

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 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

日本薬局方　ピタバスタチンカルシウム錠

処方箋医薬品^{注)}

リバロ錠 1mg

リバロ錠 2mg

リバロ錠 4mg

LIVALO TABLETS 1mg・2mg・4mg

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本薬局方　ピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠

処方箋医薬品^{注)}

リバロOD錠 1mg

リバロOD錠 2mg

リバロOD錠 4mg

LIVALO OD TABLETS 1mg・2mg・4mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	リバロ錠 1mg：フィルムコーティング錠 リバロ錠 2mg・錠 4mg：割線入りフィルムコーティング錠 リバロ OD 錠 1mg：素錠 リバロ OD 錠 2mg・OD 錠 4mg：割線入り素錠		
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	リバロ錠 1mg・リバロ OD 錠 1mg：1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 1.0mg リバロ錠 2mg・リバロ OD 錠 2mg：1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 2.0mg リバロ錠 4mg・リバロ OD 錠 4mg：1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 4.0mg		
一般名	和名：ピタバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Pitavastatin Calcium Hydrate（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	リバロ錠 1mg・錠 2mg リバロ錠 4mg リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg リバロ OD 錠 4mg	2003 年 7 月 17 日 2012 年 1 月 18 日 2013 年 2 月 15 日 2013 年 8 月 15 日
	薬価基準収載年月日	リバロ錠 1mg・錠 2mg リバロ錠 4mg リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg リバロ OD 錠 4mg	2003 年 9 月 12 日 2012 年 6 月 22 日 2013 年 6 月 21 日 2013 年 12 月 13 日
	販売開始年月日	リバロ錠 1mg・錠 2mg リバロ錠 4mg リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg リバロ OD 錠 4mg	2003 年 9 月 12 日 2012 年 6 月 22 日 2013 年 7 月 3 日 2013 年 12 月 13 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社 提　　携：日産化学株式会社		
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 はリバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg 2023 年 7 月改訂添付文書、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg 2023 年 7 月改訂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	33
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	33
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	33
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	42
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	42
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	46
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	47
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	47
1. 販売名	3	5. 分布	48
2. 一般名	3	6. 代謝	52
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	54
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	55
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	55
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	55
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他	57
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	58
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	58
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	58
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
4. 力価	7	7. 相互作用	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 副作用	64
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	69
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	11. 適用上の注意	69
9. 溶出性	11	12. その他の注意	70
10. 容器・包装	11	IX. 非臨床試験に関する項目	71
11. 別途提供される資材類	12	1. 薬理試験	71
12. その他	12	2. 毒性試験	72
V. 治療に関する項目	13	X. 管理的事項に関する項目	75
1. 効能又は効果	13	1. 規制区分	75
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. 有効期間	75
3. 用法及び用量	13	3. 包装状態での貯法	75
4. 用法及び用量に関連する注意	15		
5. 臨床成績	16		

4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
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	75
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 ..	76
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	76
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
XI. 文献	77
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	78
XII. 参考資料	79
1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	81
XIII. 備考	84
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	84
2. その他の関連資料	84

本文中各項目についてリバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg 又はリバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg の記載のないものについては、両品目共通の内容である。

略語表

略号	略号内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADP	アデノシン 5-二リン酸
AL-P	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase (アラニン・アミノトランスフェラーゼ)
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase (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)
B _{max}	最大結合量
BUN	尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CK	Creatine Kinase (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)
C _{min}	最低血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
eGFR	推定糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
FH	Familial Hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症; 本 IF では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す)
GFR	糸球体濾過量
HbA1c	HaemoglobinA1c (ヘモグロビン A1c)
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol (高比重リポ蛋白コレステロール)
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA
IC ₅₀	50%抑制濃度
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
K _d	解離定数
K _m	ミカエリス定数
LDH	Lactate Dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)

略号	略号内容
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol (低比重リポ蛋白コレステロール)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS Mean	最小二乗平均
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version (ICH 国際医薬用語集日本語版)
MRT	平均滞留時間
N.D.	定量下限未満
OATP2	有機アニオン輸送蛋白 2
OD 錠	Oral Disintegrant 錠 (口腔内崩壊錠)
PT	プロトロンビン時間
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
T _{1/2}	消失半減期 (生物学的半減期)
T ₄	サイロキシン
TBG	サイロキシン結合グロブリン
TC	Total Cholesterol (総コレステロール)
TG	Triglyceride (トリグリセリド)
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP	ウリジン 5-二リン酸
UGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
VLDL	超低比重リポ蛋白質
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-Glutamyltranspeptidase (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

リバロ（有効成分名：ピタバスタチンカルシウム水和物）は日産化学（株）が原体を合成し、興和（株）が製剤開発を行った国産初の全合成の HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、医薬品開発にかかわるほとんどの試験が国内を中心に実施された。

非臨床試験において、本剤の吸収率は高く（ラット、イヌ）、作用部位である肝臓に選択的に分布することが認められ（ラット）、薬理試験では、肝臓の HMG-CoA 還元酵素を強力かつ持続的に阻害し（*in vitro*、モルモット）、血漿総コレステロール濃度を強力に低下させることが示された（イヌ）。さらに、肝臓からの VLDL-TG の分泌低下作用をあわせ持つことも認められた（*in situ*）。

臨床試験においては、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）患者に対して、優れた血清 LDL-コレステロール及び総コレステロール低下作用を有し、あわせて HDL-コレステロール増加作用を有することも確認された。また、糖尿病、高血圧などを合併症に持つ患者にも優れた血清コレステロール低下作用を有することが確認された。

以上より、高コレステロール血症治療における有用性が審査され、リバロ錠 1mg・錠 2mg が 2003 年 7 月に、リバロ錠 4mg が 2012 年 1 月に承認された。

さらに、水なしでも服用が可能で服薬コンプライアンス向上に繋がるとともに、高齢者でも服用しやすい製剤である口腔内崩壊錠として、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg がリバロ錠 1mg・錠 2mg との生物学的同等性に基づき 2013 年 2 月に承認され、リバロ OD 錠 4mg が 2013 年 8 月に承認された。

その後、投与時期の影響を検討した欧米での臨床試験結果を外挿することにより「夕食後投与」という制限を解除した用法及び用量が、リバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg において 2013 年 2 月に、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg において 2013 年 6 月に、リバロ OD 錠 4mg において 2013 年 11 月にそれぞれ承認された。

また、家族性高コレステロール血症患者では若年期より冠動脈疾患を発症する可能性があり、適切な LDL-コレステロール管理が推奨されている。そこで、国内において小児家族性高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験を実施し、欧州における臨床試験で得られた有効性及び安全性の成績と比較評価することにより、家族性高コレステロール血症における小児の用法及び用量がリバロ錠 1mg・錠 2mg・OD 錠 1mg・OD 錠 2mg において 2015 年 6 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 国産初の全合成 HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。
- (2) CYP3A4 などのチトクローム P450 が関与する代謝をほとんど受けない薬剤である。（CYP2C9 でわずかに代謝される。）（52 頁参照）
- (3) 成人高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症^{注1}患者を含む）において、リバロ錠投与により LDL-コレステロールは 40%、総コレステロールは 28%の低下を示した。また、HDL-コレステロールは 11%の増加を示した。（32 頁参照）

注 1) 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

- (4) 10 歳以上の家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）患者（男児）^{注2}において、リバロ錠 1mg 又は 2mg 投与により、LDL-コレステロールは 27%又は 34%の低下を示した。

（24 頁参照）

注 2) 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。

5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されていることも踏まえ、女兒に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。

- (5) 重大な副作用として、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。（64 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg は、水なしでも服用が可能な口腔内崩壊錠である。（43 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2015 年 6 月家族性高コレステロール血症における小児の用法及び用量承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により 101 症例のデータを集積したことから、2020 年 12 月承認条件が解除となった。（「V.5. (6) 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」の項参照）

〈効能共通〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈小児の家族性高コレステロール血症〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

LIVALO TABLETS 1mg	LIVALO OD TABLETS 1mg
LIVALO TABLETS 2mg	LIVALO OD TABLETS 2mg
LIVALO TABLETS 4mg	LIVALO OD TABLETS 4mg

(3) 名称の由来

Lipids and Vascular event Lowering

脂質をより低下させることで冠血管イベントの発症をより低下させることを期待し、LIVALO (リバロ) と命名した。

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)

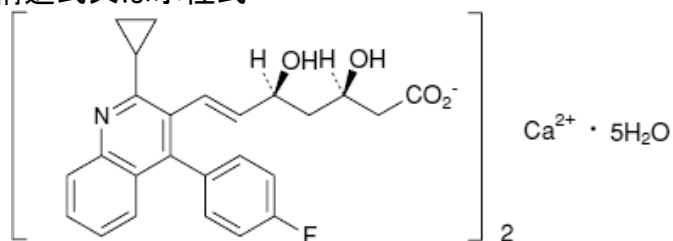
(2) 洋名 (命名法)

Pitavastatin Calcium Hydrate (JAN)

(3) ステム

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_2\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

分子量: 971.06

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 NK-104

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

相対湿度の上昇に伴い吸湿量は増加した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点を示さず分解した。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=4.40$ （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）

(6) 分配係数

緩衝液の pH	分配係数	Log P
6.93	31.7	1.49

Britton-Robinson 緩衝液（25℃）

(7) その他の主な示性値

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）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃,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℃,50℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内
		60℃		類縁物質増加
		40℃,50℃,60℃	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
	湿度	25℃,60%RH, 25℃,90%RH, 60℃,90%RH	無包装	水分増加、重量増加
		60℃,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
	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
		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）
		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)
加速試験	40℃,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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

リバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg：フィルムコーティング錠

リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg：素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リバロ錠 1mg	リバロ錠 2mg	リバロ錠 4mg
性状	白色、円形のフィルムコーティング錠である。	ごくうすい黄赤色、円形の割線入りフィルムコーティング錠である。	淡黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠である。
外形	 直径 6.2mm 厚さ 2.6mm 重量 85mg	 直径 7.1mm 厚さ 2.9mm 重量 125mg	 直径 8.6mm 厚さ 3.9mm 重量 249mg
識別コード	 201	 202	 203

販売名	リバロ OD 錠 1mg	リバロ OD 錠 2mg	リバロ OD 錠 4mg
性状	白色～帯黄白色、円形の素錠で淡黄色～濃黄色の斑点がある。	白色～帯黄白色、円形の割線入り素錠で淡黄色～濃黄色の斑点がある。	
外形	 直径 7mm 厚さ 3.4mm 重量 120mg	 直径 8mm 厚さ 3.6mm 重量 160mg	 直径 9.5mm 厚さ 5.2mm 重量 320mg
識別コード	 111	 112	 113

(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		リバロ錠 1mg	リバロ錠 2mg	リバロ錠 4mg
有効成分	名称	ピタバスタチンカルシウム水和物		
	分量	1錠中ピタバスタチンカルシウムとして		
		1.0mg	2.0mg	4.0mg
添加剤		乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸 Mg、ステアリン酸 Mg、クエン酸トリエチル、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ		
		—	黄色五号	
			—	黄色三二酸化鉄

販売名		リバロ OD 錠 1mg	リバロ OD 錠 2mg	リバロ OD 錠 4mg
有効成分	名称	ピタバスタチンカルシウム水和物		
	分量	1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして		
		1.0mg	2.0mg	4.0mg
添加剤		D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸 Mg、ヒプロメロース、塩化 Ca 水和物、スクラロース、 <i>l</i> -メントール、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、キシリトール、結晶セルロース、無水リン酸水素 Ca、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ステアリン酸 Ca、香料		

(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

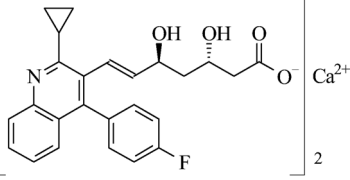
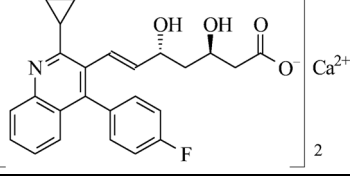
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は以下の通りである。

略称・略号	化学名	構造式
ラクトン体	(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-{(<i>E</i>)-2-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]ethenyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetra-hydro-2 <i>H</i> -pyran-2-one	
対掌体 Ca 塩	(-)-monocalcium bis{(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}	

略称・略号	化学名	構造式
3-エピ体 Ca 塩	monocalcium bis{(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}	
5-エピ体 Ca 塩	monocalcium bis{(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}	

6. 製剤の各種条件下における安定性

リバロ錠 1mg

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃,60%RH		3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42 ヶ月	PTP+アルミ袋	規格内
加速試験		40℃,75%RH		2, 4, 6 ヶ月	PTP+アルミ袋 プラスチックボトル	6 ヶ月で類縁物質増加 規格内
苛酷試験	温度	50℃		1, 2, 3 ヶ月	PTP+アルミ袋	2 ヶ月で変色（褐変）、 類縁物質増加
				2, 3 ヶ月	褐色ガラス瓶	
		60℃		0.5, 1, 2 ヶ月	PTP+アルミ袋	0.5 ヶ月で類縁物質増加 1 ヶ月で変色（褐変） 2 ヶ月で含量低下
				1, 2 ヶ月	褐色ガラス瓶	1 ヶ月で変色（褐変）、 類縁物質増加 2 ヶ月で含量低下
	湿度	25℃	60%RH	2, 4, 6 ヶ月	無包装	規格内
			83%RH			6 ヶ月で溶出率低下
	光	室温,白色蛍光ランプ 約 60 万, 120 万, 180 万 lx・hr			無包装	約 60 万 lx・hr で類縁物質増加 約 180 万 lx・hr で含量低下
		室温,近紫外蛍光ランプ、約 200 W・hr/m ²				規格内

プラスチックボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

試験項目：含量、性状、確認試験、類縁物質、溶出性

リバロ錠 2mg

保存条件		測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃,60%RH		PTP+アルミ袋	規格内
加速試験	40℃,75%RH		PTP+アルミ袋	規格内
			プラスチックボトル	

プラスチックボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

試験項目：含量、性状、確認試験（加速試験のみ）、類縁物質、溶出性

リバロ錠 4mg

保存条件		測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃,60%RH		PTP+アルミ袋	規格内

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
加速試験		40℃,75%RH		2, 4, 6 ヶ月	PTP+アルミ袋	規格内
苛酷試験	温度	50℃		1, 3 ヶ月	PTP+アルミ袋	規格内
		60℃		1, 2 ヶ月		1 ヶ月で類縁物質増加
	湿度	25℃	60%RH	1, 3, 6 ヶ月	無包装	規格内
			83%RH	1, 3, 4 ヶ月		
	光	25℃,D65 ランプ、 60 万, 120 万 lx・hr			無包装	規格内
		白色蛍光ランプ、 60 万, 120 万 lx・hr				

