

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤／小腸コレステロールトランスポーター阻害剤配合剤
ピタバスタチンカルシウム水和物・エゼチミブ配合錠
処方箋医薬品^{注)}

リバゼブ[®] 配合錠 LD
リバゼブ[®] 配合錠 HD

LIVAZE BE[®] Combination Tablets LD・HD

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	リバゼブ配合錠 LD：1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 2.0mg/エゼチミブ 10.0mg リバゼブ配合錠 HD：1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 4.0mg/エゼチミブ 10.0mg
一 般 名	和 名：ピタバスタチンカルシウム水和物（JAN） エゼチミブ（JAN） 洋 名：Pitavastatin Calcium Hydrate（JAN） Ezetimibe（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 9 月 26 日 薬価基準収載年月日：2022 年 11 月 16 日 販売開始年月日：2022 年 12 月 6 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興 和 株 式 會 社
医薬情報担当者の連絡先	TEL： FAX：
問 い 合 わ せ 窓 口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本 IF は 2023 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会― (2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	22
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	32
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	38
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	38
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	38
1. 販売名	3	5. 分布	39
2. 一般名	3	6. 代謝	44
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	46
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	48
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	48
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	50
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	2. 禁忌内容とその理由	51
IV. 製剤に関する項目	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
1. 剤形	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
2. 製剤の組成	8	5. 重要な基本的注意とその理由	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
4. 力価	9	7. 相互作用	56
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 副作用	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	61
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	11. 適用上の注意	61
9. 溶出性	10	12. その他の注意	61
10. 容器・包装	10	IX. 非臨床試験に関する項目	63
11. 別途提供される資材類	10	1. 薬理試験	63
12. その他	10	2. 毒性試験	63
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	65
1. 効能又は効果	11	1. 規制区分	65
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. 有効期間	65
3. 用法及び用量	11	3. 包装状態での貯法	65
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	12		

4. 取扱い上の注意	65
5. 患者向け資材	65
6. 同一成分・同効薬	65
7. 国際誕生年月日	65
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	65
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容 ..	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	66
11. 再審査期間	66
12. 投薬期間制限に関する情報	66
13. 各種コード	66
14. 保険給付上の注意	66
XI. 文献	67
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	68
XII. 参考資料	69
1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	69
XIII. 備考	70
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	70
2. その他の関連資料	70

略語表

略語	略語内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AL-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
BA	生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）
BE	生物学的同等性
B _{max}	最大結合力
BUN	尿素窒素
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
CLp	血漿クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウム）
cMOAT	胆管側膜有機アニオン輸送担体
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FE	食事の影響
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IC ₅₀	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
IDL	中間比重リポ蛋白質
<i>in vitro</i>	試験管内
<i>in vivo</i>	生体内
INR	国際標準比
JAS	動脈硬化性疾患予防ガイドライン
Kd	解離定数
Km	ミカエリス-メンテン定数
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measurements
MRP	多剤耐性関連タンパク質
MRT	平均滞留時間
N.D.	定量下限未満
NPC1L1	ニーマンピック C1 Like 1
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語	略語内容
P-gp	P 糖タンパク質
pH	水素イオン指数
PS	ピタバスタチンカルシウム
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
T _{1/2}	消失半減期
TG	Triglyceride（トリグリセリド）
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
VLDL	超低比重リポ蛋白
V _{max}	最大速度
V _{ss}	定常状態での分布容積
WHHL	Watanabe heritable hyperlipidemic（渡辺遺伝性高脂血症）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

LDL-C の管理には、食事療法や運動療法をはじめとする生活習慣の改善が必須であるが、生活習慣の改善による管理目標値の達成が困難な患者に対しては薬物療法が推奨される。薬物療法では、動脈硬化性疾患予防のエビデンスが確立している HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、スタチン）が国内外のガイドラインにおいて第一選択薬として推奨されている^{1) 2) 3) 4) 5)}。しかしながら、スタチンのみでは LDL-C の管理目標値を達成できない患者も多く、スタチンで効果不十分な場合には他の薬剤の追加が必要とされている。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では、スタチンへの追加を考慮すべき薬剤としてエゼチミブ及び PCSK9 阻害薬が推奨されており⁵⁾、本邦の医療現場で一定数の患者がピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）とエゼチミブを併用していると推計される。

リバゼブ配合錠 LD・HD（以下、本剤 LD・HD）は HMG-CoA 還元酵素阻害剤のピタバスタチンと小腸コレステロールトランスポーター阻害剤のエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

ピタバスタチンは、日産化学株式会社が原体を合成し、興和株式会社が製剤開発を行った HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦ではリバロ錠 1mg・2mg が 2003 年 7 月に、リバロ錠 4mg が 2012 年 1 月に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の適応で承認されている。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で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 の取り込みが促進することで、血中コレステロール低下作用を示す。

エゼチミブは小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、本邦では 2007 年 4 月に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症」の適応で承認されている。エゼチミブは、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーター NPC1L1 に結合し、NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害することで、食事性及び胆汁性コレステロール及び植物性ステロールの吸収を阻害する。その結果、肝臓中コレステロール含量が低下し、肝臓における LDL 受容体の発現が増加することで、血中コレステロール低下作用を示す。

以上のようにピタバスタチンとエゼチミブは異なる二つの作用機序で相補的に血中コレステロールを低下させることから、この二成分の配合は科学的に合理的であり、また両成分の併用投与が必要な患者のアドヒアランス向上も期待できる。

本剤は高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験が実施され、2022 年 9 月に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能又は効果で製造販売承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は異なる二つの作用機序で相補的に血中の LDL-C を低下させるピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの配合剤であり、患者の利便性やアドヒアランスの向上が期待できる。
(22 頁参照)
- (2) 高コレステロール血症患者に本剤 LD 又は本剤 HD 若しくはピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg を投与した実薬対照二重盲検比較試験の結果、LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率について、本剤 HD 群のピタバスタチンカルシウム 4mg 群に対する優越性、本剤 LD 群のピタバスタチンカルシウム 2mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率より大きいことが検証された。
(13 頁参照)
- (3) ピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者に対し、本剤 LD 又は本剤 HD は治療期 4 週から 52 週まで持続した LDL-C 低下作用を有した。
(17 頁参照)
- (4) 重大な副作用として、過敏症（アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹）、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、重症筋無力症があらわれることがある。
(58 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤 LD は 1 錠あたりにピタバスタチンカルシウム 2.0mg 及びエゼチミブ 10.0mg を、本剤 HD は 1 錠あたりにピタバスタチンカルシウム 4.0mg 及びエゼチミブ 10.0mg をそれぞれ含有する配合錠である。(8 頁参照)
- (2) 識別性の観点から、本剤 LD を白色の錠剤、本剤 HD を淡黄色の錠剤としている。(8 頁参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I.6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料	有	医療従事者向け資料(適正使用のお願い) (「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6.RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・横紋筋融解症、ミオパチー ・肝機能障害、黄疸 ・免疫介在性壊死性ミオパチー ・血小板減少 ・間質性肺炎 ・過敏症 ・重症筋無力症（眼筋型、全身型）	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
・なし		・医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成、配布
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

リバゼブ®配合錠 LD

リバゼブ®配合錠 HD

(2) 洋名

LIVAZEBE® Combination Tablets LD・HD

(3) 名称の由来

本剤はピタバスタチンカルシウム水和物（製剤名：LIVALO）とエゼチミブ（EZETIMIBE）の合剤であることから命名した。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ピタバスタチンカルシウム水和物（JAN）

エゼチミブ（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Pitavastatin Calcium Hydrate（JAN）

Ezetimibe（JAN）

(3) ステム

ピタバスタチンカルシウム水和物

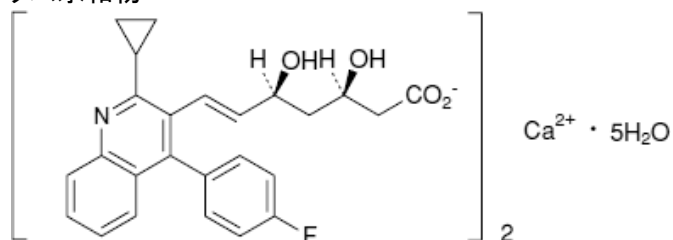
antihyperlipidaemic substances, HMG CoA reductase inhibitors（高脂血症治療剤、HMG CoA 還元酵素阻害剤）：-vastatin

エゼチミブ

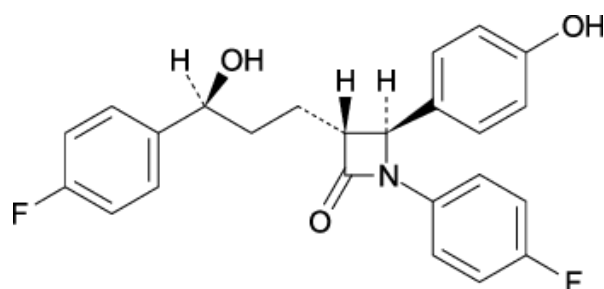
antihyperlipidaemics, acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors（抗高脂血症治療剤、アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤）：-imibe

3．構造式又は示性式

ピタバスタチンカルシウム水和物



エゼチミブ



4. 分子式及び分子量

ピタバスタチンカルシウム水和物

分子式： $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

分子量：971.06

エゼチミブ

分子式： $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量：409.43

5. 化学名（命名法）又は本質

ピタバスタチンカルシウム水和物

Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate (IUPAC)

エゼチミブ

(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：K-924

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ピタバスタチンカルシウム水和物

白色～微黄色の粉末である。結晶多形が認められる。

エゼチミブ

白色の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

ピタバスタチンカルシウム水和物

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。

エゼチミブ

エタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ピタバスタチンカルシウム水和物

相対湿度の上昇に伴い吸湿量は増加した。

エゼチミブ

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ピタバスタチンカルシウム水和物

融点を示さず分解した。

エゼチミブ

161.5～165.5℃

(5) 酸塩基解離定数

ピタバスタチンカルシウム水和物

$pK_{a1}=4.40$ （ヘプテン酸カルボキシル基由来）

$pK_{a2}=5.36$ （キノリン環窒素由来）

エゼチミブ

該当資料なし

(6) 分配係数

ピタバスタチンカルシウム水和物

緩衝液の pH	分配係数	Log P
6.93	31.7	1.49

Britton-Robinson 緩衝液（25℃）

エゼチミブ

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ピタバスタチンカルシウム水和物

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}=+22.0 \sim +24.5^\circ$

(脱水物に換算したもの 0.1g、水/アセトニトリル混液 (1:1)、10mL、100mm)

エゼチミブ

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}=-25.0 \sim -30.0^\circ$

(脱水物に換算したもの 0.25g、メタノール、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ピタバスタチンカルシウム水和物

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン製 アルミラミネート袋	規格内
苛酷試験	温度	40°C、50°C	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内
		60°C		類縁物質増加がみられ、規格外となった。
		40°C、50°C、60°C	無包装	含量低下、類縁物質増加、わずかな変色（黄変）、比旋光度低下、水分減少、重量減少、結晶性低下がみられ、規格外となった。
	湿度	25°C/60%RH, 25°C/90%RH, 60°C/90%RH	無包装	水分増加、重量増加がみられ、規格外となった。
		60°C/30%RH		水分減少、重量減少、結晶性低下、含量低下、類縁物質増加がみられ、規格外となった。
	光	室温,白色蛍光ランプ (24000 lx・hr/日)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムでカバー)	含量低下、類縁物質増加がみられ、規格外となった。
		室温,近紫外蛍光ランプ (84 W・hr/m ² /日)		含量低下、類縁物質増加、わずかな変色（黄変）がみられ、規格外となった。
		室温,白色蛍光ランプ (24000 lx・hr/日) + 室温,近紫外蛍光ランプ (84 W・hr/m ² /日)		含量低下、類縁物質増加、わずかな変色（黄変）、比旋光度低下、溶状の変化（着色及び濁り）がみられ、規格外となった。
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン製 アルミラミネート袋	規格内

試験項目：性状、確認試験、比旋光度、純度試験、水分、含量、重量変化

エゼチミブ

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期保存 試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋 ＋ポリエチレン容器	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋 ＋ポリエチレン容器	規格内

試験項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ピタバスタチンカルシウム水和物

確認試験法：日本薬局方「ピタバスタチンカルシウム水和物」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方「ピタバスタチンカルシウム水和物」の定量法による。

エゼチミブ

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

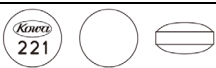
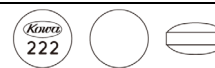
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	リバゼブ配合錠 LD	リバゼブ配合錠 HD
性 状	白色、円形のフィルムコーティング錠である。	淡黄色、円形のフィルムコーティング錠である。
外 形	 直径 8.1mm 厚さ 4.4mm 重量 218mg	 直径 8.1mm 厚さ 4.4mm 重量 218mg
識別コード	 221	 222

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：「IV.1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	リバゼブ配合錠 LD	リバゼブ配合錠 HD
有効成分	名称	ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ
	分量	1 錠中ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして
		2.0mg/10.0mg 4.0mg/10.0mg
添 加 剤	乳糖水和物、クロスポビドン、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸 Mg、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロース Na、ラウリル硫酸 Na、ステアリン酸 Mg、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウ	
	-	黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

リバゼブ配合錠 LD

保存条件			測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH		3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
			6 ヶ月	PTP ^b +アルミ袋包装	規格内
加速試験	40°C/75%RH		3、6 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
			3、6 ヶ月	PTP ^b +アルミ袋包装	規格内
苛酷試験	温度	50°C	1、2 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
	湿度	25°C/83%RH	1、2 週	シャーレ（開放）	2週でピタバスタチンカルシウム水和物由来の類縁物質増加がみられ、規格外となった。
			1、2、4、6 ヶ月	PTP ^b	規格内
	光	D65 ランプ、 4000lx、25°C	総照度 30 万、60 万、 120 万 lx・hr	シャーレ（開放）、 シャーレ+アルミニウム 箔被覆（コントロール）	30 万 lx・hr でピタバスタチンカルシウム水和物由来の類縁物質増加がみられ、規格外となった。

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法（参考試験として微生物限度、水分）

a：PVC（ポリ塩化ビニル）フィルム及びアルミニウム箔から成る PTP

b：PVC（ポリ塩化ビニル）、PVDC（ポリ塩化ビニリデン）及び PE（ポリエチレン）の積層フィルム及びアルミニウム箔から成る PTP（本剤の包装に使用）

リバゼブ配合錠 HD

保存条件			測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH		3、6、9、12、 18、24、36 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
			6 ヶ月	PTP ^b +アルミ袋包装	規格内
加速試験	40°C/75%RH		3、6 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
			3、6 ヶ月	PTP ^b +アルミ袋包装	規格内
苛酷試験	温度	50°C	1、2 ヶ月	PTP ^a +アルミ袋包装	規格内
	湿度	25°C/83%RH	1、2 週	シャーレ（開放）	2週でピタバスタチンカルシウム水和物由来の類縁物質増加がみられ、規格外となった。
			1、2、4、6 ヶ月	PTP ^b	規格内
	光	D65 ランプ、 4000lx、25°C	総照度 30 万、60 万、 120 万 lx・hr	シャーレ（開放）、 シャーレ+アルミニウム 箔被覆（コントロール）	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法（参考試験として微生物限度、水分）

a：PVC（ポリ塩化ビニル）フィルム及びアルミニウム箔から成る PTP

b：PVC（ポリ塩化ビニル）、PVDC（ポリ塩化ビニリデン）及び PE（ポリエチレン）の積層フィルム及びアルミニウム箔から成る PTP（本剤の包装に使用）

リバゼブ配合錠 LD・HD の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性**ピタバスタチンカルシウム**

溶出試験法 回転バスケット法により試験を行う。

エゼチミブ

溶出試験法 パドル法により試験を行う。

10. 容器・包装**(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報**

該当しない

(2) 包装**〈リバゼブ配合錠 LD〉**

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

〈リバゼブ配合錠 HD〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウムラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。

5.2 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。

5.3 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

(解説)

5.1 本剤の主たる使用法は、ピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはピタバスタチンカルシウム 2mg 及びエゼチミブ 10mg の併用治療又はピタバスタチンカルシウム 4mg 及びエゼチミブ 10mg の併用治療からの切り替えであることから注意喚起することとした。

5.2 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。本剤の適応は「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。ある種の疾患や薬剤により二次性にコレステロールが上昇する場合があります、このような場合には原因疾患の治療を優先する。十分な検査を実施後、「高コレステロール血症」「家族性高コレステロール血症」であることを確認すること。

5.3 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体の患者では LDL の代謝に必要な LDL 受容体の活性がほとんどないか、あってもごくわずかである。ピタバスタチンの主な作用は LDL 受容体を誘導し、肝臓へのコレステロールの取り込みを増加することであるため、ホモ接合体の患者では十分な効果が得られにくいものと考えられる。以上より、治療上やむを得ないと判断される場合に限り、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として、本剤を使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg) を食後に経口投与する。

(解説)

ピタバスタチンカルシウム水和物は食事の制限なく投与が可能であるが、エゼチミブは食後投与であることから、本剤の用法はエゼチミブの用法に合わせて食後投与とした。(次項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康成人男性に本剤 HD を空腹時又は食後に単回経口投与した生物学的同等性及び食事の影響の検討試験 (K-924-01) の結果、本剤の薬物動態は各単剤投与時に認めた食事の影響と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下での投与が可能と判断した。〔VII.1. (2) 1) 生物学的同等性試験 (K-924-01)〕の項参照)

ピタバスタチンカルシウム水和物は食事の制限なく投与が可能であるが、エゼチミブは食後投与であることから、本剤の用法はエゼチミブの用法に合わせて食後投与とした。

ピタバスタチンカルシウムの含量については、エゼチミブとの併用割合が高い用量として、ピタバスタチンカルシウム 2mg 及び 4mg を選択した。なお、ピタバスタチン及びエゼチミブを併用している患者のうち、ピタバスタチンカルシウムの 1mg を使用している患者も一定数存在していると推計されるが、動脈硬化性疾患の予防を目的としてピタバスタチンカルシウム 1mg を投与されている患者において LDL-C の管理目標値を達成できない場合には、JAS2017 (本剤開発時のガイ

ドライン)での推奨に則り、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を考慮すべきと考えられることから、本剤に配合するピタバスタチンカルシウムの用量として 1mg は選択しなかった。

エゼチミブの含量については、本邦でのエゼチミブの承認用量が 1 日 1 回 10mg のみであることから、配合用量を 10mg とした。

以上を踏まえ、本剤の用量については「ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 及び 4mg/10mg」の 2 用量と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 以下のピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの成人に対する用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。

ピタバスタチンカルシウム水和物

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。

エゼチミブ

通常、成人にはエゼチミブとして 1 回 10mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

7.2 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 2mg 及びエゼチミブ 10mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 2mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg) の適用を検討すること。

7.3 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 4mg 及びエゼチミブ 10mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 4mg 又はピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 4mg/10mg) の適用を検討すること。

7.4 肝障害のある患者に投与する場合には、最大投与量をピタバスタチンカルシウムとして 1 日 2mg までとする。[9.3.3、16.6.2 参照]

7.5 ピタバスタチンは投与量（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、ピタバスタチンカルシウムとして 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。ピタバスタチンの成人海外臨床試験においてピタバスタチンカルシウムとして 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。[11.1.2 参照]

(解説)

7.1 医師がピタバスタチン又はエゼチミブ各単剤の用法及び用量と患者の状態を診て本剤の適用を判断することから、注意喚起を行うため設定した。

7.2、7.3 本剤の主たる使用法は、ピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはピタバスタチンカルシウム 2mg 及びエゼチミブ 10mg の併用治療又はピタバスタチンカルシウム 4mg 及びエゼチミブ 10mg の併用治療からの切り替えが想定されることを踏まえて設定した。

7.4 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。肝障害患者ではピタバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用発現頻度が増加したり、重篤な副作用が発現する可能性がある。また、肝硬変患者にピタバスタチン錠を投与した臨床試験（成人）で、血漿中濃度が肝機能正常者に比して上昇した結果が得られている（「VII.10.②肝硬変患者における薬物動態」の項参照）。なお、重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者には投与禁忌としている。

7.5 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。ピタバスタチン錠の海外での臨床試験（成人）において、1 日 8mg 以上の高用量を投与された患者で、投与開始から 18～29 日の間に横紋筋融解症及び横紋筋融解症に関連した有害事象（筋肉痛を伴い CK 値が基準値上限の 10 倍以上に上昇した）が発現している。ピタバスタチンは投与量（全身曝露量）の増大に伴い、横紋筋融解症や横紋筋融解症に関連した有害事象が発現する可能性が増大すると考えられることから、ピタ

バスタチンカルシウムとして 1 日 4mg へ増量する際には十分な注意が必要と考え設定した。ピタバスタチンカルシウムとして 1 日 4mg を投与する場合には、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。特に増量後 8 週間は筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を十分に観察し、これらの症状が発現した場合には、CK 値を測定する。その結果、原因が特定出来ない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。

（ピタバスタチンを最大投与量に増量する際の留意点）

○通常用量から 1 日最大投与量へ増量した場合には、特に最初の 8 週間は筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を注意して観察すること。

○原因が特定できない筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状が発現した場合には、CK 値の測定を行うこと。

