CYP 分子種による代謝的活性化の検討

チクロピジンおよびクロピドグレルに関して CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 による代謝的活性化が及ぼす細胞障害への影響を検討した。その結果を Fig. 8 に示した。ATP 測定法においてはチクロピジン、クロピドグレルともに CYP2C9 および CYP2C19 発現系マイクロソーム処置によってコントロールマイクロソーム処置群と比較して細胞生存率が有意に上昇したが、CYP2B6 発現系マイクロソーム

ーム処置では細胞生存率の有意な変動は認められなかった。また CYP1A2 発現系マイクロソームを処置した場合はチクロピジンでは細胞生存率の有意な変動は認められなかったが、クロピドグレルは 200 μ M で有意に細胞生存率が低下した。MTT 測定法においてチクロピジンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 発現系マイクロソーム処置で細胞生存率の有意な減少が認められた。クロピドグレルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 発現系マイクロソーム処置では細胞生存率の有意な減少が認められたが、CYP2C9 発現系マイクロソーム処置で細胞生存率が有意に上昇した。

D-2. 考察

チクロピジンは我が国だけでなく、欧米諸国でも臨床で汎用されている薬物であり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページによると、我が国では推定使用患者数が年間約 100 万人 (平成 14 年) である。チクロピジンの一日投与量は 200-600 mg と高い。反応性代謝物の生成量が肝障害の程度を左右していると仮定した

場合、特異体質性肝障害であっても反応性代謝物がある一定量生成されることが必要であると考えられるため、高投与量の薬物は肝障害を惹起する可能性が高いと示唆できる。これに対し、チクロピジンの類似体であるクロピドグレルの一日投与量は基本的に 70 mg でありチクロピジンよりも低い。また、クロピドグレルの副作用はチクロピジンと類似しているが、発現頻度は低いことが示唆されている (Moussa et al., 1999; Bertrand et al., 2000)。

チクロピジンとクロピドグレルが薬効を示すためには、代謝される必要がある。チクロピジンは CYP やペルオキシダーゼによってさまざまな代謝物が生成されるが (Dalvie and O'Connell, 2004)、チオラクトン開環体が血小板凝集抑制作用を示すと報告されている (Yoneda et al., 2004)。チクロピジンのチオラクトンへの開環に関与する CYP 分子種としては CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 が挙げられる (Boissonnat et al., 1997; Donahue et al., 1997; Gidal et al., 1995)。