試験項目：含量、性状、確認試験、含量均一性試験（長期保存試験及び加速試験は開始時及び終了時のみ、苛酷試験は開始時のみ）、類縁物質、溶出性

リバロ OD 錠 1mg

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃,60%RH		3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヵ月	PTP+アルミ袋	規格内
					プラスチックボトル	
加速試験		40℃,75%RH		1, 3, 6 ヵ月	PTP+アルミ袋	規格内
					プラスチックボトル	
苛酷試験	温度	50℃		1 ヵ月	PTP+アルミ袋	規格内
					プラスチックボトル	
		60℃		2 週, 1 ヵ月	PTP+アルミ袋	2 週で類縁物質増加
					プラスチックボトル	1 ヵ月で類縁物質増加
	湿度	25℃	60%RH	2 週, 1 ヵ月	無包装	規格内
			83%RH	2 週, 1 ヵ月		
光	D65 ランプ、30 万, 60 万, 120 万 lx・hr			無包装	30 万 lx・hr で類縁物質増加	

プラスチックボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

試験項目：含量、性状、確認試験*1、含量均一性試験*2、類縁物質、崩壊性、溶出性

*1：苛酷試験は開始時及び終了時のみ *2：長期保存試験は開始時、12 ヶ月、24 ヶ月及び終了時のみ、加速試験は開始時及び終了時のみ、苛酷試験は開始時のみ

リバロ OD 錠 2mg

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃,60%RH		3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヵ月	PTP+アルミ袋	規格内
加速試験		40℃,75%RH		1, 3, 6 ヲ月	PTP+アルミ袋 プラスチックボトル	規格内
苛酷試験	温度	50℃		1, 2, 3 ヲ月	PTP+アルミ袋	規格内
					プラスチックボトル	
		60℃		2 週, 1, 2 ヲ月	PTP+アルミ袋	1 ヲ月で類縁物質増加
					プラスチックボトル	2 ヲ月で類縁物質増加
	湿度	25℃	60%RH	1, 2, 3 ヲ月	無包装	規格内
			83%RH	2 週, 1, 2 ヲ月		2 週で類縁物質増加
	光	D65 ランプ、30 万, 60 万, 120 万 lx・hr			無包装	30 万 lx・hr で類縁物質増加
		白色蛍光ランプ、30 万, 60 万, 120 万 lx・hr				

プラスチックボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

試験項目：含量、性状、確認試験*1、含量均一性試験*2、類縁物質、崩壊性、溶出性

*1：苛酷試験は開始時及び終了時のみ *2：長期保存試験は開始時、24 ヶ月及び終了時のみ、加速試験は開始時及び終了時のみ、苛酷試験は開始時のみ

リバロ OD 錠 4mg

保存条件				測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃,60%RH		3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヵ月	PTP+アルミ袋	規格内
加速試験		40℃,75%RH		1, 3, 6 ヶ月	PTP+アルミ袋	規格内
苛酷試験	温度	50℃		1, 2, 3 ヶ月	PTP+アルミ袋	1 ヶ月で類縁物質増加
		60℃		2 週, 1, 2 ヶ月	PTP+アルミ袋	2 週で類縁物質増加
	湿度	25℃	60%RH	1, 2, 3 ヶ月	無包装	規格内
			83%RH	2 週, 1, 2 ヶ月		1 ヶ月で類縁物質増加
	光	D65 ランプ、30 万, 60 万, 120 万 lx・hr			無包装	60 万 lx・hr で類縁物質増加
		白色蛍光ランプ、30 万, 60 万, 120 万 lx・hr				

試験項目：含量、性状、確認試験*1、含量均一性試験*2、類縁物質、崩壊性、溶出性

*1 苛酷試験は開始時及び終了時のみ *2 長期保存試験及び加速試験は開始時及び終了時のみ、苛酷試験は開始時のみ

リバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg 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」参照）

リバロ錠 1mg 参考情報

注）以下に示す試験結果は、1 ロットについて実施した結果を参考として掲載しています。各種条件下での安定性を担保するものではありませんのでご注意ください。

粉砕時の安定性：リバロ錠 1mg を遮光条件下で乳鉢を用いて粉砕し、無包装状態で 25℃、75%RH で 2 ヶ月間遮光保存した結果、全試験項目において規格の範囲内であり、経時変化は認められなかった。また 25℃、曝光下で保存し、4000、30 万、60 万、90 万、120 万 lx・hr 時点で測定した結果、全ての測定時点において変色、含量の低下及び類縁物質の増加が認められた。

リバロ錠 2mg 参考情報

注）以下に示す試験結果は、1 ロットについて実施した結果を参考として掲載しています。各種条件下での安定性を担保するものではありませんのでご注意ください。

分割後の安定性：リバロ錠 2mg を分割し、60℃で遮光保存した結果、いずれの項目も無包装状態において 1 週、グラシン紙包装又はグラシン紙＋薬袋包装状態において 2 週までは規格の範囲内であった。同様に 25℃、60%RH 又は 83%RH で 4 ヶ月間保存した結果、遮光下であれば 4 ヶ月間安定であると判断した。25℃、4000lx（D65 ランプを使用）では 30 万 lx・hr までは規格の範囲内であったが、60 万 lx・hr においていずれの包装形態においても一部類縁物質の増加が認められた。

粉砕時の安定性：リバロ錠 2mg を遮光条件下で乳鉢を用いて粉砕し、無包装状態で 25℃、60%RH 又は 83%RH で 2 ヶ月間遮光保存した結果、全試験項目において規格の範囲内であり、経時変化は認められなかった。25℃、4000lx（D65 ランプを使用）では 4000lx・hr までは規格の範囲内であったが、10000lx・hr において類縁物質の増加が認められた。

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

リバロ錠 1mg リバロ錠 2mg リバロ錠 4mg	本剤は、日本薬局方に定められたピタバスタチンカルシウム錠の溶出規格に適合する。 (方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法 条件 回転数：毎分 50 回転 試験液：水 900mL (結果) 15 分間で 85%以上
リバロ OD 錠 1mg リバロ OD 錠 2mg リバロ OD 錠 4mg	本剤は、日本薬局方に定められたピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠の溶出規格に適合する。 (方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法 条件 回転数：毎分 50 回転 試験液：溶出試験第 2 液 900mL (結果) 15 分間で 75%以上

＜参考：リバロ錠 2mg 分割後の溶出性＞

リバロ錠 2mg を分割した半錠について、リバロ錠 1mg の規格及び試験方法に従い溶出試験を行った結果、15 分間の溶出率は 85%以上であった。

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

＜リバロ錠 1mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、700 錠（14 錠×50）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

＜リバロ錠 2mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、700 錠（14 錠×50）、
1000 錠（10 錠×100）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

＜リバロ錠 4mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）

＜リバロ OD 錠 1mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、700 錠（14 錠×50）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

＜リバロ OD 錠 2mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、700 錠（14 錠×50）、
1000 錠（10 錠×100）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

＜リバロ OD 錠 4mg＞

PTP：100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装	プラスチックボトル：高密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他**リバロ錠 2mg の分割均等性**

錠剤半切器を用いてリバロ錠 2mg を分割し、左右の質量比を測定した結果、分割均等性は良好であった。また、分割後の錠剤は日局質量偏差試験に適合した。

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 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。
[9.7.1、9.7.2 参照]

5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている¹⁾ことも踏まえ、女兒に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。[9.7.1 参照]

(解説)

5.1 本剤の成人における適応は「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。本剤の小児における適応は「家族性高コレステロール血症」のみで「高コレステロール血症」に対する適応はない。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。

5.2 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。本剤の主な作用は 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。また、本剤は承認時までの臨床試験でホモ接合体に対する使用経験はない。

以上より、治療上やむを得ないと判断される場合に限って、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。

5.3 家族性高コレステロール血症は小児期から動脈硬化の進行を認めるため、小児期における診断、治療も重要な位置を占める。小児の家族性高コレステロール血症の場合には診断基準が成人とは異なるため、本剤を小児に投与する場合は小児家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。

5.4 一般的に女性は男性に比べて冠動脈疾患発現頻度が低く、将来の冠動脈疾患発現リスクが極めて高いと判断される症例以外の女兒への本剤の使用はベネフィットが比較的小さいと考えられることから、女兒では、冠動脈疾患発現リスクが高いと判断される症例についてのみ投与すること。(女性の冠動脈疾患発症あるいは死亡率は、およそ全年齢層において男性より約 10 年遅れると報告されている。)

なお、本剤の国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈高コレステロール血症〉

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

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

〈家族性高コレステロール血症〉

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

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

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

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

〈参考〉

成人

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

小児

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

○：承認用法・用量あり —：承認なし

(解説)

健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、食後単回投与では空腹時単回投与に比べ T_{max} の遅延と C_{max} の低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった。(「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響①」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

成人高コレステロール血症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較法により、リバロ錠1mg、2mg又は4mgを1日1回夕食後に12週間投与したときの用量反応性を検討した後期第II相試験の結果、臨床用量としては2mg/日あるいは4mg/日が推奨できると考えられた。(「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

さらに、第III相試験(比較試験、長期投与試験(全国多施設)、長期投与試験(家族性高コレステロール血症))において、後期第II相試験と同様の用法及び用量にて有効性及び安全性が確認されたこと、1mgで十分な効果が得られる症例もあること、4mgへの増量によってさらに大きなコレステロール低下が得られることから、本剤の用法及び用量を「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回夕食後に経口投与する。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。」と設定した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」「V.5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

一方、欧米での開発では、薬効に与える投与時期の影響を検討する試験を行い、投与時期によらずほぼ同等の効果が発揮されることを確認した(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照) ことと、空腹時投与では食後投与に比べて約1.6倍～1.8倍 C_{max} が高かったものの、AUCでは差はなく、また非食後投与である就寝時投与にて第III相試験を実施し、安全性の問題は認められなかったことから、食後・空腹時及び投与時期の制限がない用法及び用量を設定した。欧米データを日本人集団に外挿するにあたり、有効性、安全性、薬物動態において民族差がないかを考察した結果、大きな問題となる民族差は認めなかったことから、欧米データに基づき本邦においても用法の投与時期、食事後・空腹の制限の必要はないと考え、用法及び用量の記載から「夕食後」を削除した。

小児については、ピタバスタチン以外の小児に対する適応を有するスタチン製剤では、概ね10歳から使用可能となっている状況を勘案し、対象を10歳以上15歳以下とした。また多くのスタチン製剤の本邦での用量は欧米よりも低く、小児に対しても同様に欧米よりも低用量で有効性が

期待されることと、成人に比べて体格の小さい小児では曝露量増加により副作用発現の可能性が考えられることを考慮し、1mg 群及び 2mg 群のみを設定した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）を実施した。その結果、特に懸念される安全性上の問題は認められなかったが、日本人小児の家族性高コレステロール血症患者のデータは少なく、小児における安全性プロファイルが確立している状況ではないため、通常 1mg から投与を開始し、患者の状態を見ながら必要に応じて 2mg に増量することが妥当と考え「通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。」と設定した。（「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

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 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を 1 日 1mg とし、最大投与量は 1 日 2mg までとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1 日 1mg を投与する。[9.3.2、16.6.2 参照]

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

（解説）

7.1 肝障害患者では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、肝硬変患者に本剤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。そのため、肝障害のある成人に対して投与を行う場合には低用量から開始し、最大投与量も 1 日 2mg までと設定した。（「VII.10.④肝硬変患者における薬物動態」の項参照）

肝障害のある小児においても、成人と同様に肝障害を有する場合は投与量に注意が必要と考えられるため、肝障害のある小児に投与する場合には、成人肝障害患者に対する最大投与量の半量の 1 日 1mg と設定した。

なお、重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者には投与禁忌としている。

7.2 本剤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。

本剤は投与量（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、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。

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。

（本剤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

リバロ錠 1mg・錠 2mg 承認申請時（評価資料一覧）

試験区分		試験の種類	対象	登録例数	用法及び用量	投与期間
第Ⅰ相	単回投与試験	単盲検 (食事の影響： 交差比較)	健康成人 男性	ピタバスタチン 30 例 プラセボ 10 例	0.5、1、2、4、8mg 又はプラセボ（空腹時）、 2mg（食後）	単回
	反復投与試験	単盲検	健康成人 男性	ピタバスタチン 6 例 プラセボ 3 例	1 日 1 回 4mg 又はプラセボ	7 日
	4 週間 反復投与試験 (StepⅣ)	二重盲検 比較	成人男性 ^{a)}	ピタバスタチン 28 例 プラセボ 7 例	1 日 1 回投与 1、2、4mg 又は プラセボ及び 1 日 2 回投与 2mg	4 週
第Ⅱ相	前期第Ⅱ相試験	オープン	成人高脂血症 患者	34 例	1 日 1 回 4mg	8 週
	高トリグリセリド 血症交差比較 試験	二重盲検 交差比較	成人高脂血症 患者 ^{b)}	47 例	1 日 1 回 2mg あるいは プラセボ	各 8 週
	後期第Ⅱ相試験	二重盲検 比較	成人高脂血症 患者	273 例	1 日 1 回 1、2、4mg	12 週
第Ⅲ相	第Ⅲ相比較試験	二重盲検 比較	成人高脂血症 患者	ピタバスタチン 127 例 プラバスタチン 113 例	1 日 1 回 ピタバスタチン 2mg 又は プラバスタチン 10mg	12 週
	高齢者一般 臨床試験	オープン	70 歳以上の 高脂血症患者	35 例	8 週までは 1 日 1 回 2mg、 8 週以降は 1、2、4mg	12 週
	高脂血症を伴う インスリン 非依存型 糖尿病試験	オープン	高脂血症を 伴うインスリン 非依存型糖尿病 患者（成人）	34 例	1 日 1 回 2mg	8 週
長期 投与	長期投与試験 (全国多施設)	オープン	成人高脂血症 患者	317 例	1 日 1 回 8 週までは 2mg、 8 週以降は 1、2、4mg	28 週 以上 52 週
	長期投与試験 (家族性高コレス テロール血症)	オープン	成人家族性 高コレステロ ール血症患者	36 例	1 日 1 回 8 週までは 2mg、 8 週以降は 4mg	52 週 以上 104 週
その他	高齢者 薬物動態試験	オープン 比較	健康成人 男性 ^{c)}	非高齢者 5 例 高齢者 6 例	1 日 1 回 2mg	5 日
	製剤の生物学的 同等性試験	交差比較	健康成人 男性	予備試験 6 例 本試験 20 例	1 日 1 回 2mg 錠を 1 錠 あるいは 1mg 錠を 2 錠	各 1 回
	健康成人 薬物動態試験 (水酸化代謝物 検索試験)	オープン	健康成人 男性	7 例	1 日 1 回 4mg	7 日

a) TC $\geq$ 200mg/dL、b) TC $\geq$ 220mg/dL かつ TG $\geq$ 150mg/dL、c) 20～35 歳あるいは 65～80 歳