○CK 値測定の結果、原因の特定ができない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase 試験番号、試験名、実施国		試験デザイン	対象 登録例数	用法及び用量	投与 期間
第 I 相	K-924-01 K-924 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験 日本	無作為化、非盲検、クロスオーバー (BE : 2 群 2 期、FE : 1 群 2 期) 比較試験	健康成人男性 55 例	[BE] リパロ錠 4mg 及びゼチーア錠 10mg 併用（空腹時） 本剤 HD（空腹時） [FE] 本剤 HD（空腹時又は朝食後）	単回
	K-924-02 K-924 第 III 相検証試験 日本	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	高コレステロール血症患者 288 例	(1)本剤 LD（1 日 1 回） (2)本剤 HD（1 日 1 回） (3)PS2mg 錠（1 日 1 回） (4)PS4mg 錠（1 日 1 回）	12 週間
第 III 相	K-924-03 K-924 第 III 相 52 週長期投与試験 日本	多施設共同、非盲検試験	高コレステロール血症患者 109 例	(1)本剤 LD（1 日 1 回） (2)本剤 HD（1 日 1 回）	52 週間

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 III 相検証試験（K-924-02）⁶⁾

試験の目的	高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2mg/エゼチミブ 10mg 配合錠（以下、本剤 LD）又はピタバスタチンカルシウム 4mg/エゼチミブ 10mg 配合錠（以下、本剤 HD）を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与した時の有効性及び安全性について、ピタバスタチンカルシウム 2mg 錠又はピタバスタチンカルシウム 4mg 錠を対照として比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

選択基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者 (2)スクリーニング検査日の 12 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者 (3)スクリーニング検査時の LDL-C (Friedewald 式) が JAS2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者 ・一次予防の低リスクに該当し、LDL-C が 160mg/dL 以上 220mg/dL 未満 ・一次予防の中リスクに該当し、LDL-C が 140mg/dL 以上 190mg/dL 未満 ・一次予防の高リスクに該当し、LDL-C が 120mg/dL 以上 160mg/dL 未満
除外基準 (抜粋)	(1)ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者 (2)ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者 (3)重篤な肝障害 (Child-Pugh 分類 B 以上) 又は胆道閉塞を有する者 (4)妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性 (5)スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者 (6)スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者
試験方法	以下の薬剤を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与した。なお、治験期間中は可能な限り服用タイミング (朝、昼、夕) を統一した。 ・本剤 LD 群：本剤 LD (ピタバスタチンカルシウム 2mg/エゼチミブ 10mg 含有) ・本剤 HD 群：本剤 HD (ピタバスタチンカルシウム 4mg/エゼチミブ 10mg 含有) ・PS2mg 群：ピタバスタチンカルシウム錠 2mg ・PS4mg 群：ピタバスタチンカルシウム錠 4mg 投与期間：12 週間 安全性の解析対象集団 288 例 (PS2mg 群 72 例、PS4mg 群 72 例、本剤 LD 群 72 例及び本剤 HD 群 72 例) 有効性の解析対象集団 (FAS) 288 例 (PS2mg 群 72 例、PS4mg 群 72 例、本剤 LD 群 72 例及び本剤 HD 群 72 例) 無作為化 ↓ PS2mg/日群 72例 (72例)^{注)} PS4mg/日群 72例 (72例)^{注)} 本剤LD (PS2mg/エゼチミブ10mg)/日群 72例 (72例)^{注)} 本剤HD (PS4mg/エゼチミブ10mg)/日群 72例 (72例)^{注)} 0週 4週 8週 12週 スクリーニング期 治療期 Wash out 期間※ スクリーニング検査 4日以上8週間以内 12週間 ※脂質の評価に影響する可能性がある薬剤を服用中の患者が治験に参加する場合、同意取得時に当該薬剤を中止し、4週以上空けた後、スクリーニング検査を実施した (ただし、プロブコールなど長期にわたって血清脂質に影響を及ぼす前治療薬が投与されている場合には、Wash outしての治験参加を禁止した)。 注)安全性解析対象集団の例数(有効性解析対象集団の例数)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期 12 週時における LDL-C (Friedewald 式) のベースライン値からの変化率* *変化率：(各時点の測定値 - ベースライン値) / ベースライン値 副次的評価項目 (抜粋) ・治療期 12 週時における HDL-C (直接法)、non-HDL-C、TG のベースラインからの変化率 ほか <u>安全性</u> 主要評価項目 ・治験終了時における治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現有無・割合 ほか

主な試験結果

[有効性]

主要評価項目

治療期 12 週時における LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率は次表に示すとおりであり、本剤 HD 群の PS4mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS2mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率より大きいことが検証された。

治療期 12 週時の LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率 (MMRM)

		PS 2mg	PS 4mg	本剤 LD	本剤 HD
ベースライン (mg/dL)		166.18±19.11 n=72	162.14±21.94 n=72	168.92±19.88 n=72	167.01±19.51 n=72
最終評価 12 週時 (mg/dL)		100.24±15.61	88.73±16.92	81.48±21.18	69.99±14.16
変化率 (%)		-39.481 (-41.752, -37.209)	-45.152 (-47.439, -42.866)	-51.423 (-53.700, -49.146)	-57.843 (-60.130, -55.556)
群間差	vs.PS2mg	—	—	-11.942 ^{**a} (-15.159, -8.726)	—
	vs.PS4mg	—	—	—	-12.690 ^{**a} (-15.932, -9.449)
	vs.本剤 LD	—	—	—	-6.420 ^{**b} (-9.642, -3.197)

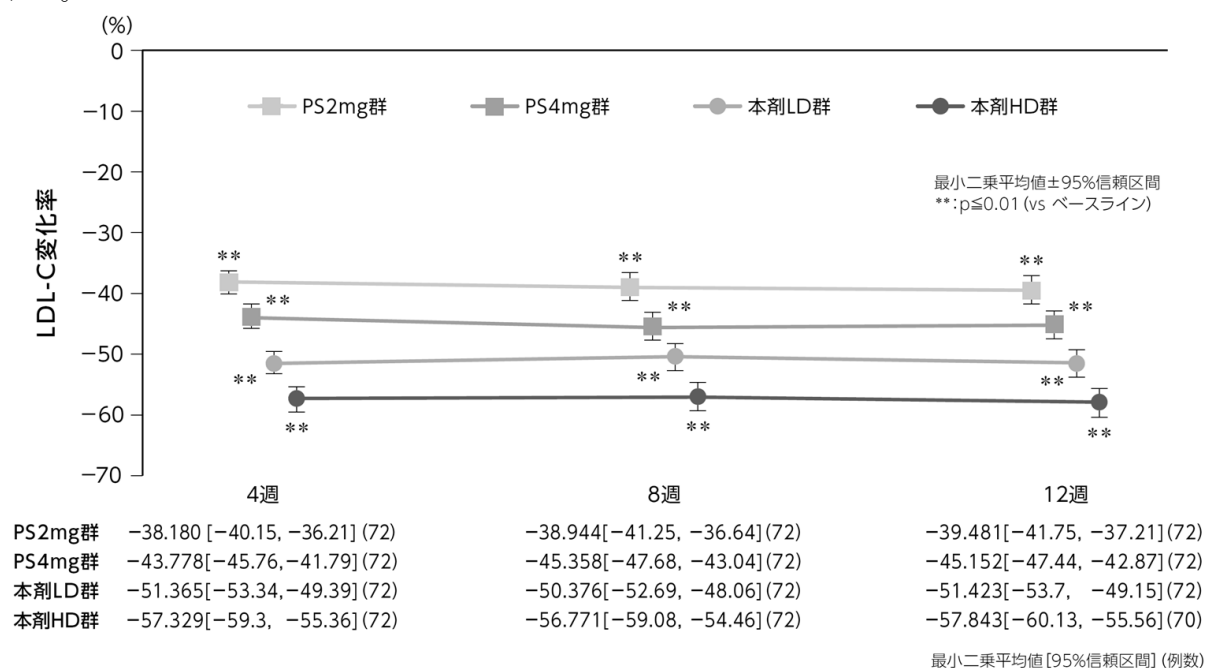
ベースラインと最終評価 12 週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値又は最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) を示した。

a: Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。4 週、8 週では各群 72 例、12 週では PS2mg 群、PS4mg 群、本剤 LD 群は 72 例、本剤 HD 群 70 例の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

b: 副次的解析

^{**}: $p \leq 0.01$

各評価時点の LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率は下図のように推移した。治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。



各評価時点における LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率の推移 (MMRM)

副次的評価項目

治験終了時である治療期 12 週時の脂質関連評価指標（リポ蛋白分画を除く）のベースラインからの変化率について、HDL-C（直接法）、non-HDL-C、TG の MMRM による検討の結果を次表に示す。

治療期 12 週時の HDL-C（直接法）、non-HDL-C、TG のベースラインからの変化率（MMRM）

		PS 2mg	PS 4mg	本剤 LD	本剤 HD
HDL-C (直接法)	ベースライン (mg/dL)	57.3±17.2 n=72	58.8±15.5 n=72	57.7±14.5 n=72	59.7±15.6 n=72
	最終評価 12 週時 (mg/dL)	60.7±16.9	61.4±16.3	62.2±14.3	62.7±15.1
	変化率 (%)	6.626±1.241	5.030±1.241	8.869±1.241	6.406±1.251
	群間差				
	vs.PS2mg	—	—	2.243 (-1.210, 5.697)	—
	vs.PS4mg	—	—	—	1.376 (-2.091, 4.844)
	vs.本剤 LD	—	—	—	-2.463 (-5.933, 1.007)
non-HDL-C	ベースライン (mg/dL)	189.6±22.1 n=72	185.8±23.6 n=72	197.5±22.0 n=72	191.3±19.9 n=72
	最終評価 12 週時 (mg/dL)	119.4±19.6	106.6±19.6	101.8±21.6	87.1±17.6
	変化率 (%)	-37.033±1.118	-42.315±1.126	-48.138±1.128	-54.512±1.124
	群間差				
	vs.PS2mg	—	—	-11.105** (-14.240, -7.971)	—
	vs.PS4mg	—	—	—	-12.198** (-15.332, -9.064)
	vs.本剤 LD	—	—	—	-6.374** (-9.505, -3.242)
TG	ベースライン (mg/dL)	119.3±71.2 n=72	118.6±57.5 n=72	144.4±75.3 n=72	122.9±63.1 n=72
	最終評価 12 週時 (mg/dL)	95.4±44.9	89.4±41.9	103.1±61.4	85.8±41.5
	変化率 (%)	-15.369±2.720	-21.860±2.721	-23.232±2.736	-26.014±2.748
	群間差				
	vs.PS2mg	—	—	-7.863* (-15.477, -0.249)	—
	vs.PS4mg	—	—	—	-4.154 (-11.762, 3.454)
	vs.本剤 LD	—	—	—	-2.782 (-10.425, 4.862)

ベースラインと最終評価 12 週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値の差（95%信頼区間）を示した。

a: Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。4 週、8 週では各群 72 例、12 週では PS2mg 群、PS4mg 群、本剤 LD 群は 72 例、本剤 HD 群 70 例の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

** : $p \leq 0.01$ * : $p \leq 0.05$

[安全性]

本剤投与による副作用発現割合は、本剤 LD 群 5.6% (4/72 例)、本剤 HD 群 6.9% (5/72 例) であった。主な副作用は ALT 増加（本剤 LD 群 1.4% (1/72 例)、本剤 HD 群 5.6% (4/72 例)）等であった。

副作用発現率は次表のとおりであった。

有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団）

	PS2mg n=72	PS4mg n=72	本剤 LD n=72	本剤 HD n=72
有害事象	12(16.7)	19(26.4)	18(25.0)	14(19.4)
副作用	2(2.8)	5(6.9)	4(5.6)	5(6.9)
重篤な有害事象	—	2(2.8)	—	—
重篤な副作用	—	—	—	—
投与中止に至った有害事象	—	—	—	2(2.8)
投与中止に至った副作用	—	—	—	1(1.4) ^{注)}

被験者数 (%)

注) ALT 増加

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相 52 週長期投与試験 (K-924-03) ⁷⁾

試験の 目的	ピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象にピタバスタチンカルシウム 2mg/エゼチミブ 10mg 配合錠（以下、本剤 LD）又はピタバスタチンカルシウム 4mg/エゼチミブ 10mg 配合錠（以下、本剤 HD）を 1 日 1 回 1 錠食後に 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討する。
試験 デザイン	多施設共同、非盲検試験
選択基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者 (2)スクリーニング検査日の 4 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者 (3)スクリーニング検査日の 4 週間以上前よりピタバスタチンカルシウム 2mg/日又はピタバスタチンカルシウム 4mg/日を投与している者 (4)スクリーニング検査時の LDL-C（Friedewald 式）が JAS2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者 ・一次予防の低リスクに該当し、LDL-C が 160mg/dL 以上 ・一次予防の中リスクに該当し、LDL-C が 140mg/dL 以上 ・一次予防の高リスクに該当し、LDL-C が 120mg/dL 以上 ・冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当：LDL-C が 100mg/dL 以上 ・家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当：LDL-C が 70mg/dL 以上
除外基準 (抜粋)	(1)ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者 (2)ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者 (3)重篤な肝障害（Child-Pugh 分類 B 以上）又は胆道閉塞を有する者 (4)妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性 (5)スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者 (6)スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者

試験方法	本剤 LD 群：本剤 LD（ピタバスタチンカルシウム 2mg/エゼチミブ 10mg 含有）を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与する。 本剤 HD 群：本剤 HD（ピタバスタチンカルシウム 4mg/エゼチミブ 10mg 含有）を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与する。 投与期間：52 週間 本剤HD 12週以上投与してもLDL-Cが管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24週以降の規定来院時から本剤HDへの増量を可能とした。 本剤LD(PS2mg/エゼチミブ10mg)/日群 62例(62例)^{注)} 本剤HD+他の脂質異常症治療薬 12週以上投与してもLDL-Cが管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24週以降の規定来院時から他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。 本剤HD(PS4mg/エゼチミブ10mg)/日群 47例(47例)^{注), a} 0週 4週 12週 24週 32週 40週 52週 スクリーニング期 治療期 4日以上8週間以内 52週間 a: 本剤LD群として治験薬投与開始予定であった1例において、投与開始時から本剤HD錠が投与され続けたことから、その症例は本剤HD群として解析を行った。 注)安全性解析対象集団の例数(有効性解析対象集団の例数)
評価項目	<u>有効性</u> 評価項目（抜粋） - 最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率 - 各時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率 - サブグループ解析として割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群だった集団（治療期 24 週以降に本剤 HD 群に用量変更した症例を除いた集団）、割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群だった集団（治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団）を部分集団として、最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について検討 - 各時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率 - 最終評価時における non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TG のベースラインからの変化率ほか <u>安全性</u> 主要評価項目・治験終了時における治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現有無・割合ほか

主な試験結果

[有効性]

評価項目

<LDL-C のベースラインからの変化率（最終評価時（LOCF））>

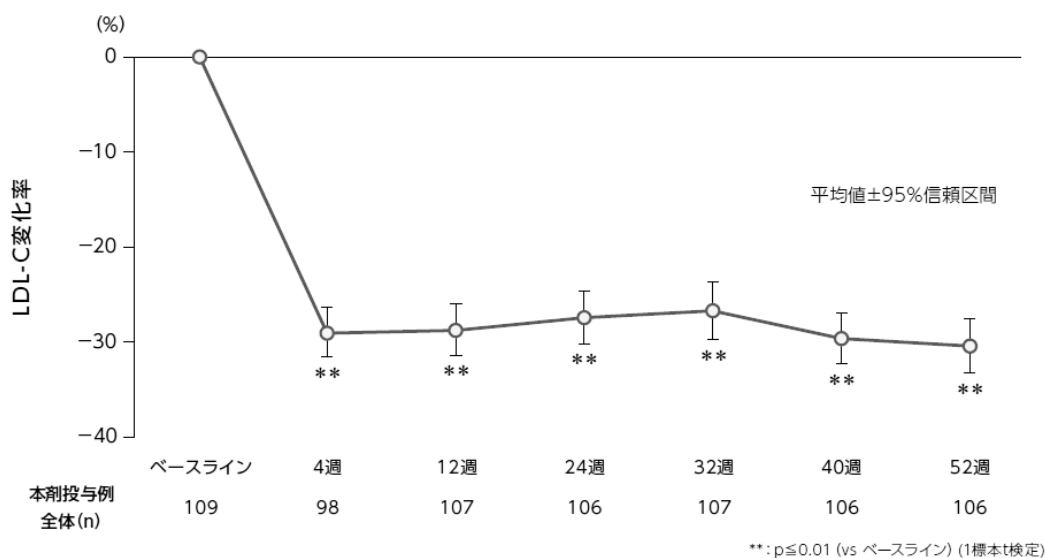
LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、最終評価時点で本剤投与例全体-30.28±14.30%、本剤 LD 群-29.50±11.71%、本剤 HD 群-31.32±17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（一標本 t 検定; $p \leq 0.001$ ）。また、治療期 4 週から 52 週までの各時点では、本剤投与例全体-26.68±15.52%～-30.38±14.48%、本剤 LD 群-25.55±14.45%～-30.62±11.13%、本剤 HD 群-26.93±15.16%～-31.33±17.39%であり、いずれの時点でも統計学的に有意な低下が認められ（一標本 t 検定; $p \leq 0.001$ ）、その効果は持続した。

各評価時点における LDL-C (Friedewald 式) の測定値及びベースラインからの変化率 (FAS)

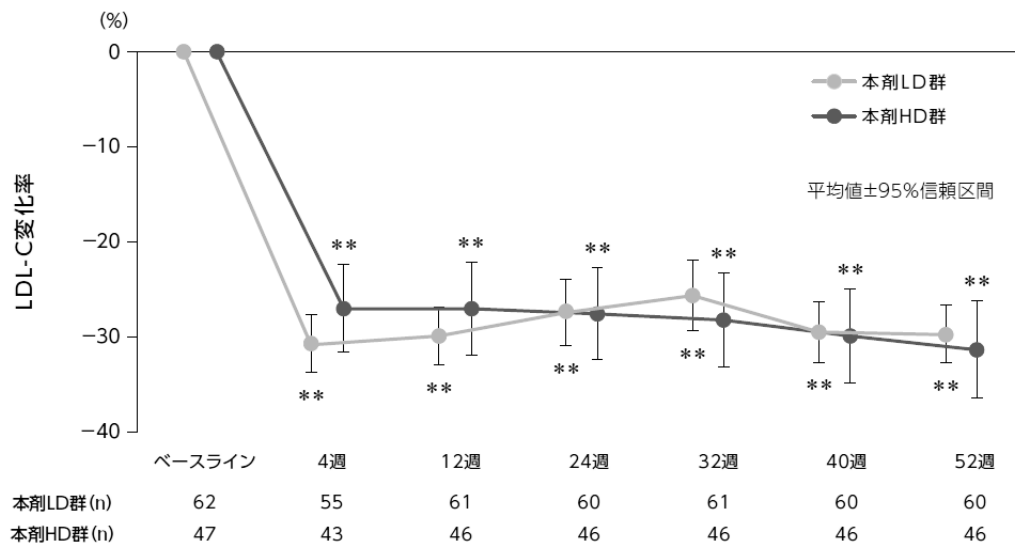
		例数 ^a	ベースライン	測定値	変化率(%) [95%CI]
4 週	全体	98	137.88±37.23	97.47±33.97	-29.00±13.11** [-31.63, -26.37]
	本剤 LD	55	136.71±31.71	93.60±20.82	-30.62±11.13** [-33.63, -27.61]
	本剤 HD	43	139.37±43.65	102.42±45.43	-26.93±15.16** [-31.59, -22.26]
12 週	全体	107	133.99±38.11	95.45±38.31	-28.60±14.06** [-31.29, -25.90]
	本剤 LD	61	132.68±33.14	91.67±22.15	-29.81±12.05** [-32.90, -26.73]
	本剤 HD	46	135.73±44.17	100.47±52.52	-26.98±16.35** [-31.84, -22.13]
24 週	全体	106	133.95±38.29	96.44±35.24	-27.40±14.44** [-30.18, -24.62]
	本剤 LD	60	132.59±33.41	94.38±21.10	-27.33±13.31** [-30.77, -23.89]
	本剤 HD	46	135.73±44.17	99.13±47.97	-27.50±15.94** [-32.24, -22.77]
32 週	全体	107	133.99±38.11	95.40±25.20	-26.68±15.52** [-29.65, -23.70]
	本剤 LD	61	132.68±33.14	96.68±22.57	-25.55±14.45** [-29.25, -21.85]
	本剤 HD	46	135.73±44.17	93.71±28.49	-28.17±16.88** [-33.18, -23.16]
40 週	全体	106	133.95±38.29	92.22±26.30	-29.61±14.18** [-32.34, -26.87]
	本剤 LD	60	132.59±33.41	92.08±21.75	-29.38±12.25** [-32.55, -26.22]
	本剤 HD	46	135.73±44.17	92.40±31.52	-29.90±16.50** [-34.80, -24.99]
52 週	全体	106	133.95±38.29	90.77±23.87	-30.38±14.48** [-33.17, -27.59]
	本剤 LD	60	132.59±33.41	92.00±21.98	-29.64±11.88** [-32.71, -26.58]
	本剤 HD	46	135.73±44.17	89.17±26.29	-31.33±17.39** [-36.50, -26.17]
52 週 LOCF	全体	109	134.38±37.90	91.28±23.81	-30.28±14.30** [-33.00, -27.57]
	本剤 LD	62	133.26±33.18	92.73±22.08	-29.50±11.71** [-32.47, -26.52]
	本剤 HD	47	135.85±43.70	89.35±26.03	-31.32±17.20** [-36.37, -26.27]