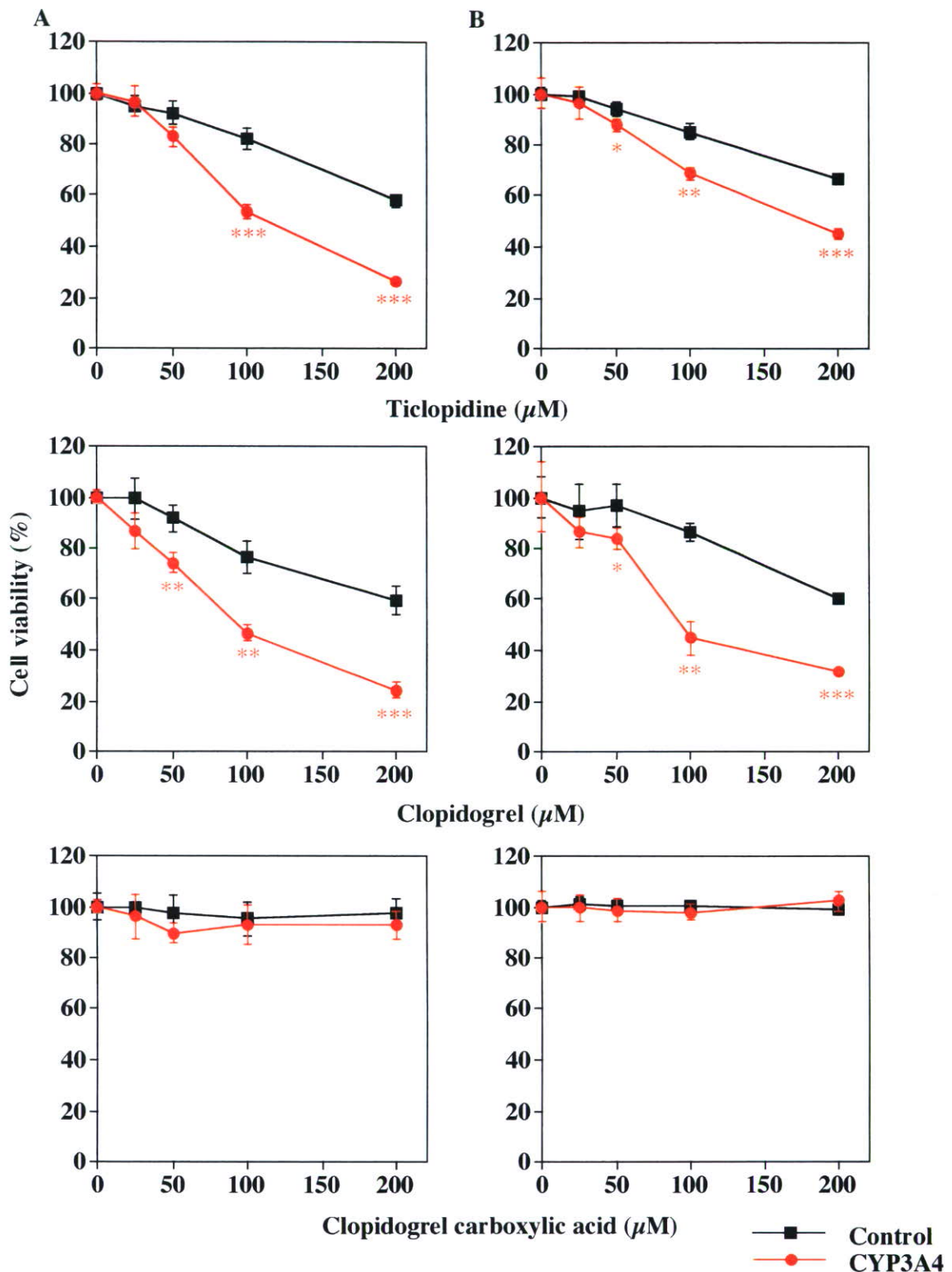


Fig. 7. Changes in the cytotoxicity of tienopyridine analogues by CYP3A4 in HepG2 cells. The concentrations of drugs were 25, 50, 100 and 200 μM . Data represent the mean \pm SD of three independent experiments. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with control. A, ATP assay; B, MTT assay.