リバロ錠 1mg・錠 2mg 承認申請時（参考資料一覧）

試験区分		試験の 種類	対象	登録例数	用法及び用量	投与 期間
その他	肝機能障害患者 薬物動態試験	オープン	成人男性	肝機能正常者 6 例 肝機能障害患者 6 例	1 日 1 回 2mg	7 日
	シクロスポリン 併用薬物動態試験	オープン	健康成人 男性	6 例	1 日 1 回 2mg (シクロスポリン 2mg/kg)	6 日 (1 日)

夕食後投与制限解除承認申請時（評価資料一覧）

試験区分	国内試験	海外試験
＜薬物動態に及ぼす食事の影響－日本人と外国人の比較＞		
第 I 相	単回投与試験－単盲検 (食事の影響：交差試験)	米国における食事の影響試験 (NK-104-1.21US)
＜製剤の生物学的同等性、民族差の検討＞		
第 I 相	日本製剤と欧州製剤の生物学的同等性及び日本人と白人の薬物動態の比較 (NK-104-1.35US)	
＜投与時期の影響＞		
第 I 相	外挿←	米国における投与時期の影響試験 (NK-104-1.23US)
＜有効性及び安全性－国内と欧米における試験の比較＞		
第 II 相 第 III 相	国内における臨床試験のまとめ	欧米開発における有効性の併合解析 欧米開発における安全性の併合解析
＜就寝時投与における有効性、安全性＞		
第 III 相	外挿←	アトルバスタチンとの実薬対照試験 (NK-104-301)
		シンバスタチンとの実薬対照試験 (NK-104-302)
		高齢者におけるプラバスタチンとの実薬対照試験 (NK-104-306)
		NK-104-301 及び 302 の長期投与試験 (NK-104-307)
		NK-104-306 の長期投与試験 (NK-104-308)

リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg 承認申請時（評価資料一覧）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	投与期間
生物学的同等性試験 (NK-104-OT-01)	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロス オーバー比較試験	日本人 健康成人男性	30 例	1 日 1 回 2mg	単回
生物学的同等性試験 II (NK-104-OT-04)	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロス オーバー比較試験	日本人 健康成人男性	30 例	1 日 1 回 1mg	単回

リバロ錠 4mg 及びリバロ OD 錠 4mg については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を行い、既承認製剤との生物学的同等性を確認した。

小児家族性高コレステロール血症の用法及び用量追加承認申請時（評価資料一覧）

試験区分	国内試験	—	海外試験
第 III 相	国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01) 試験の種類：二重盲検 対象：10～15 歳の家族性高コレステロール血症男児 登録例数：14 例 用法及び用量：1 日 1 回 1 又は 2mg (2mg 群は 1mg から投与を開始し、4 週後に漸増) 投与期間：52 週	主に有効性・ 薬物動態比較 類似性確認 ←→	欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU) 試験の種類：二重盲検 対象：6～16 歳の脂質異常症男女 登録例数：106 例 用法及び用量：1 日 1 回 1、2 又は 4mg あるいはプラセボ (4mg 群は 2mg から投与を開始し、4 週後に漸増) 投与期間：12 週
		←→ 主に安全性比較 類似性確認	欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU) 試験の種類：非盲検 対象：6～16 歳の脂質異常症男女 登録例数：113 例 用法及び用量：1 日 1 回 1、2 又は 4mg (1mg から投与を開始し、4 週以降に空腹時 LDL-C 値に基づき 4mg まで増量し、必要に応じて減量) 投与期間：52 週

(2) 臨床薬理試験

単回投与試験（第Ⅰ相試験）²⁾

健康成人男性 40 例を対象に、リバロ 0.5mg、1mg、2mg、4mg 又は 8mg を空腹時に単回経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。臨床安全性に問題となる所見は認められず、ほぼ投与量に比例した血漿中濃度が認められた。

反復投与試験（第Ⅰ相試験）²⁾

健康成人男性 9 例（うちプラセボ 3 例）を対象に、リバロ 4mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。臨床安全性に問題となる所見は認められず、血漿中濃度は投与 3～4 日目より定常状態に達すると考えられた。

注）本剤の成人における用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

4 週間反復投与試験（第Ⅰ相試験：StepⅣ）³⁾

総コレステロール値 200mg/dL 以上の成人男性 34 例（うちプラセボ 7 例）を対象に、リバロ 1mg、2mg、4mg を 1 日 1 回夕食後、同 1mg を 1 日 2 回朝食・夕食後又はプラセボを二重盲検群間比較法により 4 週間投与したところ、安全性に問題となる所見は認められなかった。有効性は本剤 1～4mg で、LDL-コレステロールは 32.2～43.0%、総コレステロールは 20.2～29.4%の有意な低下が認められ（Tukey の多重比較（対プラセボ） $p < 0.001$ （LDL-コレステロール）、 $p < 0.01$ （総コレステロール））、投与量と低下率の大きさには用量相関性があるものと推察された。また脂質低下効果に関し 2mg 1 回投与と 1mg 2 回投与の差は認められなかった。

注）本剤の成人における用法及び用量は「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。」である。

後期第Ⅱ相試験⁴⁾

試験の目的	リバロ錠の用量反応性の検討及び臨床推奨用量の推定
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験
対象	総コレステロール値が 220mg/dL 以上かつトリグリセリド値が 400mg/dL 未満の成人高コレステロール血症患者（有効性解析症例：249 例、安全性解析症例：258 例）
主な登録基準	4 週間以上の前観察期間中に血清脂質を 2 回以上測定し、総コレステロール値が 220mg/dL 以上で、かつトリグリセリド値が 400mg/dL 未満
主な除外基準	(1) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、閉塞性胆嚢胆道疾患、エリテマトーデス、膵炎、骨髄腫、ネフローゼなどの脂質異常患者 (2) コントロール不良の糖尿病及び重症の高脂血症患者 等
試験方法	二重盲検群間比較法によりリバロ錠 1mg（90 例）、2mg（90 例）又は 4mg（84 例）を 1 日 1 回夕食後に 12 週間投与した。
主な評価項目	有効性：12 週投与時の総コレステロール値変化率（主要評価項目）、12 週投与時の総コレステロール値、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HDL-コレステロール値（副次評価項目） 安全性：副作用発現率 ほか

主な試験結果

[有効性]

最終観察時の LDL-コレステロール低下率は、1mg 33.6%、2mg 41.8%、4mg 47.0%といずれも有意に低下（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）し、用量相関性も認められた（回帰分析）。総コレステロールの低下率も同様に、1mg 23.0%、2mg 29.1%、4mg 32.4%と有意な低下（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）と用量相関性が認められた（回帰分析、有意水準片側 5%）。また、各用量においてもトリグリセリド値（投与前値が 150mg/dL 以上の症例）の有意な低下（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）及び HDL-コレステロールの有意な上昇（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）が認められたが、用量相関性は認められなかった。

[安全性]

副作用は 258 例中 68 例（26.4%）に認められた。投与量群別では 1mg 群 88 例中 22 例（25.0%）、2mg 群 86 例中 27 例（31.4%）、4mg 群 84 例中 19 例（22.6%）であった。自他覚症状の副作用は 1mg 群 4 例（7 件）、2mg 群 4 例（6 件）、4mg 群 4 例（7 件）であり、主な症状は紅斑性発疹 4mg 群 2 件（2.4%）、知覚減退 1mg 群 1 件（1.1%）、2mg 群 1 件（1.2%）、腹痛 2mg 群 1 件（1.2%）、4mg 群 1 件（1.2%）、便秘 1mg 群 1 件（1.1%）、2mg 群 1 件（1.2%）などで本剤に特有なものは認められなかった。臨床検査値に関する副作用は 1mg 群 19 例（25 件）、2mg 群 23 例（36 件）、4mg 群 17 例（39 件）であり、 γ -GTP 上昇 1mg 群 4 件（4.5%）、2mg 群 8 件（9.3%）、4mg 群 8 件（9.5%）、CK 上昇 1mg 群 4 件（4.5%）、2mg 群 5 件（5.8%）、4mg 群 5 件（6.0%）、血清 ALT 上昇 1mg 群 3 件（3.4%）、2mg 群 2 件（2.3%）、4mg 群 6 件（7.1%）、抗核因子試験陽性 1mg 群 5 件（5.7%）、2mg 群 3 件（3.5%）、4mg 群 2 件（2.4%）などが認められた。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は、1mg 群 1 例（頭痛／心悸亢進／嘔気／知覚減退）、2mg 群 3 例（知覚減退／便秘／腹痛、そう痒、LDL-コレステロール低下）、4mg 群 2 例（腹痛、紅斑性発疹）であった。

この結果、本剤の臨床用量としては 2mg/日あるいは 4mg/日が推奨できると考えられた。

注）本剤の成人における用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相比較試験⁵⁾

高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）236 例を対象として、リバロ 2mg/日（125 例）及びプラバスタチン（111 例）を二重盲検群間比較法にて 1 日 1 回夕食後 12 週間投与したところ、本剤の有用性が認められた。本剤の副作用は 26.6%（33/124 例）に認められた。本試験におけるリバロ投与群の臨床成績は以下のとおりである。

血清脂質の変化率又は変化量（12 週）

	症例数	変化率又は変化量
LDL-C	114	-37.5 (%)
TC	108	-28.4 (%)
HDL-C	114	4.2 (mg/dL)
TG ^{a)}	47	-22.2 (%)

a)：投与前（0 週）TG 150mg/dL 以上の症例

高トリグリセリド血症交差比較試験（第Ⅱ相試験）⁶⁾

試験の目的	高脂血症患者にリバロ錠を投与したときの血清脂質に及ぼす効果及び安全性の検討
試験デザイン	2 剤 2 期二重盲検交差比較試験
対象	成人高脂血症患者 有効性解析対象 35 例（リバロ先行群 18 例、プラセボ先行群 17 例） 安全性解析対象 47 例（リバロ先行群 25 例、プラセボ先行群 22 例）
主な登録基準	・観察期に空腹時血清脂質を 2 回以上測定し、それぞれの測定値が総コレステロール 220mg/dL 以上かつトリグリセリド 150mg/dL 以上でその測定値が安定している患者 ・20 歳以上 70 歳未満の男女
主な除外基準	(1) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、閉塞性胆嚢胆道疾患、エリテマトーデス、 膵炎、悪性リンパ腫、骨髄腫、ネフローゼなどの脂質異常患者 (2) コントロール不良の糖尿病及び重症の高血圧症患者 (3) アルコール中毒者又は多飲者に合併した高脂血症患者 (4) 各種ホルモン剤、フェノチアジン系などの薬剤に起因する高脂血症患者 等
試験方法	治療期は 16 週間とし、最初の 8 週間は治療期Ⅰ、治療期Ⅰ終了後の 8 週間を治療期Ⅱとした。 治療期Ⅰ リバロ先行群：リバロ錠 2mg、プラセボ先行群：プラセボ錠 各々 1 日 1 回 1 錠、夕食後に 8 週間連続経口投与 治療期Ⅱ リバロ先行群：プラセボ錠、プラセボ先行群：リバロ錠 2mg 各々 1 日 1 回 1 錠、夕食後に 8 週間連続経口投与
主な評価項目	有効性：トリグリセリド変化率（主要評価項目）、総コレステロール、LDL-コレステロール変化率及び HDL-コレステロール変化量（副次評価項目） 安全性：副作用発現率

主な試験結果

[有効性]

トリグリセリドの低下はプラセボとの間に有意な差が認められ（一標本 t 検定（対プラセボ） $p=0.013$ ）、低下率の差は 19.9%であった。LDL-コレステロール及び総コレステロールについてもプラセボとの間に有意な差が認められ（一標本 t 検定（対プラセボ） $p<0.001$ ）、低下率の差はそれぞれ 40.6%及び 25.4%であった。

[安全性]

副作用発現率はリバロ投与時 46 例中 8 例（17.4%）、プラセボ投与時 45 例中 5 例（11.1%）であった。主な副作用は CK 上昇（リバロ投与時 3 例（6.5%）、プラセボ投与時 1 例（2.2%））、 γ -GTP 上昇（リバロ投与時 2 例（4.3%）、プラセボ投与時 1 例（2.2%））等であった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は、リバロ投与時 2 例（のぼせ（感）／嘔気／倦怠感、心窩部痛）、プラセボ投与時 1 例（血清 AST 上昇／血清 ALT 上昇）であった。

以上の結果より、本剤のトリグリセリド、LDL-コレステロール及び総コレステロール低下作用が確認された。

2) 安全性試験

長期投与試験（全国多施設）⁷⁾

試験の目的	リバロ錠を長期間投与したときの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	総コレステロール値が 220mg/dL 以上の成人高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む） （有効性解析症例：310 例、安全性解析症例：313 例）
主な登録基準	4 週間以上の観察期間期において、総コレステロール値が 220mg/dL 以上の高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）
主な除外基準	以下の基準に該当する者 (1) コントロール不良の糖尿病及び重症の高脂血症患者 (2) 重篤な肝障害、腎障害を有する患者 等
試験方法	リバロ錠 2mg を 1 日 1 回夕食後に 8 週間投与後、4 週時の総コレステロール値を考慮し、リバロ錠 3 用量（1mg、2mg 又は 4mg）に用量変更し、52 週まで継続投与した。 <用量変更の基準（4 週時の総コレステロール値）> 1. 160mg/dL 以下：1mg/日（減量） 2. 161～219mg/dL：2mg/日（継続） 3. 220mg/dL 以上：4mg/日（増量）
主な評価項目	有効性：総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値の変化率又は変化量（主要評価項目） ほか 安全性：副作用発現率（主要評価項目）

主な試験結果

[有効性]

LDL-コレステロールは 38.8～40.9%、総コレステロールは 27.2～29.1%の有意な低下を示し（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）、52 週まで持続的かつ安定した推移が認められた。投与前値が 150mg/dL 以上を示した症例のトリグリセリドは 25.1～31.2%の安定した低下を示し、HDL-コレステロールは 4～6mg/dL の安定した上昇を示した。8 週時に処方された用量は、1mg が 24 例、2mg が 209 例、4mg が 62 例であった。