平均値±標準偏差 (mg/dL)

a: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数

** : $p \leq 0.01$ 

各評価時点における LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率の推移 (本剤投与例全体)



** : $p \leq 0.01$ (vs ベースライン) (1標本t検定)

各評価時点における LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率の推移 (本剤 LD 群及び本剤 HD 群)

<治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の LDL-C のベースラインからの変化率 (最終評価時 (LOCF)) [サブグループ解析] >

割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群だった集団 (治療期 24 週以降に本剤 HD 群に用量変更した症例を除いた集団) 及び割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群だった集団 (治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団) の最終評価時における LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率を次表に示す。

治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の

最終評価時の LDL-C (Friedewald 式) のベースラインからの変化率

	最終評価時まで 本剤 LD 群だった集団 n=56	最終評価時まで 本剤 HD 群だった集団 n=44
ベースライン (mg/dL)	133.24±31.92	128.50±32.27
最終評価時 (52 週 LOCF) (mg/dL)	93.71±22.29	89.65±24.41
変化率 (%)	-28.86±11.80**	-29.06±14.45**

平均値±標準偏差

** : $p \leq 0.01$ (一標本 t 検定)

<LDL-C 管理目標値到達率>

最終評価時を含む各時点における LDL-C (Friedewald 式) の管理目標値到達率を次表に示す。

各時点における LDL-C (Friedewald 式) 管理目標値到達率

	本剤投与例全体			本剤 LD			本剤 HD		
	例数	到達例数(%)	95%CI	例数	到達例数(%)	95%CI	例数	到達例数(%)	95%CI
4 週	98	86(87.8)	79.6,93.5	55	50(90.9)	80.0,97.0	43	36(83.7)	69.3,93.2
12 週	107	92(86.0)	77.9,91.9	61	56(91.8)	81.9,97.3	46	36(78.3)	63.6,89.1
24 週	106	90(84.9)	76.6,91.1	60	53(88.3)	77.4,95.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
32 週	107	89(83.2)	74.7,89.7	61	53(86.9)	75.8,94.2	46	36(78.3)	63.6,89.1
40 週	106	92(86.8)	78.8,92.6	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
52 週	106	94(88.7)	81.1,94.0	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	39(84.8)	71.1,93.7
52 週 LOCF	109	96(88.1)	80.5,93.5	62	56(90.3)	80.1,96.4	47	40(85.1)	71.7,93.8

<HDL-C、non-HDL-C、TG のベースラインからの変化率（最終評価時（LOCF））>

最終評価時（LOCF）における HDL-C（直接法）、non-HDL-C、TG の測定値及びベースラインからの変化率をそれぞれ次表に示す。

最終評価時（LOCF）における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率（FAS）

		例数 ^a	ベースライン	測定値	変化率(%) [95%CI]
HDL-C (直接法)	全体	109	55.0±14.4	57.6±15.9	5.27±13.30** [2.74, 7.79]
	本剤 LD	62	56.0±13.9	60.1±16.1	7.52±13.06** [4.20, 10.84]
	本剤 HD	47	53.6±15.0	54.3±15.1	2.29±13.16 [-1.57, 6.16]
non-HDL-C	全体	109	159.7±39.3	113.3±24.9	-27.31±14.08** [-29.98, -24.64]
	本剤 LD	62	156.9±32.7	112.9±23.9	-27.25±11.69** [-30.22, -24.28]
	本剤 HD	47	163.3±46.8	114.0±26.5	-27.39±16.85** [-32.34, -22.44]
TG	全体	109	127.2±57.0	112.3±58.4	-8.94±29.56** [-14.55, -3.33]
	本剤 LD	62	118.1±52.6	100.7±49.2	-11.44±27.45** [-18.41, -4.47]
	本剤 HD	47	139.1±60.8	127.7±66.2	-5.65±32.14 [-15.08, 3.79]

平均値±標準偏差 (mg/dL)

a: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数

** : $p \leq 0.01$ (一標本 t 検定)

[安全性]

副作用発現割合は、本剤投与例全体で 0.9% (1/109 例) であり、その内訳は本剤 HD 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.1% (1/47 例) であった。

有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団）

	全体 n=109	本剤 LD n=62	本剤 HD n=47
有害事象	65(59.6)	36(58.1)	29(61.7)
副作用	1(0.9)	0(0.0)	1(2.1)
重篤な有害事象	12(11.0)	6(9.7)	6(12.8)
重篤な副作用	—	—	—
投与中止に至った有害事象	1(0.9)	1(1.6)	—
投与中止に至った副作用	—	—	—

被験者数 (%)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピタバスタチンカルシウム水和物

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

エゼチミブ

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ピタバスタチン

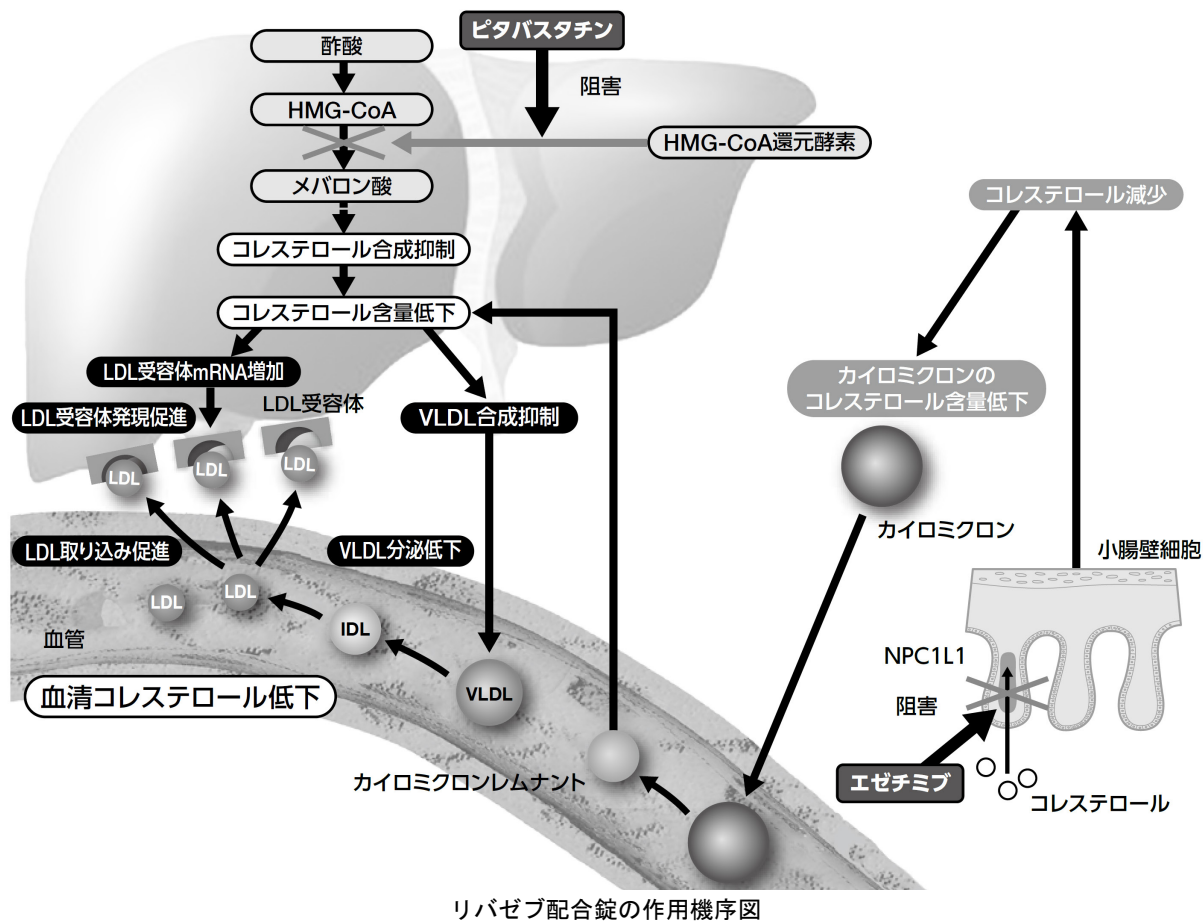
ピタバスタチンは、コレステロール合成の主要臓器である肝臓に選択的に分布し、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。肝細胞内のコレステロール含量低下により、LDL 受容体の発現を促進し、血液中の LDL-C の取り込みが増加する。その結果、ピタバスタチンは血清コレステロールを低下させる。また、ピタバスタチンは持続的なコレステロール合成阻害作用を有するため、肝臓からの VLDL 分泌を抑制することも認められている。

エゼチミブ

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた^{8) 9) 10) 11)}。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質 (NPC1L1) を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する^{12) 13) 14)}。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤 (HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール) とは異なる。18 例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し 54%阻害した¹⁵⁾。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制する HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験¹⁰⁾ 及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験^{16) 17) 18)} において示された。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミン A 及び D の吸収には影響しなかった⁸⁾。

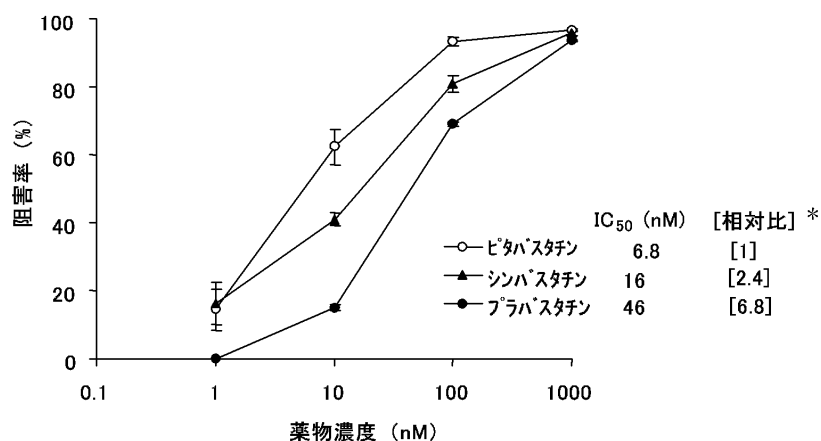


(2) 薬効を裏付ける試験成績

ピタバスタチン

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用（ラット肝臓ミクロゾーム画分：in vitro）

ラット肝臓ミクロゾーム画分において、ピタバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン（1～1000nM）は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素活性を拮抗的に阻害し、阻害作用の IC_{50} 値はそれぞれ 6.8、16 及び 46nM であった¹⁹⁾。



ピタバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンの HMG-CoA 還元酵素阻害作用

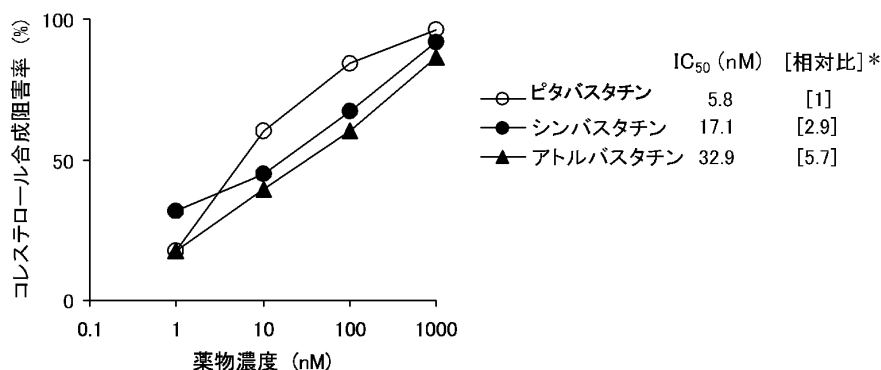
Mean ± S.E.

(IC_{50} 値は各濃度における n=3 の平均阻害率を用い、直線回帰式より算出)

*ピタバスタチンの IC_{50} 値を 1 として算出

2) コレステロール合成阻害作用 (HepG2 細胞 : *in vitro*)

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) において、ピタバスタチン、シンバスタチン及びアトルバスタチン (1~1000nM) は濃度依存的にコレステロール合成阻害作用を示し、阻害作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 5.8、17.1 及び 32.9nM であった²⁰⁾。



ピタバスタチン、シンバスタチン及びアトルバスタチンの HepG2 細胞におけるコレステロール合成阻害作用
各濃度における n=4 の平均阻害率をプロットした。(IC₅₀ 値は阻害率 50%をはさむ 2 点をむすぶ直線より算出)

*ピタバスタチンの IC₅₀ 値を 1 として算出

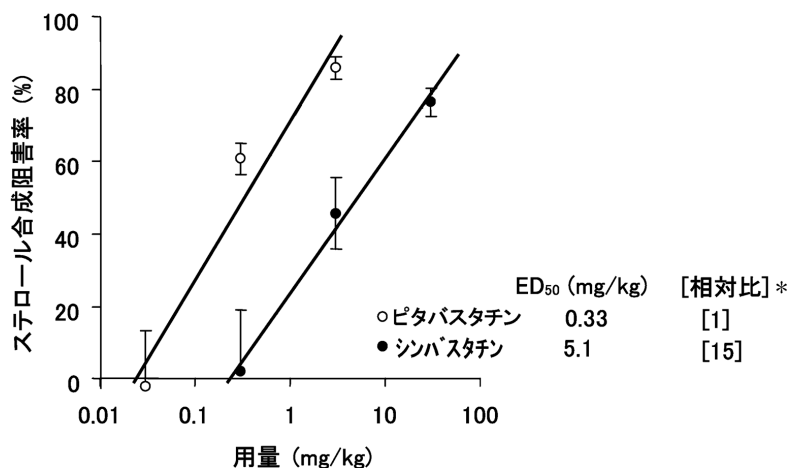
(引用文献より一部改変)

3) ステロール合成阻害作用

①用量反応性 (モルモット)

5 週齢の雄性 Hartley 系モルモット (一夜絶食) に、ピタバスタチンカルシウム (0.03、0.3、3mg/kg) あるいはシンバスタチン (0.3、3、30mg/kg) を経口投与し、薬剤投与 3 時間後に肝臓を摘出 (摘出 1.5 時間前に ¹⁴C-酢酸を腹腔内投与) し、放射活性を測定した。

ピタバスタチン及びシンバスタチンは肝臓におけるステロール合成を用量依存的に抑制し、その ED₅₀ 値はそれぞれ 0.33mg/kg 及び 5.1mg/kg であった²¹⁾。



ピタバスタチンカルシウム及びシンバスタチンの肝ステロール合成阻害作用

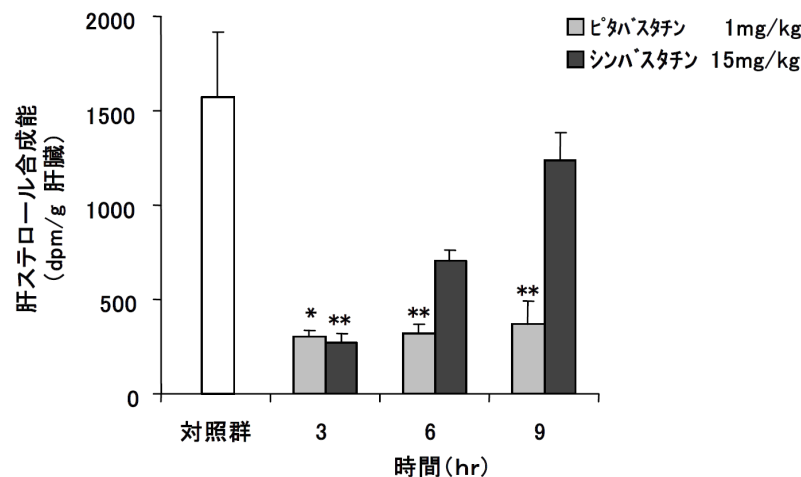
Mean ± S.E.

(ED₅₀ 値は各投与量における n=4 の平均阻害率を用い、直線回帰式より算出)

*ピタバスタチンカルシウムの ED₅₀ 値を 1 として算出

②作用持続性

5 週齢の雄性 Hartley 系モルモット (一夜絶食) にピタバスタチンカルシウム (1mg/kg) あるいはシンバスタチン (15mg/kg) を経口投与し、薬剤投与 3、6 及び 9 時間後に肝臓を摘出 (摘出 1.5 時間前に ¹⁴C-酢酸を腹腔内投与) し、放射活性を測定した結果、ピタバスタチンは持続的なステロール合成阻害作用を示すことが示唆された²¹⁾。



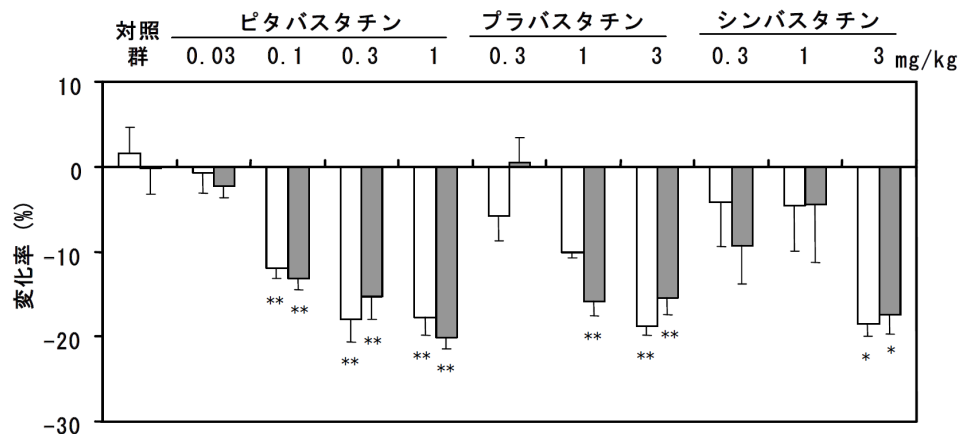
ピタバスタチンカルシウム及びシンバスタチンの肝ステロール合成阻害作用の持続性

Mean±S.E. (n=6)

*p<0.05, **p<0.01 (対照群と各時間毎の比較、Dunnett の多重検定)

4) 血漿中総コレステロール低下作用 (イヌ)

21～36 ヲ月齡雄性ビーグル犬にピタバスタチンカルシウム (0.03、0.1、0.3、1mg/kg)、プラバスタチンナトリウム (0.3、1、3mg/kg) あるいはシンバスタチン (0.3、1、3mg/kg) を1日1回、14日間経口投与した。ピタバスタチンカルシウム (0.1mg/kg 以上) は投与7日及び14日ともに血漿中総コレステロール濃度を用量依存的に有意に低下させた。



ピタバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム及びシンバスタチンのイヌにおける血漿中総コレステロール濃度低下作用

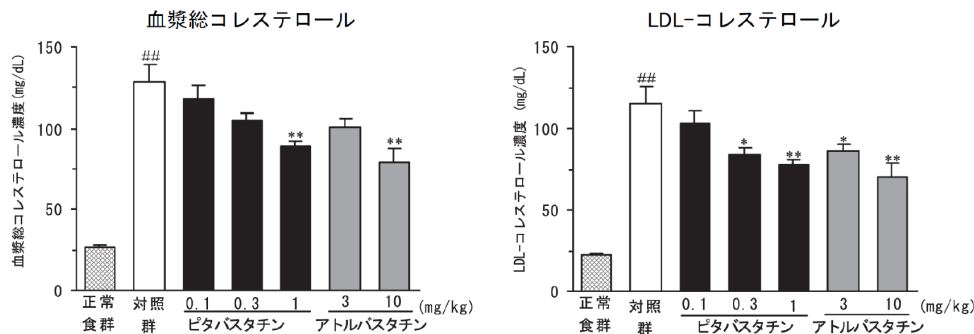
□ 7日、■ 14日 : 0日目からの変化率 (%)

Mean±S.E. (n=4、ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg のみ n=3)

*p<0.05, **p<0.01 (薬物毎に対照群と比較、Dunnett の多重検定)

5) 病態モデルにおける血漿総コレステロール低下作用 (モルモット)

ラウリン酸誘発高コレステロール血症モルモットにピタバスタチンカルシウム (0.1、0.3、1mg/kg) あるいはアトルバスタチンカルシウム (3、10mg/kg) を1日1回、14日間経口投与したところ、ピタバスタチンカルシウムは 1mg/kg で血漿総コレステロール濃度を、0.3mg/kg 以上で LDL-C 濃度をそれぞれ対照群に比べて有意に低下させた²²⁾。



ピタバスタチンカルシウム及びアトルバスタチンカルシウムのラウリン酸誘発高コレステロール血症
モルモットにおける血漿総コレステロール及び LDL-C 濃度低下作用

Mean ± S.E. (n=6)

*p<0.05, **p<0.01 (薬物毎に対照群と比較、Dunnett の多重検定)

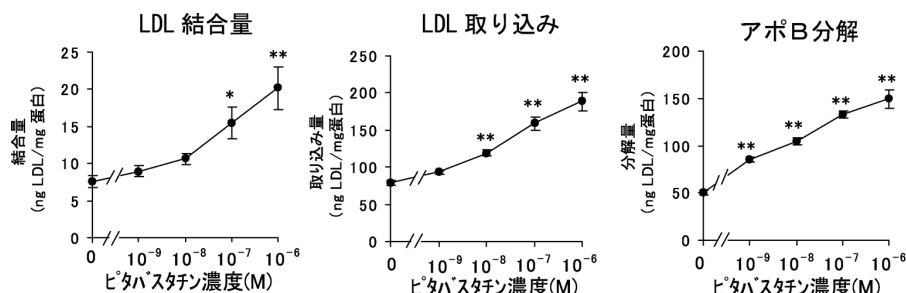
##p<0.01 (正常食群と対照群との比較、Student の t 検定)