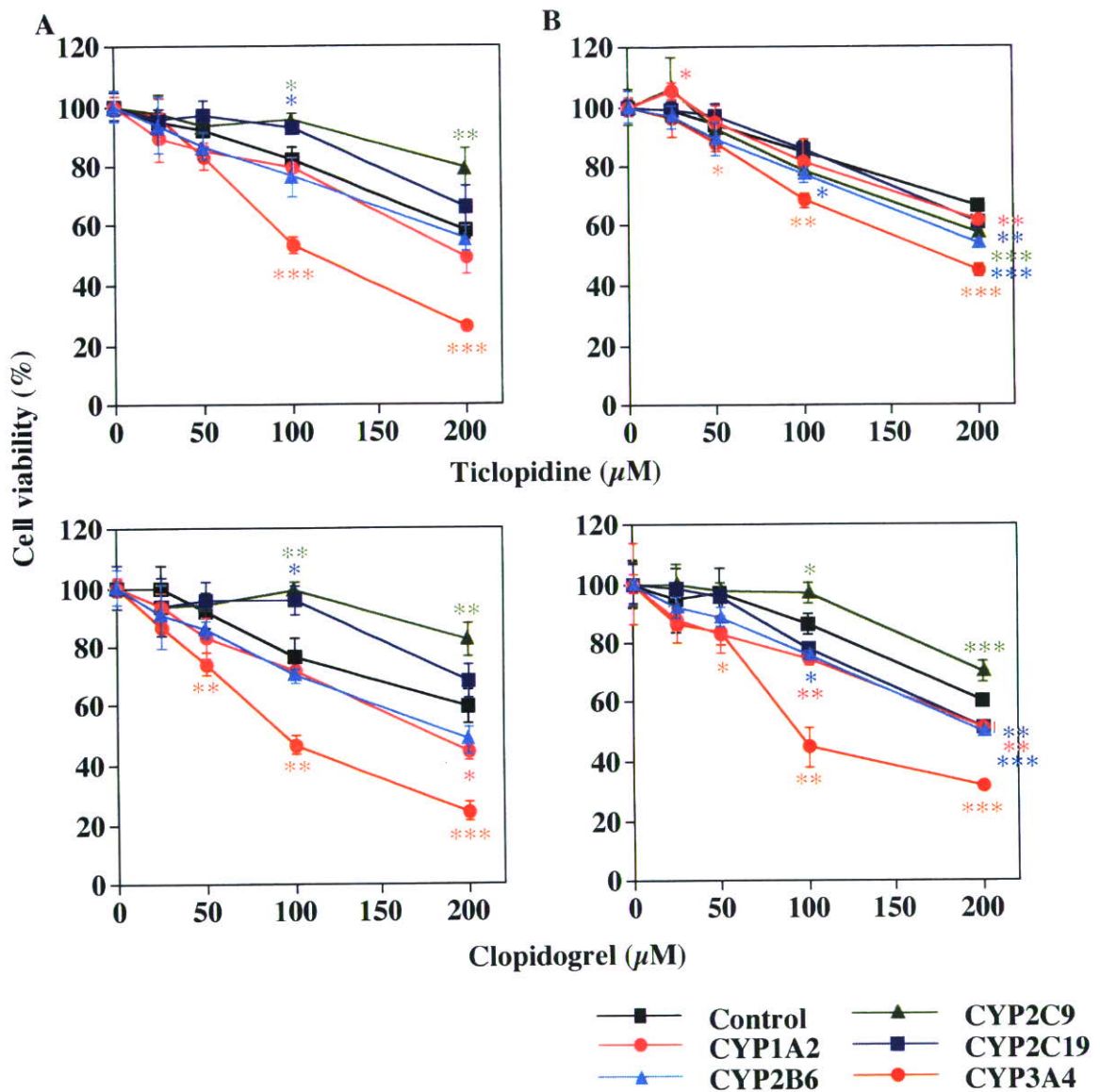


Fig. 8. Changes in the cytotoxicity of tienopyridine analogues by CYPs in HepG2 cells. The concentrations of drugs were 25, 50, 100 and 200 μM . Data represent the mean \pm SD of three independent experiments. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with control. A, ATP assay; B, MTT assay.

一方、クロピドグレルの代謝経路は、
 カルボキシルエステラーゼにより薬
 理活性を示さないクロピドグレルカ
 ルボン酸へ代謝される経路と

(Caplain et al., 1999)、CYPにより薬理活性を示すチオラクトン開環体へ代謝される経路の2種類がある。*In vitro*においてクロピドグレルのチオラクトンへの開環に関与するCYP分子種はCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6であると報告されている(Savi et al., 1994)。寄与率は異なるが、チクロピジンとクロピドグレルともにCYP3A4によって代謝される。そこでまず、3種のチエノピリジン誘導体に関して、CYP3A4による薬物の代謝的活性化が及ぼす細胞障害への影響を検討した。Fig. 7よりチクロピジンおよびクロピドグレルにおいてCYP3A4の存在下でHepG2細胞に対する細胞障害が増強したが、クロピドグレルカルボン酸では細胞障害は認められなかった。またCYP3A4より軽微であったが、CYP1A2およびCYP2B6による細胞障害の増強もチクロピジンおよびクロピドグレルで認められた(Fig. 8)。チクロピジンおよびクロピドグレルの代謝的活性化は主にCYP3A4によって行なわれているが、他のCYPによっても代謝的活性化が惹起される可能性がある。クロ

ピドグレルのチオラクトンへの開環を触媒するCYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19により細胞障害が増強されたため、クロピドグレルに関してはチオラクトン開環体が反応性代謝物である可能性も考えられる。

