

## シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用と その機序及び添付文書における情報の解析

平田睦子<sup>#</sup>, 齋藤充生, 三宅真二, 長谷川隆一

### The Incremental Effect and Mechanism of Cyclosporine on Blood Concentration of Statins and Statin Package Insert Information in Japan

Mutsuko Hirata-Koizumi<sup>#</sup>, Mitsuo Saito,  
Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa

Cyclosporine is an indispensable immunosuppressant used in organ transplant patients, who frequently manifest hyperlipidemia. Statins, which are cholesterol-lowering agents, are often combined with cyclosporine in the treatment of hyperlipidemia of organ transplant patients. Since cyclosporine is a substrate and inhibitor of CYP3A4, researchers suspect that the immunosuppressant inhibits CYP3A4-mediated metabolism of statins, leading to an increase in statin plasma concentration and infrequently resulting in rhabdomyolysis. However, a number of clinical trials have shown cyclosporine to increase the plasma concentration of all developed statins, including those not metabolized by CYP3A4. Furthermore, recent mechanistic studies have shown organic anion transporting peptides (OATP) C to mediate the uptake of some statins and cyclosporine has been shown to inhibit the uptake via OATP-C in cultured cells. Therefore, the inhibition of hepatic uptake of statins is considered to be one of the mechanisms by which cyclosporine incrementally increases statin blood concentration. However, most current Japanese package inserts of statins give no information on change in pharmacokinetic parameters such as AUC and Cmax in the combined medication with cyclosporine. Furthermore, in the Japanese package inserts, it is either stated that cyclosporine inhibits CYP3A4-mediated metabolism or no comment is made on the mechanism. The package insert should properly provide available quantitative information on the change of pharmacokinetic parameters and the probable mechanism of action.

Key Words: cyclosporine, statin, drug-drug interaction, CYP3A4, rhabdomyolysis

(Received May 31, 2005)

#### はじめに

Cyclosporineは臓器移植に不可欠な医薬品(免疫抑制剤)の一つであり,多くの臓器移植患者に使用されている。臓器移植により高脂血症が誘発されることが多いため, cyclosporineはスタチン系薬剤と併用して投与される場合が多い。スタチン系薬剤はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG・CoA還元酵素を特異的に阻害し,血中のコレステロール濃度を減少させる薬剤であるが,その重篤な副作用としてまれに横紋筋融解症が発現し,時として死に至る。一方, cyclosporineとスタチン系薬剤の併用投与が原因と推定される横紋筋融解症の症例報告が多数あり<sup>1-5)</sup>,これはcyclosporineがCYP3A4

の基質であり,かつCYP3A4阻害作用を持つため,CYP3A4で代謝を受けるスタチン系薬剤の代謝が阻害されたことによると考えられていた。しかし,CYP3A4による代謝を受けないスタチン系薬剤についてもcyclosporineの併用により血中濃度の増加することが報告され,CYP3A4を介さない相互作用機序の存在が示唆されている。

Cyclosporineによるスタチン系薬剤の血中濃度増加の程度やその機序に関する情報を適切に提供することは,スタチン系薬剤の副作用を回避する上で非常に重要であると考えられる。そこで,本稿ではcyclosporineとスタチン系薬剤との臨床薬物動態学的相互作用並びにその作用機序に関する文献情報を収集・解析するとともに,日本で市販されているスタチン系薬剤の医薬品添付文書を点検し,添付文書による情報提供の現状を把握することとした。

<sup>#</sup>To whom correspondence should be addressed: Mutsuko Hirata-Koizumi; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.561; Fax: 03-3700-9788; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

## 調査方法

Medlineを用いて、現在までに開発されたすべてのスタチン系薬剤とcyclosporineとの臨床薬物動態学的相互作用並びにそれらの作用機序に関する文献を検索し、総合的に解析した。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ<sup>6)</sup>から、現在日本において市販されているスタチン系薬剤の添付文書(先発企業作成分)を入手し、cyclosporineとの相互作用の機序等についての情報提供の現状を調査した。

## 調査結果及び考察

現在までに開発されたスタチン系薬剤にはatorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, pravastatin, pitavastatin, rosuvastatinがある。これら8種類のスタチン系薬剤のうち、日本ではlovastatinは承認されておらず、cerivastatinは1999年に承認されたものの、2001年には企業による自主的な市場撤退に至っている。

### 1. スタチン系薬剤の代謝及びcyclosporineの併用投与による血中濃度の増加

スタチン系薬剤の代謝に関わる酵素をTable.1に示した。Atorvastatin, simvastatin及びlovastatinはCYP3A4により代謝される。一方、fluvastatinはCYP2C9により、cerivastatinはCYP3A4とCYP2C8の両酵素により代謝され、pravastatin, pitavastatin及びrosuvastatinはCYPによってほとんど代謝されない。