6) LDL 受容体発現促進作用 (HepG2 細胞: *in vitro*)

① LDL 受容体活性

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) を用いて、ピタバスタチン添加 24 時間後の LDL 受容体への LDL の結合量、取り込み量及びアポ B 分解量を検討した。ピタバスタチンは LDL 受容体への LDL 結合量を 10^{-7} M 以上、LDL 取り込み量を 10^{-8} M 以上、アポ B 分解量を 10^{-9} M 以上より有意に増強することが示された。

また、Scatchard 解析の結果、ピタバスタチンは Kd 値 (LDL 解離定数) に影響を与えず、 B_{max} (LDL 最大結合量) の値を増加させたことから、LDL 受容体への LDL 結合量の増加は、LDL 受容体数の増加に起因していることが示唆された²³⁾。



ピタバスタチンの HepG2 細胞における LDL 結合量、取り込み量及びアポ B 分解量に対する作用

Mean ± S.E. (n=4)

*p<0.05, **p<0.01 (ピタバスタチン無添加群との比較、Dunnett の多重検定)

ピタバスタチンの HepG2 細胞における LDL 結合様式に及ぼす影響

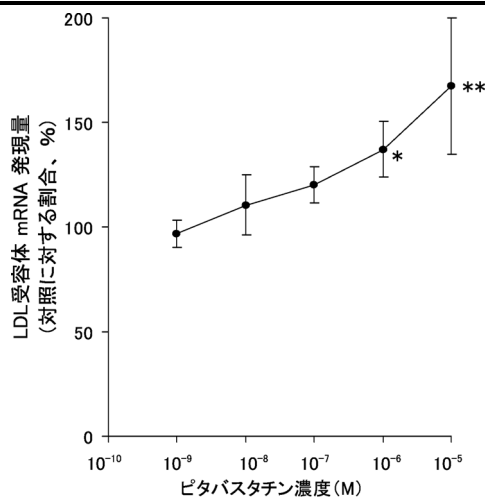
薬物	B_{max} (ng/mg 蛋白)	Kd (nM)
無添加	30	35
ピタバスタチン	48	37

n=2 の平均値を Scatchard プロットし、直線回帰の切片及び傾きより B_{max} 及び Kd 値を算出した。

B_{max} : 最大結合量、Kd : 解離定数

② LDL 受容体 mRNA の発現促進作用 (1)

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) を用いてピタバスタチン添加 8 時間後の LDL 受容体 mRNA の定量を行った。ピタバスタチンは LDL 受容体 mRNA の発現量を濃度依存的に増加させ、 10^{-6} M 以上の濃度で有意な増加が認められた。



ピタバスタチンの HepG2 細胞における LDL 受容体 mRNA の発現促進作用

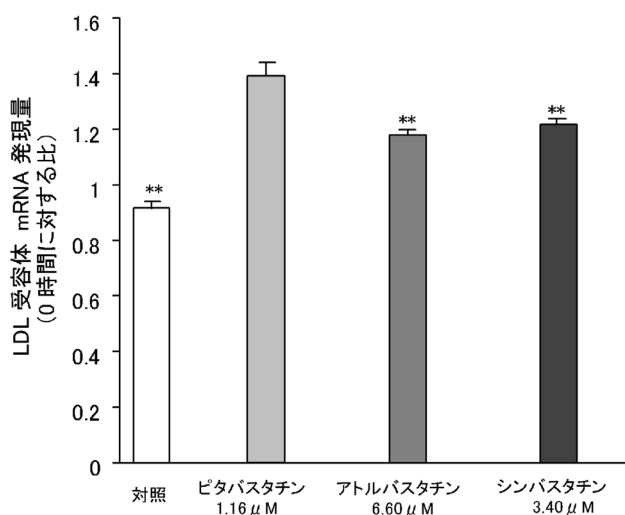
Mean ± S.E. (n=4)

*p<0.05、**p<0.01 (10⁻⁹M との比較、Williams の多重検定)

③LDL 受容体 mRNA の発現促進作用 (2)

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) を用いて各薬物添加 12 時間後の LDL 受容体 mRNA の発現量を比較検討した。

ピタバスタチンによる LDL 受容体 mRNA の発現量の誘導は、対照群に比べ有意に高かった²⁰⁾。



各薬物の HepG2 細胞における LDL 受容体 mRNA の発現促進作用

Mean ± S.E. (n=4)

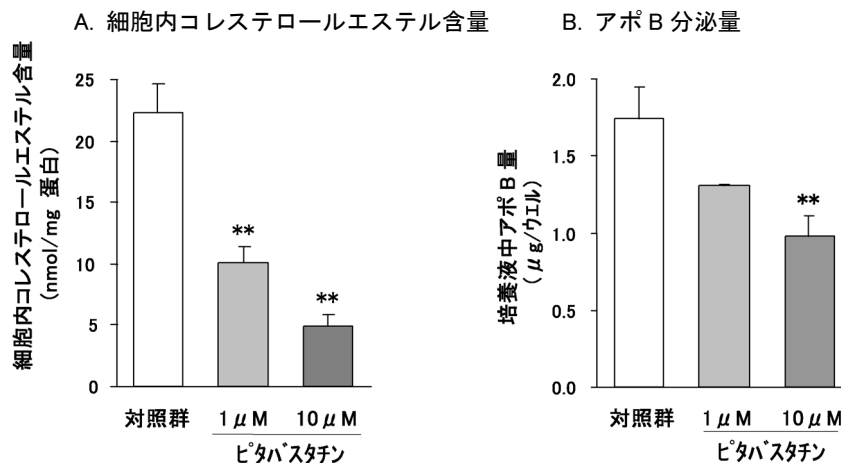
** p<0.01 (ピタバスタチン群に対する有意差、Dunnett の多重検定)

各薬物の濃度は HepG2 細胞におけるコレステロール合成阻害作用から算出された IC₅₀ 値の 200 倍の濃度を用いた。

7) VLDL 分泌低下作用

①細胞内コレステロールエステル及びアポ B 分泌低下作用 (HepG2 細胞: *in vitro*)

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) を用いて、ピタバスタチンを含む培地で 24 時間培養後の細胞内コレステロールエステル含量及び培養液中に分泌されたアポ B 量を定量した。ピタバスタチン 1 及び 10 μM で細胞内コレステロールエステル含量は有意に低下し、また、ピタバスタチン 10 μM でアポ B 分泌量は有意に低下した²⁴⁾。



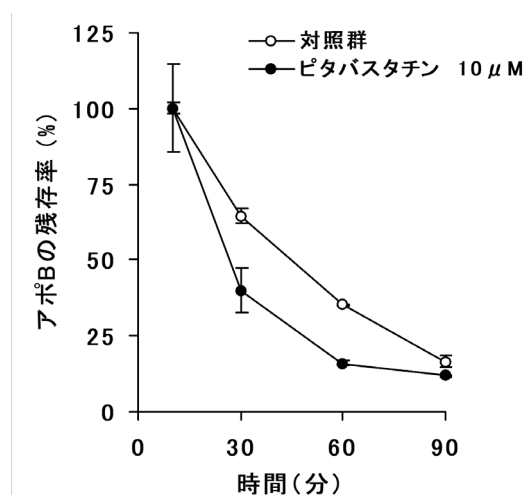
ピタバスタチンの HepG2 細胞における細胞内コレステロールエステル含量及びアポ B 分泌量に対する作用

Mean ± S.E. (A : n=5, B : n=4)

**p<0.01 (対照群との比較、Dunnett の多重検定)

②細胞内におけるアポ B 分解促進作用 (HepG2 細胞 : *in vitro*)

ヒト肝癌由来細胞 (HepG2 細胞) を用いてピタバスタチンのアポ B 分解に対する作用を検討した。ピタバスタチン 10μM を含む培養液で 3 時間の前処置を行った群は対照群に比べ細胞内のアポ B 消失速度は速く、細胞内での分解を促進することが示された²⁴⁾。

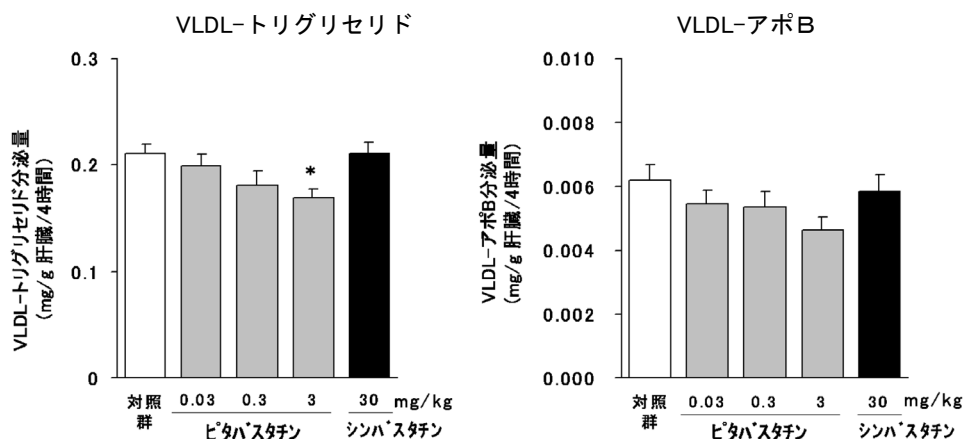


ピタバスタチンの HepG2 細胞におけるアポ B 分解促進作用

Mean ± S.E. (n=3)

③肝灌流系における VLDL 分泌低下作用 (モルモット)

8 週齢の Hartley 系雄性モルモットに、ピタバスタチンカルシウム (0.03、0.3、3mg/kg) あるいはシンバスタチン (30mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。最終投与翌日に摘出した肝臓は再循環方式で 4 時間灌流を行い、灌流液中の VLDL-トリグリセリド及び VLDL-アポ B の分泌量を測定した。ピタバスタチンは灌流液中への VLDL-トリグリセリドの分泌量を用量依存的に減少させ、3mg/kg 投与では対照群と比べて 19.9%の有意な低下を示した。また、VLDL-アポ B の分泌量は対照群に比べて有意ではなかったものの 24.2%低下した²¹⁾。



ピタバスタチン及びシンバスタチンのモルモット肝灌流系における

VLDL-トリグリセリド及び VLDL-アポ B 分泌低下作用

Mean±S.E. (n=14)

* p<0.05 (対照群との比較: Dunnett の多重検定)

8) <参考>その他の作用

①脂質蓄積に及ぼす影響 (マクロファージ: *in vitro*)

酸化 LDL を負荷した RAW マクロファージ (マウス単球由来株細胞) を用いてピタバスタチンのコレステロールエステル蓄積量に対する影響を検討した。ピタバスタチンは 30nM よりマクロファージへのコレステロールエステルの蓄積を有意に抑制し、その IC₅₀ 値は 56.3nM であった。この作用はメバロノラクトン添加により消失した²⁵⁾。

ピタバスタチンのマクロファージにおけるコレステロールエステル蓄積量に及ぼす影響

薬物	濃度 (nM)	コレステロールエステル量 (μg/10 ⁵ cell)	阻害率 (%)	IC ₅₀ (nM)
対照		1.85±0.06	0.00	
ピタバスタチン	30	1.16±0.04**	37.3	56.3
	100	0.71±0.05**	61.6	
	300	0.19±0.03**	89.7	
	1000	0.24±0.02**	87.0	
	3000	0.17±0.04**	90.8	
ピタバスタチン (3000nM) + メバロノラクトン	50000	2.30±0.12**	-24.0	

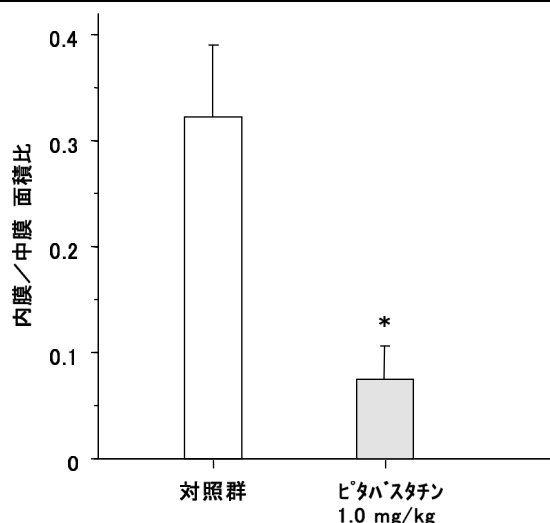
Mean±S.E. (n=4)

**p<0.01 (対照群との比較、Dunnett の多重検定)

(各濃度における n=4 の平均阻害率を用い、直線回帰式より IC₅₀ 値を算出)

②内膜肥厚に及ぼす影響 (日本白色在来種ウサギ)

ウサギ頸動脈擦過モデルを用いてピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を 1 日 1 回、24 日間経口投与し、内膜肥厚 (内膜面積/中膜面積比) に対する効果を検討した。その結果、ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg は内膜肥厚を有意に抑制した²⁶⁾。



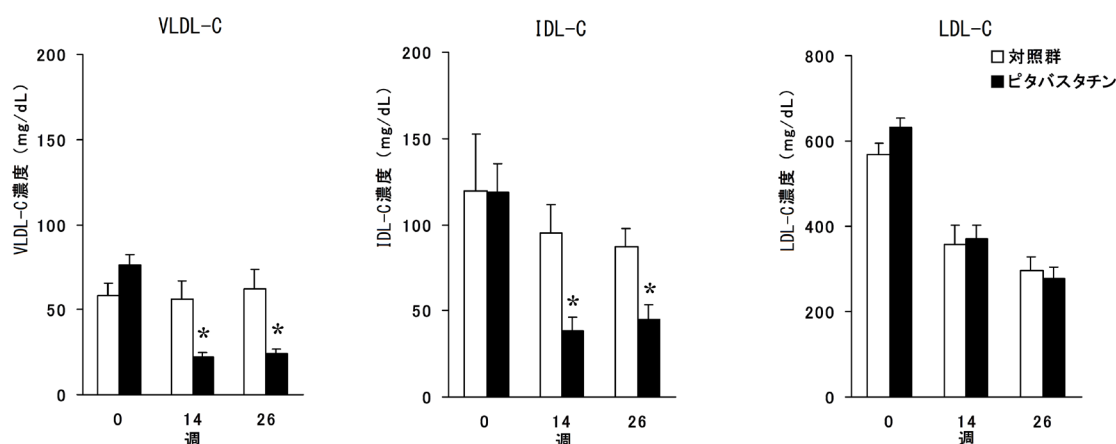
ピタバスタチンカルシウムのウサギ頸動脈擦過モデルにおける内膜面積/中膜面積比に及ぼす影響

Mean ± S.E. (n=7~8)

*p<0.05 (対照群との比較、Dunnett の多重検定)

③血漿脂質低下作用並びに大動脈粥状硬化病変に及ぼす影響 (WHHL ウサギ)

12 週齢の雄性 WHHL ウサギ (ホモ接合体) に 0.0005% のピタバスタチンカルシウムを含む飲料水を 26 週間与え (約 0.5mg/kg/日)、血漿脂質低下作用及び大動脈粥状硬化病変に及ぼす影響を検討した。その結果、ピタバスタチンは VLDL-C 及び IDL-C 濃度を有意に低下させ、対照群に対する 26 週後の低下率はそれぞれ 61.8%、48.8% であった。



ピタバスタチンの WHHL ウサギにおける血漿リポ蛋白脂質に及ぼす影響

Mean ± S.E. (n=6)

*p<0.05 (対照群との比較、Student の t 検定)

ピタバスタチンの大動脈粥状硬化病変への影響は以下のとおりであった²⁷⁾。

ピタバスタチンの WHHL ウサギにおける大動脈脂質沈着面積率に及ぼす影響

脂質沈着面積率 (%)	大動脈弓部	胸部大動脈	腹部大動脈
対照群	70.0 ± 3.7	41.3 ± 6.1	34.2 ± 6.6
ピタバスタチン	53.8 ± 6.4	30.5 ± 7.2	23.4 ± 4.2

Mean ± S.E. (n=6)

大動脈の脂質沈着面積の測定は、大動脈の内腔面を複写機により撮影した後、大動脈弓部、胸部及び腹部大動脈の 3 部位に分け画像解析装置により測定。

エゼチミブ

1) 血中コレステロール低下作用（サル、イヌ）

雌雄アカゲザルに 0.0003～0.01mg/kg/日のエゼチミブを高脂飼料（対照）と共に 3 週間混餌投与し、投与終了日に空腹時血漿 LDL-C 及び HDL-C を測定した結果、高脂飼料負荷の影響で増加した血漿 LDL-C をエゼチミブが低下させる作用が確認された¹¹⁾。正常脂質イヌにエゼチミブ及び各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチン）を単独又は併用にて 2 週間混餌投与し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した結果、各薬物単独投与時と比較してエゼチミブと各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与で更に血漿総コレステロールが低下することが確認された¹⁰⁾。

2) 粥状動脈硬化病変進展抑制作用（マウス）

エゼチミブは反復混餌投与により粥状動脈硬化モデルにおける大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験 (K-924-01)

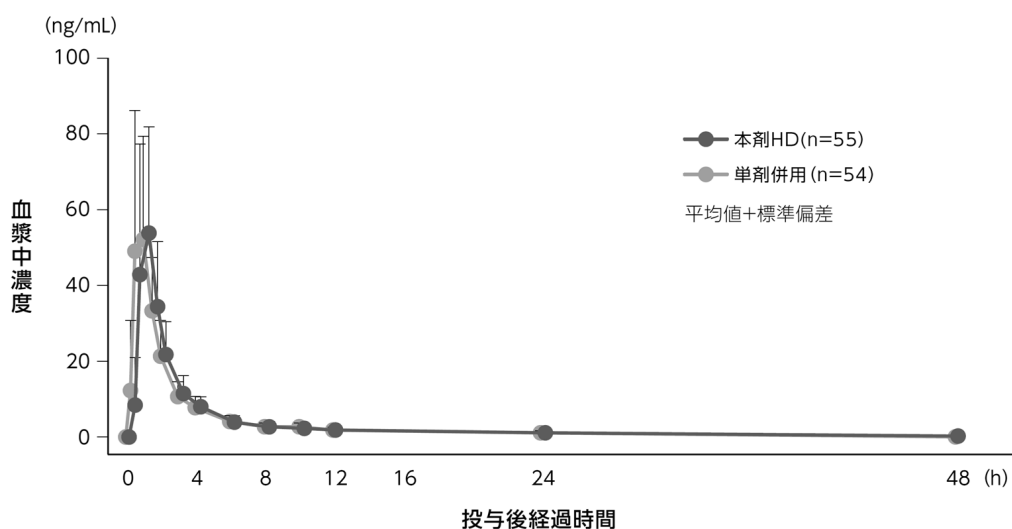
健康成人男性 55 例に本剤 HD1 錠又はピタバスタチンカルシウム錠 4mg 及びエゼチミブ錠 10mg 各 1 錠 (単剤併用) を、クロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す。

空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ (本剤 HD 又は単剤併用)

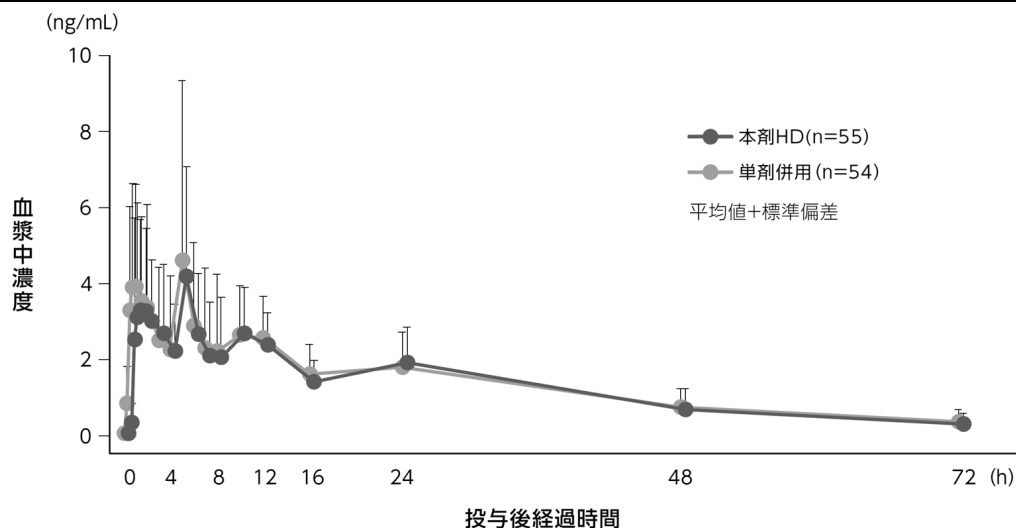
		AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ピタバスタチン (未変化体)	本剤 HD	140.745 ± 48.794 (55)	64.215 ± 29.056 (55)	1.000[0.50, 2.00] (55)	12.227 ± 2.886 (38)
	単剤併用	143.664 ± 49.904 (54)	66.353 ± 31.811 (54)	1.000[0.50, 2.00] (54)	14.061 ± 4.225 (45)
エゼチミブ (非抱合体)	本剤 HD	89.9823 ± 41.0849 (55)	5.7285 ± 3.4775 (55)	4.000[0.50, 12.00] (55)	16.950 ± 6.663 (38)
	単剤併用	94.7826 ± 43.6560 (54)	6.6849 ± 4.6191 (54)	5.000[0.50, 24.00] (54)	20.199 ± 12.952 (41)
エゼチミブ (グルクロン酸 抱合体)	本剤 HD	698.7232 ± 304.3332 (55)	94.6630 ± 43.4067 (55)	1.500[0.50, 5.00] (55)	19.979 ± 8.789 (35)
	単剤併用	753.3420 ± 327.6181 (54)	105.7302 ± 41.8710 (54)	1.000[0.50, 5.00] (54)	19.496 ± 8.126 (31)