チクロピジンの代謝的活性化について、ATP測定法とMTT測定法で細胞生存率の変化に差異が認められた。ATP測定法での結果はMTT測定法よりもCYP3A4による細胞生存率の減少が顕著であった。従って、チクロピジンの代謝的活性化により、細胞内のATPは枯渇するが、ミトコンドリアへの影響は小さい可能性がある。クロピドグレルではATP測定法とMTT測定法でチクロピジンほど大きな差は認められなかったため、ミトコンドリアに対する作用はわずかな構造の違いに影響されると考えられる。

本章ではCYP3A4によりチクロピジンおよびクロピドグレルが代謝的活性化を受けることを明らかにした。CYP3A4は臨床で使用されている薬物によって誘導される分子種でもあり、また酵素活性には個体差が認められている。従って、高用量で長期間服用

する可能性があるチクロピジンやクロピドグレルについては、CYP3A4の代謝的活性化が肝障害の原因として重要かもしれない。薬物の適正使用のためにも、チクロピジンとクロピドグレルについては、反応性代謝物や細胞障害メカニズムの解明をさらに検討する必要がある。

A-3. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の CYP3A4 による代謝的活性化の検討

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (Fig. 9) は高脂血症の治療薬で HMG-CoA 還元酵素を阻害することでコレステロールの合成を抑制する。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の重大な副作用として横紋筋融解症、肝機能障害などが報告されているが、詳細なメカニズムは解明されていない。そこでヒト肝癌由来 HepG2 細胞を用いて Fig. 9 に示した HMG-CoA 還元酵素阻害薬について CYP3A4 による代謝的活性化の有無を検討した。

B-3. 研究方法

B-3-1. 試薬

セリバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ロバスタチン、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチンは和光純薬工業より、メバスタチンは Merck (Darmstadt, Germany) より、3'-ヒドロキシシンバスタチン、ピタバスタチン、ピタバスタチンラクトン、ロスバスタチンは Toronto Research Chemicals より購入した。

C-3. 実験結果

C-3-1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の CYP3A4 による代謝的活性化の検討

10 種の HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関して、CYP3A4 による薬物の代謝的活性化が及ぼす細胞障害への影響を検討した。その結果を Fig. 10 に示した。フルバスタチンでは CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群でコントロールマイクロソーム処置群に比べて細胞生存率は 20% 以上低下し、ロバスタチンおよびシンバスタチンでは CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群で細胞生存率が有意に上昇した。

