

薬剤紹介

HMG-CoA 還元酵素阻害剤フルバスタチンナトリウム

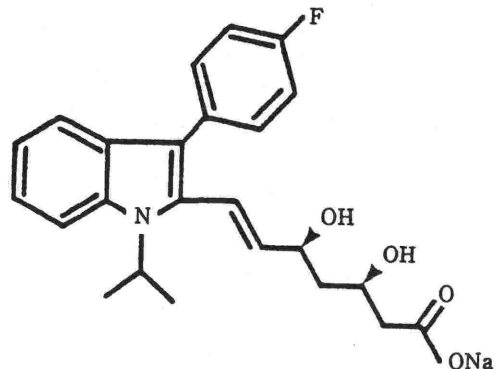
大野 富雄*

はじめに

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を使用した冠動脈疾患抑制試験はすでに多数施行され、初発、再発を問わず薬物使用の有効性が明らかになっている。プラバスタチン、シンバスタチンなどのスタチン系薬物は LDL-コレステロール低下による動脈硬化抑制作用を確立した感があるが、さらにインドール環を有した全合成による新しいスタチンとしてフルバスタチンが登場し、LDL-コレステロール低下作用のみならず抗酸化作用、血小板凝集抑制作用なども期待されている。ここでは 1998年9月に発売されたフルバスタチン (Fluvastatin, 製品名: ローコール, 田辺製薬, ノバルティスファーマ) の薬物動態, 薬理作用, 臨床効果などについて述べたい。

構造と特性

フルバスタチンは化学合成により得られた、基本骨格としてインドール環を有する化合物である (図1)。またフッ素を導入することにより HMG-CoA 還元酵素阻害活性を高めており、阻害作用はロバスタチンの約10倍であると報告されている¹⁾。フルバスタチンの生物薬物学的特性としては、1, 消失半減期は1.2時間 2, 蛋白結合率が高く、血中に HMG-CoA 還元酵素阻害活性を持つ代謝物がほとんど存在しない、3, 薬効が食事により影響されない、4, 肝選択性が高く肝臓において代謝される、5, 血液脳関門をほとんど通過せず、中枢神経系の副作用が少ないことなどが挙げられる。



分子式: $C_{24}H_{25}FNO_4 \cdot Na$
分子量: 433.46

図1 Fluvastatin sodium の化学構造式

体内薬物動態

フルバスタチンは服用後、主に小腸上部より吸収され肝臓に高濃度に分布後、代謝され胆汁を介して90%以上が糞中に排泄される²⁾尿中排泄率は約5%である。腎からの排泄が少ないため腎機能障害を持つ高齢者や糖尿病患者にも比較的安全に使用できる。通常、成人には1日1回夕食後20-30mgを経口投与する。重症の場合は60mgまで増量できる。

薬理作用

フルバスタチンはヒト肝細胞由来の細胞株 HepG2 において HMG-CoA 還元酵素阻害作用と LDL 受容体誘導作用を示すことが認められており (図2)³⁾、家族性高脂血症モデルである WHHL ラビットにおいても肝 LDL 受容体誘導と血中コレステロール低下作用が確認されている⁴⁾。フル

*群馬県立循環器病センター内科

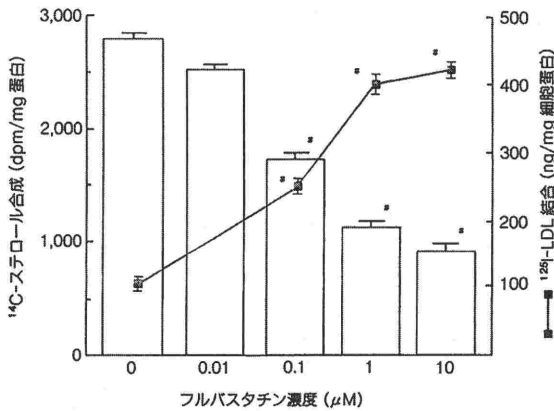


図2 HepG2細胞におけるステロール合成と¹²⁵I-LDL結合活性に対するフルバスタチンの影響

値はそれぞれ5回の測定で得られたデータの平均値±SDを表す。* $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis and Scheffeの検定) 文献³⁾より引用

バスタチンはコレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ競合的に阻害し、肝でのコレステロール合成を抑制する。その結果、肝のLDLレセプター数が増加し血中からのLDLの取り込みが増加して血中LDL濃度が減少する。さらに人においてフルバスタチンの経口投与により血中脂質過酸化及びLDL被酸化性低下が示され、コレステロール低下作用のみならず α -トコフェロールと同様の抗酸化作用も報告されている^{5,6)}。これらの作用はシンバスタチン、プラバスタチンには見られないものである。またフルバスタチン投与後に血小板を分離し、*in vitro*において血小板のコラーゲンに対する凝集能、及びコレステロール/リン脂質の比率を投与前と比較したところ、血小板凝集能の15%の低下が報告されている⁶⁾。

臨床効果

総コレステロール220 mg/dl以上の高コレステロール血症患者に投与した結果では総コレステロールは20.1%、LDLコレステロールは28.6%低下し、HDLコレステロールは7.1%の上昇を認めた⁷⁾。また家族性高コレステロール血症に20 mgから60 mg投与した結果でも、総コレステロール、LDLコレステロールはそれぞれ26.8%、33.1%低下した⁸⁾。さらに糖尿病や高血圧合併例でも同

様な効果が得られた。海外での臨床試験でもその有用性が確認されている。LCAS (lipoprotein and coronary atherosclerosis study) では冠動脈狭窄を有する軽度から中等度の高コレステロール血症429例を対象にフルバスタチンの冠動脈硬化に及ぼす影響を冠動脈造影における最小血管内径の変化を指標として検討した⁹⁾。なお導入期間中の食事療法にもかかわらずLDLコレステロールが160 mg/dl以上の症例には人道的配慮よりコレステラミンの追加投与が行われている。フルバスタチン40 mgまたはプラセボを2.5年間投与した結果、フルバスタチンは総コレステロールを13.5%、LDLコレステロールを22.5%低下させた。主要エンドポイントの分析に関して340例について最小血管内径による病変部の評価が可能であり、これらの患者における最小血管内径の投与前値からの変化を図3に示す。病変の進展度は全フルバスタチン投与群のほうが全プラセボ群よりも有意に低く、またフルバスタチン単独投与群ではプラセボ単独投与群よりも有意に低く抑えられていた。このフルバスタチン投与によるCAG上の効果は投与前のLDLコレステロールにかかわらず一貫して認められた。またフルバスタチン単独投与群ではプラセボ単独投与群に比較して、薬物投与前の血糖値、HDLコレステロールで補正した臨床イベントの発生率は有意に33%減少していた。これまでに実施されたスタチン系薬物による冠動脈硬化抑制試験において、横軸にLDLコレステロール初期値をとり進展抑制効果を縦軸にとって比較すると、他の試験ではLDLコレステロールの初期値が高いほど進展抑制効果が認められたが、LCASではLDLコレステロール初期値が低くても進展抑制効果が高く他の試験と違った結果となった(図4)。この背景には抗酸化作用や血小板凝集抑制作用など、この薬物特有の作用が関与している可能性が考えられる。

副作用、禁忌

主な副作用は胸やけ、胃部不快感などで4.8%に認められている。また臨床検査異常は8.7%に認められ、GOT、GPT、ALPなどの上昇が報告されているが本製剤に特徴的なものではない。相互作用としては、ベザフィブラート等のフィブラート系の薬物との併用により横紋筋融解症が出

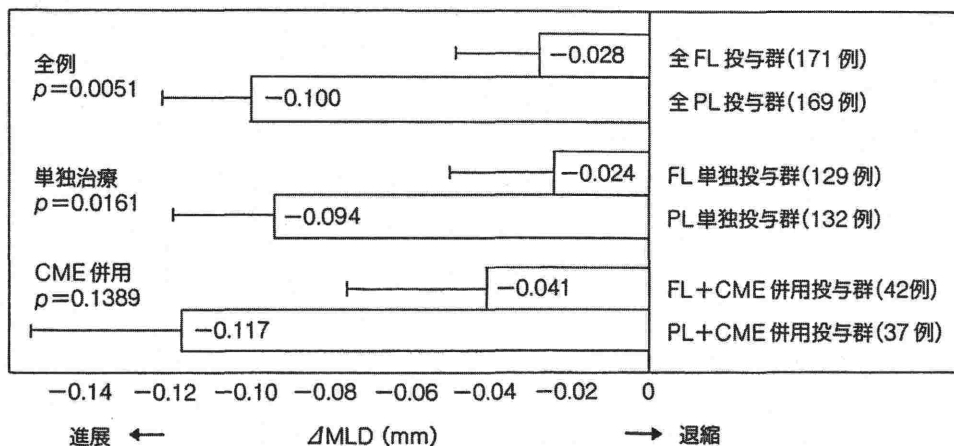


図3 各群における MLD 変化の比較 (平均値±SEM)