AUC_{0-t}, C_{max}, T_{1/2} : 平均値 ± 標準偏差 (例数)

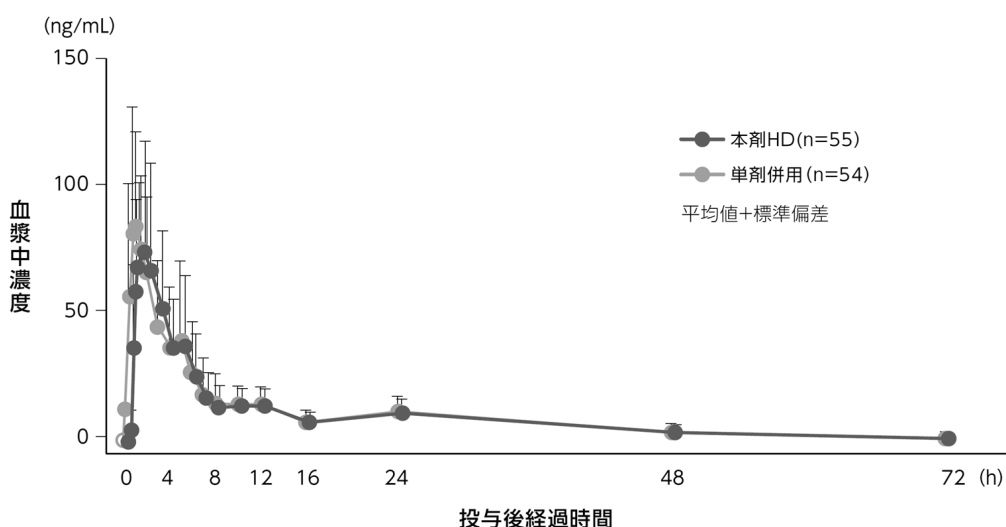
T_{max} : 中央値 [最小値, 最大値] (例数)



ピタバスタチン (未変化体) の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移 (本剤 HD 又は単剤併用)



エゼチミブ（非抱合体）の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移（本剤 HD 又は単剤併用）



エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移（本剤 HD 又は単剤併用）

ピタバスタチン（未変化体）の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、エゼチミブ（非抱合体）の C_{max} の幾何平均値の比（本剤 HD 投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は 0.795～0.981 であり、当該区間の下限は許容域を僅かに下回った。

また、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）も測定し、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（本剤 HD 投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれた²⁸⁾。

生物学的同等性の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

			幾何平均値の比 [90%信頼区間]
ピタバスタチン	未変化体	C_{max}	0.981 [0.901,1.068]
		AUC_{0-t}	0.989 [0.962,1.017]
エゼチミブ	非抱合体	C_{max}	0.883 [0.795,0.981]
		AUC_{0-t}	0.959 [0.898,1.024]
	グルクロン酸抱合体	C_{max}	0.887 [0.824,0.954]
		AUC_{0-t}	0.934 [0.883,0.988]

(3) 中毒域

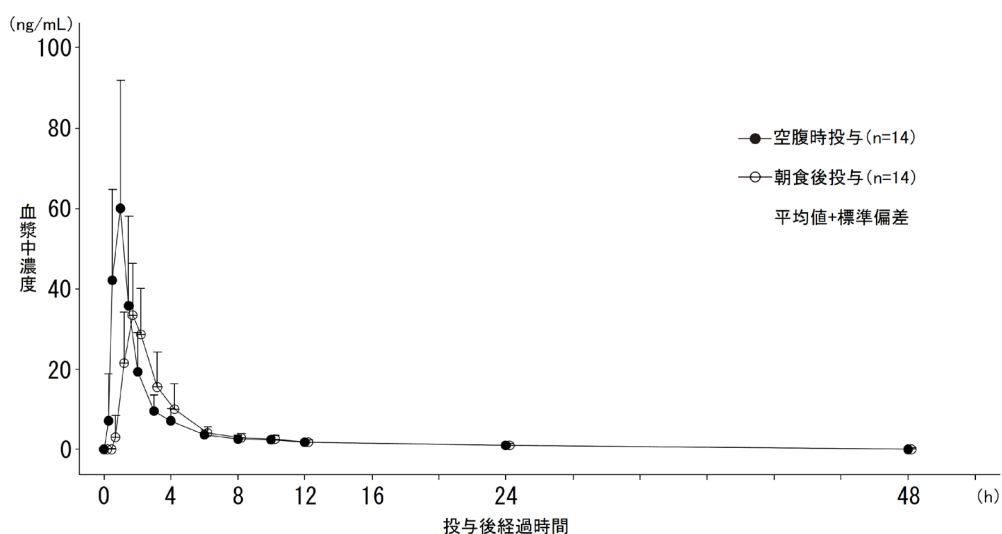
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

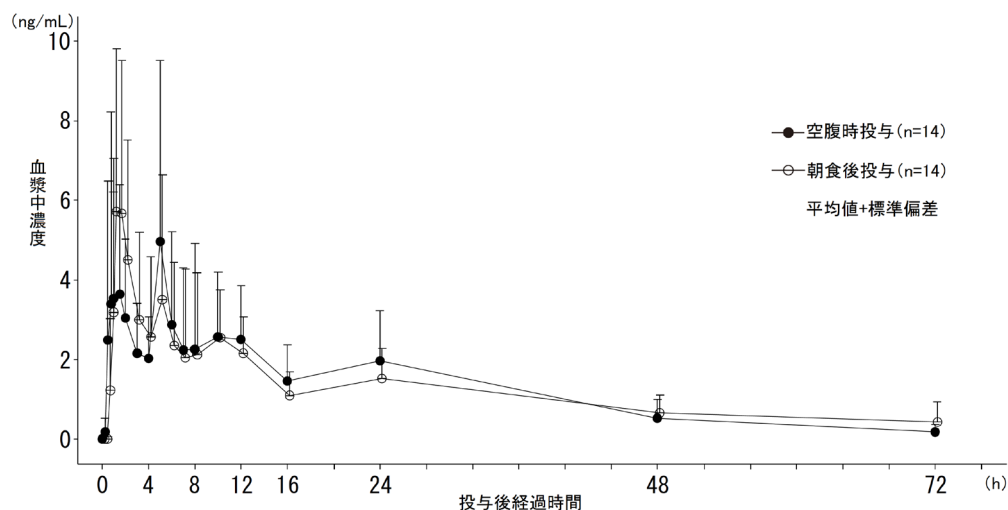
1) 食事の影響の検討試験 (K-924-01)

健康成人男性 14 例を対象に本剤 HD1 錠を空腹時又は朝食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

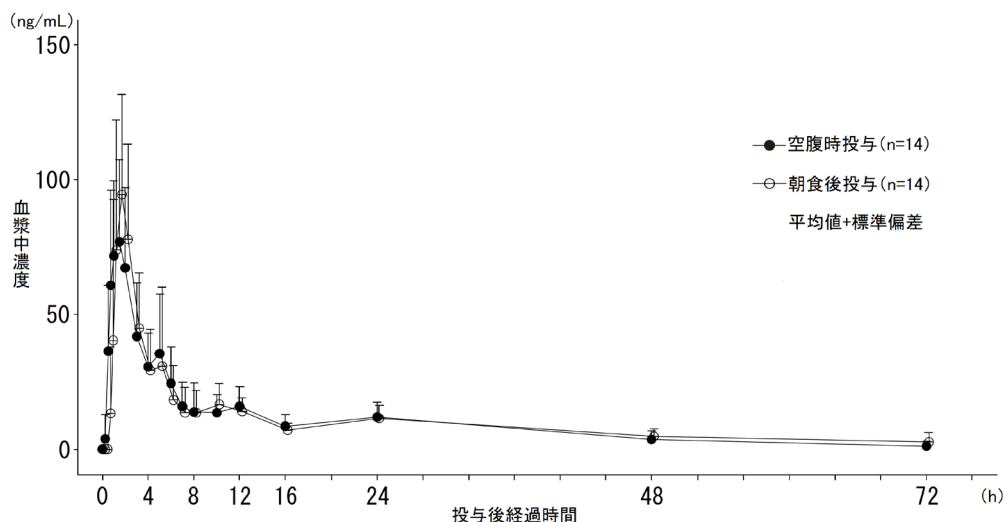
食後投与は空腹時投与に比較してピタバスタチン（未変化体）の $C_{\max}$ が 42.5%低下したが、 AUC_{0-t} に大きな差は認められなかった。またエゼチミブ（非抱合体）の $C_{\max}$ が 32.2%上昇したが、 AUC_{0-t} に大きな差は認められなかった。エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の $C_{\max}$ は 22.2%上昇したが、 AUC_{0-t} に大きな差は認められなかった。



本剤 HD を空腹時及び朝食後単回経口投与した時のピタバスタチン（未変化体）の血漿中薬物濃度の推移



本剤 HD を空腹時及び朝食後単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度の推移



本剤 HD を空腹時及び朝食後単回経口投与した際のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の血漿中薬物濃度の推移

本剤 HD 空腹時単回経口投与時又は本剤 HD 朝食後単回経口投与時の
ピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		$C_{max}(ng/mL)$	$AUC_{0-t}(ng \cdot hr/mL)$	$T_{max}(hr)$	$T_{1/2}(hr)$
空腹時	例数	14	14	14	8
	平均値±標準偏差	66.792±29.668	138.985±54.606	—	13.567±3.423
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	1.000[0.50, 1.50]	—
	幾何平均値（変動係数）	62.643(44.4)	131.006(39.3)	0.766(38.6)	13.200(25.2)
朝食後	例数	14	14	14	13
	平均値±標準偏差	37.386±9.808	125.285±46.514	—	12.596±3.628
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	1.500[1.00, 4.00]	—
	幾何平均値（変動係数）	36.044(26.2)	119.208(37.1)	1.683(40.7)	12.178(28.8)

本剤 HD 空腹時単回経口投与時又は本剤 HD 朝食後単回経口投与時の
エゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		$C_{max}(ng/mL)$	$AUC_{0-t}(ng \cdot hr/mL)$	$T_{max}(hr)$	$T_{1/2}(hr)$
空腹時	例数	14	14	14	8
	平均値±標準偏差	6.6431±5.3629	90.5183±58.9957	—	16.015±4.968
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	2.000[0.75, 7.00]	—
	幾何平均値（変動係数）	5.1929(80.7)	76.5515(65.2)	2.480(66.3)	15.222(31.0)
朝食後	例数	14	14	14	11
	平均値±標準偏差	7.7244±3.4278	89.0714±45.7205	—	25.357±17.159
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	1.500[0.75, 12.00]	—
	幾何平均値（変動係数）	6.8625(44.4)	78.2310(51.3)	2.124(100.7)	21.708(67.7)

本剤 HD 空腹時単回経口投与時又は本剤 HD 朝食後単回経口投与時の

エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
空腹時	例数	14	14	14	9
	平均値±標準偏差	95.2169±32.9092	714.6196±323.6347	—	18.471±4.427
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	1.500[0.50, 5.00]	—
	幾何平均値 (変動係数)	90.0264(34.6)	645.2364(45.3)	1.308(71.3)	17.956(24.0)
朝食後	例数	14	14	14	10
	平均値±標準偏差	114.2658±34.7160	741.1153±273.7950	—	22.721±11.360
	中央値 [最小値, 最大値]	—	—	1.500[0.75, 5.00]	—
	幾何平均値 (変動係数)	109.9679(30.4)	682.9345(36.9)	1.702(67.2)	20.647(50.0)

本剤 HD 空腹時単回経口投与時に対する朝食後単回経口投与時の、ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、C_{max} の幾何平均値の比はこの許容域に含まれず、ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の C_{max} の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は、それぞれ 0.575 及び 1.322 であった。エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）についても、AUC_{0-t} の幾何平均値の比は生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、C_{max} の幾何平均値の比はこの許容域に含まれず、1.222 であった²⁸⁾。

食事の影響の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

		食後投与/空腹時投与 幾何平均値の比[90%信頼区間]
ピタバスタチン（未変化体）	C _{max}	0.575[0.505, 0.656]
	AUC _{0-t}	0.910[0.837, 0.989]
エゼチミブ（非抱合体）	C _{max}	1.322[0.914, 1.912]
	AUC _{0-t}	1.022[0.937, 1.114]
エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）	C _{max}	1.222[1.009, 1.479]
	AUC _{0-t}	1.058[0.932, 1.202]

2) ピタバスタチンと他の薬剤との薬物相互作用

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_{0-24h} で 4.6 倍に上昇した²⁹⁾。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.3」「VIII.7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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_{0-t} で 2.8 倍に上昇した³⁰⁾。（「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

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_{0-t} で 1.3 倍に上昇した³¹⁾。（「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

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ブロジル^{注)} 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_{0-24h}) はフェノフィブラートで 1.2 倍、ゲムフィブロジルで 1.4 倍に上昇した³²⁾。(「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

注) 国内未発売

3) エゼチミブと他の薬剤との薬物相互作用

①チトクローム P450 酵素系への影響

外国人健康成人 12 例にエゼチミブ 20mg^{注)} と各種チトクローム P450 酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに *N*-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった³³⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠 (ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg) である。

②コレステラミンによる影響

外国人成人 8 例 (LDL-C 値 $\geq 130\text{mg/dL}$) にコレステラミン 4g (1 日 2 回) とエゼチミブ 10mg (1 日 1 回) を 14 日間併用投与したとき、血漿中総エゼチミブ (非抱合体+グルクロン酸抱合体) 濃度の AUC が低下した。エゼチミブ単独投与と比較したコレステラミン併用投与時の相対的バイオアベイラビリティは 45%であった³³⁾。(「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

③フェノフィブラートとの相互作用

外国人成人 8 例 (LDL-C 値 $\geq 130\text{mg/dL}$) にフェノフィブラート 200mg (1 日 1 回) とエゼチミブ 10mg (1 日 1 回) を 14 日間併用投与したとき、血漿中総エゼチミブ (非抱合体+グルクロン酸抱合体) 濃度の $C_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ約 64%及び 48%上昇したが、臨床上的意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった³³⁾。

注) 本邦での承認された用法及び用量は、1 日 1 回 106.6~160mg、1 日 160mg までである。

④シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量 (75~150mg 1 日 2 回) のシクロスポリン製剤を服用中の外国人腎移植患者 8 例にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、血漿中総エゼチミブ (非抱合体+グルクロン酸抱合体) 濃度の AUC は健康成人と比較して約 3.4 倍高値を示した³⁴⁾。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤による治療を受けていた外国人患者 1 例にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、血漿中総エゼチミブ濃度の AUC が健康成人と比較して約 12 倍に上昇した報告がある³³⁾。外国人健康成人 12 例にエゼチミブ 20mg^{注)} を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、7 日目にシクロスポリン製剤 100mg を単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC はシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ 10%及び 15%上昇した³⁵⁾。(「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.3」「VIII.7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照)

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠 (ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg) である。

⑤その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験 (外国人) で、エゼチミブ 10mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル) を併用したとき、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10mg を併用したとき、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった。制酸剤 (水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有) とエゼチミブ 10mg を併用したとき、血漿中総エゼチミブ (非抱合体+グルクロン酸抱合体) 濃度の AUC への影響は認められなかったが、 $C_{\max}$ は 55.9ng/mL から 37.1ng/mL に低下した³³⁾。

海外臨床試験 (薬物相互作用試験) では、エゼチミブ 10mg (1 日 1 回) を反復投与中の健康成人男性 12 例に、ワルファリンナトリウム錠 25mg を単回投与したとき、ワルファリンのバイオアベイラビリティ及びプロトンポンプ時間に明らかな影響は認められていない³³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

ピタバスタチン

・ 静注時分布容積（ラット、ウサギ、イヌ、サル）³⁶⁾

各動物に静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物 (n)	投与量 (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	CLp (mL/min/kg)	MRT _{0-∞} (hr)	Vss (L/kg)
ラット (4)	1.0	3.97±1.10	1.46±0.10	11.6±0.8	1.94±0.55	1.34±0.39
ウサギ (4)	0.1	5.06±0.61	1.62±0.08	1.04±0.05	6.22±0.65	0.38±0.03
イヌ (4)	0.1	4.60±0.41	0.29±0.02	5.79±0.41	2.79±0.08	0.97±0.08
サル (3)	0.3	5.31±1.00	0.50±0.06	10.25±1.18	2.39±0.74	1.53±0.52

Mean±S.E.

エゼチミブ

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ピタバスタチン

① バイオアベイラビリティ

約 60%（初回通過代謝モデルを用いた推定値）

BA（%：計算値）= $F \cdot (QH + CLr) / (QH + F \cdot D / AUC_{po})$

F：吸収率（100%と仮定） CLr：腎クリアランス QH：肝血流量 D：投与量

ラット及びイヌにピタバスタチンカルシウム 0.1～3.0mg/kg を単回静脈内投与及び単回経口投与したときの AUC から算出したバイオアベイラビリティは以下のとおりであった。

ラット及びイヌに静脈内投与及び経口投与した際の AUC から算出したバイオアベイラビリティ³⁶⁾

投与量 (mg/kg)	バイオアベイラビリティ (%)	
	ラット (n=4)	イヌ (n=4)
0.1	—	58
0.3	31	71
1.0	80	88
3.0	91	—

②吸収部位 (ラット: *in situ*)

雄性ラットにより作成した *in situ* 消化管ループを用いて検討したところ、ピタバスタチンの主たる吸収部位は十二指腸及び大腸であることが示唆された。回腸からの吸収も認められたが、胃からの吸収は他の部位に比べ少なかった。

ラットにおける吸収部位の検討 (*in situ* ループ試験)

部位	吸収率 (%)	
	0.5hr	1hr
胃	8.6±1.1	14.4±1.6
十二指腸	65.9±2.1	60.3±10.2
回腸	23.1±3.8	21.3±3.0
大腸	34.4±3.7	51.6±6.7

Mean±S.E. (n=4~5)

③胆汁からの再吸収/腸肝循環 (ラット、イヌ)

ラット (A) に ¹⁴C-ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を単回経口投与後、胆管より採取した胆汁を別のラット (B) の十二指腸内へ投与した。ラット (B) において、投与した放射能の 70% が 48 時間後までに胆汁中へ排泄され、本剤の腸肝循環が示唆された。

また、胆管にカニューレを留置したイヌの胆汁を十二指腸側に灌流した状態と、体外に排出した状態でピタバスタチンカルシウム 0.1mg/kg を静脈内に投与した場合、胆汁を十二指腸側に灌流させることで未変化体の消失半減期の延長及び AUC の増大が確認された。

本剤の比較的長い血中半減期は未変化体の腸肝循環が関与しているものと考えられる^{37) 38)}。

エゼチミブ

エゼチミブは消化管から吸収される際、小腸又は肝臓で初回通過効果を受け、広範かつ速やかにフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体へと変換される³⁹⁾。初回通過効果で生成したエゼチミブ (グルクロン酸抱合体) の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄される⁴⁰⁾。その後、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ (非抱合体) として再吸収される (腸肝循環)^{39) 41)}。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ピタバスタチン

¹⁴C-ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したラットでは、脳における放射能濃度は極めて低い値を示していたことから、脳への移行は低いと考えられる⁴²⁾。

ラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を 9 日間反復経口投与したときの血液・脳内放射能濃度

臓器又は組織名	放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
	投与後経過時間			
	0.5hr	24hr	72hr	144hr
血 漿	79±24	26±6	7±2	4±1
血 液	53±15	18±3	7±1	3±2
脳	4±0	2±0	N.D.	N.D.
下垂体	30±8	N.D.	N.D.	N.D.