すべてのスタチン系薬剤について、cyclosporineの併用投与による血中濃度の変動に関する文献が報告されていた(Table.1)。これらは全て移植患者から得られたデータであるが、cyclosporine併用時のスタチン系薬剤のAUCはいずれも単独投与に比べて3倍以上に増加していた。CyclosporineにはCYP3A4阻害作用があるが、CYP3A4で代謝されるatorvastatin, simvastatinやlovastatinに対する特異性は全く見られていない。なお、

Table.1 Major metabolic enzymes, CYPs of statins and increase in AUC of statins in combination with cyclosporine in organ transplant patients

| Name of statins | Metabolic enzymes <sup>7-9)</sup> | Increase of AUC                            |
|-----------------|-----------------------------------|--|
| Atorvastatin    | CYP3A4                            | 6 <sup>9)</sup> - 9 fold <sup>10,11)</sup> |
| Simvastatin     | CYP3A4                            | 3 - 8 fold <sup>12-14)</sup>               |
| Lovastatin      | CYP3A4                            | 5 - 20 fold <sup>15,16)</sup>              |
| Fluvastatin     | CYP2C9                            | 3 fold <sup>17,18)</sup>                   |
| Cerivastatin    | CYP3A4 & CYP2C8                   | 3 - 5 fold <sup>19)</sup>                  |
| Pravastatin     | [Not metabolized by CYPs]         | 5 - 12 fold <sup>15,20)</sup>              |
| Pitavastatin    | CYP2C9 (slightly)                 | 5 fold <sup>21)</sup>                      |
| Rosuvastatin    | [Not metabolized by CYPs]         | 7 fold <sup>22)</sup>                      |

a) HMG-CoA reductase activity was measured.

Table1に含まれないデータとして、cyclosporineとの併用によりpravastatinのAUCが23倍に増加した報告があったが<sup>23)</sup>、これは学会要旨としての報告であり、その後も、投与や分析方法を含めた詳細な試験条件及び結果の報告が無い場合、数値の信頼性は低いと考えられる。

### 2. Cyclosporineによるスタチン系薬剤の血中濃度増加機序に関する研究

Smithら<sup>24)</sup>は、雌のSDラットにsimvastatin, lovastatin及びpravastatinを投与すると用量依存的に筋症が発現し、さらに、cyclosporineの併用によりこの筋毒性が強く増強されることを示した。そこで、cyclosporine(10 mg/kg/day)とこれらのスタチン系薬剤を4週間併用投与し、筋組織中のHMG-CoA還元酵素阻害活性を測定した結果、cyclosporine併用によりsimvastatin(50 mg/kg/day)で1.5倍、lovastatin(100 mg/kg/day)で約13倍、pravastatin(100 mg/kg/day)で約3倍に増加した。しかし、ラット肝ミクロソームを用いて、lovastatin 100  $\mu$ Mの代謝速度を測定した結果、cyclosporine 10・200  $\mu$ M存在下で代謝抑制は認められなかった。なお、臨床(安定した腎移植患者)において通常用量下でのcyclosporineの平均最高血中濃度は、724・979 ng/mL (0.60・0.81  $\mu$ M)であったことが報告されている<sup>25,26)</sup>。これらの結果から、cyclosporineによるスタチン系薬剤の血中濃度増加は代謝阻害ではなく、スタチン系薬剤の血中からの排泄阻害により起きると推測された。

その後、Hsiangら<sup>27)</sup>はヒトOATP-C (Organic Anion Transporting Peptides-C:主に肝細胞の血液側膜に存在して、血液からの取り込みに関与する有機アニオントランスポータ)を組み込んだ293c18細胞を用いて、pravastatin (0.5  $\mu$ M)の取り込みに対するスタチン系薬剤(50  $\mu$ M)による阻害率を測定した結果、atorvastatin, simvastatin, lovastatin及びatorvastatinの2つの代謝物はほぼ100%、pravastatinは30%の抑制率を示した。さらに、Shitaraら<sup>28)</sup>はヒト肝培養細胞およびOATP-Cを発現させたMDCKII細胞において、cyclosporineがcerivastatinの取り込みを抑制すること(Ki:0.2・0.7  $\mu$ M)を示した。なお、cerivastatinの代謝に対するcyclosporineのIC<sub>50</sub>は30  $\mu$ M以上であった。最近行われたOATP-Cを発現させた卵母細胞を用いた研究においても、cyclosporineがrosuvastatinの取り込みを抑制すること(IC<sub>50</sub>:2.2  $\mu$ M)が示されている<sup>22)</sup>。これらの結果から、cyclosporineによるスタチン系薬剤の血中濃度の増加には、OATP-Cによるスタチン系薬剤の肝細胞への取り込みが寄与していると考えられた。