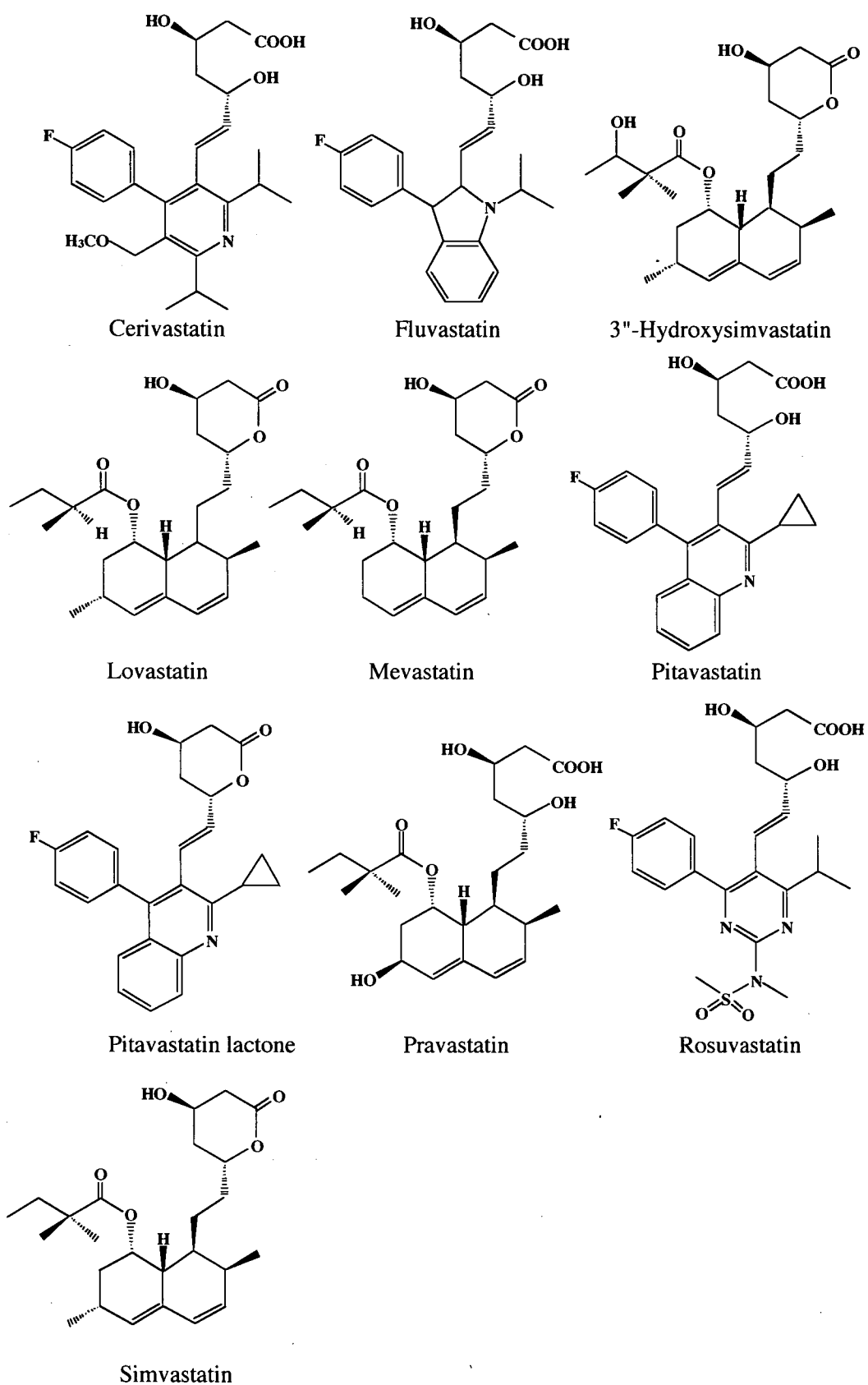


Fig. 9. Structures of statin analogues.

