

HMG-CoA還元酵素阻害剤

処方箋医薬品^(注)日本薬局方 ピタバスタチンカルシウム錠
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」
ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」

PITAVASTATIN CALCIUM TABLETS

貯法：室温保存

有効期間：3年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
承認番号	22500AMX01739	22500AMX01740	22500AMX01741
販売開始	2013年12月		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者[9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.3 シクロスポリンを投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[9.5、9.6 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」	ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」	ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」
成分・分量 (1錠中)	日局 ピタバスタチンカルシウム水和物 1.1mg (ピタバスタチンカルシウムとして1mg)	日局 ピタバスタチンカルシウム水和物 2.2mg (ピタバスタチンカルシウムとして2mg)	日局 ピタバスタチンカルシウム水和物 4.4mg (ピタバスタチンカルシウムとして4mg)
添加剤	乳糖水和物、酸化チタン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、ヒプロメロース、タルク、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ		

3.2 製剤の性状

販売名	ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」	ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」	ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」
性状	色調	白色	ごくうすい黄赤色
	剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠 (割線入り)
外形			
規格	錠径 (mm)	6.1	7.1
	厚み (mm)	2.7	3.0
	重量 (mg)	86	125
識別コード	ZE46	ZE47	ZE48

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
- 5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。[9.7.1、9.7.2 参照]
- 5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている¹⁾ことも踏まえ、女兒に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。[9.7.1 参照]

6. 用法及び用量

〈高コレステロール血症〉

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

〈家族性高コレステロール血症〉

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。

(参考)

	成人		
	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

	小児		
	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	-	-	-
家族性高コレステロール血症	○	○	-

○：承認用法・用量あり -：承認なし

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害の

ある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。[9.3.2、16.6.2 参照]

7.2 本剤は投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。[11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。
- 8.2 肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に行うこと。[9.3.2、11.1.4 参照]
- 8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・甲状腺機能低下症のある患者
 - ・遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者
 - ・薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
 - ・アルコール中毒のある患者
- [11.1.1 参照]

9.1.2 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。[11.1.7 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.1 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。[10.2、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害を悪化させるおそれがある。本剤は主に肝臓に多く分布して作用する。[7.1、8.2、11.1.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）での周産期及び授乳期投与試験（1mg/kg以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験（0.3mg/kg以上）において母動物の死亡が認められている。ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。[2.4 参照]

9.7 小児等

9.7.1 運動の頻度や強度、CK上昇に注意すること。小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。[5.3、5.4 参照]

9.7.2 国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[5.3 参照]

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）によりほとんど代謝されない（CYP2C9でわずかに代謝される）。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン）（ネオール） [2.3、11.1.1、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇（C _{max} 6.6倍、AUC4.6倍）する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 [9.2.1、11.1.1、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。危険因子:腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸 [9.2.2、11.1.1 参照]		危険因子:腎障害がある場合
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン [11.1.1、16.7.1、16.7.2 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン [16.7.1、16.7.2 参照]	併用により本剤のC _{max} が2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。[7.2、9.1.1、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1、10.2 参照]

11.1.2 ミオパチー（頻度不明）

広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

近位筋脱力、CK高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがある。また、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満）

AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行うこと。[8.2、9.3.2 参照]

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	じん麻疹	紅斑、血管性浮腫
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P 上昇	
腎臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 ^{注2)}	CK 上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K 上昇、血清P 上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの経口投与試験（3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間）で白内障の発現が認められている。なお、他の動物（ラット、サル）においては認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった²⁾。[16.2.1 参照]

表 ピタバスタチンカルシウム2mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
空腹時	0.8±0.1	26.11±2.82	58.8±6.3
食後	1.8±0.3	16.79±2.29	54.3±4.6

平均値±標準誤差（n=6）

16.1.2 反復投与

健康成人男性6例に1日1回朝食後ピタバスタチンカルシウムとして4mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは次表のとおり、反復投与による変動は小さく、t_{1/2}は約11時間であった²⁾。

表 ピタバスタチンカルシウム4mg反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
投与1日目	1.7±0.5	55.6±8.8	1.4±0.1	174±25	10.5±1.1
投与7日目	1.1±0.2	59.5±9.1	2.2±0.4	221±32	11.6±0.6

