

## 安全性の問題で市場撤退となったセリバスタチンの最新情報と 米国の市販後安全性監視システムの解析

齋藤充生<sup>#</sup>, 平田睦子, 三宅真二, 長谷川隆一

### Withdrawal of Cerivastatin Revealed a Flaw of Post-marketing Surveillance System in the United States

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

Cerivastatin, a lipid-lowering agent, was voluntarily withdrawn from the market because of high risk of rhabdomyolysis when used as monotherapy and as comedication with fibrates, especially gemfibrozil. Thereafter, investigators found a five-fold increase in the area under the curve (AUC) when cerivastatin was used as comedication with gemfibrozil and theorized that the increase was associated with inhibition of the hepatic uptake and metabolism. By contrast, a number of pharmacoepidemiological investigations - one of which involved evaluation of the Food and Drug Administration (FDA) database for suspected adverse drug reactions and 11 cohort studies of statin and fibrate users in United States - showed the risk of rhabdomyolysis to be greater in cerivastatin than in other statins used in either monotherapy or in comedication with fibrates, especially gemfibrozil.

This incident regarding risk of rhabdomyolysis in cerivastatin monotherapy was taken to court in the United States and unpublished company (manufacturer of cerivastatin) documents were opened. The incident was then analyzed and discussed in the *Journal of American Medical Association (JAMA)* as a concern of the current US post-marketing surveillance system. The company's action and timing were judged and found to be inappropriate (although companies of this sort generally have insurmountable conflicts of interest), and the work of the US regulatory system and funding for post-marketing safety management were found to be insufficient. On the basis of the current situation, the authors and editors recommend further improvement of post-marketing regulations including the establishment of an independent drug safety board to oversee post-marketing surveillance.

Among the opened, unpublished data, was the finding that cerivastatin obviously induced myopathy in a dose-dependent manner when administered as monotherapy. As for other statins, only limited data was available for the relationship between the dosage and the rate of myopathy. For the safety use of statins, this should be clarified by proper surveillance system.

Key Words: cerivastatin, gemfibrozil, rhabdomyolysis, withdrawal, post-marketing safety management

( Received May 31, 2005 )

#### はじめに

StatinはHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害することによって、血中のコレステロール濃度を減少させ、狭心症や心筋梗塞などの心血管系疾患を予防するための薬剤である。Statinは一般には安全性が高く、非常に多くの患者に投与されているが、まれに横紋筋融解症を誘発することが問題となっている。一方、主なstatinはCYP3A4によって代謝され、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との

併用により、それらのstatinの血中濃度が著しく増加することから、特異的なCYP阻害剤の影響を受けにくいstatinとして、CYP3A4とCYP2C8の両方により代謝されるcerivastatinが開発された。実際、cerivastatinの血中濃度はCYP3A4の強力な阻害剤のitraconazoleと併用しても殆ど増加が認められない。しかし、米国において、cerivastatinの単独投与で横紋筋融解症が多発し、死亡が出たばかりか、gemfibrozilとの併用でさらに高頻度で横紋筋融解症が誘発され、多くの死亡が出たため、自主的に市場撤退した<sup>1)</sup>。また、日本では、gemfibrozilは販売されていないものの、cerivastatin単独投与によるリスク等を考慮して市場撤退した。最近、cerivastatin単独及び

<sup>#</sup>To whom correspondence should be addressed: Mitsuo Saito; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.563; Fax: 03-3700-9788; E-mail: m-saito@nihs.go.jp

gemfibrozilとの併用による横紋筋融解症の発現頻度の解析, 薬物動態相互作用機序の研究, また, cerivastatinをモデルに米国における市販後安全性管理の状況が解析されたので, 本項ではそれらを総合的にまとめる.

### 1. Cerivastatinの臨床薬物動態特性

CerivastatinはCYP3A4とCYP2C8の両酵素によって代謝されることから, 単独のCYP3A4阻害剤との併用ではcerivastatinの代謝はほとんど阻害されないと考えられる. 実際, itraconazole, erythromycin, cimetidineとの併用投与でcerivastatinのAUCは最大でも30%程度の増加<sup>2-4)</sup>で, atorvastatin, simvastatin, lovastatinのような数倍の増加に比べて著しく影響が少ない. 一方, gemfibrozilとの併用では, simvastatin<sup>5)</sup>及びlovastatin<sup>6)</sup>のAUCがそれぞれ2及び3倍の増加に対して, cerivastatin<sup>7)</sup>のAUCは5倍と, 2倍程度強く影響が現れることが示されているが, 他のstatinに対する各種CYP阻害剤の影響が一般に数倍以上であることを考えると, 必ずしも特別にリスクが高いことを示唆するわけではない.