FL:フルバスタチン, PL:プラセボ,
CME:コレステラミン, MLD:最小血管内径

文献¹⁰⁾より引用

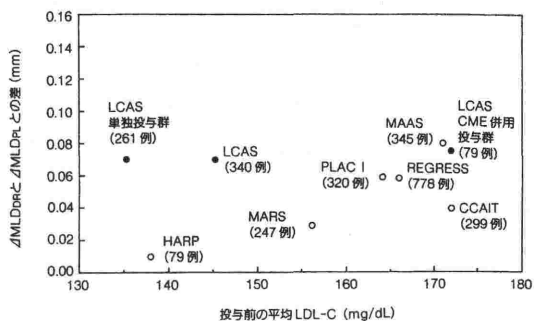


図4 最近の同様の臨床試験における投与前の LDL-C と, MLD 変化の実薬投与群 (ΔMLD_{DR}) とプラセボ投与群 (ΔMLD_{PL}) との差

追跡期間は, CCAIT, MARS, REGRESS が 2 年, HARP, LCAS が 2.5 年, PLAC I が 3 年, MAAS が 4 年である

CAIT: Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, HARP: Harvard Atherosclerosis Reversibility Project, LCAS: Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study, MAAS: Multicentre Anti-Atheroma Study, MARS: Monitored Atherosclerosis Regression Study, PLAC I: Pravastatin to Limitation Atherosclerosis in the Coronary Arteries Trial, REGRESS: Regression Growth Evaluation Statin Study.

文献¹⁰⁾より引用

現しやすくなるとの報告があり注意が必要である。またシメチジン, ラニチジンとの併用で, 本剤の血中濃度が上昇することや, ワーファリン作

用を増強することがあるため併用には注意を有する。

結 語

ドラッグデザインによって合成されたフルバスタチンは HMG-CoA 還元酵素阻害作用を持つだけでなく, 抗酸化作用や血小板凝集抑制作用を持つ新しい薬物であり, 動脈硬化の抑制を目的としたさまざまな臨床試験が海外で進行中である。新しいスタチンとしてそのユニークな作用が期待される。

文 献

- 1) Kathawala FG: Exciting developments in the area of HMG-CoA reductase inhibitors. Trends in Medicinal Chemistry 88. Proceedings, 10Th International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest (Hungary), 15-19 August 1988: 709-728, 1989
- 2) Tse FLS: Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. Journal of clinical pharmacology 32: 630-638, 1992
- 3) Hayashi K, Kurokawa J, Nomura S, et al: Effect of fluvastatin sodium, a new inhibitor of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on the induction of low-density lipoprotein receptor in HepG2 cells. Biochim Biophys Acta 1167: 223-225, 1993
- 4) Kurokawa J, Hayashi K, Toyota Y, et al: High dose of fluvastatin sodium, a new inhibitor of 3-Hydroxy-3-

- methylglutaryl coenzyme A reductase, lowers plasma cholesterol levels in homozygous Watanabe-heritable hyperlipidemic rabbits. *Biochim Biophys Acta* 1259 : 99-104, 1995
- 5) Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, et al : Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 128 : 11-18, 1997
 - 6) Yasuhara M : Fluvastatin inhibits oxidative modification of low density lipoprotein both in vitro and in vivo. 13th DALM abstract : 55 1998
 - 7) Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, et al : Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Bri J of Clin Phar* 44 : 77-83, 1997
 - 8) 寺本民生, 五島雄一郎, 黒川 清ら : 高脂血症に対する Fluvastatin (XU 62-320) の臨床的有用性の検討. *臨床医薬* 11 : 235-265, 1995
 - 9) 小泉順二, 原城達夫, 稲津明広ら : 家族性高コレステロール血症に対する新しい HMG-CoA 還元酵素阻害剤 XU62-320 (Fluvastatin sodium) の長期投与による有効性と安全性の検討. *臨床医薬* 11 : 625-650, 1995
 - 10) Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al : Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS). *Am J Cardiol* 80 : 278-286, 1997