平均値±標準誤差（n=6）

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE]〉

ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE] とリバロ錠2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ピタバスタチンカルシウムとして2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→24) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE]	65.9±26.2	28.1±10.4	0.8±0.2	4.0±2.6
リバロ錠2mg	63.4±34.1	27.3±12.3	0.8±0.2	4.1±3.3

(Mean±S.D., n=20)

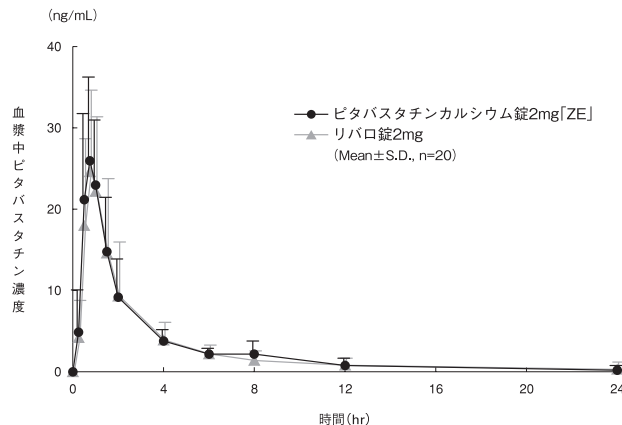


図 血漿中ピタバスタチン濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べ T_{max} の遅延と C_{max} の低下がみられたが、食後投与と空腹時投与で AUC に大きな差は認められなかった²⁾。[16.1.1 参照]

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミンで99.5~99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白で94.3~94.9%であった⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖の β 酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合体等により代謝された^{5),6)} (ラット、ウサギ、イヌ)。

16.4.2 血中及び尿中代謝物

健康成人男性にピタバスタチンを投与したとき、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、8位水酸化体、これらの抱合体及びデヒドロラクトン体がいずれもわずかに認められた^{7),8)}。

16.4.3 代謝酵素

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主に CYP2C9 により8位水酸化体を生じた⁴⁾ (*in vitro*)。

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

ピタバスタチンの主たる排泄経路は糞中排泄であった⁶⁾ (ラット、イヌ)。

16.5.2 排泄率

健康成人男性各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で0.6%未満、ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。

また、健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害(血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下)を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害患者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比し C_{max} で1.7倍、AUCで1.9倍を示した⁹⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) 肝硬変患者

外国人肝硬変患者12例と外国人健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比し Child-Pugh grade A の患者では C_{max} で1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade B の患者では C_{max} で2.7倍、AUCで3.9倍を示した¹⁰⁾。[2.2、7.1、9.3.1 参照]

(2) 肝機能障害患者(脂肪肝)

肝機能障害患者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった¹¹⁾。[7.1 参照]

16.6.3 小児

小児家族性高コレステロール血症患者(男児)各7例にピタバスタチンカルシウムとして1mg又は2mgを1日1回朝食前に52週間反復経口投与した。8週時又は12週時における投与1時間後の血漿中未変化体の濃度は次表のとおりであった¹²⁾。

表 小児家族性高コレステロール血症患者(男児)におけるピタバスタチンカルシウム1mg又は2mg投与1時間後の血漿中未変化体濃度

投与量	投与1時間後の血漿中未変化体濃度 ^{注)} (ng/mL)
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

平均値±標準偏差 (n=7)

注) 投与8週時又は12週時に測定

16.6.4 高齢者

高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床試験

(1) シクロスポリン

健康成人男性6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した¹³⁾。[2.3、10.1 参照]

(2) エリスロマイシン

外国人健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチンとして4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した¹⁴⁾。[10.2 参照]

(3) リファンピシン

外国人健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11~15日目に1日1回ピタバスタチンとして4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した¹⁵⁾。[10.2 参照]

(4) フィブラート系薬剤

外国人健康成人24例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィプロジルを7日間併用投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度(AUC)はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィプロジルで1.4倍に上昇した¹⁶⁾。[10.2 参照]

16.7.2 *In vitro*試験

ピタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった^{4),17)}。また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された¹⁸⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

<ピタバスタチンカルシウム錠1mg [ZE]>

ピタバスタチンカルシウム錠1mg [ZE]は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE]を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた¹⁹⁾。