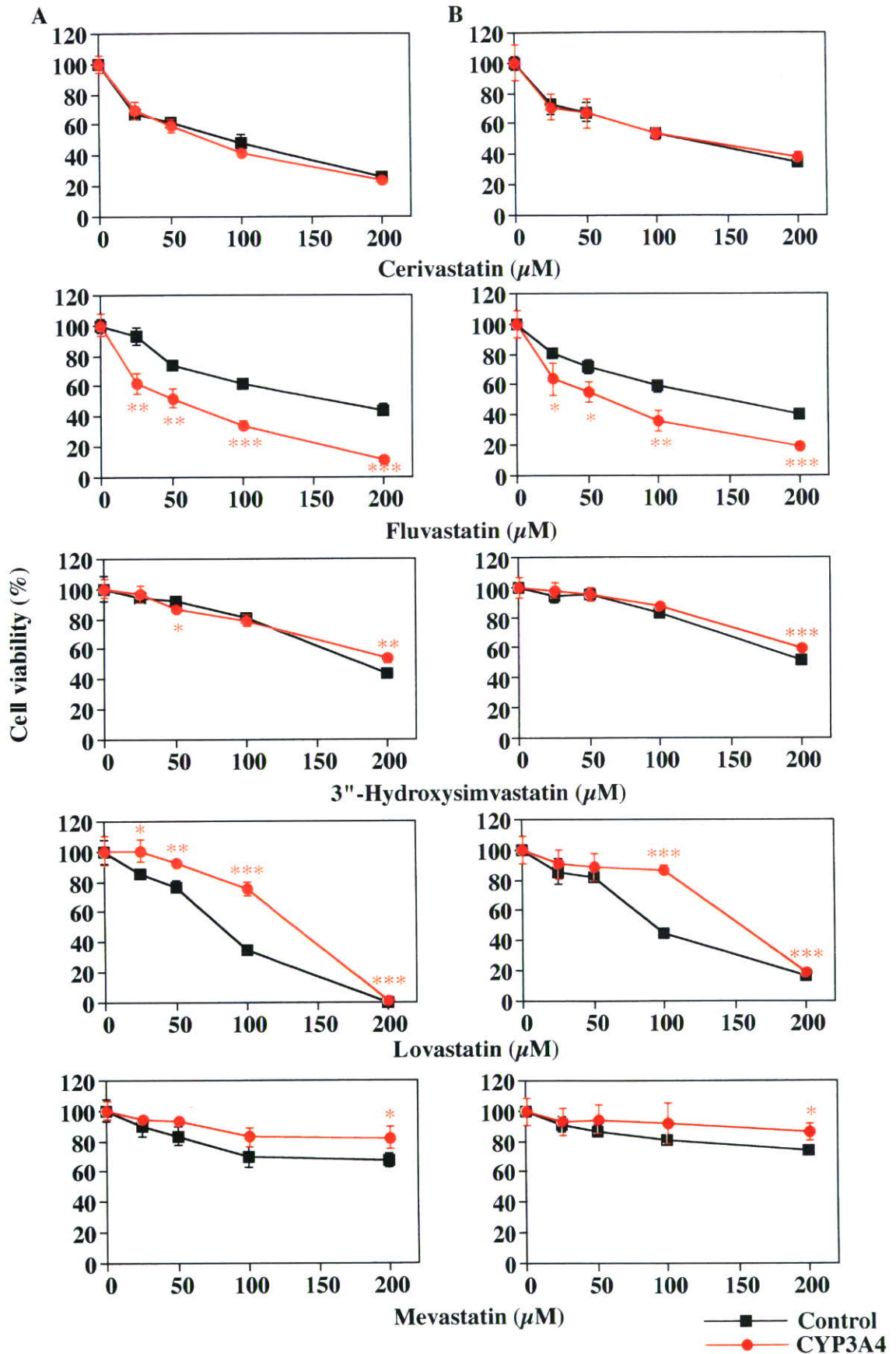


Fig. 10. Changes in the cytotoxicity of statin analogues by CYP3A4 in HepG2 cells. The concentrations of drugs were 25, 50, 100 and 200 μM . Data represent the mean \pm SD of three independent experiments. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with control. A, ATP assay; B, MTT assay.

