

## スタチン系薬剤中止後のコレステロール値低下作用はいつまで続くか？

ある薬局の薬剤師さんが患者さんと話をしている中で「医師がリピトール錠®を中止しても、しばらくはその効果は持続するからと言われた」と言います。そして、患者さんから「中止してから、どれくらい効果は持続するのでしょうか？」と質問を受けたのです。質問を受けた薬剤師さんは、まずリピトール錠の血中から消失する時間を確認しました。最高血中濃度到達時間は1時間未満、半減期は約10時間前後、となると5半減期分の50時間（約2日）もすると血液中からリピトール錠の成分はほとんど抜けて臨床的な効果は無くなると考えてよさそうです。

でも、2日間というのは、しばらく効果が持続するという医師の言葉からすると短すぎやしないか？と思った薬剤師さんはメーカーに照会をしました。その結果、大まかな回答ですが、『中止後1週間は効果の持続が認められるが、1カ月もするとコレステロール値の上昇がみられる』という回答が返ってきたそうです。

医師は患者さんにリピトール錠を多少飲み忘れても全体の効果には影響はないから、飲み忘れたことに気をやむ必要は無いと言いたかったのでしょうか？

私も、昔メバロチン錠®で70～80%の服用率であれば、血中コレステロール値を維持できていたという報告を見た記憶があります。その時は3～4日ごとに1日服用を忘れても大丈夫なのかと思ったものです。無論、患者さんには言いませんが・・・（医療費のコストを考えると1日おき投与でもよいのか？そのエビデンスはあるのか？連日投与はメーカーの儲け過ぎにつながるか？等については今回は調べていません）。

さて、上記のように推定2日間が7日間に延びたのを、個体差の範囲内だ！ととらえるか、無視できない差だ！ととらえるかで論点の違いも生じますが、一般には血液中からの薬物の消失≒薬効の消失と考えて良いと思われれます。しかし、今回のように血液中からほとんど薬が消失しても薬効が残っている場合もありそうです。たとえば骨粗鬆症の薬で、1週間に1回服用製剤とか1カ月に1回服用製剤がありますが、それらは服用してまもなく血液中からは検出されなくなりますが、骨に取り込まれて数カ月間は破骨細胞に抑制的に作用をされると言われています。

ということで、私なりにリピトール錠の中止後の薬理作用の持続について検討してみました。中止後の薬理作用持続の要因として下記の四つを挙げてみました。

### ①アトルバスタチンの血中濃度半減期はどれくらいか

- 半減期が長いと中止後の影響も長い

### ②アトルバスタチンの活性代謝物は存在するか、またその血中濃度半減期はどれくらいか

- 活性代謝物が存在し、その比率も多く、かつ血中濃度半減期も長ければ、中止後の影響も長い

### ③アトルバスタチンの直接の作用点である HMG-CoA 還元酵素への阻害形式はどのようなものか

- 酵素阻害が非可逆的であり、その酵素が復活するには新たな酵素の合成を待つ必要がある！とすれば中止後の影響も長い。

### ④アトルバスタチンの二次的な作用を受ける肝細胞で発現された LDL 受容体の寿命はどれくらいか

- アトルバスタチンで肝臓細胞内コレステロール量が低下すると血中の LDL コレステロールを取り込むために LDL 受容体の合成が活発化して受容体が肝臓細胞表面に発現しますが、この LDL

受容体の寿命が長いと薬剤中止後の影響も長い。

これ以上の要因を残念ながら私は思いつかなかったので、一つ一つを検証して行こうと思います。

**①アトルバスタチンの血中濃度半減期はどれくらいか？**

すでに前文にも記載しましたが、リピート錠のインタビューフォームによれば

血中濃度半減期は 9.4～10.6時間

血中濃度がほぼゼロになると考えてよい5半減期後では47～53時間後となり、中止後しばらく（1週間）効果が持続するという現象を説明するには期間が短いかな？という結論でした。

**②アトルバスタチンの活性代謝物は存在するか、またその血中濃度半減期はどれくらいか？**

これもリピート錠のインタビューフォームを利用させて頂くと、

- ・活性代謝物M1とM2が存在する。
- ・M1の血中濃度半減期：低濃度すぎて測定不能
- ・M2の血中濃度半減期：8.0～8.7時間 ⇒5半減期時間は40～43.5時間
- ・阻害活性は二者ともアトルバスタチンと同程度
- ・40mg投与における存在比率

	未変化体	M1	M2
Cmax (ng/mL)	27.1	0.6	11.9
AUC (ng・h/mL)	117.9	11.9	134.0

☛未変化体とM2の存在がコレステロール合成阻害に大きく関わっていると考えられますが存在比率の大きいM2の血中濃度半減期は未変化体より短いので、活性代謝物が投与中止後の薬効の持続に関わっているとは考えにくいと思われます。

**③作用点である HMG-CoA 還元酵素への阻害形式はどのようなものか？**

これもまたインタビューフォームからの記載を引用しますと

- ・選択的かつ競合的な阻害作用をしめす。
- ・投与後1時間にはコレステロール合成阻害作用を示し、投与後4時間まで80%コレステロール合成抑制を示した（動物実験）→これは血中濃度のパターンと似ていると思われます。
- ☛酵素の新生を必要とするような酵素の阻害ではないことが分かります。また動物実験ですが4時間程度までは有意な合成阻害を示しますが、それ以降は阻害作用が無くなっていくような表現になっているので、中止後も薬効が持続するような阻害形式ではないように思われます。

**④アトルバスタチンの二次的な作用を受ける肝細胞で発現された LDL 受容体の寿命はどれくらいか**

この話題に関してはインタビューフォームには掲載されていなかったもので、キャンベル・ファーレル生化学の記載から引用すると

- ・細胞表面でLDL受容体と結合したLDLは、受容体と共に細胞表面から陥没し、小胞となって細胞内に取り込まれる。LDLは細胞内で酵素により分解されるが、LDL受容体を含む小胞は再び細胞表面に戻り、細胞膜にLDL受容体を発現させる。
- ・一旦合成されたLDL受容体は再利用されるということで、このLDL受容体の新陳代謝の時間が薬効持続のカギを握りそうです。

なお、この原文を見た読者の一人がメーカー（アステラス製薬）のDI室に確認したところ、『第二相臨床試験において、アトルバスタチンによるLDL受容体の活性化の効果は減衰しながら持続し、LDLの値が元の状態に戻るには4週間かかるというデータがあるそうです（8週間まで調査しており、4～8週間はそのまま安定した）』という情報を寄せて頂いたことも付記しておきます。