### 2. 相互作用の機序に関する研究

Cerivastatinは発売初期にgemfibrozilとの相互作用に基づく横紋筋融解症の発現が認められ, 2年半後にこの相互作用によるリスクを主な原因として市場撤退した. その後, gemfibrozilがcerivastatinの薬物動態に影響を及ぼすことが発表され<sup>7)</sup>, その機序に関する研究が行われた. Prueksaritanontらはヒト肝ミクロソームを用いた実験でatorvastatin及びsimvastatinの酸化はgemfibrozilにより軽微に抑制されるが, cerivastatinのM1及びM2代謝物への酸化は中等度に抑制されること, 一方, atorvastatin及びsimvastatinのグルクロン酸抱合化は

gemfibrozilにより軽度抑制されるが, cerivastatinのグルクロン酸抱合化は中等度に抑制されることを示した<sup>8)</sup>. このように, gemfibrozilはcerivastatinの代謝をより強く抑制することから, これがcerivastatinの血中濃度の増加を引き起こし, 副作用発現頻度の増加の原因の一つであると推定された.

一方, Shitaraらは肝におけるcerivastatinの代謝にはCYP2C8の方が重要であり, 相互作用の機序として, gemfibrozil及びその代謝物(グルクロン酸抱合体)がCYP2C8を強く阻害するとともに, cerivastatinの肝への取り込みに関与するOATP・Cも阻害することを示した<sup>9)</sup>. CYP2C8により代謝を受けないpravastatin<sup>10)</sup>やrosuvastatin<sup>11)</sup>のAUCもgemfibrozilとの併用で2倍程度増加することから, gemfibrozilあるいはそのグルクロン酸抱合体によるOATP・C阻害の重要性が示唆されたと考えられる.

以上の様に, 2つの研究で異なる機序が示されたが, 少なくともcerivastatinは他のstatinよりも代謝面でgemfibrozilの影響を受け易く, 結果として血中濃度がより顕著に増加したものと考えられる.

### 3. 米国におけるstatinによる横紋筋融解症の発症解析

Statinによる横紋筋融解症の発症解析研究は数多く行われ, それらの結果からcerivastatinの単独服用で横紋筋融解症のリスクが明らかに高く, さらにfibrate, 特にgemfibrozilとの併用でリスクがさらに増加することが明らかとなった. 以下にそのいくつかを紹介する.

Thompsonらは, 1990年1月から2002年3月までのstatinによる横紋筋融解症の症例報告3,339件中, cerivastatinによるものが1,899件(57%)を占めていること<sup>12)</sup>, また, Staffaらは同時期の処方基準とすると, 全statin約4億7千4百万処方中cerivastatinの処方が約

Table.1 Reported Cases of Fatal Rhabdomyolysis by Statin, Numbers of Prescriptions, Reporting Rate per Million Prescriptions, and Relative Reporting Rate for Cerivastatin vs Each of the Other Statins\*

	Atorvastatin Calcium	Fluvastatin Sodium	Lovastatin	Pravastatin Sodium	Simvastatin	Subtotal of All Statins†	Cerivastatin Sodium
Date approved	12/17/96	12/31/93	8/31/87	10/31/91	12/23/91		6/26/97
Prescriptions, No	140,360,000	37,392,000	99,197,000	81,364,000	116,145,000	474,458,000	9,815,000
No. of cases	6	0	19	3	14	42	31
Rate per million Prescriptions	0.04	0	0.19	0.04	0.12	0.09	3.16
RRR(95% CI)	74(30-217)	..( $\geq 30$ )	16(9-31)	86(27-438)	26(14-53)	36(22-58)	

Abbreviations: CI, confidence interval; RRR, relative reporting rate for cerivastatin compared with each of the other statins or all other statins combined. Ellipses indicate that 0 events for fluvastatin means that 1 dividing by 0 results in an undefined number; thus, 30 represents the lower 95% CI.

\* : Includes US cases reported to the Food and Drug Administration before June 26, 2001. Data are from Staffa et al<sup>13)</sup>.

† : Subtotal data do not include cerivastatin.