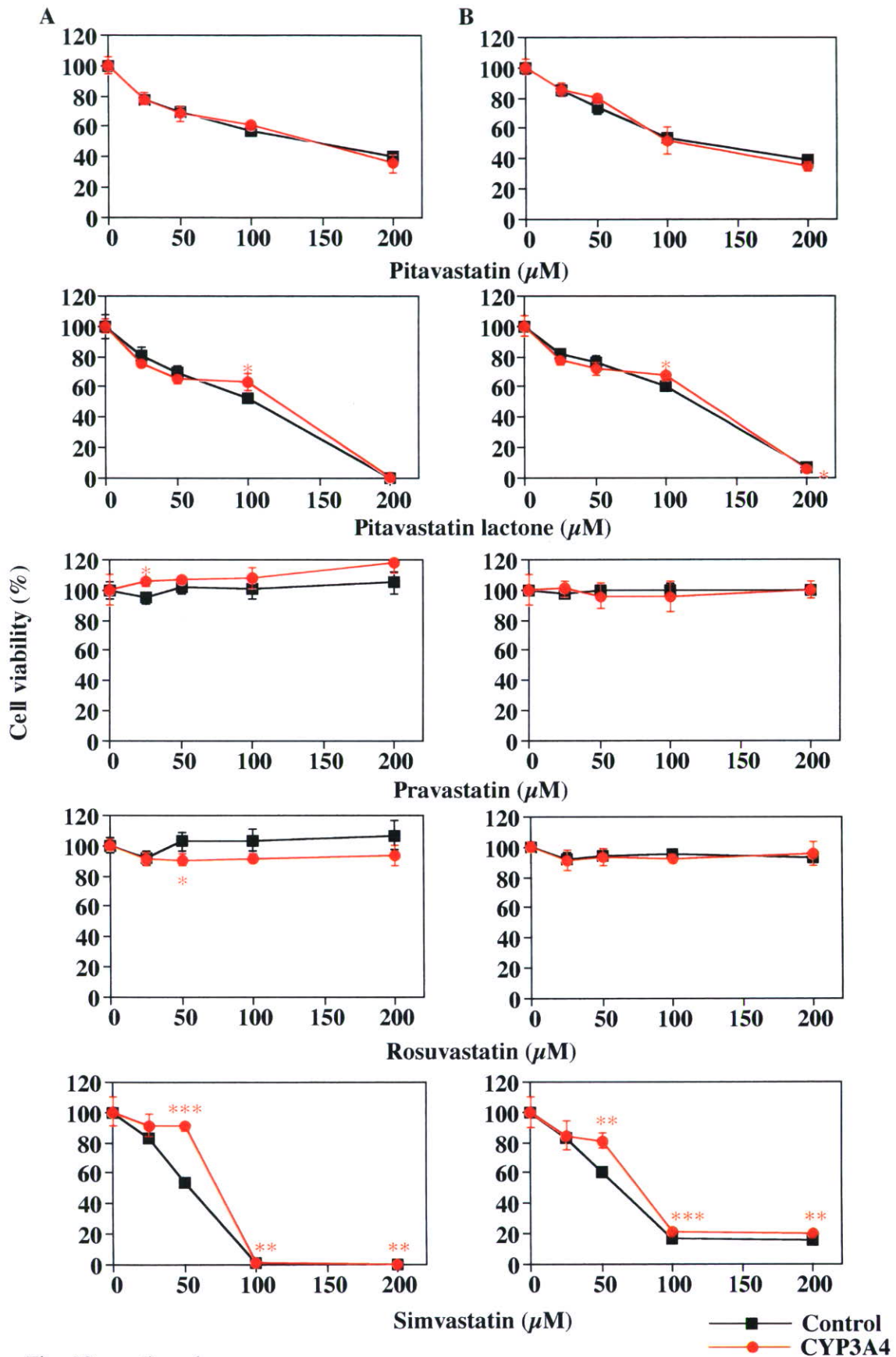


Fig. 10. continued.