Mean±S.D. (n=4)

エゼチミブ

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

ピタバスタチン

①組織内放射能濃度（妊娠 18 日目ラット）

妊娠後期（妊娠 18 日目）のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を単回経口投与し、母体及び胎児中の組織内放射能濃度を測定したところ、母体組織では肝臓の放射能濃度が最も高く、心臓、腎臓及び乳腺にも分布が認められた。胎児全身放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度と比較して低かった（下表参照）⁴³⁾。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム（1mg/kg）を単回経口投与したときの

臓器・組織内放射能濃度

臓器又は組織名		放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
		投与後経過時間			
		0.5hr	1hr	6hr	24hr
母体	血 漿	343±55	237±19	49±9	11±3
	血 液	222±33	165±12	32±7	8±1
	脳	18±3	11±1	3±2	3±0
	下垂体	127±47	71±9	18±3	N.D.
	眼球	13±2	13±1	4±1	4±1
	甲状腺	89±37	57±5	N.D.	N.D.
	顎下腺	119±49	68±7	15±3	5±1
	胸腺	66±10	49±8	10±2	5±2
	心臓	209±153	198±4	45±10	119±35
	肺	228 ^{a)}	135±5	25±3	7 ^{a)}
	肝臓	8310±1857	5418±525	860±226	46±3
	腎臓	1227±149	807±106	116±34	34±6
	副腎	172±68	97±11	22±5	8±2
	脾臓	63±6	41±2	10±2	2±2
	膵臓	96±11	71±8	15±3	5±1
	脂肪	39±11	57±4	22±5	12±2
	筋肉	45±2	40±3	11±1	16±4
	皮膚	43±3	58±9	13±2	5±1
	骨髓	77±15	46±6	12±1	N.D.
	子宮	97±2	116±17	25±6	7±1
胎児	胎盤	78±6	69±1	23±6	13±3
	羊水	N.D.	N.D.	1±1	N.D.
	卵巣	115±11	87±7	22±4	8±1
	乳腺	139±13	166±17	44±11	94±36

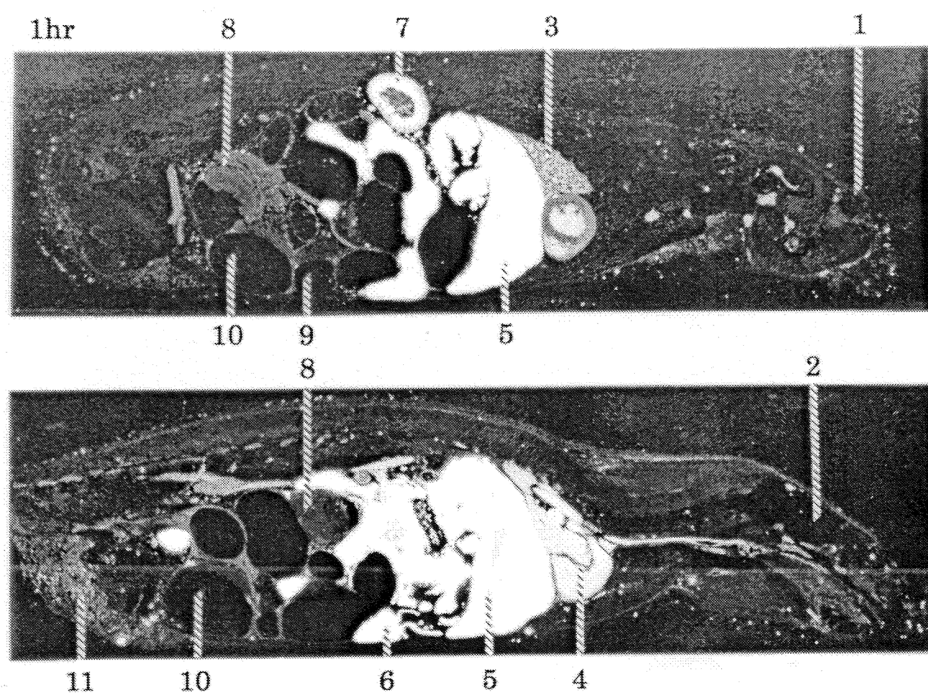
臓器又は組織名		放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
		投与後経過時間			
		0.5hr	1hr	6hr	24hr
胎児	全身	8±2	11±1	6±0	4±1
	血液	10±2	8±7	N.D.	N.D.
	脳	5±0	6±1	3±1	N.D.
	心臓	16±1	20±4	13±5	12±4
	肺	3±3	N.D.	N.D.	N.D.
	肝臓	24±2	35±11	23±9	8±3
	腎臓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Mean±S.D. (n=3)、a) : n=2 の平均値

②全身オートラジオグラム (妊娠 18 日目ラット)

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を単回経口投与し、投与後 1 時間の全身オートラジオグラムを作成したところ肝臓、消化管及び腎臓等に高い放射能が認められたが、胎盤及び羊水中への放射能の分布は少なく、胎児への移行はほとんど認められなかった (下図参照)。

ピタバスタチンの胎盤通過性は小さく、代謝物の胎児移行もほとんどないものと考えられた⁴³⁾。



妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム (1mg/kg) を単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

上段が左側の腎を含む切片のオートラジオグラム、下段が正中線付近の切片のオートラジオグラムを示す。

1.眼球、2.脳、3.肺、4.心臓、5.肝臓、6.消化管内容物、7.腎臓、8.胎盤、9.羊水、10.胎児、11.乳腺

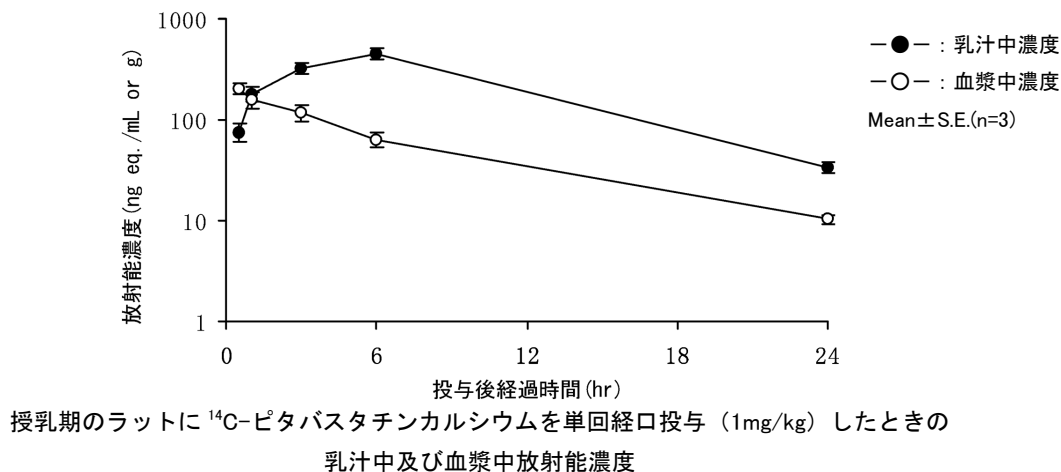
エゼチミブ

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ピタバスタチン

授乳期 (出産後 2 週間) のラットに、 ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は投与 6 時間後に血漿中放射能濃度の 7 倍の値を示し、ピタバスタチンの乳汁中への移行が示唆された。乳汁中放射能の 85~98%は未変化体であり、代謝物としては 5-ケト体が検出されたが、その濃度は未変化体の約 1/10 であった⁴³⁾。



エゼチミブ

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ピタバスタチン

①組織中濃度 (ラット)

ピタバスタチンの分布は肝臓に高い選択性を有することが示唆されている。

雄性ラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 72 時間までの血漿、血液及び各臓器あるいは組織内の放射能濃度は、投与部位である消化管を除くと、肝臓中の放射能濃度は他の組織と比べて高く、投与後 30 分では血漿中放射能濃度の約 54 倍を示した。肝臓以外の全身組織への放射能分布は血漿中と同程度かそれ以下であった³⁷⁾。

雄性ラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を 1 日 1 回 9 日間、反復経口投与したときの各臓器あるいは組織内の放射能濃度は、初回投与後と比較すると心臓が約 5.2 倍、血漿が約 2.0 倍、肝臓で約 1.4 倍に増加した (投与 0.5 時間後)。6 回投与時の放射能濃度は、初回投与時の値に比べ増加しており、9 回投与時の放射能濃度とほぼ同じ値であったことから、6 回投与までに臓器内濃度は定常状態に達するものと考えられた⁴²⁾。

②組織中濃度 (P 糖蛋白ノックアウトマウス)

ピタバスタチンの組織分布について、P 糖蛋白質 (P-gp) の関与を検討するため、P-gp ノックアウトマウス [mdrla/b (-/-)] 及び P-gp が正常に機能している FVB マウス [mdrla/b (+/+)] を用いて比較した。P-gp ノックアウトマウスにおける組織分布量は、FVB マウスに比べ 10 倍を超える増加が認められなかったことから、ピタバスタチンの組織内分布には P-gp の関与は少ないことが考えられた⁴⁴⁾。

 ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム (1mg/kg) を静脈内投与したときの臓器内濃度

投与後時間	組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)		
		マウス		濃度比 (-/-) : (+/+)
		mdrla/b (+/+)	mdrla/b (-/-)	
1 時間	血漿	0.117 ± 0.018	0.261 ± 0.094	2.23
	脳	0.040 ± 0.019	0.047 ± 0.013	1.18
	精巣	0.062 ± 0.004	0.087 ± 0.011	1.40
	心臓	0.399 ± 0.100	0.716 ± 0.181	1.80
	腎臓	0.193 ± 0.094	0.215 ± 0.058	1.11
	副腎	0.098 ± 0.011	0.133 ± 0.036	1.36
	肝臓	0.383 ± 0.161	1.437 ± 0.279	3.76

投与後時間	組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
		マウス		濃度比 (-/-) : (+/+)
		mdrla/b (+/+)	mdrla/b (-/-)	
6 時間	血漿	0.160±0.071	0.182±0.055	1.14
	脳	0.024±0.004	0.031±0.008	1.32
	精巣	0.043±0.008	0.061±0.010	1.42
	心臓	0.393±0.138	0.756±0.208	1.92
	腎臓	0.127±0.047	0.190±0.079	1.50
	副腎	0.160±0.070	0.121±0.021	0.76
	肝臓	1.264±0.390	1.107±0.372	0.88

Mean±S.E. (n=3)

エゼチミブ

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ピタバスタチン

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 α₁ 酸性糖蛋白で 94.3～94.9%であった⁴⁵⁾ (*in vitro*)。

・血漿蛋白結合における薬物相互作用

ピタバスタチンカルシウムは高濃度 (0.3μg/mL 以上) においてジギトキシンの血漿蛋白結合を阻害することが認められたが、臨床血漿中濃度域である 0.03～0.1μg/mL において結合阻害は認められなかった (下表参照)。

また、ワルファリン、ジアゼパム、プロプラノロール、ニトレンジピン、グリベンクラミドの血漿蛋白結合を阻害しなかった⁴⁵⁾。

一方、ワルファリン、フェニルブタゾン、フェニトイン、フロセミド、ジアゼパム、イブプロフェン、ジギトキシン、ニトレンジピン、グリベンクラミド、ベザフィブラート、ゲムフィブロジル及びシプロフィブラート存在下において、ピタバスタチンの血漿蛋白結合率はこれらの影響を受けなかった⁴⁶⁾。

以上より、ピタバスタチンは血漿蛋白結合を介した薬物相互作用に影響が少ないものと考えられた。

ジギトキシン (0.1 μg/mL) 存在下におけるヒト血漿蛋白結合に及ぼすピタバスタチンの影響⁴⁵⁾

ピタバスタチン Ca 濃度 (μg/mL)	ジギトキシン非結合率 (%)	
0	2.4±0.1	2.2±0.1
0.03	2.3±0.0	—
0.1	2.2±0.0	—
0.3	—	2.6±0.1*
1.0	—	2.7±0.0**

Mean±S.E. (n=4)

*p<0.05, **p<0.01 (ピタバスタチン Ca 濃度 0μg/mL との比較)、Dunnett の多重検定

エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ (非抱合体) 99.5～99.8%、³H-エゼチミブ (グルクロン酸抱合体) 87.8～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない³³⁾ (*in vitro*)。

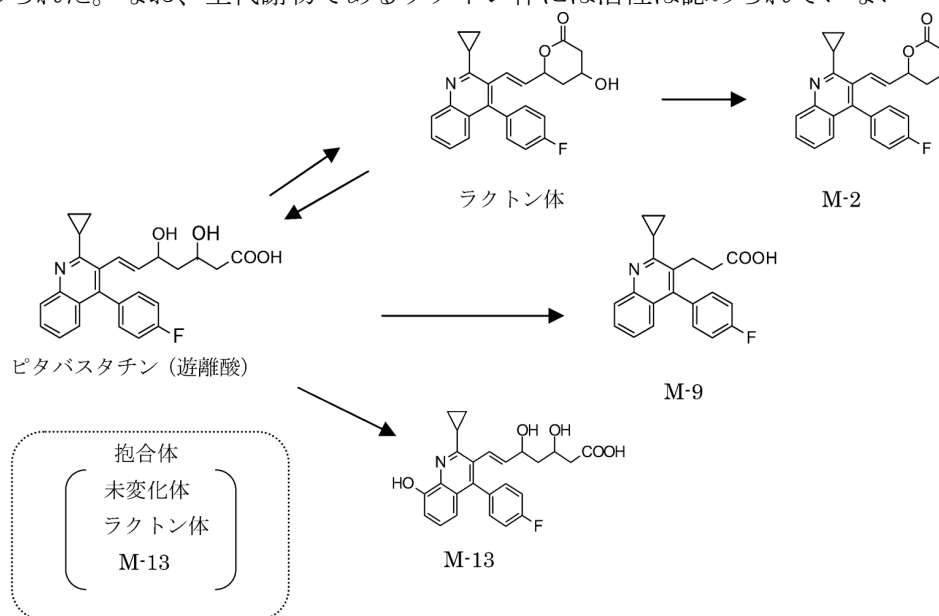
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ピタバスタチン

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化等により代謝された^{36) 47)} (ラット、ウサギ、イヌ)。

ヒト血漿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 (M-9)、8 位水酸化体 (M-13) 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 (M-13)、これらの抱合体、及びデヒドロラクトン体 (M-2) がいずれもわずかに認められた。なお、主代謝物であるラクトン体には活性は認められていない^{36) 48)}。



エゼチミブ

エゼチミブは小腸又は肝臓で代謝される。主要代謝経路は、①フェノール性水酸基のグルクロン酸抱合であり、主要代謝物として活性を有するエゼチミブグルクロン酸抱合体が生成する。その他の代謝経路として、②ベンジル位水酸基のケトン化及びそのフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体、③ベンジル位水酸基のグルクロン酸抱合体の生成が確認されているが、いずれもごくわずかであった³³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ピタバスタチン

①ラクトン体生成に関与する代謝酵素

ピタバスタチンのラクトン体生成には、UGT (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ) が関与していることが認められた⁴⁹⁾。

②CYP による水酸化反応

ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験において、CYP 代謝による 8 位水酸化体 (M-13) がわずかに検出されたが、その水酸化反応の代謝クリアランス ($V_{\max}/K_m$) は約 $2\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白で、CYP によりほとんど代謝されないことが示唆された⁴⁵⁾ (*in vitro*)。

③水酸化体生成に関与する代謝酵素

ピタバスタチンは、発現系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、8 位水酸化体 (M-13) を生じた。CYP 分子種は主に CYP2C9 であった⁴⁵⁾ (*in vitro*)。

ピタバスタチンの水酸化（M-13 生成）に関与するヒト P450 分子種の同定

P450 分子種 ^{a)}	8 位水酸化体（M-13）生成量（速度：nmol/2hr/mg 蛋白）		
	ピタバスタチン濃度（μM）		
	0.5	2.5	25
コントロール ^{b)}	n.d.	n.d.	n.d.
CYP2C9-Arg	0.196	0.846	2.722
CYP2C9-Cys	0.056	0.290	0.826
CYP3A4	n.d.	n.d.	n.d.

a) P450 遺伝子を発現させたヒト B リンパ芽球様細胞から調製されたマイクロゾーム

b) コントロールマイクロゾーム（P450 遺伝子の導入を行っていないヒト B リンパ芽球様細胞から調製）

<参考> ピタバスタチンが薬物代謝酵素に与える影響

① 酵素誘導（ラット）

ラットにピタバスタチンカルシウム 1,3,10mg/kg を 7 日間反復経口投与し、アニリン水酸化酵素、アミノピリン *N*-脱メチル化酵素、エトキシマリン *O*-脱エチル化酵素及びグルクロニルトランスフェラーゼの活性を測定した。さらに、肝重量、マイクロゾーム蛋白量、チトクローム P450 含量を測定した結果、陰性対照群（0.5%CMC-Na 水溶液）との間に有意な差は認められなかったことから本剤は肝薬物代謝酵素誘導を起こさないと考えられた⁵⁰⁾。

② 薬物相互作用（*in vitro*）

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、及び CYP3A4 の基質のテストステロンの代謝に影響を与えなかった⁴⁵⁾。ヒト肝マイクロゾームを用いた試験において、ピタバスタチンの代謝反応はフィブレート系薬剤により軽度の阻害を受けたが、未変化体の変動はわずかであった⁴⁶⁾。

エゼチミブ

ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討より、エゼチミブからエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）への抱合化反応に介在している UGT 分子種は主に UGT1A1、1A3 及び 2B15 であることが確認されている³³⁾。

In vitro 試験にてエゼチミブは CYP3A4 及び 2C8 の阻害剤である可能性が示されたが、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では、エゼチミブは CYP1A2、2C8/9、2D6 及び 3A4 並びに *N*-アセチルトランスフェラーゼの阻害剤又は誘導剤ではないことが示された³³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ピタバスタチン

該当資料なし

エゼチミブ

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）に代謝される³⁹⁾。初回通過効果で生成したエゼチミブ抱合体の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄される⁴⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ピタバスタチン

主代謝物であるラクトン体は HMG-CoA 還元酵素阻害作用をもたない。

8 位水酸化体（M-13）に HMG-CoA 還元酵素阻害作用を認めるがその生成量はわずかである。

健康成人男性にピタバスタチンカルシウム 2mg を 5 例に 1 日 1 回 5 日間又は 4mg を 7 例に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及び検出された代謝物濃度は以下のとおりである。

・ピタバスタチンカルシウム 2mg を 5 日間反復経口投与したときの 5 日目の血漿中濃度⁵¹⁾

未変化体 (ng/mL)	ラクトン体 (ng/mL)	M-2 (ng/mL)	M-9 (ng/mL)
30.4±7.1	16.5±2.3	n.d. ^{a)}	1.8±0.8 ^{b)}

Mean±S.E. (n=5)

未変化体及びラクトン体は投与 1.5 時間後に M-2 及び M-9 は投与 24 時間後に測定した。

a) 全例が定量下限 (2 ng/mL) 未満の場合、n.d.と記載

b) 定量下限 (2 ng/mL) 未満の濃度 (5 例中 2 例) は 0 で計算

・ピタバスタチンカルシウム 4mg を 7 日間反復経口投与したときの 5 日目の血漿中濃度⁵²⁾

未変化体 (ng/mL)	ラクトン体 (ng/mL)	M-13 (ng/mL)
33.4±6.8	29.4±2.1	0.6 ^{c)}

Mean±S.E. (n=7)

未変化体、ラクトン体及び M-13 はいずれも投与 2 時間後に測定した。

c) 7 例中 1 例のみに検出されたため、検出された被験者の血漿中濃度を記載

エゼチミブ

外国人健康成人男性 8 例に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{注)} を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ (非抱合体) 及びエゼチミブ (グルクロン酸抱合体) の割合 (AUC 比) はそれぞれ 11%及び 82% (合計 93%) であった³⁹⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠 (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg) である。

7. 排泄

ピタバスタチン

ピタバスタチンは尿中へはほとんど排泄されず、胆汁を介して排泄され则认为られる。

①尿中への排泄 (健康成人男性)

健康成人男性各 6 例にピタバスタチンカルシウム (0.5～8mg) を空腹時に単回経口投与した。投与後 32 時間までの尿中排泄率は低く、未変化体とラクトン体を合計した排泄率は投与量の 2%未満であった。

健康成人男性にピタバスタチンカルシウムを単回経口投与したときの未変化体及びラクトン体の尿中排泄率

投与量 (mg)	累積排泄率 (%)		
	未変化体	ラクトン体	排泄率合計
0.5	0.33±0.05	1.11±0.09	1.44±0.11
1	0.42±0.10	1.03±0.08	1.44±0.14
2	0.27±0.08	1.00±0.08	1.27±0.08
4	0.53±0.12	1.25±0.24	1.78±0.36
8	0.35±0.05	0.77±0.09	1.11±0.09

Mean±S.E. (n=6)

健康成人男性 6 例にピタバスタチンカルシウム 4mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、未変化体及びラクトン体の排泄速度は初回から 7 日目の投与まで変化せず、総排泄量は投与量の 2.83%であった。尿中排泄量は投与終了とともに速やかに減少した⁴⁸⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠 (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg) である。

②尿及び糞中への排泄 (ラット、ウサギ、イヌ、サル)

ラット、ウサギ、イヌ及びサルにピタバスタチンカルシウム 0.1～1.0mg/kg を静脈内単回投与したときの、投与後 3 日又は 4 日までの尿及び糞中排泄率は、ラットでは尿中への排泄は認められず、投与量の約 40%が未変化体として糞中に排泄された。ウサギでは尿中に投与量の約 28%、糞

中には投与量の約 15%の未変化体が排泄され、イヌでは尿中排泄は少なく、糞中に投与量の約 56%が未変化体として排泄された。サルでは尿中への排泄はほとんど認められず、糞中に投与量の約 5%が未変化体として排泄された³⁶⁾。