980万件で僅か2.0%であることを示した<sup>13)</sup>。従って、relative reporting rate (RRR) は他の statin の65倍となる。さらに Staffaらは横紋筋融解症による死亡報告を解析した結果、cerivastatinが他の statin の16.86倍多いことを示した (Table.1 : Psatyら<sup>14)</sup>のTable.3を引用)。また、gemfibrozilとの併用患者を除いた場合でも cerivastatinでの死亡報告は10.50倍であった。

さらに、1997年から2000年までのFDA副作用症例データの解析では、statinの単独服用により発症した全横紋筋融解症のうち35.7%がcerivastatinによるもので、fibrateとの併用の場合は80.6%がcerivastatinとの併用であった (Table.2 : Psatyら<sup>14)</sup>のTable.4を引用)。

一方、米国で11の管理された医療計画による1998年1月1日から2001年6月30日までのコホート研究が行われ、その解析結果が報告された (Table.3 : Grahamら<sup>16)</sup>のTable.1の一部を引用)。脂質低下薬服用者152,460人のうち、24件の入院を要する横紋筋融解症が発生した。10,000人/年当たりの単独服用 (atorvastatin, pravastatin及びsimvastatin)の平均発症率は0.44、cerivastatinで5.34、fibratesで2.82であった。また、atorvastatin, pravastatin及びsimvastatinとfibratesとの併用で5.98に、cerivastatinとfibratesとの併用で1,035に増加した。この結果から、治療年当たり横紋筋融解症を

1件発症するに要する患者数はstatin単独服用で22,727人、cerivastatinとfibratesの併用では9.7・12.7人となる。

#### 4. 米国における cerivastatin の市販後安全対策

Cerivastatinが安全性の問題で訴訟に至った結果、本来公表されない社内資料が公開され、詳細な状況が把握できたため、cerivastatinをモデルとして現在の米国における新医薬品の市販後安全性監視状況の解析・評価がJAMA (Journal of American Medical Association) に掲載され、さらにそれに対する反論や編集者の意見も同時に掲載されたので、それらの要点をまとめた。

Psatyらは未公表資料に基づいて、社内での対応状況や時期、並びに規制当局の体制等を次のように解析・評価した<sup>14)</sup>。Cerivastatinは1998年2月に市販されたが、企業はその後100日以内に横紋筋融解症またはクレアチンキナーゼの顕著な増加例を7件把握しており、そのうちの5件はgemfibrozilとの併用で、この時点でcerivastatinとgemfibrozilとの相互作用が強く疑われていた。その後もgemfibrozilとの併用による横紋筋融解症が高率に発症していたが、1999年12月に至って併用禁忌となり、緊急安全情報 (Doctor letter) を出した。しかし、この緊急安全情報はあまり効果がなかったようで、gemfibrozilとの併用は続き、1999年5月から8月ま

Table.2 Cases of Statin-Associated Rhabdomyolysis by Drug Reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (October 1997 to December 2000)\*

	No. (%) of Cases†						
	Atorvastatin Calcium	Fluvastatin Sodium	Lovastatin	Pravastatin Sodium	Simvastatin	Cerivastatin Sodium	Total
Fibrate coprescription							
With	13(5.2)	2(0.8)	2(0.8)	8(3.2)	23(9.3)	200(80.6)	248(100)
Without	73(13.9)	8(1.5)	30(5.7)	62(11.8)	164(31.3)	187(35.7)	524(100)
Total	86(11.1)	10(1.3)	32(4.1)	79(9.1)	187(24.2)	387(50.1)	772(100)

\* : Data are from Fisher et al<sup>15)</sup>.

† : Percentages may not sum to 100 due to rounding.

Table.3 Description of Inception Cohorts for Patients Using Statin and Fibrate Drug Therapy

	Statins						Fibrates	
	Atorvastatin N = 130,865	Cerivastatin N = 12,695	Fluvastatin N = 4,706	Lovastatin N = 1,207	Pravastatin N = 35,713	Simvastatin N = 46,799	Gemfibrozil N = 14,677	Fenofibrate N = 5,808
Person-years, No								
Monotherapy	129,367	7,486	3,292	775	33,149	40,940	8,102	2,529
Co-medication	2,664	89	25	10	543	552	2,512	905
Rhabdomyolysis cases, No								
Monotherapy	7	4	0	0	0	2	3	0
Co-medication	1*	6†	0	0	0	1‡	4†‡	1*

\* : One patient was included in both the atorvastatin and fenofibrate combination therapy inception cohorts.

† : Three patients were included in both the cerivastatin and gemfibrozil combination therapy inception cohorts.

‡ : One patient was included in both the simvastatin and gemfibrozil combination therapy inception cohorts.