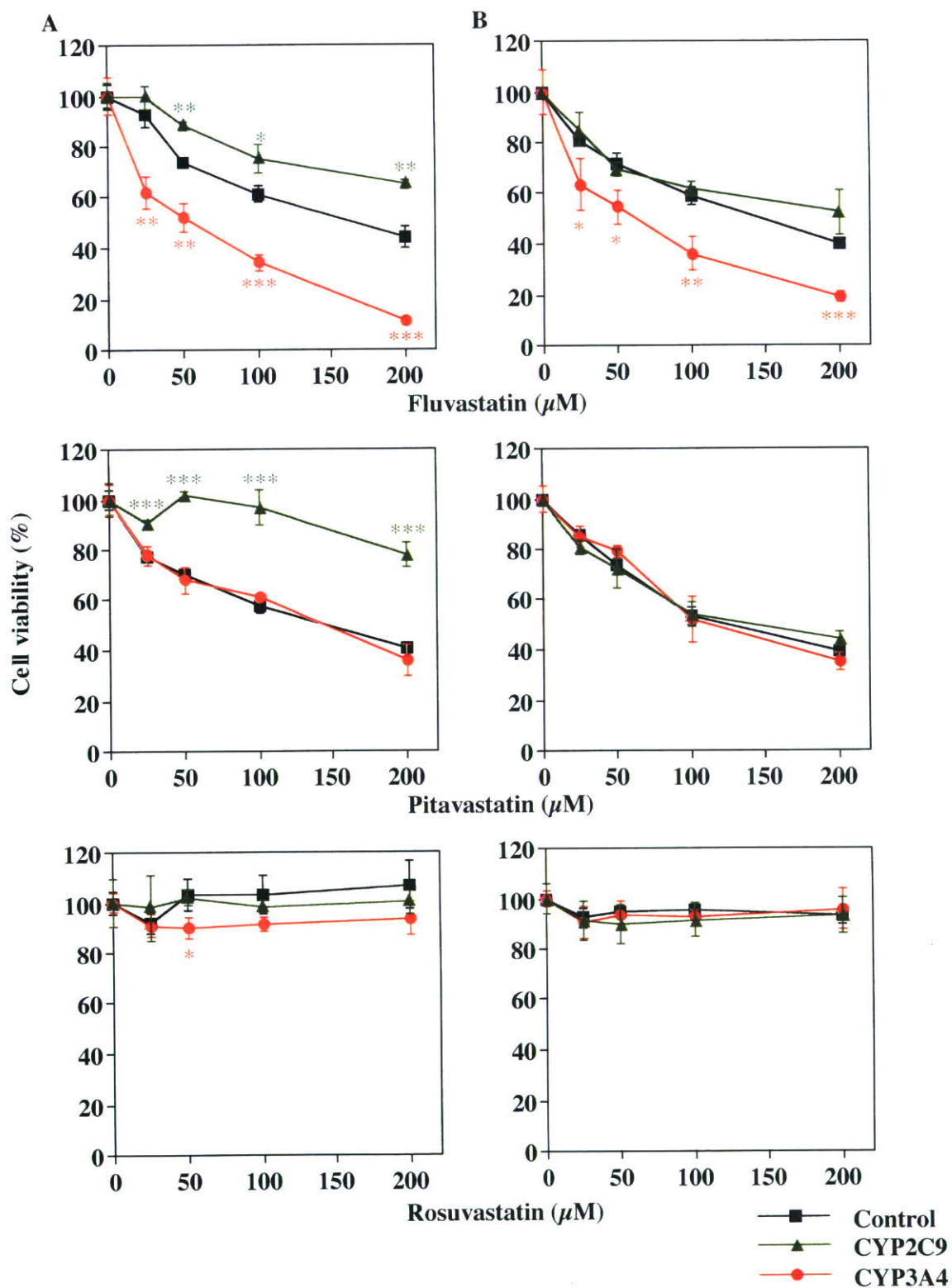


Fig. 11. Changes in the cytotoxicity of statin analogues by CYPs in HepG2 cells. The concentrations of drugs were 25, 50, 100, 200 μM . Data represent the mean \pm SD of three independent experiments. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with control. A, ATP assay; B, MTT assay.

セリバスタチン、3'-ヒドロキシシンバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ピタバスタチンラクトン、プラバスタチン、ロスバスタチンではコントロールマイクロソーム処置群と CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群の間で細胞生存率に顕著な変動は認められなかった。またセリバスタチン、3'-ヒドロキシシンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ピタバスタチンラクトン、シンバスタチンではコントロールマイクロソーム処置群において薬物濃度依存的な細胞生存率の低下を示した。

C-3-2. HMG-CoA 還元酵素阻害薬の CYP2C9 による代謝的活性化の検討

CYP2C9 による代謝が報告されているフルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンに関して、CYP2C9 が及ぼす細胞障害への影響を検討した。その結果を Fig. 11 に示した。ATP 測定法においては、フルバスタチンおよびピタバスタチンで CYP2C9 発現系マイクロソーム処置によってコントロールマイクロソーム処置群と比較して細胞生存率が有意に上昇したが、ロス

バスタチンでは細胞生存率の有意な変動は認められなかった。また MTT 測定法においてはフルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンのいずれもコントロールマイクロソーム処置群と CYP3A4 発現系マイクロソーム処置群の間で細胞生存率に顕著な変動は認められなかった。

D. 考察

2005 年の厚生労働省調査によると、我が国における高脂血症の推定患者数は 3,000 万人を超えており、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は高脂血症の第一選択薬として多数の患者に服用されている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬はコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することでコレステロールの合成を抑制し、肝細胞中のコレステロール含量の低下、血中での低比重リポ蛋白の取り込み促進を引き起こす。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は一般に安全性の高い薬として認識されているが、一方で肝トランスアミナーゼ値の増加や筋疾患などの副作用が報告されている (Bellosa et al., 2004)。In vitro