[安全性]

副作用は 310 例中 64 例（20.6%）に認められた。自他覚症状の副作用は 22 例（7.1%）で、主な症状は倦怠（感）3 例（1.0%）、緊張亢進、筋（肉）痛、紅斑性発疹、末梢性浮腫各 2 例（0.6%）などであった。臨床検査値に関する副作用は 54 例（17.4%）で、CK 上昇 15 例（4.8%）、 γ -GTP 上昇、血清 AST 上昇各 9 例（2.9%）などが認められた。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 11 例であった。

Kaplan-Meier 法による推定の結果、長期投与による副作用発現率の上昇は認められなかった。

以上の結果より、本剤は長期投与で安定した有効性を示し、副作用発現率の増加、症状の重症化は認められず、投与量を 1～4mg の範囲内で増減することにより血清脂質を安定してコントロールできることが確認された。

長期投与試験（家族性高コレステロール血症）⁸⁾

試験の目的	家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）患者にリバロ錠を長期間投与したときの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）と確定診断された成人高コレステロール血症患者 (有効性・安全性解析症例：36例)
主な登録基準	本人、又は両親、子供、兄弟、姉妹のいずれかが腱黄色腫を伴う血清総コレステロール値 230mg/dL 以上の高コレステロール血症患者
主な除外基準	(1) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者 (2) アフェレーシス療法施行中の患者 等
試験方法	リバロ錠 2mg を 1 日 1 回夕食後に 8 週間投与後、2mg/日の安全性に問題がない場合には 4mg/日に増量し、以後最長 104 週まで継続投与した。
主な評価項目	有効性：総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、トリグリセリド値の投与開始日からの変化率、変化量 安全性：副作用 ほか

主な試験結果

[有効性]

LDL-コレステロール及び総コレステロールはそれぞれ 39.9～49.5%、30.6～37.0%の有意な低下を示し（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）、持続的かつ安定した推移が認められ、さらにトリグリセリド低下作用及び HDL-コレステロール増加作用も認められた。また、2mg から 4mg への増量効果も認められた。

[安全性]

副作用は 36 例中 4 例（11.1%）に認められた。自他覚症状の副作用は 2 例（5.6%）で、症状は知覚減退（手指のしびれ（感））、腹痛（胃部不快感）各 1 例（2.8%）であったが、投与の継続による増悪はみられなかった。臨床検査値に関する副作用は 2 例（5.6%）で、テストステロン減少 2 例（5.6%）が認められたが、いずれも軽度であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

高齢者一般臨床試験（第Ⅲ相試験）⁹⁾

試験の目的	高齢者高コレステロール血症患者にリバロ錠を投与したときの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	総コレステロール値が 220mg/dL 以上の 70 歳以上の高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む） (有効性解析症例：治療期①32 例、治療期②26 例、安全性解析症例：33 例)
主な登録基準	前観察期（投与開始 4 週間以上前）に測定した総コレステロール値が 220mg/dL 以上である 70 歳以上の高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）
主な除外基準	(1) コントロール不良の糖尿病及び重症の高脂血症患者 (2) 脳血管障害発症後 3 ヶ月未満の患者 等

試験方法	リバロ錠 2mg を 1 日 1 回夕食後 8 週間投与（治療期①）後、4 週時の総コレステロール値を考慮し、リバロ錠 3 用量（1mg、2mg 又は 4mg）に用量変更し以後 12 週まで継続投与（治療期②）した。 < 用量変更の基準（4 週時の総コレステロール値） > 1. 160mg/dL 未満：1mg/日（減量） 2. 160mg/dL 以上 220mg/dL 未満：2mg（継続） 3. 220mg/dL 以上：4mg/日（増量）
主な評価項目	有効性：治療期①の LDL-コレステロール値変化率、総コレステロール値変化率（主要評価項目）、治療期②の投与量別 LDL-コレステロール値及び総コレステロール値変化率（副次評価項目） ほか 安全性：副作用発現率、治療期①の内分泌機能検査値 ほか

主な試験結果

[有効性]

治療期①では LDL-コレステロールは 38.7%、総コレステロールは 27.3%の有意な低下が認められ（一標本 t 検定（0 週との比較） $p < 0.001$ ）、用量変更後の治療期②ではいずれの用量においても LDL-コレステロールは 100～120mg/dL、総コレステロールは 180～200mg/dL に収束した。

[安全性]

副作用は 33 例中 7 例（21.2%）に認められた。自他覚症状の副作用は 2 例（6.1%）3 件で、症状は下肢浮腫、手足のしびれ（感）、発疹の各 1 件（3.0%）であった。臨床検査値に関する副作用は 7 例（21.2%）13 件で γ -GTP 上昇 3 件（9.1%）、CK 上昇 2 件（6.1%）などが認められた。また、内分泌検査を含む臨床検査値において臨床的に問題となる変動は認められなかった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 1 例（発疹）であった。

高齢者における本剤の有効性及び安全性は、後期第 II 相試験及び第 III 相比較試験と同程度であり、投与量を調節することにより血清脂質を良好にコントロールできることが示唆された。（「VIII.6. (8) 高齢者」の項参照）

高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病試験（第 III 相試験）¹⁰⁾

試験の目的	高コレステロール血症を伴うインスリン非依存型糖尿病患者にリバロ錠を投与したときの脂質代謝及び糖代謝に対する影響の検討
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	総コレステロール値が 220mg/dL 以上であり、過去 2 回の HbA1c 値の変動率が $\pm 10\%$ 以内の高コレステロール血症を合併したインスリン非依存型糖尿病患者（成人） （有効性解析症例：33 例、安全性解析症例：29 例）
主な登録基準	(1) 食事・運動療法及び薬物療法にて血糖コントロールが十分なされ、過去 2 回の HbA1c の変動率が $\pm 10\%$ 以内で安定しているインスリン非依存型糖尿病患者 (2) 観察期（原則 4 週間以上）に測定した血清総コレステロール値が 220mg/dL 以上の高脂血症患者（家族性高コレステロール血症を含む） 等
主な除外基準	(1) 脳血管障害発症後 3 ヶ月未満の患者 (2) 心筋梗塞発症後 3 ヶ月未満及び心不全の患者 等
試験方法	リバロ錠 2mg を 1 日 1 回夕食後 8 週間投与した。
主な評価項目	有効性：総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、トリグリセリド値、LDL 粒子径、small dense LDL、レムナント様リポ蛋白コレステロール値の変化率又は変化量 ほか 糖代謝に及ぼす影響：空腹時血糖、フルクトサミン、HbA1c の変化率又は変化量 ほか 安全性：副作用 ほか

主な試験結果

[有効性]

LDL-コレステロールは 36.1%、総コレステロールは 25.2%の有意な低下(一標本 t 検定(対 0 週、以下同様) $p < 0.001$) が、トリグリセリドは 28.7%の有意な低下 ($p < 0.05$)、HDL-コレステロールは 4.5mg/dL の有意な上昇が認められた ($p < 0.05$)。また、糖尿病に合併する脂質代謝異常に特有なパラメータに対する影響については、LDL 粒子径は 0.732nm の有意な増大 ($p < 0.01$)、small dense LDL 及びレムナント様リポ蛋白コレステロールはそれぞれ 10.3%及び 2.49mg/dL の有意な低下 ($p < 0.01$ 及び $p < 0.001$) が認められた。糖代謝に及ぼす影響としては、HbA1c に有意な差が認められた ($p < 0.05$) が、空腹時血糖及びフルクトサミンには有意な変化がみられず ($p > 0.05$)、血糖コントロールに及ぼす影響は少ないと判断された。

[安全性]

副作用は 29 例中 6 例 (20.7%) に認められた。自他覚症状の副作用は 1 例 (3.4%) に発現し、症状はそう痒、関節痛、倦怠 (感) であった。臨床検査値に関する主な副作用は γ -GTP 上昇、血清 ALT 上昇で、各 2 例 (6.9%) に認められた。本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 1 例 (関節痛/そう痒/倦怠 (感)) であった。

小児家族性高コレステロール血症用法及び用量追加承認申請時 国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)¹¹⁾

試験の目的	10 歳以上 15 歳以下のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者 (男児) にリバロ錠を 1 日 1 回、52 週間経口投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験
対象	10 歳以上 15 歳以下のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者 (男児) (有効性解析症例: 14 例、安全性解析症例: 14 例)
主な登録基準	(1) ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者 (下記診断基準に適合する者) 小児家族性高コレステロール血症診断基準 (ヘテロ接合体) 1. 高コレステロール血症: 未治療時の LDL-コレステロール $\geq 140\text{mg/dL}$ 2. 家族歴 (二親等以内の血族): 家族性高コレステロール血症あるいは若年性冠動脈疾患 (男性 55 歳未満、女性 65 歳未満) の家族歴 (2) LDL-コレステロール $\geq 190\text{mg/dL}$ 又は LDL-コレステロール $\geq 160\text{mg/dL}$ で以下のリスクファクターを一つ以上持つ者 - 冠動脈疾患の家族歴 (二親等以内) - 肥満 (肥満度 20%以上) - 2 型糖尿病 - 高血圧症 (収縮期: 125mmHg 以上又は拡張期: 70mmHg 以上) - 低 HDL-コレステロール血症 (40mg/dL 未満) (3) 同意取得時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下の日本人 (4) 男児 (5) 適格性調査時の 4 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事・運動療法を実施している者 等
主な除外基準	(1) 過去にリバロ錠を服薬した経験がある者 (2) 肝障害患者、あるいは ALT、AST が基準値上限の 1.5 倍以上の者 (3) 骨格筋障害を有する者、遺伝性の筋疾患 (筋ジストロフィー等) のある者、薬剤性筋障害の既往歴のある者、あるいは CK が基準値上限の 3 倍以上の者 (上昇の原因を特定できる場合 (運動等)、1 週間以内の再測定結果に基づき判断しても良い) (4) ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有する者 等
試験方法	1mg 群 (7 例) 及び 2mg 群 (7 例) に無作為割付し、リバロ錠 1mg (1mg 錠及びプラセボ錠)、又は 2mg (1mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回、朝食前に 52 週間経口投与した。2mg 群は、1mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。

主な評価項目	有効性：投与 8 週時及び 12 週時における LDL-コレステロールのベースラインからの変化率（主要評価項目）、各時期における LDL-コレステロール変化率（副次評価項目） ほか 安全性：副作用 ほか
--------	--

主な試験結果

[有効性]

LDL-コレステロールベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、ベースラインからの LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均は、1mg 群が-27.258%、2mg 群が-34.273%であり、両群ともベースラインから有意な低下効果を示した ($p<0.001$)。

投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-コレステロール変化率の平均値は、1mg 群 7 例で-24.70%及び-27.75%であり、2mg 群 7 例で-33.56%及び-37.04%であった。

投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-コレステロール変化率

治療群	ベースライン (0 週) Mean±S.D. (mg/dL)	変化率 (8 週) Mean±S.D. (%)	変化率 (12 週) Mean±S.D. (%)	繰り返し測定型共分散分析 LS Mean±S.E.[95%信頼区間] (%)
1mg 群 (7 例)	245.4±68.1	-24.70±9.93	-27.75±10.34	-27.258±3.064* [-34.003,-20.513]
2mg 群 (7 例)	269.6±51.2	-33.56±11.94	-37.04±7.34	-34.273±3.064* [-41.018,-27.528]

* : $p=0.000$ 、投与群、評価時期を固定効果、症例を変量効果、ベースラインの LDL-コレステロール値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析、2mg 群が有意である場合のみ 1mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整

52 週時の LDL-コレステロール変化率は 1mg 群で-24.32%、2mg 群で-32.22%であり、LDL-コレステロール低下効果は維持された。

各時期における LDL-コレステロール変化率

治療群	24 週	38 週	52 週
1mg 群 (7 例)	-27.08±8.24	-26.31±9.80	-24.32±10.25
2mg 群 (7 例)	-33.95±11.25	-31.61±11.23	-32.22±5.94

単位 (%)、Mean±S.D.

[安全性]

副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

小児家族性高コレステロール血症用法及び用量追加承認申請時 欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU) (海外データ)¹²⁾

試験の目的	高リスクの脂質異常症を有する小児又は青少年外国人患者に対してピタバスタチンを 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性 (LDL-コレステロールのベースラインからの低下率) のプラセボとの比較
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験
対象	6 歳以上 17 歳未満の家族性高コレステロール血症を含む脂質異常症の外国人男性並びに女性患者 (安全性解析対象集団 : 106 例、FAS : 103 例)

主な登録基準	(1) 無作為割付時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女 (2) 空腹時 LDL-コレステロール $\geq 160\text{mg/dL}$ 又は空腹時 LDL-コレステロール $\geq 130\text{mg/dL}$ で以下のリスクファクターを一つ以上有した者 - 男性 - 心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族（二親等以内）又は 60 歳以前に罹患した家族（一親等）を有した者 - 低 HDL-コレステロール血症（ $< 45\text{mg/dL}$ ）又は高トリグリセリド血症（ $> 150\text{mg/dL}$ ）を有した者 - 高リポタンパク（a）血症（ $> 75\text{nmol/L}$ ）を有した者 - 2 型糖尿病を有した者 - 高血圧症を有した者 (3) スクリーニングの 5 週間以上前から、又は脂質測定時の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった者 (4) 適切な食事療法を 8 週間以上実施していた者 等
主な除外基準	(1) 空腹時トリグリセリド $> 400\text{mg/dL}$ の者 (2) ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有した者 等
試験方法	ピタバスタチン 1mg（1mg 錠又はプラセボ錠）、2mg（2mg 錠又はプラセボ錠）又は 4mg（4mg 錠又はプラセボ錠）を 1 日 1 回、朝に 12 週間経口投与した。4mg 群は、2mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。
主な評価項目	有効性：投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-コレステロール変化率（主要評価項目） ほか 安全性：副作用 ほか

主な試験結果

患者背景を下表に示す。

患者背景

被験者の内訳		ピタバスタチン			プラセボ (27 例)
		1mg (26 例)	2mg (27 例)	4mg (26 例)	
疾患 例数 (%)	FH ^{a)}	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)
	非 FH ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)
性別 例数 (%)	男	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)
	女	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)
年齢 (歳)	Mean $\pm$ S.D.	10.5 $\pm$ 2.75	11.1 $\pm$ 2.87	10.3 $\pm$ 2.66	10.4 $\pm$ 3.26
年齢区分 例数 (%)	6～9 歳	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)
	10～15 歳	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)
	16 歳	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)

a) 医師による診断に基づく

[有効性]