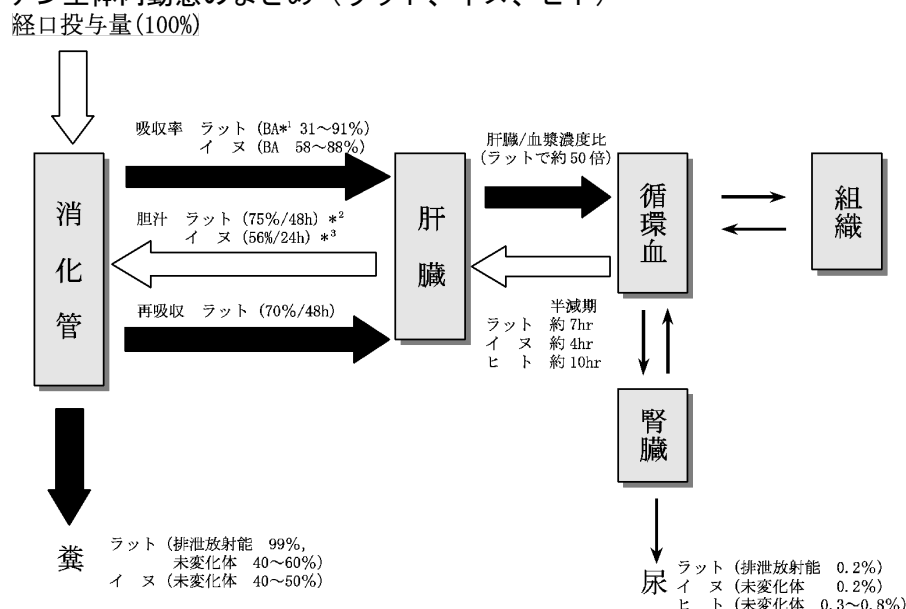
③胆汁中排泄（ラット）

胆管にカニユーレを留置したラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を経口あるいは静脈内単回投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率を検討したところ、投与放射能の 75%（経口投与）、99%（静脈内投与）が胆汁中排泄されたことから、ラットにおける糞中排泄は胆汁排泄経路を介したものであると考えられた³⁷⁾。

④胆汁中排泄（cMOAT 欠損ラット）

cMOAT 欠損ラットを用い、胆管側膜有機アニオン輸送担体（cMOAT）の関与を検討した。 ^{14}C -標識ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を静脈内単回投与して投与後 6 時間までの胆汁排泄率を評価した。cMOAT 欠損ラットは、正常ラットに比べ胆汁排泄率に減少が見られなかったことから、ピタバスタチン及びその代謝物は cMOAT の基質とはなりにくいことが考えられた⁴⁴⁾。

⑤ピタバスタチン生体内動態のまとめ（ラット、イヌ、ヒト）



*1：バイオアベイラビリティ

*2： ^{14}C 標識体を経口投与したときの胆汁中（放射能）排泄率

*3：非標識体を静脈内投与したときの胆汁中（未変化体）排泄率

エゼチミブ

①尿・糞中排泄

外国人健康成人男性 8 例に ^{14}C -エゼチミブカプセル 20mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能排泄率は糞中に 78%、尿中に 11%であった³⁹⁾。

健康成人男性各 6 例にエゼチミブ 10mg、20mg^{注)}、40mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までのエゼチミブ（非抱合体）としての尿中排泄率は 0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）排泄率は 8.7~11%であった⁵³⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg）である。

②胆汁中排泄

エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される^{39) 41)}。（「VII.4.吸収 エゼチミブ」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

ピタバスタチン

ヒト冷凍肝細胞を用いて検討した¹⁴C-ピタバスタチンの取り込みはMichaelis-Menten式に従う飽和性を示し、 K_m 値は $2.99\mu\text{M}$ であった。OATP2を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞への¹⁴C-ピタバスタチンの取り込みを評価したところ、OATP2の関与が示唆された⁵⁴⁾。

また、ウェスタンブロット解析によるヒト肝細胞及び発現系における各トランスポーターの発現レベルの比較及びトランスポーター選択的阻害剤を用いた検討により、OATP1B1 (OATP-C/OATP2) が肝への取り込みのトランスポーターであることが示され、その取り込みはシクロスポリン、リファンピシン等により阻害されることが *in vitro* 試験より示唆された⁵⁵⁾。

エゼチミブ

エゼチミブのグルクロン酸抱合体は OATP1B1 ($IC_{50}=0.15\mu\text{mol/L}$)、1B3 ($IC_{50}=0.26\mu\text{mol/L}$) 及び 2B1 ($IC_{50}=0.14\mu\text{mol/L}$) を介した輸送を阻害することが確認された⁵⁶⁾。しかし、エゼチミブと OATP1B1 基質 (ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン及びロスバスタチン) との臨床薬物相互作用試験では、エゼチミブとこれらのスタチン系薬剤との間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった⁵⁷⁾。

エゼチミブは P-gp の基質であり、エゼチミブのグルクロン酸抱合体は P-gp、MRP2 及び OATP1B1 の基質であることが確認された^{58) 59) 60) 61) 62)}。エゼチミブを OATP1B1 の阻害剤であるシクロスポリン又はリファンピシンと併用単回投与した際、総エゼチミブ濃度の上昇が認められている^{33) 62)}。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①腎機能障害患者における薬物動態

ピタバスタチン

成人高コレステロール血症患者で、腎機能障害患者 (血清クレアチニン基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍以下) 6 例と腎機能正常者 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のピタバスタチンの薬物動態を検討した。腎機能障害患者群では、腎機能正常者群と比べて投与 7 日目の $C_{\max}$ は 1.7 倍 (90%信頼区間^{注)}: 1.062~2.804)、 AUC_{0-24h} は 1.9 倍 (90%信頼区間: 1.361~2.706) であった^{63) 64)}。(「VIII.6. (2) 腎機能障害患者 9.2.2」の項参照)

注) 生物学的同等性の許容域: 0.8~1.25

腎機能障害患者及び腎機能正常者にピタバスタチンカルシウム (2mg/日) を反復経口投与したときの

薬物動態パラメータ

		薬物動態パラメータ			
		$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ ^{注)} (hr)
腎機能障害患者群	1 日目	2.0 (1.0, 3.0)	26.25 (46.0)	106.960 (33.3)	8.5 (46.9)
	7 日目	1.5 (1.0, 4.0)	36.14 (47.1)	156.666 (30.8)	16.6 (—)
腎機能正常者群	1 日目	2.0 (1.0, 3.0)	21.23 (47.4)	72.466 (32.1)	12.5 (15.7)
	7 日目	1.8 (0.5, 3.0)	20.94 (34.3)	81.651 (36.4)	12.6 (20.7)

幾何平均値 (変動係数)、 $T_{\max}$ は中央値 (最小値, 最大値) (n=6)

注) 腎機能障害患者群 n (1 日目, 7 日目) =6, 1 腎機能正常者群 n (1 日目, 7 日目) =2, 4

エゼチミブ

重度の外国人慢性腎機能障害患者 8 例 (クレアチニンクリアランス 10~29mL/min) にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、外国人健康成人 9 例 (クレアチニンクリアランス >80mL/min) と比較して血漿中エゼチミブ (非抱合体) 及びエゼチミブ (グルクロン酸抱合体) 濃度の AUC にそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍の上昇が認められた⁴¹⁾。

②肝硬変患者における薬物動態

ピタバスタチン（参考：外国人データ）

成人男性肝硬変患者（Child-Pugh A 及び Child-Pugh B）各 6 例及び成人男性肝機能正常者 6 例にピタバスタチンカルシウム 2mg を単回経口投与したときのピタバスタチンの薬物動態を検討した。その結果、 AUC_{0-t} は肝機能正常者群に比べ Child-Pugh A 群は 1.6 倍、Child-Pugh B 群は 3.9 倍に増加した。 C_{max} は肝機能正常者群に比べ Child-Pugh A 群は 1.3 倍、Child-Pugh B 群は 2.7 倍に増加した⁶⁵⁾。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」「VIII.6.（3）肝機能障害患者 9.3.1-9.3.3」の項参照）

肝硬変患者及び肝機能障害患者にピタバスタチンカルシウム（2mg）を単回経口投与したときの

薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ				
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
肝機能正常者群	0.8±0.4	60.5±11.5	125.9±41.7	141.0±44.3	7.99±3.71
Child-Pugh A 群	0.6±0.2	81.1±54.0	201.7±187.1	221.4±191.8	9.53±5.49
Child-Pugh B 群	0.6±0.2	162.6±59.6	495.5±230.1	528.9±223.4	14.59±2.37

Mean±S.D.（肝機能正常者群：n=6、Child-Pugh A 群：n=6、Child-Pugh B 群：n=6）

AUC_{0-t} ：定量下限（1.0ng/mL）以下に達するまでの濃度時間曲線下面積

エゼチミブ

該当資料なし

③肝機能障害患者における薬物動態

ピタバスタチン

脂肪肝を有する成人男性軽度肝機能障害患者（ALT：69.2±18.7IU/L）6 例及び成人男性肝機能正常者（ALT：16.0±4.3IU/L）6 例を対象としてピタバスタチンカルシウム 2mg を 1 日 1 回 7 日間、朝食後経口投与したときのピタバスタチンの薬物動態を検討した。投与 7 日目の AUC_{0-24h} は、肝機能障害患者群は肝機能正常者群の 1.17 倍（体重調整後）（90%信頼区間：0.81～1.69）であったことから、軽度肝機能障害患者の血漿中濃度は肝機能正常者と比較して上昇する可能性は少ないと考えられた⁶⁶⁾。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

脂肪肝を有する肝機能障害患者及び肝機能正常者にピタバスタチンカルシウム（2mg/日）を

反復経口投与したときの投与 7 日目の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ			
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng・hr/mL)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)
肝機能障害患者	0.7±0.3	40.6±15.7	98.1±24.5	13.5±3.7
肝機能正常者	0.8±0.6	47.7±21.2	119.8±43.1	14.6±7.7

Mean±S.D.（肝機能障害患者：n=6、肝機能正常者：n=6）

$T_{1/2\gamma}$ ：最終相（ γ 相）における半減期

エゼチミブ（参考：外国人データ）

軽度、中等度又は重度の外国人慢性肝機能障害患者各 4 例と外国人健康成人 8 例にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して中等度及び重度の肝機能障害患者においては、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の AUC は 4.8～5.8 倍高値であり、血漿中エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度の AUC は肝機能障害の重症度に応じて 1.7～4 倍高値であった⁴¹⁾。（「VIII.6.（3）肝機能障害患者 9.3.1-9.3.3」の項参照）

④高齢者における薬物動態

ピタバスタチン

高齢男性（65～71 歳）6 例及び非高齢男性（22～24 歳）5 例にピタバスタチンカルシウム 2mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したところ、両群間の血漿中薬物動態パラメータに有意な差は認められず、加齢による薬物動態の変動は少ないものと考えられた⁵¹⁾。（「VIII.6. (8) 高齢者」の項参照）

高齢者及び非高齢者にピタバスタチンカルシウム（2mg/日）を反復経口投与したときの

投与 5 日目の血漿中薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ					検定結果
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・hr/mL)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	T _{1/2γ} (hr)	
高齢者	1.7±0.4	30.4±2.7	116.9±17.9	6.2±0.2	15.6±1.6	N.S
非高齢者	1.2±0.2	41.4±9.0	123.4±22.2	5.7±0.2	13.1±1.4	

Mean±S.E.（高齢男性：n=6，非高齢男性：n=5）

検定方法：対応のない t 検定 T_{1/2γ}：最終相（γ 相）における半減期

エゼチミブ

高齢者 12 例（年齢 65～75 歳）にエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、非高齢対照群 11 例（年齢 20～24 歳）と比較して血漿中エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度の AUC_{0-24h} に約 2.4 倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の AUC_{0-24h} に明らかな変化は認められなかった⁶⁷⁾。（「VIII.6. (8) 高齢者」の項参照）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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 重篤な肝機能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、16.7.2 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]

（解説）

2.1 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合には、過敏症状が再発したり、より強い症状が発現する可能性があることから禁忌とした。

2.2 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者については「VIII.6.（3）肝機能障害患者」の項の解説参照。

2.3 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。シクロスポリンを投与中の患者については、「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項の解説参照。

2.4 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への投与については「VIII.6.（5）妊婦」「VIII.6.（6）授乳婦」の項の解説参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、ピタバスタチンカルシウムとして 2mg あるいは 4mg とエゼチミブ 10mg との配合剤であり、ピタバスタチンとエゼチミブ双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。[11.参照]

8.2 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等も十分考慮すること。

8.3 ピタバスタチンの単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ピタバスタチンの投与開始時より 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）に肝機能検査を行うこと。[9.3.2、9.3.3、11.1.5 参照]

8.4 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。

8.5 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

8.6 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症等の副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブではイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2.2 参照]

（解説）

- 8.1 本剤は、ピタバスタチンとエゼチミブの配合剤であるため、双方の副作用が発現するおそれがあることから、注意喚起するため設定した。
- 8.2 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。高コレステロール血症の治療では、ライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の4項目を基本とする）が推奨されており、それでも治療目標に達しなかった場合に薬物治療を考慮すべきとされている。また、患者個人の持つ冠危険因子（高血圧、糖尿病など）を軽減する治療を行うことが必要とされている。
- 8.3 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。リバロ錠の承認までの臨床試験（成人）において、肝機能検査値（ γ -GTP、AST 及び ALT）の異常変動が中等度以上のものは投与開始後 12 週までに発現し、それ以外のものもほとんどが 28 週までに発現している。より重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐために、投与開始から 12 週までの間に 1 回以上の肝機能検査を行い、それ以降も定期的に検査を行うことにより、肝機能障害をより早期に発見することが必要と考えて設定した。
- 8.4 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。高コレステロール血症の治療は通常、長期にわたるため、本剤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時には投与を中止し、治療法の再検討を行うなどの適切な処置をする必要があることから設定した。
- JAS2022（日本動脈硬化学会, 2022 年版）には、『薬物療法のフォローアップ』として『薬物療法開始後は、副作用に関連する症状に留意するとともに薬剤効果の確認と用量調節、生化学的検査による副作用確認と生活指導への活用のため、投与開始後半年間は 2～3 回程度、その後は 3～6 ヶ月に一回程度、定期的に検査を行うのが望ましい。』とされている。
- 8.5 エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。二次的な要因により高脂血症を来している場合（二次性高脂血症患者）は、その原因を治療することにより症状の改善を認めることがある。本剤の投与を開始する前には、甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的な要因により高脂血症を呈しているかについて、十分に鑑別し、原因の治療が可能な場合にはその治療を実施した後に本剤を適用する必要がある。
- 8.6 エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。エゼチミブでは、イヌで 1 ヶ月間投与（0.03mg/kg/日以上）により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約 2～3 倍増加したとの報告がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇が報告されている。

9.1.2 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

ピタバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.2 参照]

9.1.3 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。[11.1.8 参照]

（解説）

- 9.1.1 エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。ゼチーア錠の承認までの国内臨床試験において、2 型糖尿病を合併する高コレステロール血症患者 27 例にゼチーア錠 10mg を 12 週間投与した結果、HbA1c 及びグリコアルブミンではゼチーア錠投与前後で変化は認められなかったが、空腹

時血糖の上昇が認められた⁶⁸⁾。

9.1.2 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

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：

欧州医薬品審査庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP：Committee for Proprietary Medicinal Products）から、スタチン系薬剤による筋障害に関して調査報告が出された。その中で、治療開始前の注意事項として、以下の内容を欧州の添付文書情報に記載するよう勧告している。

スタチンを処方する場合、横紋筋融解症を起こしやすい素因のある患者には慎重に投与すべきである。以下の患者ではスタチンによる治療開始前に CK 値を測定すべきである。

- ・腎障害のある患者
- ・甲状腺機能低下症の患者
- ・遺伝性の筋疾患又はその家族歴のある患者
- ・スタチン又はフィブラートでの筋障害の既往歴のある患者
- ・アルコール中毒者
- ・高齢者（>70 歳）（横紋筋融解症を起こしやすい他の素因の存在に応じて、CK 値の測定の必要性を検討する）

この情報をもとに、甲状腺機能低下症のある患者、遺伝性の筋疾患又はその家族歴のある患者及び薬剤性の筋障害の既往歴のある患者への注意を設定した。

アルコール中毒のある患者：

アルコール中毒者は肝機能が低下していると推測され、また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。アルコール中毒者では観察を十分に行い、慎重に投与すること。

9.1.3 2023 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0720 第 1 号に基づく。

PMDA にて、重症筋無力症の国内外の症例、公表文献及び国内外のガイドラインの評価が実施された。その結果、国内の HMG-CoA 還元酵素阻害剤すべてを対象に使用上の注意を改訂する必要があると判断された。

(2) 腎機能障害患者

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、11.1.2 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ピタバスタチンの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、11.1.2 参照]

(解説)

9.2.1 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。2018 年 10 月 16 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1016 第 1 号に基づく。

フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与例において横紋筋融解症が報告されている。報告症例のほとんどは投与前に腎機能障害を有しており、横紋筋融解症の発症に伴いクレアチニンの急激な上昇が認められている。そのため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤の併用は「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」とされていた。その後、一般社団法人日本動脈硬化学会の要望を受け、2018 年第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤の併用に関する注意喚起についての審議が行われた。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項

に注意喚起を移行することが適切であると判断された。腎機能に関する臨床検査値（血清クレアチニンや eGFR を目安）に異常が認められる患者では、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ本剤とフィブラート系薬剤を併用すること。

参考文献 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.112（1992）

- 9.2.2 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。腎障害は HMG-CoA 還元酵素阻害剤により横紋筋融解症が発現する危険因子の一つとされている。また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が起こることがある。腎障害の患者又はその既往がある患者には観察を十分に行い、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者ではピタバスタチン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 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[8.3、16.6.2 参照]

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2 に該当する患者を除く）

ピタバスタチンは主に肝臓に多く分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。[7.4、8.3、11.1.5、16.6.2 参照]

（解説）

- 9.3.1 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。動物実験（ラット）における組織内濃度の測定よりピタバスタチンは肝臓への選択性が高いことが示されている。更に、ピタバスタチンは肝臓でのコレステロール生成過程の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより作用をあらわす。以上のように、ピタバスタチンは主に肝臓に多く分布し、作用することから肝機能を悪化させる可能性がある。また、肝硬変患者（成人）にピタバスタチンを 2mg 単回経口投与した臨床試験（外国人データ）では、健康成人に比べ C_{max} は 1.3～2.7 倍、AUC は 1.6～3.9 倍に増加した。

以上のことから、重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者を禁忌とした。（「Ⅶ.10.②肝硬変患者における薬物動態」の項参照）

- 9.3.2 エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。慢性肝機能障害患者（成人）にエゼチミブを 10mg 単回経口投与した臨床試験（外国人データ）では、健康成人と比較して中等度及び重度の肝機能障害患者においては、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の AUC は 4.8～5.8 倍高値であり、血漿中エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度の AUC は肝機能障害の重症度に応じて 1.7～4 倍高値であった。（「Ⅶ.10.③肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）

- 9.3.3 ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。ピタバスタチンの主な排泄経路は実験動物（ラット、サル、イヌ）において胆汁を介した糞中排泄であることが知られている。また、健康成人を対象とした本剤の薬物動態試験では尿中への排泄は単回投与試験では投与量の 2%未満、7 日間の反復投与試験では 2.8%であった。これらよりヒトでの主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられる。更に、ピタバスタチンは肝臓に多く分布し作用するので肝機能を悪化させるおそれがある。したがって、肝障害のある患者ではピタバスタチンの血漿中濃度が通常より高くなり、副作用の発現頻度が上がる可能性がある。

リバロ錠の承認時までの臨床試験（成人）で AST と ALT が基準値上限の 2.5 倍以上、 γ -GTP が基準値上限の 5 倍以上を示した症例の多くは、本剤の投与前から基準値上限を逸脱していた症例や、合併症として肝障害を有する症例であった。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の主な副作用の一つとして肝機能障害が知られている。

したがって、肝障害又はその既往歴のある患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。ピタバスタチンでは、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 ヶ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]

（解説）

ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。本剤の承認までの臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象から除外しているため使用経験がなく、安全性は確立していない。

コレステロール及びコレステロール生合成産物は、胎児の発育に必須の成分であるため、妊娠した女性に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性がある。また、海外においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性へは使用禁忌となっている。

ピタバスタチンにおける動物実験（ラット）では、母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少及び死亡が、出生児では生後 4 日の生存率低下、体重増加抑制、歯芽萌出の発現率低下が認められた⁶⁹⁾。また、動物実験（ウサギ）では流産及び母動物の死亡が認められているが、胎児では対照群と比較し特記すべき変化は認められなかった⁷⁰⁾。

他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（ロバスタチン：国内未発売）と硫酸デキストロアンフェタミンを併用した女性で、その出生児に重篤な先天性骨奇形、気管食道瘻及び肛門閉鎖を発現した 1 例の報告がある。

<参考>

1) ラット周産期及び授乳期投与試験

ラットにピタバスタチンの 0.1mg/kg/日、0.3mg/kg/日、1mg/kg/日、3mg/kg/日、10mg/kg/日、30mg/kg/日を妊娠 17 日から分娩後 21 日まで経口投与した結果、母動物では 30mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、1mg/kg/日以上群で死亡が認められた。出生児では 1mg/kg/日以上群で生後 4 日の生存率の低下が認められ、10mg/kg/日群で体重増加抑制、歯芽萌出の発現率低下が認められた⁶⁹⁾。

2) ウサギ器官形成期投与試験

ウサギにピタバスタチンの 0.1mg/kg/日、0.3mg/kg/日、1mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与した結果、0.3mg/kg/日以上群で流産及び母動物の死亡が認められた⁷⁰⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。エゼチミブでは、ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。[2.4 参照]

（解説）

ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。ピタバスタチンでは動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。（「Ⅶ.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

エゼチミブでは妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

(解説)

ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

(8) 高齢者

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。[11.1.2 参照]

(解説)

ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いことから、副作用発現に対して注意を喚起する必要があるため設定した。また、高齢者ではHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〔Ⅶ.10.④高齢者における薬物動態〕の項参照)

7. 相互作用

10.相互作用

ピタバスタチンは肝チトクローム 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)。

(解説)

ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

チトクローム P450 :