### 3. スタチン系薬剤の添付文書における cyclosporine との相互作用に関する情報提供の現状

現在日本で市販されている6種すべてのスタチン系薬剤の添付文書で、cyclosporine との相互作用についての注意喚起がされている。Table.2 には、相互作用一覧表における血中濃度の変化及び機序に関する記載状況のみを抽出して示した。

Atorvastatin 及び simvastatin の添付文書では、cyclosporine との相互作用の機序が本剤の (CYP3A4 を介する) 代謝阻害であるとされているが、これは CYP3A4 で代謝を受けないスタチン系薬剤についても CYP3A4 で代謝を受けるスタチン系薬剤と同様に cyclosporine 併用による AUC の著しい増加が認められたこと、及び上述のラット肝ミクロソームを用いた研究において cyclosporine により lovastatin の代謝阻害が認められなかったこととは矛盾する内容である。また、cyclosporine 併用によりどの程度血中濃度 (AUC など) に影響があるかについての記載はなかった。Fluvastatin 及び pravastatin の添付文書では、cyclosporine の併用により横紋筋融解症があらわれるおそれがある、またはあられやすいとの記載のみで、発現機序や血中濃度 (AUC など) への影響に全く言及していない。これら4種のスタチン系薬剤の添付文書については、発売当時または発売後極初期の情報に基づいた記載が残っており、その後の新しい情報が組み入れられていないと考えられる。それに対し、最近 (2003 ~ 2005 年) 承認・発売された pitavastatin 及び rosuvastatin の添付文書には AUC 及び Cmax の増加率の情報提供がなされている。さらに、薬物動態の項には詳細な試験条件や文献も引用されており、十分な情報提供と考えられる。薬物動態学的相互作用

用に関しては、AUC 及び Cmax を含む薬物動態学的指標の変化に関する情報が重要と考えられることから、他のスタチン系薬剤の添付文書においても pitavastatin や rosuvastatin と同様にこれらの情報が適切に提供されることが望まれる。一方、相互作用の機序については、pitavastatin の添付文書には記載されていなかったものの、rosuvastatin の添付文書には OATP・C を介した取り込み阻害を示した最近の研究成果を反映した記載が認められた。Rosuvastatin 及び cerivastatin 以外のスタチン系薬剤については直接的な証拠はないものの、cyclosporine による OATP・C を介した肝細胞取り込み阻害は、少なくとも現在までに開発されたスタチン系薬剤には共通した作用である可能性が示唆される。従って、添付文書においても、cyclosporine による肝への取り込み阻害が示唆される旨情報提供することが望ましいと考えられる。

最後に、cyclosporine は、移植領域のみではなく、皮膚科領域を含む自己免疫疾患にも使用されるようになってきているので、スタチン系薬剤との相互作用には十分に注意を払うべきであると考えられる。臓器移植及び自己免疫疾患等に使用される免疫抑制剤には、cyclosporine の他に tacrolimus がある。Tacrolimus とスタチン系薬剤の臨床薬物動態学的相互作用については2つの報告があり、臓器移植患者において simvastatin の血中濃度に全く影響が認められなかったこと<sup>14)</sup>、また、cerivastatin の AUC が 35 % 増加したこと<sup>29)</sup>が示されている。従って、tacrolimus のスタチン系薬剤への影響は cyclosporine より明らかに少ないと推定されることから、スタチン系薬剤との相互作用に関しては、tacrolimus 併用時の方が cyclosporine 併用時よりも問題が少ないと考

Table.2 日本のスタチン系薬剤の添付文書におけるシクロスポリンとの相互作用に関する記載状況

| 薬剤名      | 相互作用一覧表における記載  |  |
|----------|--|--|
|          | 血中濃度の変化  | 機序   |
| アトルバスタチン | [記載なし]   | シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝、胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用が示唆されている。 |
| シンバスタチン  | [記載なし]   | CYP3A4 を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。                          |
| フルバスタチン  | [記載なし]   | [記載なし]   |
| プラバスタチン  | [記載なし]   | [記載なし]   |
| ピタバスタチン  | シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇 (Cmax 6.6倍, AUC 4.6倍) する。  | [記載なし]   |
| ロスバスタチン  | シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤の AUC <sub>0-24h</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。 | シクロスポリンにより本剤の肝への取り込みが阻害されるためと考えられる。                          |