投与 12 週時（LOCF）の LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均は、1mg 群、2mg 群、4mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%及び 1.0%であり、1mg 群、2mg 群、4mg 群において、プラセボ群との間に有意差が認められた。

投与 12 週時 (LOCF) のベースラインからの LDL-コレステロール変化率 (共分散分析)

治療群	ベースライン Mean±S.D.	12 週 (LOCF) Mean±S.D.	ベースラインからの 変化率 (%)		プラセボ群との差 (%)	
			LS Mean±S.E.	p 値	LS Mean±S.E. [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群 (27 例)	240.5±68.98	239.2±61.13	1.0±2.06	0.6389	-	-
1mg 群 (26 例)	231.4±45.45	176.3±34.47	-23.5±2.09	<0.0001	-24.5±2.94 [-30.3,-18.6]	<0.0001
2mg 群 (26 例)	223.1±35.85	156.8±38.63	-30.1±2.11	<0.0001	-31.1±2.96 [-37.0,-25.2]	<0.0001
4mg 群 (24 例)	240.7±54.25	144.4±40.86	-39.3±2.18	<0.0001	-40.3±2.99 [-46.2,-34.4]	<0.0001

単位 (mg/dL)

ベースラインの LDL-コレステロール値及び年齢を共変量とした共分散分析

12 週よりも前に試験を中止した被験者については、治験期間における最終の値を用いた (LOCF)

[安全性]

副作用は、プラセボ群で 27 例中 4 例 (14.8%)、1mg 群で 26 例中 4 例 (15.4%)、2mg 群で 27 例中 4 例 (14.8%)、4mg 群で 26 例中 4 例 (15.4%) に認められた。最も頻度が高かった副作用は腹痛であり、1mg 群が 2 例 (7.7%)、2mg 群が 1 例 (3.7%)、プラセボ群は 2 例 (7.4%) であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

注) 本剤の小児における用法及び用量は「通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。」である。

小児家族性高コレステロール血症用法及び用量追加承認申請時 欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU) (海外データ) ¹³⁾

試験の 目的	高リスクの脂質異常症を有する小児又は青少年外国人患者に対してピタバスタチンを 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの安全性の検討
試験 デザイン	多施設共同 52 週間非盲検継続投与及び安全性試験
対象	欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU) からの移行被験者 84 例及び新規組み入れ被験者 28 例 (安全性解析対象集団: 112 例、FAS: 112 例)
主な 登録基準	(1) 治療期 0 週時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女 (2) 空腹時 LDL-コレステロール $\geq 160\text{mg/dL}$ 又は空腹時 LDL-コレステロール $\geq 130\text{mg/dL}$ で以下のリスクファクターを一つ以上有した者 - 男性 - 心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族 (二親等以内) 又は 60 歳以前に罹患した家族 (一親等) を有した者 - 低 HDL-コレステロール血症 ($<45\text{mg/dL}$) 又は高トリグリセリド血症 ($>150\text{mg/dL}$) を有した者 - 高リポタンパク (a) 血症 ($>75\text{nmol/L}$) を有した者 - 2 型糖尿病を有した者 - 高血圧症を有した者 (3) スクリーニングの 5 週間以上前から、又は脂質測定時の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった者 (4) 適切な食事療法を 8 週間以上実施していた者 等

主な除外基準	(1) 空腹時トリグリセリド>400mg/dL の者 (2) ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有した者 等
試験方法	ピタバスタチン 1mg (1mg 錠)、2mg (2mg 錠) 又は 4mg (4mg 錠) を 1 日 1 回、朝に 52 週間経口投与した。1mg から投与開始し、4 週時又は 8 週時の空腹時 LDL-コレステロールが 110mg/dL 以下にならなければ増量し、最高用量は 4mg とした。必要に応じて減量した。
主な評価項目	有効性：各時期におけるベースラインからの LDL-コレステロール変化率 ほか 安全性：有害事象 ほか

主な試験結果

患者背景を下表に示す。

患者背景

被験者の内訳		ピタバスタチン (112 例)
疾患 例数 (%)	FH ^{a)}	108 (96.4)
	非 FH ^{a)}	4 (3.6)
性別 例数 (%)	男	54 (48.2)
	女	58 (51.8)
年齢 (歳)	Mean±S.D.	10.8±2.96
年齢区分 例数 (%)	6～9 歳	42 (37.5)
	10～15 歳	61 (54.5)
	16 歳	9 (8.0)

a)医師による診断に基づく

[有効性]

各時期におけるベースラインからの LDL-コレステロール変化率は投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時 (LOCF) において、それぞれ-38.1%、-38.1%、-37.5%及び-37.8%であった。

各時期におけるベースラインからの LDL-コレステロール変化率

治療群	ベースライン	12 週	28 週	40 週	52 週	52 週 (LOCF)
1mg 群	167.5±15.62 (3)	- (0)	-40.4±3.65 (2)	-38.2±5.69 (2)	-37.9 (1)	-37.0±8.85 (3)
2mg 群	186.2±32.27 (6)	-22.9±0.37 (2)	-32.2±7.55 (4)	-35.6±8.88 (3)	-33.3±7.89 (3)	-31.0±8.00 (6)
4mg 群	234.1±53.18 (103)	-38.6±10.77 (75)	-38.3±10.68 (75)	-38.2±11.95 (71)	-37.6±11.67 (70)	-38.3±12.29 (103)
合計	229.7±53.62 (112)	-38.2±10.92 (77)	-38.1±10.48 (81)	-38.1±11.67 (76)	-37.5±11.45 (74)	-37.8±12.07 (112)

単位 (%), Mean±S.D. (例数)

[安全性]

有害事象は 112 例中 75 例 (67.0%) に認められた。

副作用は 112 例中 10 例 (8.9%) に認められた。主な副作用は筋肉痛 2 例 (1.8%)、頭痛 2 例 (1.8%)、無力症 2 例 (1.8%)、ALT 増加 2 例 (1.8%) であった。本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用はそう痒性皮膚疹 1 例 (2mg 投与時、2mg 群) であった。

注) 本剤の小児における用法及び用量は「通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。」である。

(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

長期使用に関する特定使用成績調査（LIVES Study：LIValo Effectiveness and Safety Study）¹⁴⁾

ピタバスタチン（リバロ錠 1mg・錠 2mg）で治療を受ける患者を対象に、未知の副作用の把握、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性・有効性に影響を与える要因について検討した。

調査方式：中央登録方式

目標症例数：15,000 例（回収症例数：20,386 例、国内 2,812 施設）

調査期間：2003 年 12 月～2007 年 3 月

観察期間：2 年間〔投与開始から 3 ヶ月間（12 週）を「使用成績調査」、投与開始から 2 年間（104 週）を「長期使用に関する特定使用成績調査」と位置づけた。〕

評価項目：安全性 副作用、重点調査項目（横紋筋融解症又はその前駆症状の発現、肝機能障害の発現、白内障を疑わせるような眼の症状の発現）

有効性 脂質検査値の継続的変化及び脂質管理目標値への達成状況

安全性

①副作用発現状況と内訳

安全性解析対象症例 19,925 例において副作用は 2,070 例（10.4%）に発現した。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査 888 例（4.5%）（内訳：血中 CK 増加 542 件（2.7%）、ALT 増加 163 件（0.8%）、AST 増加 125 件（0.6%）、 γ -GTP 増加 116 件（0.6%）等）、筋骨格系及び結合組織障害 343 例（1.7%）（内訳：筋肉痛 202 件（1.0%）、筋痙縮 36 件（0.2%）、筋力低下 33 件（0.2%）等）、胃腸障害 242 例（1.2%）（内訳：腹部不快感 50 件（0.3%）、悪心 44 件（0.2%）等）であった。重篤な副作用は 27 例 30 件に認められた。また、投与 12、28、52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による全副作用の累積発現率は 5.0、7.8、9.5 及び 12.0%であり、長期投与により副作用発現率が急激に増加する傾向は認められず、重点調査項目である筋障害関連副作用発現率、肝機能障害関連副作用発現率も同様であった。

②安全性に影響を及ぼす背景因子

主な患者背景における層別解析の結果、副作用発現率は、合併症（肝疾患、腎疾患、糖尿病）の有無、薬剤性アレルギーの有無、副作用発現時の 1 日投与量において有意差が認められた〔有意水準両側 5%、 χ^2 検定（副作用発現時の 1 日投与量のみ Cochran-Armitage 検定）〕。

③重点調査項目

＜横紋筋融解症及びその前駆症状の発現＞

筋障害関連の副作用は 19,925 例中 893 例（4.5%）に発現し、主な副作用は血中 CK 増加 542 件（2.7%）、筋痛 202 件（1.0%）、倦怠感 59 件（0.3%）、筋痙縮 36 件（0.2%）、筋力低下 33 件（0.2%）、無力症 16 件（0.1%）であった。横紋筋融解症は、重篤及び中等度各 1 件、軽微 7 件であった。

筋障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因について層別解析した結果、性別（男性：5.2%、女性：4.1%）、腎疾患合併（有：7.5%、無：4.4%）、糖尿病合併（有：5.0%、無：4.3%）、高血圧合併（有：4.9%、無：4.1%）、薬剤性アレルギー（有：6.7%、無：4.4%）の他、心疾患合併の有無、高脂血症による前治療薬の有無、投与前 CK グレード^{注)}（「1」又は「2」：12.7%、「0」：4.1%）において有意差が認められ（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）、投与前 CK グレード「1」又は「2」が比較対象の患者集団に比べ 2 倍以上筋障害関連の副作用発現率が高かった。

注) CK のグレード（男/女）：グレード 0（ $<198 / <181$ ）、グレード 1（ $198 \leq <500 / 181 \leq <450$ ）、グレード 2（ $500 \leq / 450 \leq$ ）

併用薬の使用も加えた Cox 回帰分析において、「男性」、「腎疾患合併」、「糖尿病合併」、「薬剤性アレルギー」がリスク因子候補として選択された（ $p < 0.05$ ）。ハザード比は「腎疾患合併」で 1.714、「薬剤性アレルギー」で 1.584 であり、他の要因のハザード比は 1.5 以下であった。

＜肝機能障害の発現＞

肝機能障害関連の副作用は 19,925 例中 554 例（2.8%）に発現し、主な副作用は ALT 増加 163

件 (0.8%)、肝機能異常 161 件 (0.8%)、AST 増加 125 件 (0.6%)、 γ -GTP 増加 116 件 (0.6%) であった。このうち、肝機能異常及び肝障害各 3 件、急性肝炎、劇症肝炎及び胆汁うっ滞性黄疸、ALT 増加、AST 増加各 1 件が重篤とされた。

肝機能障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因について層別解析した結果、性別（男性：3.4%、女性：2.5%）、年齢（65 歳未満：3.1%、65 歳以上：2.4%）、肝疾患合併（有：6.5%、無：2.5%）、糖尿病合併（有：3.2%、無：2.6%）の他、投与前 ALT 値、投与前 AST 値において有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、 χ^2 検定）。

併用薬の使用も加えた Cox 回帰分析において、「男性」、「年齢 65 歳未満」、「肝疾患合併」がリスク因子候補として選択され（ $p < 0.05$ ）、「肝疾患合併」のハザード比は 2.461 であり、他の要因のハザード比は 1.5 以下であった。

＜白内障を疑わせるような眼の症状の発現＞

白内障を疑わせるような眼の症状は安全性解析対象症例 19,925 例中 101 例で「有」とされ、副作用として白内障 7 件、白内障手術 6 件、霧視 3 件、羞明及び黄視症各 1 件が認められ、このうち白内障手術 3 件が重篤であった。白内障に関する日本人の正確な疫学的データが不足しているため、発現頻度や発症リスクに関する確証は得られなかった。

有効性

有効性解析対象症例 18,031 例において、最終測定時の LDL-コレステロール（LDL-C）及び総コレステロール（TC）は、前治療薬の有無にかかわらず、継続して低値を維持していた。

特定使用成績調査：LIVES Study Extension¹⁴⁾

使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査（LIVES Study）の登録患者のうち、当該調査観察期間中に本剤投与を継続し文書による同意が得られた患者における血清脂質値及び心・脳血管イベントについて検討した。

調査方式：中央登録方式

目標症例数：7,000 例（回収症例数：6,592 例、国内 1,703 施設）

調査期間：2007 年 11 月～2010 年 3 月

観察期間：本剤投与開始 2 年後から 2010 年 3 月まで（平均 5.35 年）

評価項目：安全性 副作用 ほか

有効性 心・脳血管イベントの発現状況ほか

安全性

安全性解析対象症例 6,561 例において副作用は 415 例（6.3%）に発現した（平均観察期間 5.35 年）。主な副作用は、CK 上昇 142 件（2.16%）、ALT 増加 47 件（0.72%）、 γ -GTP 増加 46 件（0.70%）、AST 増加 42 件（0.64%）、肝機能異常 37 件（0.56%）、血中 LDH 増加 31 件（0.47%）、筋肉痛 25 件（0.38%）であった。重篤な副作用は 5 例 5 件に認められた。その内訳は、投与開始から 2 年間（長期使用に関する調査）に発現した副作用が 2 例（失神、白内障手術）、投与開始から 2 年後以降（本調査）に発現した副作用が 3 例（虫垂新生物、胆管癌、横紋筋融解症）であった。

心・脳血管イベントへの影響

心・脳血管イベントの解析対象症例 6,580 例において 1000 人年あたりの心血管イベント及び脳血管イベントの発生率は、それぞれ 3.30 及び 1.71 であった。

特定使用成績調査（肝機能障害を有する患者を対象とした調査）¹⁴⁾

ピタバスタチン（リバロ錠 1mg・2mg）で治療を受ける、肝機能障害を有する患者（慢性肝疾患を合併し、AST 値及び ALT 値がいずれも施設基準値上限の 2.5 倍（100IU/L）未満である成人高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症患者）における安全性及び有効性を検討した。

調査方式：中央登録方式

目標症例数：50 例（回収症例数：50 例、国内 2 施設）

調査期間：2004 年 4 月～2006 年 6 月

観察期間：6 ヶ月間

評価項目：安全性 副作用、肝機能検査値 ほか
有効性 血清脂質値の経時的変化 ほか

安全性

安全性解析対象症例 50 例において副作用は 3 例 (6.0%) に発現した。内訳は悪心 2 例 (4.0%)、AST 増加及び ALT 増加が 1 例 (2.0%) であり、いずれも非重篤であった。