<ピタバスタチンカルシウム錠4mg [ZE]>

ピタバスタチンカルシウム錠4mg [ZE]は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE]を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<効能共通>

17.1.1 国内総合臨床成績(成人)

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後1~4mgを8~104週間投与した862例の集計成績において、血清脂質改善効果が認められた。投与8週時の総コレステロール低下率は28%、LDL-コレステロール低下率は40%、トリグリセリド低下率は投与前150mg/dL以上の症例で26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。副作用は197/886例(22.2%)に認められ、主な副作用は γ -GTP 上昇47例(5.3%)、CK 上昇41例(4.6%)、ALT 上昇32例(3.6%)、AST 上昇28例(3.2%)等であった²¹⁾⁻²⁸⁾。

17.1.2 国内長期投与試験(成人)

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与後、4週時の総コレステロール値を考慮し、3用量(1mg、2mg、4mg/日)に用量変更し、52週まで継続投与した。有効性の集計対象310例において、総コレステロール及びLDL-コレステロールは4週から有意な低下を示し、

その後は-27.2~-29.1%及び-38.8~-40.9%の範囲で52週まで持続的かつ安定した推移が認められた(一標本t検定(0週との比較) $p < 0.001$)。副作用は64/310例(20.6%)に認められた。自覚症状の副作用は22例(7.1%)に認められ、主な症状は倦怠(感)3例(1.0%)、緊張亢進、筋(肉)痛、紅斑性発疹、末梢性浮腫各2例(0.6%)等であった。臨床検査値に関する副作用は54例(17.4%)に認められ、CK上昇15例(4.8%)、 γ -GTP上昇、血清AST上昇各9例(2.9%)等であった²⁶⁾。

(家族性高コレステロール血症)

17.1.3 国内長期投与試験(成人)

家族性高コレステロール血症患者に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して最長104週間投与した。有効性の集計対象36例において、総コレステロール及びLDL-コレステロールは4週から有意な低下を示し、その後は-30.6~-37.0%及び-39.9~-49.5%の範囲で持続的かつ安定した推移が認められた(一標本t検定(0週との比較) $p < 0.001$)。副作用は4/36例(11.1%)に認められた。自覚症状の副作用は2例(5.6%)に認められ、症状は知覚減退(手指のしびれ(感))、腹痛(胃部不快感)各1例(2.8%)であった。臨床検査値に関する副作用は2例(5.6%)に認められ、いずれもテストステロン減少であった²⁷⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(小児)

10~15歳の家族性高コレステロール血症患者(男児)を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回朝食前1mg又は2mgを52週間投与した。有効性の解析対象各群7例において、LDL-コレステロールのベースラインを共変量とした投与8週時及び12週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均[95%信頼区間]は、1mg群では-27.258[-34.003, -20.513]%, 2mg群では-34.273[-41.018, -27.528]と有意なLDL-コレステロール低下効果を示し($p < 0.001$)、その効果は52週まで維持された。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった¹²⁾。

17.2 製造販売後調査等

(家族性高コレステロール血症)

17.2.1 特定使用成績調査(小児)

10~14歳の家族性高コレステロール血症患者を対象に、最長3年間投与の特定使用成績調査(全例調査)を実施した。女兒45例を含む計94例において、投与前から最終観察時までのLDL-コレステロール変化率の平均値±標準偏差は-23.2±21.6%と有意なLDL-コレステロール低下効果を示し(一標本t検定 $p < 0.001$)、その効果に性差は認められなかった。副作用は7/99例(7.1%)に認められ、主な副作用は頭痛、肝障害、CK上昇各2例(2.0%)等であった²⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する³⁰⁾。

18.1.1 LDL受容体発現促進作用

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2細胞)においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した^{31), 32)}(*in vitro*)。また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した³³⁾(モルモット)。

18.1.2 VLDL分泌低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した³³⁾(モルモット)。

18.2 HMG-CoA還元酵素阻害作用

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用のIC₅₀値は6.8nMであった³⁴⁾(*in vitro*)。

18.3 コレステロール合成阻害作用

ピタバスタチンは、HepG2細胞を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した³¹⁾(*in vitro*)。また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった³⁴⁾(ラット)。