ピタバスタチンの代謝に関与するチトクローム P450 の CYP 分子種は CYP2C9 であることが確認されている。しかし、その代謝クリアランスは非常に小さいことから CYP2C9 の代謝を阻害する薬物と本剤を併用した場合にはピタバスタチンの血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考えられる。また、ピタバスタチンは CYP2C8 のモデル基質の代謝に対しては軽度には阻害したが、その他の分子種 (CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 等) に対しては阻害作用を示さないことが確認されている。以上のことから、ピタバスタチンは薬物代謝酵素が関与する双方向の薬物相互作用を起こしにくいと考えられる。

蛋白結合 :

ピタバスタチンは臨床で推定される血漿中濃度範囲で、ワルファリン等の蛋白結合を阻害せず、ピタバスタチンの蛋白結合も影響を受けないことが確認されている。

トランスポーター :

ピタバスタチンは cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) 及び P 糖蛋白質の基質にはならないことを確認しているが、ピタバスタチンの肝細胞への取り込みの一部に有機アニオントランスポーター OATP1B1 (OATP-C/OATP2) が関与することが示されており、トランスポーター選択的阻害剤がピタバスタチンの取り込みを阻害することが示された。〔Ⅶ.5.(5) その他の組織への移行性②〕〔Ⅶ.8.トランスポーターに関する情報〕の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

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) (ネオーラル) [2.3、11.1.2、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。	ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの血漿中濃度が上昇(C_{max} 6.6 倍、AUC4.6 倍)する。また、エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられたとの報告がある。

(解説)

ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。ピタバスタチン錠の臨床試験(成人)でピタバスタチンとシクロスポリンを併用した場合、ピタバスタチンの血漿中濃度が AUC で 4.6 倍、 C_{max} で 6.6 倍に増加した。また、非臨床試験でピタバスタチンの肝臓への取り込みの一部に、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、シクロスポリンがこれを阻害することが明らかにされている。

以上のことから、本剤をシクロスポリン投与中の患者に併用した場合には、本剤の血漿中濃度が上昇することにより、副作用の発現頻度の増加や、横紋筋融解症などの重篤な副作用が発現するおそれがあるため、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。〔「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響 2)」「VII.8.トランスポーターに関する情報」の項参照〕

(2) 併用注意とその理由

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、11.1.2、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。	フィブラート系薬剤、ピタバスタチン、エゼチミブでは、横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸 [9.2.2、11.1.2 参照]		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 危険因子：腎障害がある場合
陰イオン交換樹脂 コレステミド コレステラミン等 [16.7.2 参照]	ピタバスタチンの血中濃度が低下する可能性がある。また、エゼチミブとの併用により、エゼチミブの血中濃度の低下がみられたとの報告がある。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前 2 時間あるいは投与後 4 時間以上の間隔をあけて投与すること。	同時投与によりピタバスタチンの吸収が低下する可能性がある。また、エゼチミブが陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
エリスロマイシン [11.1.2、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るおそれがある。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。	左記薬剤によりピタバスタチン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 参照]	ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの C_{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられたとの報告がある。併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序不明
----------------------	--	------

（解説）

ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

ピタバスタチンとフィブラート系薬剤、ニコチン酸及びエリスロマイシンを併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状や、CK、血中及び尿中ミオグロビン、血清クレアチニン上昇等に注意すること。腎機能の異常を認めた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 2）」の項参照）

フィブラート系薬剤：

腎機能に関する臨床検査値（血清クレアチニンや eGFR を目安）に異常が認められる患者では、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ本剤とフィブラート系薬剤を併用すること。（2018 年 10 月 16 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1016 第 1 号に伴う自主改訂に基づく。「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.1」の項参照）

陰イオン交換樹脂：

コレステラミンは非吸収性の陰イオン交換樹脂であり、胆汁酸を吸着して糞中への排泄を促進することによりコレステロールを低下する。したがって、併用した薬剤を吸着することにより併用薬の吸収を遅延させ、減少させることが知られている。ピタバスタチンは動物実験（ラット、イヌ）において腸肝循環をすることが知られており、本剤とコレステラミンを併用した場合、ピタバスタチンが吸着され、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため十分な間隔をあけて投与することが必要と考え設定した。

エリスロマイシン、リファンピシン：

2009 年 6 月自主改訂に基づきピタバスタチン錠の添付文書に追記された。エリスロマイシン及びリファンピシンは、ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの C_{max} 及び AUC が上昇したとの報告があり、副作用の発現頻度が増加するおそれがあるため設定した。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 2）」の項参照）

8. 副作用

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。[8.1 参照]

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

エゼチミブでは、アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告がある。

11.1.2 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。[7.5、9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1、10.2 参照]

11.1.3 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。

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

HMG-CoA 還元酵素阻害剤では、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。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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。[8.3、9.3.3 参照]

11.1.6 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。

11.1.7 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。

11.1.8 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。[9.1.3 参照]

（解説）

11.1.1 本剤の承認までの臨床試験ではアナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症といった副作用はみられていないが、エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

11.1.2 本剤の承認までの臨床試験では横紋筋融解症の副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

初期の自覚症状としては四肢の脱力、手足・肩・腰・全身の筋肉の痛み、こわばり、全身のだるさ、赤褐色尿などがあらわれる。臨床検査値としては、血中や尿中のミオグロビンが増加する他、CK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼ等の逸脱酵素の急上昇が認められる。また、血中ミオグロビンが排出臓器である腎尿細管への負荷となり、急性腎不全を併発する例が多く、この場合、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められている。ピタバスタチンは投与量（全身曝露量）の増大に伴い、横紋筋融解症や横紋筋融解症に関連した有害事象が発現する可能性が増大すると考えられる。筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を注意して観察し、これらの症状が発現した場合には、CK 値を測定すること。その測定の結果、原因の特定が出来ない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、横紋筋融解症が発現した場合には、適切な補液を行い利尿を保ち、急性腎不全の発症を予防することが重要である。

11.1.3 本剤の承認までの臨床試験ではミオパチーの副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

11.1.4 本剤の承認までの臨床試験では免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。2016 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 1018 第 3 号に基づく。

（参考）

ピタバスタチン錠では、当初、日本においては、2013 年 4 月「免疫性壊死性ミオパチー」が「その他の注意」に追記された。その経緯は以下の通りである。

2012 年 10 月米国食品医薬品局（FDA : Food and Drug Administration）は、まれではあるが HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した「免疫性壊死性ミオパチー」の報告があることから、米国の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を改訂するよう指示した。

日本においては、米国での添付文書改訂や文献報告等を参考に、2013 年 4 月「免疫性壊死性ミオパチー」が「その他の注意」に追記された。

なお、本改訂は国内の HMG-CoA 還元酵素阻害剤すべてが対象となった改訂であった。

11.1.5 本剤の承認までの臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。2004 年 7 月 21 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づく（企業報告）。

11.1.6 本剤の承認までの臨床試験では血小板減少の副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。2005 年 5 月 11 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づく（企業報告）。

11.1.7 本剤の承認までの臨床試験では間質性肺炎の副作用はみられていないが、ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。2010 年 3 月 23 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0203 第 1 号に基づく。

英国医薬品庁は 2009 年 11 月、欧州規模で収集した安全性情報について検討した結果、スタチン系薬剤により非常にまれではあるが、間質性肺炎が発現する可能性がある」と結論付け、スタチン系薬

剤の製品情報概要等の改訂を指示した。

Drug Safety Update: Volume 3, Issue 4, November 2009 :

<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safe-tyguidance/DrugSafetyUpdate/CON062553>

また、欧州医薬品庁の欧州医薬品安全性監視作業部会も同時期に同様の勧告を行った。

MONTHLY REPORT PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY (PhVWP) NOVEMBER 2009 PLE-NARY MEETING :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf

これらの背景に加え、日本でもスタチン系薬剤で間質性肺炎の症例が報告されていることから、スタチン系薬剤に対し、薬食安指示（2010 年 3 月 23 日付）が発出され、本剤の使用上の注意「重大な副作用」の項に追記された。

11.1.8 2023 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0720 第 1 号に基づく。（「VIII.6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚			発疹、そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、血管性浮腫、脱毛、皮膚疼痛
消化器			口渇、口内乾燥、口内炎、舌炎、嘔気・悪心、嘔吐、逆流性食道炎、胃炎、胃不快感、消化不良、腹痛、腹部膨満感、アミラーゼ上昇、膵炎、胆石症、胆のう炎、鼓腸放屁、便秘、下痢、食欲不振
肝臓	ALT 上昇	γ-GTP 上昇	AST 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、肝炎
腎臓		蛋白尿	頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇
循環器			期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛、ほてり
筋肉 ^{注)}		CK 上昇	筋肉痛、背部痛、四肢痛、脱力感、筋痙攣、筋力低下、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、坐骨神経痛、抑うつ、錯感覚
血液		白血球増多	貧血、血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、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、TSH 上昇
その他			倦怠感、疲労感、無力症、関節痛、浮腫、霧視、目のちらつき、耳閉感、味覚異常、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽、疼痛、抗核抗体の陽性化、尿潜血、着色尿、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇

注) 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。

(解説)

本剤の承認までの臨床試験でみられた副作用の発現頻度に基づいて設定した。また、本剤の承認までの臨床試験でみられなかった副作用で、ピタバスタチン錠又はエゼチミブ錠の国内添付文書の「その他の副作用」に記載されている副作用を、発現頻度不明として記載した。

副作用発現頻度一覧表

副作用発現状況（K-924-02、K-924-03 の併合解析）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	253
副作用の発現症例数	10
副作用の発現割合	4.0%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（%）
【胃腸障害】	1 (0.4)
排便障害	1 (0.4)
【臨床検査】	9 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.0）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

1996 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び 2019 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」の No.44 に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625 例が 12 週間以内、576 例が 1 年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の 3 倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で 4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で 0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 1.7%であった。CK 上昇（基準値上限の 10 倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない^{71) 72)}。[8.6 参照]

（解説）

エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ピタバスタチンでは、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。

15.2.2 エゼチミブでは、イヌで1ヵ月間投与（0.03mg/kg/日以上）により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった。マウスに2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった。[8.6 参照]

（解説）

15.2.1 ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。動物実験のうちイヌにおいてのみ認められており、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるセリバスタチン、シンバスタチン及びフルバスタチンと同様であった。臨床試験では認められていないが、重要な事項と考え設定した。

<参考>

イヌ反復投与毒性試験

イヌにピタバスタチンの 1mg/kg/日、3mg/kg/日、10mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、3mg/kg/日以上で水晶体の白濁が認められた⁷³⁾。また、イヌにピタバスタチンの 0.3mg/kg/日、1mg/kg/日、3mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した結果、1mg/kg/日以上で水晶体の白濁が認められた⁷⁴⁾。

15.2.2 エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤LD及びHDの有効成分であるピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの安全性薬理試験及び毒性試験では、共通する毒性標的器官はなく薬理作用又は毒性増強の懸念もないことから、臨床での安全性に懸念を引き起こすような新規の薬理作用を引き起こす可能性は低いと判断している。「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（2010年2月19日薬食審査発0219第4号）に則り、本剤LD及びHDを用いた新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

ピタバスタチン

ピタバスタチンの一般症状及び行動、中枢神経系及び体性神経系、摘出平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液凝固系並びに血小板凝集に及ぼす影響を検討した。ピタバスタチンカルシウムは30mg/kgの経口投与で、一般症状及び行動に自発運動の低下が観察され、また、尿量の減少が認められた。ピタバスタチンカルシウム10mg/kg以上で尿中Na⁺、Cl⁻排泄の減少が観察され、また、酢酸 writhing 法による鎮痛作用が認められたが Haffner 法では作用はみられなかった。ピタバスタチンカルシウム 10⁻⁴M で摘出平滑筋のヒスタミン、アセチルコリン及び BaCl₂ 収縮を抑制した。その他、特記すべき作用は認められなかった。

エゼチミブ

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本剤LD及びHDは、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるピタバスタチンカルシウム水和物と小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブの2種類の有効成分を含有する配合剤である。本剤LD及びHDは、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（2010年2月19日、薬食審査発0219第4号）」で規定している「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤のほとんどについて、臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要なない」に該当する製剤と判断し、新たな非臨床安全性試験は実施しなかった。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リバゼブ配合錠 LD・HD 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ピタバスタチンカルシウム水和物 劇薬^{注)}

エゼチミブ 該当しない

注) 劇薬指定はピタバスタチン、その塩類及びそれらの製剤（ただし、1錠中ピタバスタチンとして4mg以下を含有するものを除く）

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

(解説)

以下の安定性試験結果を考慮して設定した。('IV.6.製剤の各種条件下における安定性'の項参照)

- ・本剤 LD 及び HD を 25°C/83%RH、無包装で保存したとき、ピタバスタチンカルシウム水和物由来の類縁物質の増加を認めた。
- ・本剤 LD 及び HD を 25°C/83%RH、PTP 包装で保存したとき、最終観測点の6ヵ月まで規格内であった。
- ・本剤 LD を 25°C、無包装、D65 ランプ下で保存したとき、ピタバスタチンカルシウム水和物由来の類縁物質の増加を認めた。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

「リバゼブ配合錠を服用される患者様へ」

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

(ピタバスタチンカルシウム水和物単剤として)

リバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg

(エゼチミブ単剤として)

ゼチーア錠 10mg

7. 国際誕生年月日

2022年9月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リバゼブ配合錠 LD	2022年9月26日	30400AMX00415000	2022年11月16日	2022年12月6日
リバゼブ配合錠 HD	2022年9月26日	30400AMX00416000	2022年11月16日	2022年12月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2022年9月26日～2026年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
リバゼブ配合錠 LD	2189103F1029	2189103F1029	129278701	622927801
リバゼブ配合錠 HD	2189103F2025	2189103F2025	129279401	622927901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Grundy SM, et al.: J Am Coll Cardiol. 2019; 73: e285-e350. (PMID: 30423393)
- 2) Lloyd-Jones DM, et al.: J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1785-822. (PMID: 28886926)
- 3) Mach F, et al.: Atherosclerosis. 2019; 290: 140-205. (PMID:31591002)
- 4) Mihaylova B, et al.: Lancet. 2012; 380: 581-90. (PMID: 22607822)
- 5) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022. (本剤開発時: 2017年版)
- 6) 興和(株)社内資料: 第III相検証試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) 興和(株)社内資料: 第III相52週長期投与試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) van Heek M, et al.: Br J Pharmacol. 2001; 134: 409-17. (PMID: 11564660)
- 9) Davis HR Jr, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 2032-8. (PMID: 11742881)
- 10) Davis HR Jr, et al.: Metabolism. 2001; 50: 1234-41. (PMID: 11586500)
- 11) van Heek M, et al.: Eur J Pharmacol. 2001; 415: 79-84. (PMID: 11245855)
- 12) Altmann SW, et al.: Science. 2004; 303: 1201-4. (PMID: 14976318)
- 13) Davis HR Jr, et al.: J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92. (PMID: 15173162)
- 14) Garcia-Calvo M, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 8132-7. (PMID: 15928087)
- 15) Sudhop T, et al.: Circulation. 2002; 106: 1943-8. (PMID: 12370217)
- 16) Davidson MH, et al.: J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 2125-34. (PMID: 12505224)
- 17) Melani L, et al.: Eur Heart J. 2003; 24: 717-28. (PMID: 12713766)
- 18) Ballantyne CM, et al.: Circulation. 2003; 107: 2409-15. (PMID: 12719279)
- 19) Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1997; 47: 904-9. (PMID: 9296275)
- 20) Morikawa S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2000; 7: 138-44. (PMID: 11480454)
- 21) Suzuki H, et al.: Atherosclerosis. 1999; 146: 259-70. (PMID: 10532682)
- 22) Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 2001; 51: 197-203. (PMID: 11304935)
- 23) 中川俊次他.: 薬理と治療. 2001; 29: 51-7.
- 24) Yanagita T, et al.: Curr Ther Res. 1999; 60: 423-34.
- 25) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用(リバロ錠 1mg・2mg: 2003年7月17日承認、申請資料概要ホ. 1. (3))
- 26) Kitahara M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 117-28. (PMID: 9681568)
- 27) Suzuki H, et al.: Arzneimittelforschung. 2000; 50: 995-1003. (PMID: 11187394)
- 28) 興和(株)社内資料: 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 29) 蓮沼智子他.: 臨床医薬. 2003; 19: 381-9.
- 30) 興和(株)社内資料: エリスロマイシンとの相互作用
- 31) 興和(株)社内資料: リファンピシンとの相互作用
- 32) Mathew P.: 診療と新薬. 2003; 40: 779-85.
- 33) Kosoglou T, et al.: Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467-94. (PMID: 15871634)
- 34) Bergman AJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 328-36. (PMID: 16490809)
- 35) Bergman AJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 321-7. (PMID: 16490808)
- 36) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 79-91.
- 37) Kimata H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 484-98.
- 38) Kojima J, et al.: 薬物動態. 2001; 16: 497-502.
- 39) Patrick JE, et al.: Drug Metab Dispos. 2002; 30: 430-7. (PMID: 11901097)
- 40) van Heek M, et al.: Br J Pharmacol. 2000; 129: 1748-54. (PMID: 10780982)
- 41) 藤原豊博.: 薬理と治療. 2008; 36: 81-116.
- 42) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 499-507.
- 43) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 508-15.

- 44) Fujino H, et al.: Drug Metab Pharmacokinet. 2002; 17: 449-56. (PMID: 15618696)
- 45) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 415-24.
- 46) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2003; 53: 701-7. (PMID: 14650362)
- 47) Kojima J, et al.: Biol Pharm Bull. 1999; 22: 142-50. (PMID: 10077432)
- 48) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 741-66.
- 49) Fujino H, et al.: Xenobiotica. 2003; 33: 27-41. (PMID: 12519692)
- 50) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2002; 52: 745-53. (PMID: 12442637)
- 51) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 957-70.
- 52) 興和(株)社内資料: 健康成人男性における代謝物(リバロ錠 1mg・2mg; 2003年7月17日承認、申請資料概要へ. 3. (1))
- 53) 深瀬広幸他.: 臨床医薬. 2007; 23: 397-406.
- 54) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2004; 54: 382-8. (PMID: 15344842)
- 55) Hirano M, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1229-36. (PMID: 16595711)
- 56) Oswald S, et al.: Pharmacogenet Genomics. 2008; 18: 559-68. (PMID: 18551036)
- 57) Neuvonen PJ, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 565-81. (PMID: 17178259)
- 58) Oswald S, et al.: J Pharm Sci. 2007; 96: 3478-84. (PMID: 17828742)
- 59) Oswald S, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2006; 79: 206-17. (PMID: 16513445)
- 60) Oswald S, et al.: J Chromatogr B. 2006; 830: 143-50. (PMID: 16280261)
- 61) Oswald S, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318: 1293-9. (PMID: 16772539)
- 62) Oswald S, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 477-85. (PMID: 17112804)
- 63) 再審査報告書: 製造販売後臨床試験(リバロ錠 1mg・2mg; 2013年12月19日再審査結果公表)
- 64) 興和(株)社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 65) 興和(株)社内資料: 肝硬変患者における薬物動態(リバロ錠 1mg・2mg; 2003年7月17日承認、申請資料概要へ. 4. (3))
- 66) 森治樹他.: 臨床医薬. 2003; 19: 371-9.
- 67) 三上洋他.: 臨床医薬. 2007; 23: 427-35.
- 68) 清野弘明他.: 臨床医薬. 2007; 23: 571-88.
- 69) 西垣敬二他.: 応用薬理. 1998; 56: 161-77.
- 70) 西垣敬二他.: 応用薬理. 1998; 56: 153-9.
- 71) Farnier M, et al.: Eur Heart J. 2005; 26: 897-905. (PMID: 15781429)
- 72) McKenney JM, et al.: J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7. (PMID: 16630994)
- 73) 洪田哲雄他.: 応用薬理. 1998; 56: 73-99.
- 74) 洪田哲雄他.: 応用薬理. 1998; 56: 101-30.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024 年 7 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。ピタバスタチンでは、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 ヶ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。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。エゼチミブでは、ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。[2.4 参照]

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

	分類
pitavastatin	D（2024 年 3 月）*
ezetimibe	B3（2024 年 3 月）*

*Prescribing medicines in pregnancy database（18 March 2024）より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者用使用説明書

「リバゼブ配合錠を服用される患者様へ」(A6版2頁、2024年2月作成)

リバゼブ配合錠を服用される患者様へ

リバゼブ配合錠は血液中のコレステロールを減らすおくすりです。

このおくすりは、筋肉の副作用として「横紋筋融解症」(裏面参照)が起こることが知られています。

次のような症状がみられましたら横紋筋融解症の可能性があるので直ちに服用をやめて、すぐに主治医の先生または薬剤師の先生にご相談ください。服用量が増えた方は特にご注意ください。

○筋肉が痛い ○手足の力が入らない
○尿の色が濃い(赤褐色になる)

また、ほかにもおくすりを服用して体調がおかしいと感じましたら主治医の先生または薬剤師の先生にご相談ください。

(裏面につづく)

横紋筋融解症とは：

筋肉が障害され、筋肉痛や脱力などの症状があらわれ、筋の成分(ミオグロビン)が血液中に流れ出る病気です。

赤褐色の尿が見られることがあり、放っておくと腎不全(腎臓の機能が低下し尿が出にくくなる)になることもあります。

製造販売元 興和株式会社

医療従事者向け資料

「リバゼブ配合錠 LD・HD 適正使用のお願い」

<https://medical.kowa.co.jp/product/> 参照