有効性

有効性解析対象症例 49 例において最終測定時の LDL-コレステロール (LDL-C) 及び総コレステロール (TC) は本剤投与前より有意に減少した ($p < 0.001$ 、1 標本 t 検定)。

特定使用成績調査 (小児家族性高コレステロール血症)

「V.5. (6) 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」の項参照

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

特定使用成績調査 (小児家族性高コレステロール血症)¹⁵⁾

10～14 歳の家族性高コレステロール血症患者を対象に、特定使用成績調査 (全例調査) を実施した。

調査方式：中央登録・全例調査方式

目標症例数：100 例 (回収症例数：101 例、国内 56 施設)

調査期間：2015 年 6 月～2018 年 12 月

観察期間：2015 年 6 月～2018 年 6 月 (最大 3 年間)

評価項目：安全性 成長発達異常を含む副作用の有無 ほか

有効性 血清脂質値の推移

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例 99 例の患者背景を下表に示す。

患者背景

年齢	Mean±S.D. [最小値, 最大値] (歳)	11.8±1.5 [10, 14]
性別	男児	52 (52.5)
	女児	47 (47.5)
観察期間	1 年以下	8 (8.1)
	1 年超 2 年以下	51 (51.5)
	2 年超 3 年以下	40 (40.4)
	Mean±S.D. (日)	687.0±254.0

例数 (%)

1 日投与量	投与開始時	投与終了時
1mg 未満	0 (0)	1 (1.0)
1mg	84 (84.8)	51 (51.5)
1mg 超 2mg 未満	0 (0)	1 (1.0)
2mg	15 (15.2)	40 (40.4)
2mg 超	0 (0)	6 (6.1)
Mean±S.D. (mg)	1.15±0.36	1.57±0.73

例数 (%)

安全性

安全性解析対象 99 例において、副作用は 7 例 (男児 4 例、女児 3 例) に認められ、副作用発現症例率は 7.1%であった。報告された副作用は頭痛、肝障害、CK 上昇各 2 件 (2.0%)、高尿酸血症、腹痛、多汗症、蛋白尿が各 1 件 (1.0%) であった。重篤な副作用は認められなかった。

有効性

LDL-コレステロールの変化は以下のとおりであった。

LDL-コレステロール値の変化

項目	例数 ^{a)}	投与前 (mg/dL)	最終観察時 (mg/dL)	変化率 (%)	p 値 ^{b)}
LDL-C ^{c)}	94	215.0±60.9	157.9±40.8	-23.2±21.6	<0.001
男児	49	209.8±62.0	148.9±33.0	-24.6±23.8	<0.001
女児	45	220.6±59.9	167.7±46.2	-21.6±19.1	<0.001

Mean±S.D.

a)本剤投与前と最終観察時（観察期間中の最終データで補完）の測定値が両方存在する症例を集計対象とした。

b)1 標本 t 検定

c)Friedewald 式により算出（ただし、同式による算出が不可能な場合は直接法の数値を採用）

投与前から最終観察時までの LDL-コレステロール変化率の平均値±標準偏差は-23.2±21.6%と有意な LDL-コレステロール低下効果を示し（ $p<0.001$ 、1 標本 t 検定）、その効果に性差は認められなかった。

注）本剤の小児における用法及び用量は「通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。」である。

(7) その他

国内総合臨床成績（成人）

高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象とした臨床試験（二重盲検比較試験を含む）で、ピタバスタチンカルシウムとして 1 日 1 回夕食後 1～4mg を 8～104 週間投与した 862 例の集計成績において、血清脂質改善効果が認められた。投与 8 週時の総コレステロール低下率は 28%、LDL-コレステロール低下率は 40%、トリグリセリド低下率は投与前 150mg/dL 以上の症例で 26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。副作用は 197/886 例（22.2%）に認められ、主な副作用は γ -GTP 上昇 47 例（5.3%）、CK 上昇 41 例（4.6%）、ALT 上昇 32 例（3.6%）、AST 上昇 28 例（3.2%）等であった。 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 16) 17)

承認時社内集計*（投与後 8 週時）¹⁷⁾

投与量	血清脂質変化率 (%) 又は変化量 (mg/dL)			
	LDL-C (%)	TC (%)	TG (%)	HDL-C (mg/dL)
1mg/日	-32.9 (81)	-23.2 (83)	-25.4 (33)	5.6 (83)
2mg/日	-39.7 (556)	-28.3 (591)	-24.9 (277)	4.4 (600)
4mg/日	-46.3 (99)	-32.9 (106)	-32.5 (42)	6.4 (106)
計	-39.9 (736)	-28.4 (780)	-25.8 (352)	4.8 (789)

() : 症例数

*前期第 II 相試験、高トリグリセリド血症交差比較試験、後期第 II 相試験、第 III 相比較試験、高齢者一般臨床試験、高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病試験、長期投与試験（全国多施設）及び長期投与試験（家族性高コレステロール血症）の 8 試験

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

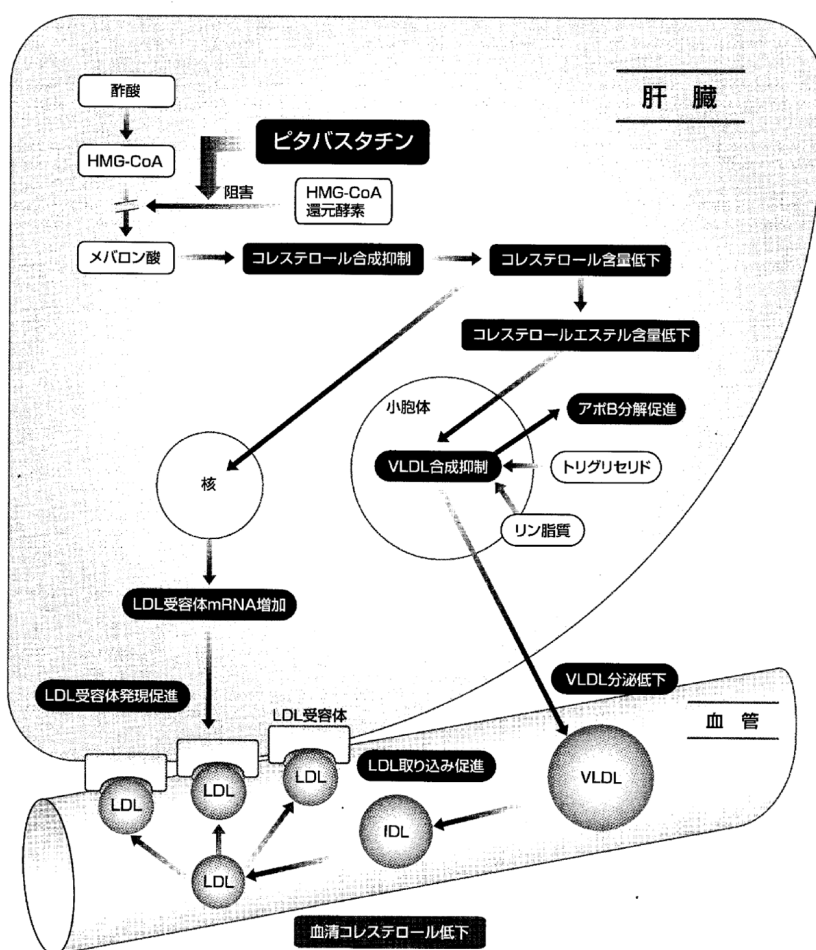
HMG-CoA 還元酵素阻害剤

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

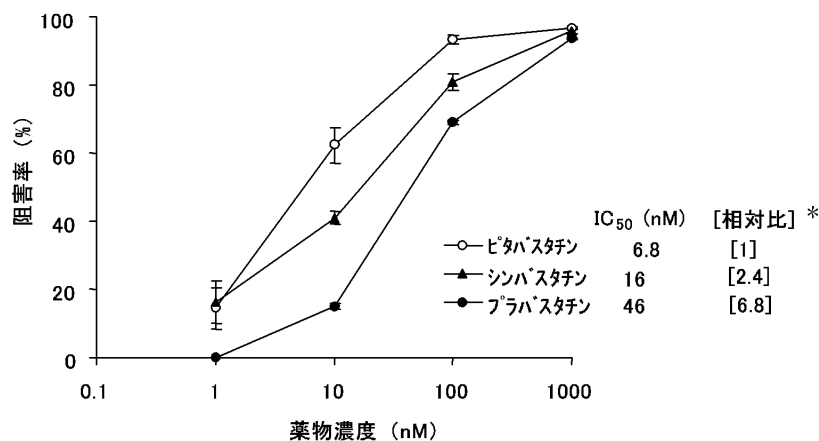
ピタバスタチンは、コレステロール合成の主要臓器である肝臓に選択的に分布し、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。肝細胞内のコレステロール含量低下により、LDL 受容体の発現を促進し、血液中の LDL-コレステロールの取り込みが増加する。その結果、ピタバスタチンは血清コレステロールを低下させる。また、ピタバスタチンは持続的なコレステロール合成阻害作用を有するため、肝臓からの VLDL 分泌を抑制することも認められている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用（ラット肝臓ミクロソーム画分：in vitro）¹⁸⁾

ラット肝臓ミクロソーム画分において、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 IC₅₀ 値はそれぞれ 6.8、16 及び 46nM であった。

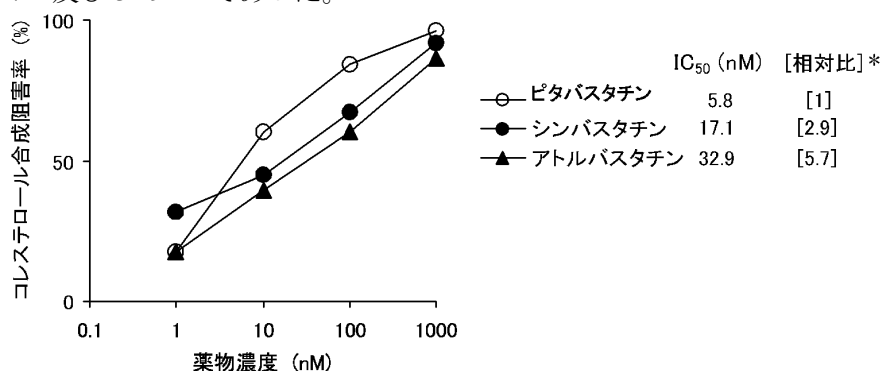


ピタバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンの HMG-CoA 還元酵素阻害作用

Mean ± S.E.

(IC₅₀ 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 IC₅₀ 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*)¹⁹⁾

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。



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

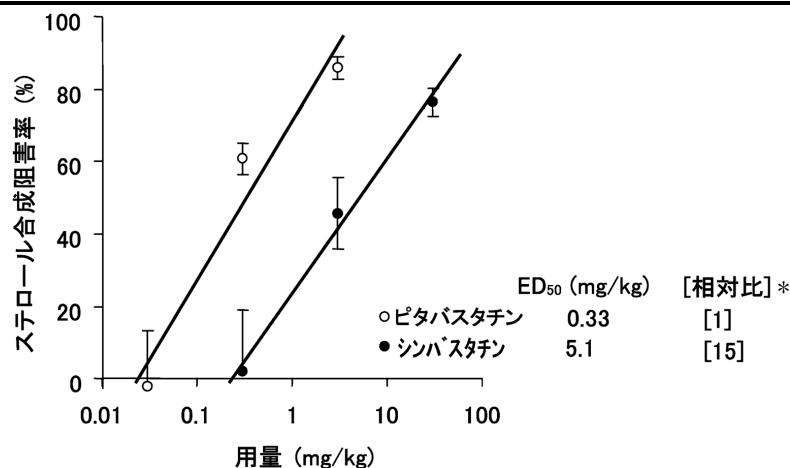
(引用文献より一部改変)

3) ステロール合成阻害作用 (モルモット)²⁰⁾

①用量反応性

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 (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。



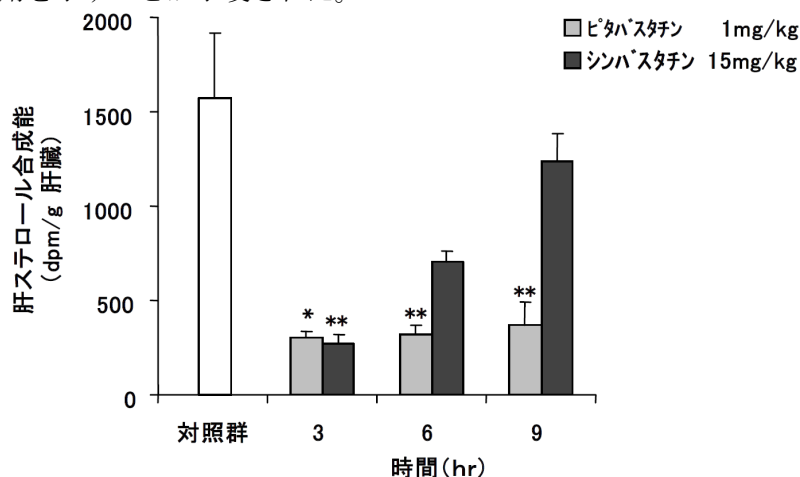
ピタバスタチンカルシウム及びシンバスタチンの肝ステロール合成阻害作用

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。



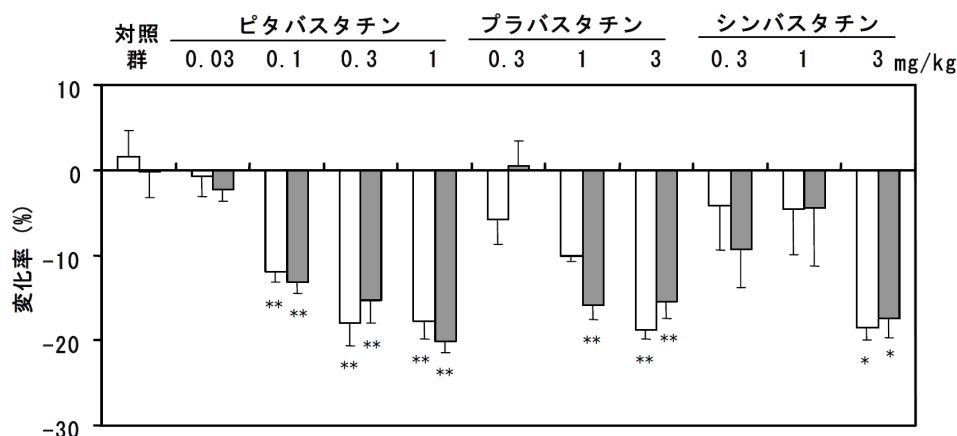
ピタバスタチンカルシウム及びシンバスタチンの肝ステロール合成阻害作用の持続性

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 カ月齢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