18.4 血漿脂質低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した^{33), 34)}(モルモット、イヌ)。

18.5 脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用

ピタバスタチンは、酸化LDLを負荷したマクロファージ(マウス単球由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した³⁵⁾(*in vitro*)。また、経口投与により頸動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した³⁶⁾(ウサギ)。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名: ピタバスタチンカルシウム水和物(Pitavastatin Calcium Hydrate)(JAN)

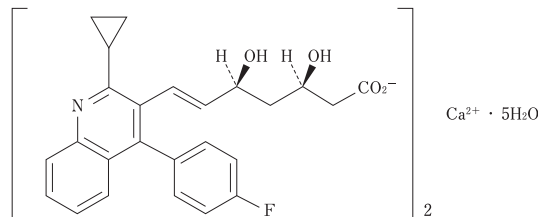
化学名: Monocalcium bis [(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]pentahydrate

分子式: C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈ · 5H₂O

分子量: 971.06

性状: ピタバスタチンカルシウム水和物は白色~微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

構造式:



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

* 22. 包装

<ピタバスタチンカルシウム錠1mg [ZE]>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [容器、バラ]

<ピタバスタチンカルシウム錠2mg [ZE]>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [容器、バラ]

<ピタバスタチンカルシウム錠4mg [ZE]>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Castelli WP: Am J Med. 1984; 76: 4-12
- 2) 中谷矩章 他: 臨床医薬. 2001; 17: 741-766
- 3) 社内資料: 生物学的同源性試験(錠2mg)
- 4) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 415-424
- 5) Kojima J, et al.: Biol Pharm Bull. 1999; 22: 142-150
- 6) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 79-91
- 7) 中谷矩章 他: 臨床医薬. 2001; 17: 957-970
- 8) 健康成人男性における代謝物(リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.3. (1))
- 9) 製造販売後臨床試験(リバロ錠: 2013年12月19日再審査結果公表、再審査報告書)
- 10) 肝硬変患者における薬物動態(リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.4. (3))
- 11) 森治樹 他: 臨床医薬. 2003; 19: 371-379
- 12) 小児臨床試験(国内第Ⅲ相試験)(リバロ錠/OD錠: 2015年6月26日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 13) 蓮沼智子 他: 臨床医薬. 2003; 19: 381-389
- 14) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Application No.022363s000: Clinical Pharmacology Review_2.4.2.2
- 15) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Application No.022363s000: Clinical Pharmacology Review_2.4.2.12
- 16) Mathew P: 診療と新薬. 2003; 40: 779-785
- 17) ヒトP450分子種に対する阻害作用(リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.5. (2). (1))
- 18) Hirano M, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1229-1236

- 19) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 1mg)
- 20) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 4mg)
- 21) 中谷矩章 他: 臨床医薬. 2001; 17: 789-806
- 22) 佐々木淳 他: 臨床医薬. 2001; 17: 807-827
- 23) 齋藤康 他: 臨床医薬. 2001; 17: 829-855
- 24) 大内尉義 他: Geriat Med. 2001; 39: 849-860
- 25) 山田信博 他: 臨床医薬. 2001; 17: 945-956
- 26) 寺本民生 他: 臨床医薬. 2001; 17: 885-913
- 27) 馬淵宏 他: 臨床医薬. 2001; 17: 915-943
- 28) 臨床試験成績のまとめ (リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要ト.)
- 29) 大竹明 他: 日本小児科学会雑誌. 2020; 124: 1499-1508
- 30) 作用機序 (リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1. (2))
- 31) Morikawa S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2000; 7: 138-144
- 32) 中川俊次 他: 薬理と治療. 2001; 29: 51-57
- 33) Suzuki H, et al.: Atherosclerosis. 1999; 146: 259-270
- 34) Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1997; 47: 904-909
- 35) 脂質蓄積抑制作用 (リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1. (3))
- 36) Kitahara M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 117-128

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全星薬品工業株式会社 医薬情報部
〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町 1-2-7
☎ 0120-189-228
TEL 06-6630-8820
FAX 06-6630-8990

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町1-2-7

26.2 発売元

 全星薬品株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12