えられる。

### 文 献

- 1) Maltz, H.C., Balog, D.L. and Cheigh, J.S.: *Ann. Pharmacother.*, **33**, 1176-1179 (1999)
- 2) Weise, W.J. and Possidente, C.J.: *Am. J. Med.*, **108**, 351-352 (2000)
- 3) Mora, C., Rodriguez, M.L. and Navarro, J.F.: *Transplantation.*, **72**, 551 (2001)
- 4) Nicolas De Prado, I., Miras Lopez, M., Moran Sanchez, S. and Mercader Martinez, J.: *Med. Clin. (Barc.)*, **118**, 716-717 (2002)
- 5) Gumprecht, J., Zychma, M., Grzeszczak, W., Kuzniewicz, R., Burak, W., Zywiec, J., Karasek, D., Otulski, I. and Mosur, M.: *Med. Sci. Monit.*, **9**, CS89-91 (2003)
- 6) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ，<http://www.info.pmda.go.jp/>.
- 7) Williams, D. and Feely, J.: *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 343-370 (2002)
- 8) Fujino, H., Yamada, I., Shimada, S., Nagao, T. and Yoneda, M.: *Arzneimittelforschung.*, **52**, 745-753 (2002)
- 9) White, C.M.: *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 963-970 (2002)
- 10) Asberg, A., Hartmann, A., Fjeldsa, E., Bergan, S. and Holdaas, H.: *Am. J. Transplant.*, **1**, 382-386 (2001)
- 11) Hermann, M., Asberg, A., Christensen, H., Holdaas, H., Hartmann, A. and Reubsæet, J.L.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 388-391 (2004)
- 12) Arnadottir, M., Eriksson, L.O., Thysell, H. and Karkas, J.D.: *Nephron.*, **65**, 410-413 (1993)
- 13) Campana, C., Iacona, I., Regazzi, M.B., Gavazzi, A., Perani, G., Raddato, V., Montemartini, C. and Vigano, M.: *Ann. Pharmacother.*, **29**, 235-239 (1995)
- 14) Ichimaru, N., Takahara, S., Kokado, Y., Wang, J.D., Hatori, M., Kameoka, H., Inoue, T. and Okuyama, A.: *Atherosclerosis*, **158**, 417-423 (2001)
- 15) Olbricht, C., Wanner, C., Eisenhauer, T., Kliem, V., Doll, R., Boddaert, M., O'Grady, P., Krekler, M., Mangold, B. and Christians, U.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 311-321 (1997)
- 16) Gullestad, L., Nordal, K.P., Berg, K.J., Cheng, H., Schwartz, M.S. and Simonsen, S.: *Transplant. Proc.*, **31**, 2163-2165 (1999)
- 17) Goldberg, R. and Roth, D.: *Transplantation.*, **62**, 1559-1564 (1996)
- 18) Park, J.W., Siekmeier, R., Lattke, P., Merz, M., Mix, C., Schuler, S. and Jaross, W.: *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **6**, 351-361 (2001)
- 19) Muck, W., Mai, I., Fritsche, L., Ochmann, K., Rohde, G., Unger, S., Johné, A., Bauer, S., Budde, K., Roots, I., Neumayer, H.H. and Kuhlmann, J.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 251-261 (1999)
- 20) Park, J.W., Siekmeier, R., Merz, M., Krell, B., Harder, S., Marz, W., Seidel, D., Schuler, S. and Gross, W.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**, 439-450 (2002)
- 21) Hasunuma, T., Nakamura, M., Yachi, T., Arisawa, N., Fukushima, K., Iijima, H. and Saito, Y.: *Rinnsho. Iyaku.*, **19**, 381-389 (2003)
- 22) Simonson, S.G., Raza, A., Martin, P.D., Mitchell, P.D., Jarcho, J.A., Brown, C.D., Windass, A.S. and Schneck, D.W.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 167-177 (2004)
- 23) Regazzi, M.B., Iacona, I., Campana, C., Gavazzi, A., Vigano, M. and Perani, G.: *Transplant. Proc.*, **26**, 2644-2645 (1994)
- 24) Smith, P.F., Eydeloth, R.S., Grossman, S.J., Stubbs, R.J., Schwartz, M.S., Germershausen, J.I., Vyas, K.P., Kari, P.H. and MacDonald, J.S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 1225-1235 (1991)
- 25) ノバルティス ファーマ株式会社：サンディミュン内用液，カプセル25 mg，カプセル50 mg，医薬品インタビューフォーム（2005）
- 26) ノバルティス ファーマ株式会社：ネオラル内用液，10 mgカプセル，25 mgカプセル，50 mgカプセル，医薬品インタビューフォーム（2005）
- 27) Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., Wu, Y., Sasseville, V., Yang, W.P. and Kirchgessner, T.G.: *J. Biol. Chem.*, **274**, 37161-37168 (1999)
- 28) Shitara, Y., Itoh, T., Sato, H., Li, A.P. and Sugiyama, Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 610-616 (2003)
- 29) Renders, L., Haas, C.S., Liebelt, J., Oberbarnscheidt, M., Schocklmann, H.O. and Kunzendorf, U.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 214-219 (2003)