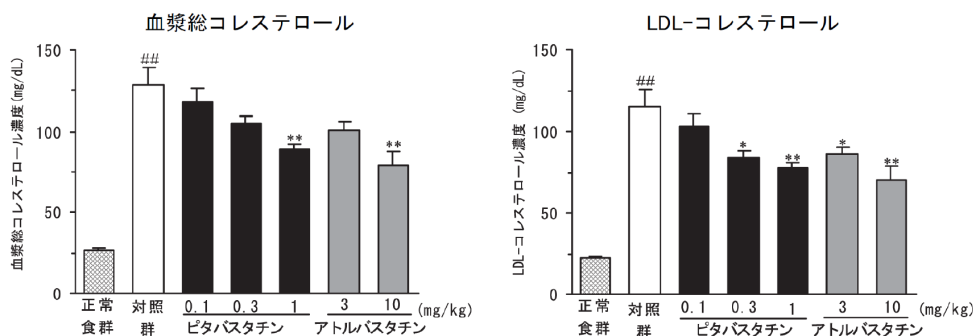
□ 7日、■ 14日：0日目からの変化率 (%)

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) ²¹⁾

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-コレステロール濃度をそれぞれ対照群に比べて有意に低下させた。



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-コレステロール濃度低下作用

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)

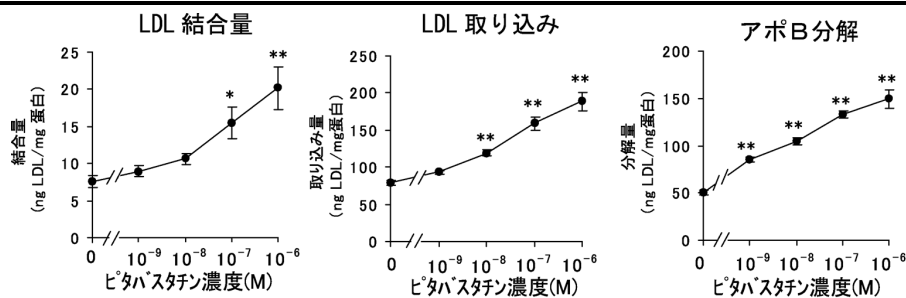
##p<0.01 (正常食群と対照群との比較、Student の t 検定)

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

① LDL 受容体活性 ²²⁾

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。



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

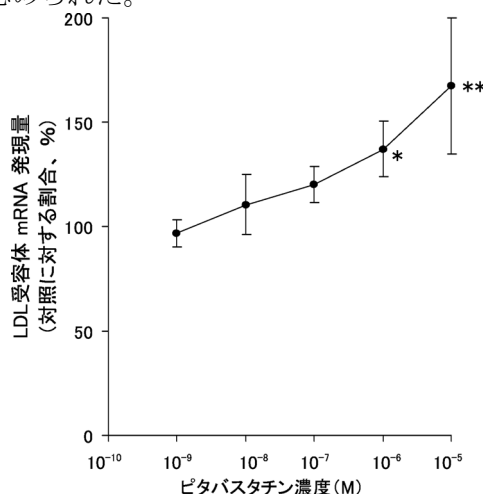
薬物	B _{max} (ng/mg 蛋白)	Kd (nM)
無添加	30	35
ピタバスタチン	48	37

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

②LDL 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

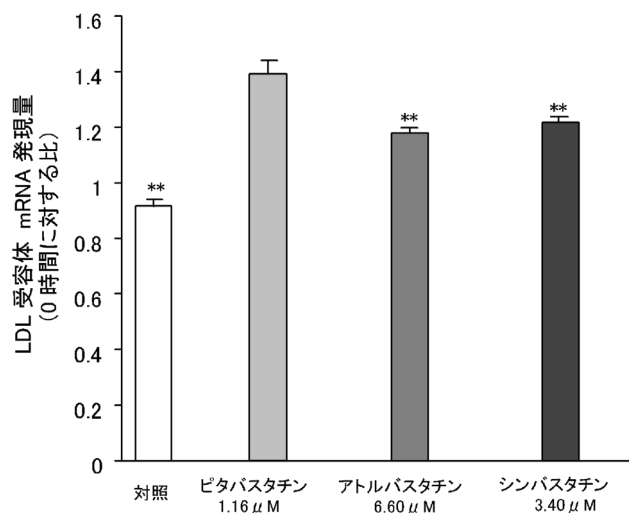
Mean ± S.E. (n=4)

*p<0.05、**p<0.01 (10^{-9} M との比較、Williams の多重検定)

③LDL 受容体 mRNA の発現促進作用 (2) ¹⁹⁾

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。



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)

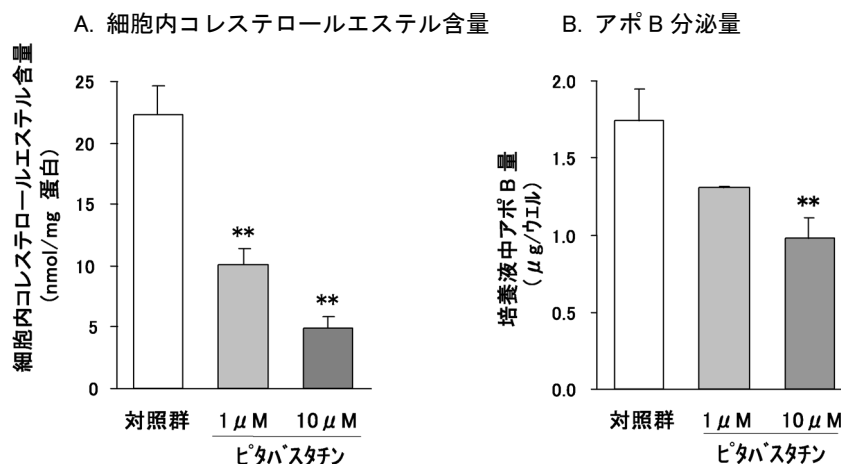
** p<0.01 (ピタバスタチン群に対する有意差、Dunnett の多重検定)

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*)²³⁾

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 10μM 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 10μM でアポ B 分泌量は有意に低下した。



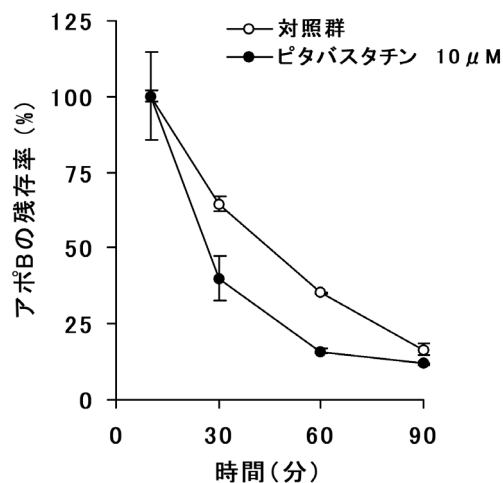
ピタバスタチンの HepG2 細胞における細胞内コレステロールエステル含量及びアポ B 分泌量に対する作用

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*)²³⁾

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。

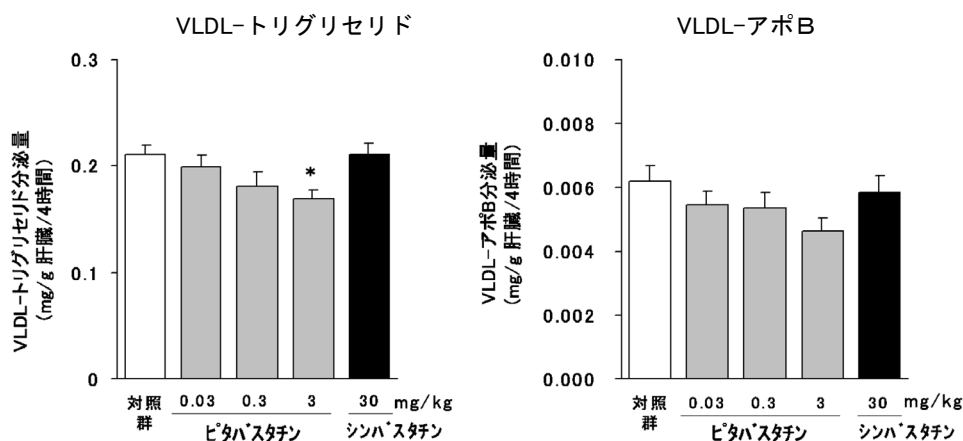


ピタバスタチンの HepG2 細胞におけるアポ B 分解促進作用

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)²⁰⁾

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。



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*)²⁴⁾

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。

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

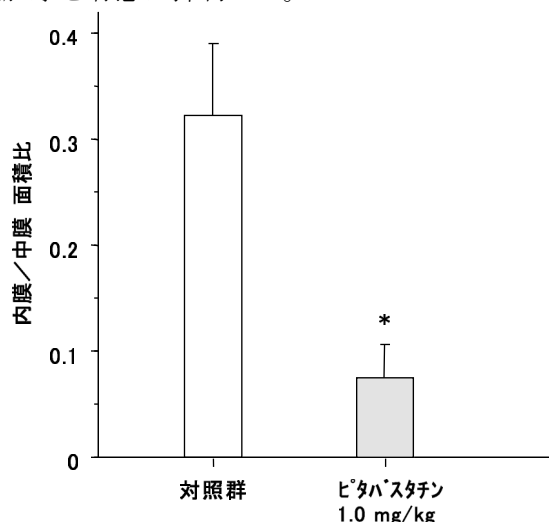
薬物	濃度 (nM)	コレステロールエステル量 ($\mu\text{g}/10^5\text{cell}$)	阻害率 (%)	IC ₅₀ (nM)
対照		1.85 $\pm$ 0.06	0.00	
ピタバスタチン	30	1.16 $\pm$ 0.04**	37.3	56.3
	100	0.71 $\pm$ 0.05**	61.6	
	300	0.19 $\pm$ 0.03**	89.7	
	1000	0.24 $\pm$ 0.02**	87.0	
	3000	0.17 $\pm$ 0.04**	90.8	
ピタバスタチン (3000nM) +メバロノラクトン	50000	2.30 $\pm$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

Mean $\pm$ 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)²⁵⁾

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。



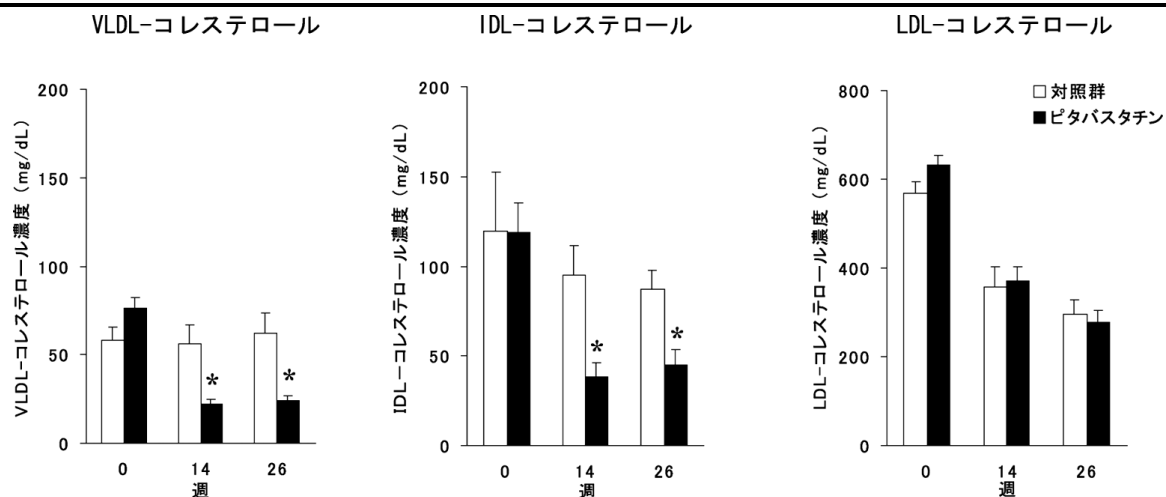
ピタバスタチンカルシウムのウサギ頸動脈擦過モデルにおける内膜面積/中膜面積比に及ぼす影響

Mean $\pm$ 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)²⁶⁾

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 及び IDL-コレステロール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質に及ぼす影響

Mean $\pm$ 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。

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	
対照群	70.0 $\pm$ 3.7
ピタバスタチン	53.8 $\pm$ 6.4
胸部大動脈	
対照群	41.3 $\pm$ 6.1
ピタバスタチン	30.5 $\pm$ 7.2
腹部大動脈	
対照群	34.2 $\pm$ 6.6
ピタバスタチン	23.4 $\pm$ 4.2

Mean $\pm$ 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。

(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

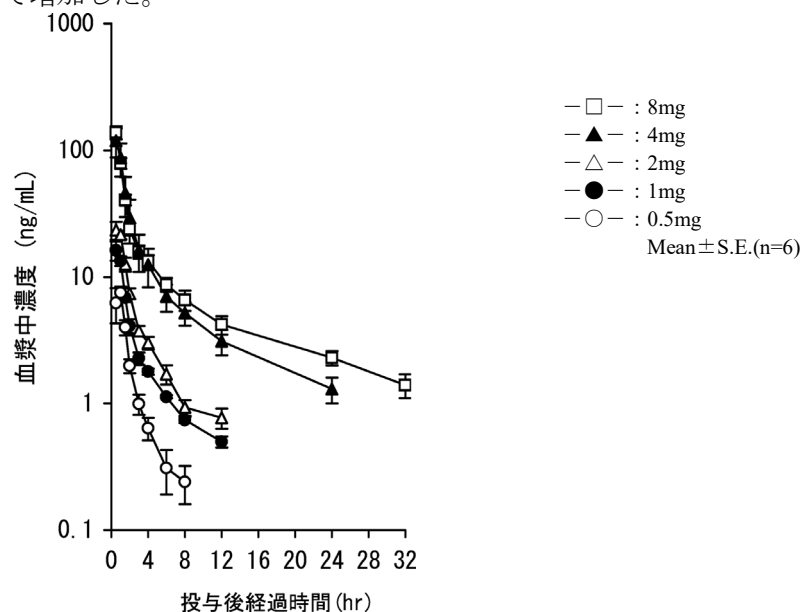
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性における血漿中濃度