での横紋筋融解症32例中の併用例が20例(63%)に対して、1999年9月から2000年2月が130症例中91例(70%)、2000年3月から7月が55症例中34例(62%)と殆ど減少しなかった。また、cerivastatin単独服用でも横紋筋融解症の発症率が高かった。企業はこれらの情報及び社内研究資料の公表並びに対応を実施する多くの機会を逃した。一方、規制当局の市販後安全性管理は組織としての体制も整っておらず、予算面も不十分で機能しているとはいえない。企業にはリスク・ベネフィットに基づいた安全対策を講じる上で、経済面も含めた利害の対立があり、企業だけの適切な対応は難しい。今後は、独立した評価機構等を作り、添付文書の改訂から市場撤退までの市販後安全性管理の意志決定をすべきであるとしている。

これに対し、企業としては症例報告等の報告事項をしっかり遂行しており、FDAも提出した資料を適切に評価してきたと反論があった<sup>17)</sup>。なお、対策の実施や評価結果の公表に当たって、FDAは症例報告からでは正確な副作用発現率が求められないこと、他剤とのリスクの違いを比較するために、対象とする薬剤を用いて良く管理された2剤比較試験を行わないで結論を出すことは出来ないとしている。したがって、企業の対応は患者の安全性と福祉を考え、責任を持った、適切で一貫したものであったと見解を述べた。

なお、JAMAでの掲載は市販後医薬品の安全性監視活動の将来像を模索するために、cerivastatinをモデルに討議されたものであり、JAMAの編集者も参加して、最終的な結論として独立した市販後安全監視機構等を設立すべきであると勧告している<sup>18-20)</sup>。

## 5. 未公開情報から見えた新事実

Psatyらが紹介した社内資料の中に、1999年7月に得られた臨床試験結果としてcerivastatinを1.6 mg服用することによって、重篤なクレアチンキナーゼの上昇(正常最大値の10倍以上)が12%のヒトに、軽度のクレアチンキナーゼの上昇(正常最大値の3倍以上)が50%のヒトに見られ、さらに0.8 mgを服用した場合に比べて1.6 mgの服用では副作用が指数的に増加したことが述べられている<sup>14)</sup>。1999年8月2日の会議メモでは社内の専門家はこの用量を一般に拡大すべきではないと勧告している。この結果は、cerivastatinについては、狭い用量範囲内で用量依存的に横紋筋融解症を発現する可能性が高いこと、cerivastatinの血中濃度を増加させる様な薬剤相互作用は横紋筋融解症のリスクを明確に上げるであろうことを示唆している。他のstatinでは、臨床的に横紋筋融解症の発現が用量依存的であることを示唆する資料は殆どないが、Smithら<sup>21)</sup>は雌のSDラットにsimvastatin、lovastatin及びpravastatinを投与すると用量依的に筋

症が発現すること、これらのstatinとcyclosporineとの併用によりこの筋毒性発現が強く増強されることを報告している。また、rosuvastatinでは、臨床試験中に、用量依的なタンパク尿及び血尿の発生が報告され、また、高用量(80 mg群)で横紋筋融解症の発生が複数報告されたこと<sup>22,23)</sup>から、米国での承認用量は他のstatin類と安全性が変わらない40 mgまでとされている。これらのことから、cerivastatin以外のstatinについても血中濃度と横紋筋融解症に相関性があることが示唆される。なお、rosuvastatinについては、主なCYPによる代謝は受けないとされているが、一方ではアジア系の被験者で血中濃度が他人種の2倍となることが開発中及び市販後の試験で報告され<sup>24,25)</sup>、人種差が考えられている。現時点ではrosuvastatinの日本の承認審査資料等は公開されておらず、詳細は不明であるが、開発企業のwebsiteでは、日本の承認用量を欧米の半量とすること、また、適切な市販後調査を行うことが承認条件とされたとしている<sup>26)</sup>。しかしながら、市販後調査の方法、規模によっては、安全性情報の収集に適切ではない可能性が指摘されていること<sup>27)</sup>、cyclosporineは、本剤を含め、全てのstatinの血中濃度を数倍以上に増加させることが知られており、また、cyclosporineは、移植領域だけでなく、皮膚科領域を含む自己免疫疾患へも効能が拡大されていることから、今後、十分な注意が必要と考えられる。従って、statinを服用するには薬物動態相互作用を示す薬剤との併用<sup>28,29)</sup>や食品<sup>30)</sup>の摂取には充分注意すべきであると考えられる。

## 謝 辞

本稿のTable.1, 2, 3はJournal of American Medical Associationに掲載されたTableの一部をそのまま掲載したもので、本掲載に限り許可する旨の文書を受け取っている。著者らは、American Medical Association事務局の配慮に感謝する。

## 文 献

- 1) FDA talk paper (2001) Bayer voluntarily withdraws Baycol on August 2001.
- 2) Mazzu, A.L., Lasseter, K.C., Shamblen, E.C., Agarwal, V., Lettieri, J. and Sundaresen, P.: *Clin Pharmacol Ther*, **68**, 391-400 (2000)
- 3) Kantola, T., Kivisto, K.T. and Neuvonen, P.J.: *Eur J Clin Pharmacol*, **54**, 851-855 (1999)
- 4) Muck, W.: *Drugs*, **56 Suppl 1**: 15-23; discussion 33 (1998)
- 5) Backman, J.T., Kyrklund, C., Kivisto, K.T., Wang, J.S. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **68**, 122-129 (2000)

- 6 ) Kyrklund, C., Backman, J.T. and Kivisto, K.T.: *Clin Pharmacol Ther*, **69**, 340-345 (2001)
- 7 ) Backman, J.T., Kyrklund, C., Neuvonen, M. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **72**, 685-691 (2002)
- 8 ) Prueksaritanont, T., Zhao, J.J., Ma, B., Roadcap, B.A., Tang, C., Qiu, Y., Liu, L., Lin, J.H., Pearson, P.G. and Baillie, T.A.: *J Pharmacol Exp Ther*, **301**, 1042-1051 (2002)
- 9 ) Shitara, Y., Hirano, M., Sato, H. and Sugiyama, Y.: *J Pharmacol Exp Ther*, **311**, 228-236 (2004)
- 10 ) Kyrklund, C., Backman, J.T., Neuvonen, M. and Neuvonen, P.J.: *Clin Pharmacol Ther*, **73**, 538-544 (2003)
- 11 ) Schneck, D.W., Birmingham, B.K., Zalikowski, J.A., Mitchell, P.D., Wang, Y., Martin, P.D., Lasseter, K.C., Brown, C.D., Windass, A.S., and Raza, A.: *Clin Pharmacol Ther*, **75**, 455-463 (2004)
- 12 ) Thompson, P.D., Clarkson, P. and Karas, R.H.: *JAMA*, **289**, 1681-1690 (2003)
- 13 ) Staffa, J.A., Chang, J. and Green, L.: *N Engl J Med*, **346**, 539-540 (2002)
- 14 ) Psaty, B.M., Furberg, C.D., Ray, W.A. and Weiss, N.S.: *JAMA*, **292**, 2622-2631 (2004)
- 15 ) Fisher, C., Wolfe, S.M., Sasich, L. and Lurie, P.: Letter to Janet Woodcock, MD, August 20, 2001 from Public Citizen's Health Research Group. Available at: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7051>. Accessed November 4, 2004.
- 16 ) Graham, D.J., Staffa, J.A., Shatin, D., Andrade, S.E., Schech, S.D., La Grenade, L., Gurwitz, J.H., Arnold Chan, K., Goodman, M.J. and Platt, R.: *JAMA*, **292**, 2585-2590 (2004)
- 17 ) Piorowski, J.D.: *JAMA*, **292**, 2655-2657 (2004)
- 18 ) Strom, B.L.: *JAMA*, **292**, 2643-2646 (2004)
- 19 ) Fontanarosa, P.B., Rennie, D. and DeAngelis, C.D.: *JAMA*, **292**, 2647-2650 (2004)
- 20 ) Psaty, B.M., Furberg, C.D., Ray, W.A. and Weiss, N.S.: *JAMA*, **292**, 2659 (2004)
- 21 ) 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)
- 22 ) Davidson, M.H.: *Expert Opin Drug Saf*, **3**, 547-557 (2004)
- 23 ) Wolfe, S.M.: *Lancet*, **363**, 2189-2190 (2004)
- 24 ) Wooltorton, E.: *CMAJ*, **171**, 129 (2004)
- 25 ) FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin), from FDA. Available at: [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor\\_3\\_2005.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm)
- 26 ) Council recommends approval of Crestor in Japan., from Astrazeneca. Available at: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4325.aspx>
- 27 ) Meyboom, R.H. and Edwards, I.R.: *Lancet*, **364**, 1997-1999 (2004)
- 28 ) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *Eur J Clin Pharmacol*, **61**, 531-536 (2005)
- 29 ) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Urano, T., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *J Clin Pharm Ther*, **30**, 21-37 (2005)
- 30 ) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Urano, T. and Hasegawa, R.: *Drug Saf*, **28**, 677-694 (2005)