リバロ錠単回経口投与²⁾

健康成人男性 6 例にピタバスタチンカルシウム 0.5、1、2、4 及び 8mg を空腹時に単回経口投与したところ、投与後 0.5～0.8 時間で C_{max} に達し、その後 3 相性に減衰した。また C_{max} 及び AUC はほぼ投与量に比例して増加した。



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平均血漿中濃度推移

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血漿中薬物動態パラメータ

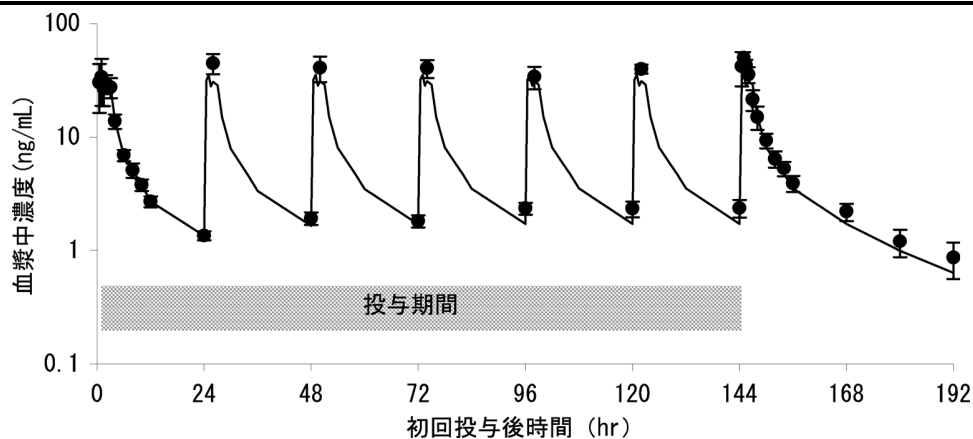
投与量	薬物動態パラメータ					
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₃₂ (ng · hr/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)
0.5mg	0.8 ± 0.1	8.63 ± 1.22	13.6 ± 2.3	0.6 ± 0.0	—	—
1mg	0.7 ± 0.1	18.52 ± 1.60	35.9 ± 1.6	0.6 ± 0.1	3.4 ± 0.2	—
2mg	0.8 ± 0.1	26.11 ± 2.82	58.8 ± 6.3	0.7 ± 0.0	2.5 ± 0.1	—
4mg	0.5 ± 0.0	118.4 ± 30.7	252 ± 71	0.7 ± 0.1	3.2 ± 0.2	9.3 ± 0.7
8mg	0.5 ± 0.0	138.3 ± 16.1	282 ± 31	0.6 ± 0.1	3.3 ± 0.2	12.2 ± 1.2

$T_{1/2\alpha}$ 、 β 、 γ は、最高血漿中濃度 (C_{max}) 以降に現れる各消失相のみかけの消失半減期

Mean ± S.E. (n=6) — : 定量下限 (0.2ng/mL) 未満のため算出不能

リバロ錠反復経口投与²⁾

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 (朝食後) 7 日間反復経口投与した。血漿中濃度は投与 3～4 日目で降定常状態に達し、1 日目と 7 日目の $T_{1/2}$ は 10.5 時間及び 11.6 時間であった。また蓄積性は認められなかった。



健康成人男性にピタバスタチンカルシウム（4mg/日）を7日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移
投与24時間から144時間までは、投与1日目の平均血漿中濃度とその消失半減期から重ね合わせ法により計算した反復経口投与時の予測濃度曲線を表す。

Mean ± S.E. (n=6)

健康成人男性にピタバスタチンカルシウム（4mg/日）を7日間反復経口投与したときの
血漿中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)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
投与1日目	1.7 ± 0.5	55.6 ± 8.8	1.4 ± 0.1	174 ± 25	10.5 ± 1.1
投与7日目	1.1 ± 0.2	59.5 ± 9.1	2.2 ± 0.4	221 ± 32	11.6 ± 0.6

Mean ± S.E. (n=6)

T_{1/2}: 最終相 (γ 相) における半減期

C_{min}: 投与後24時間値

注) 本剤の成人における用法及び用量は「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。」である。

リバロ錠投与時期の影響

健康成人（外国人）27例を対象として、ピタバスタチン4mgを2群2期クロスオーバー法（休薬期間28日間）により朝あるいは夕にそれぞれ14日間経口投与した結果、朝投与と夕投与ではピタバスタチンの薬物動態に差がなく、投与時間の影響はなかった。また、主要薬力学的評価項目については、朝投与と夕投与で有意差はみられなかった。

健康成人にピタバスタチン（4mg/日）を14日間経口投与したときの

薬物動態パラメータ及び主要薬力学的評価項目

ピタバスタチン ^a の薬物動態パラメータ	朝投与	夕投与	比 ^b	比の90%信頼区間（下限、上限）
AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	202.84	228.35	0.888	(0.828, 0.953)
C _{max} (ng/mL)	84.24	89.26	0.944	(0.823, 1.082)

評価項目（変化率、%）	朝投与	夕投与	差 ^c	差の90%信頼区間（下限、上限）
LDL-コレステロール	-37.23	-39.96	2.728	(-1.503, 6.960)
総コレステロール	-28.77	-31.27	2.498	(-0.320, 5.316)

n=27 朝投与：ピタバスタチン4mg 朝投与を14日間 夕投与：ピタバスタチン4mg 夕投与を14日間

a：ピタバスタチンの濃度はピタバスタチンカルシウムとしての濃度を表示、b：朝投与と夕投与の最小二乗平均 (LSM) の差の累乗によって推定される幾何平均値の比、c：朝投与と夕投与の最小二乗平均 (LS mean) の差

リバロ錠とリバロ OD 錠の生物学的同等性

リバロ OD 錠 1mg 及びリバロ錠 1mg、各1錠をクロスオーバー法により健康成人男性30例に絶食後経口投与したとき、リバロ OD 錠 1mg は、水なし投与、水あり投与ともにリバロ錠 1mg と

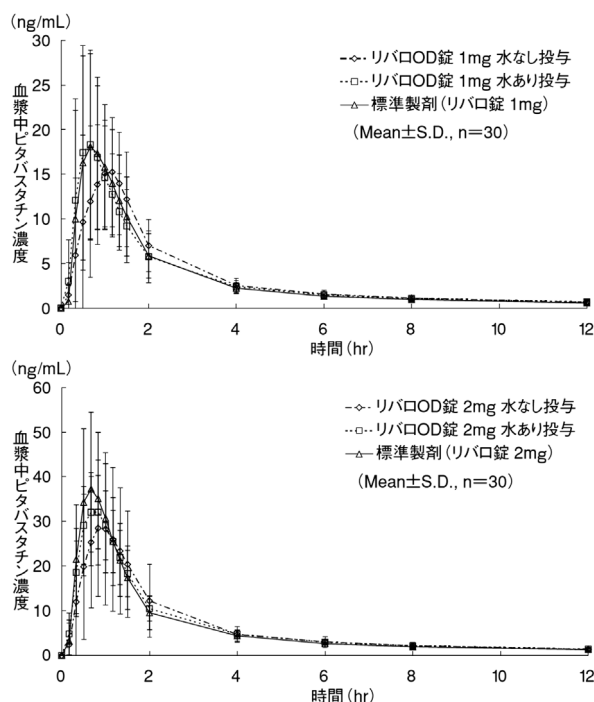
生物学的に同等であることが確認された²⁷⁾。同様に、リバロ OD 錠 2mg においてもリバロ錠 2mg との生物学的同等性が確認された²⁸⁾。

健康成人男性にリバロ錠及びリバロ OD 錠を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ
	AUC _{0-t} ^{注)} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)
リバロ OD 錠 1mg 水なし投与	42.6±16.2	19.22± 7.63	1.01±0.36
リバロ OD 錠 1mg 水あり投与	42.1±16.4	20.78±10.59	0.78±0.32
リバロ錠 1mg	40.0±14.6	21.92±10.68	0.86±0.40
リバロ OD 錠 2mg 水なし投与	87.4±26.1	34.72±14.77	0.94±0.34
リバロ OD 錠 2mg 水あり投与	90.1±33.4	36.36±14.48	0.75±0.21
リバロ錠 2mg	87.4±29.4	39.37±14.44	0.67±0.15

Mean±S.D. (n=30)

注) 最終観測時間までの AUC



健康成人男性にリバロ錠及びリバロ OD 錠を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

また、リバロ OD 錠 4mg は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (2006 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、リバロ OD 錠 2mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(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

健康成人男性 6 例にピタバスタチンカルシウム 2mg をクロスオーバー法により食後あるいは空腹時に単回経口投与したところ、食後投与では空腹時投与に比して T_{max} は約 1 時間遅延し、C_{max} は 36% の有意な低下を示したが、AUC はほとんど影響を受けなかった。ピタバスタチンの吸収への食事の影響は小さいものと判断された。²⁾

健康成人男性にピタバスタチンカルシウム（2mg）を食後あるいは空腹時に単回経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ

投与条件	薬物動態パラメータ				
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₃₂ (ng・hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
食後	1.8±0.3*	16.79±2.29**	54.3±4.6	0.9±0.1	3.4±0.3
空腹時	0.8±0.1	26.11±2.82	58.8±6.3	0.7±0.0	2.5±0.1

Mean±S.E. (n=6)、

*p<0.05、**p<0.01（空腹時投与との比較、一標本t検定）

T_{1/2γ}は定量下限（0.2ng/mL）未満のため算出不能

②シクロスポリン併用時の薬物動態²⁹⁾

健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウム2mgを1日1回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を経口投与したときの薬物動態をピタバスタチンカルシウム単独投与時と比較検討した。その結果、シクロスポリンの併用によりAUC₀₋₂₄は4.6倍（90%信頼区間^注：4.039～5.134）、C_{max}は6.6倍（90%信頼区間^注：5.020～8.628）の有意な増加が認められた。T_{max}及びT_{1/2}には有意な変動は認められなかった。（「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）生物学的同等性の許容域：0.8～1.25

健康成人男性にピタバスタチンカルシウム（2mg/日）の単独投与時
又はシクロスポリン（2mg/kg）併用投与時の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ピタバスタチンCa 単独投与時 (投与4日目)	27.62±7.28	76.87±17.61	0.92±0.20	8.50±2.73
ピタバスタチンCa＋ シクロスポリン併用投与時 (投与6日目)	179.27±33.23**	347.03±70.20**	0.75±0.27	6.60±1.55

Mean±S.E. (n=6) **p<0.01 vs 単独投与時（一標本t検定）

③エリスロマイシン併用時の薬物動態（外国人データ）³⁰⁾

健康成人18例にエリスロマイシン500mgを1日4回6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチン4mgを併用投与したときの薬物動態を単独投与時と比較検討した。その結果、エリスロマイシンとの併用により、単独投与時と比べてピタバスタチン血漿中濃度はC_{max}が3.6倍（90%信頼区間^注：2.96～4.42）、AUC₀₋₂₄が2.8倍（90%信頼区間^注：2.47～3.22）に増加した。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

注）生物学的同等性の許容域：0.8～1.25

健康成人男性にピタバスタチン（4mg/日）単独投与時
及びエリスロマイシン（2g/日）併用投与時の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ	
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
ピタバスタチン単独投与時	50.11	110.34
ピタバスタチン＋エリスロマイシン併用投与時	181.46	310.80

幾何平均値 n=18

④リファンピシン併用時の薬物動態（外国人データ）³¹⁾

健康成人 18 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 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 4mg を併用投与したときの薬物動態を単独投与時と比較検討した。その結果、リファンピシンとの併用により、単独投与時と比べてピタバスタチン血漿中濃度は、 $C_{\max}$ が 2.0 倍 (90%信頼区間^{注)}: 1.57～2.56)、 AUC_{0-24} が 1.3 倍 (90%信頼区間^{注)}: 1.10～1.51) に増加した。 (「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

注) 生物学的同等性の許容域: 0.8～1.25

健康成人男性にピタバスタチン (4mg/日) の単独投与時
及びリファンピシン (600mg/日) 併用投与時の薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ	
	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)
ピタバスタチン単独投与時	69.16	166.85
ピタバスタチン+リファンピシン併用投与時	138.47	215.07

幾何平均値 n=16

⑤フィブラート系薬剤併用時の薬物動態（外国人データ）³²⁾

健康成人 24 例にピタバスタチンカルシウム 4mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、8 日目からフェノフィブラート 160mg を 1 日 1 回又はゲムフィブロジル^{注1)} 600mg を 1 日 2 回、それぞれ 7 日間併用投与し、ピタバスタチンカルシウム投与開始 6～7 日間 (単独投与時) と 14～15 日間 (併用投与時) の薬物動態を比較検討した。血漿中濃度 (AUC_{0-24}) はフェノフィブラートとの併用で 1.2 倍 (90%信頼区間^{注2)}: 1.101～1.270)、ゲムフィブロジルとの併用で 1.4 倍 (90%信頼区間^{注2)}: 1.344～1.561) 増加した。 (「VIII.6. (2) 腎機能障害患者 9.2.1」 「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

注 1) 国内未発売 注 2) 生物学的同等性の許容域: 0.8～1.25

健康成人にピタバスタチンカルシウム (4mg/日) の単独投与時及びフェノフィブラート (160mg)
又はゲムフィブロジル (600mg) 併用投与時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)	$C_{\min}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
ピタバスタチン Ca 単独投与時	0.707±0.238	67.70±25.52	1.60±0.79	151.98±48.211	18.77±8.921
ピタバスタチン Ca+ フェノフィブラート 併用投与時	0.754±0.263	84.33±28.63	2.18±0.80	197.51±55.782	19.52±4.200
ピタバスタチン Ca+ ゲムフィブロジル 併用投与時	0.960±0.348	75.00±11.67	2.08±0.55	193.45±37.184	14.05±4.525

Mean±S.D. (ピタバスタチンカルシウム単独投与時: n=24、フェノフィブラート併用時: n=12、ゲムフィブロジル併用時: n=11)

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

静注時分布容積（ラット、ウサギ、イヌ、サル）³³⁾

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.

(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

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³³⁾

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	—

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)

胆汁からの再吸収/腸肝循環 (ラット、イヌ)^{34) 35)}

ラット (A) に ^{14}C -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。

リバロ OD 錠口腔内吸収性試験

健康成人男性 8 例に、リバロ OD 錠 2mg 1 錠を水無しで投与した結果、口腔内吸収性は認められなかった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性³⁶⁾

^{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。

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)

(2) 血液－胎盤関門通過性

組織内放射能濃度 (妊娠 18 日目ラット)³⁷⁾

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)。

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

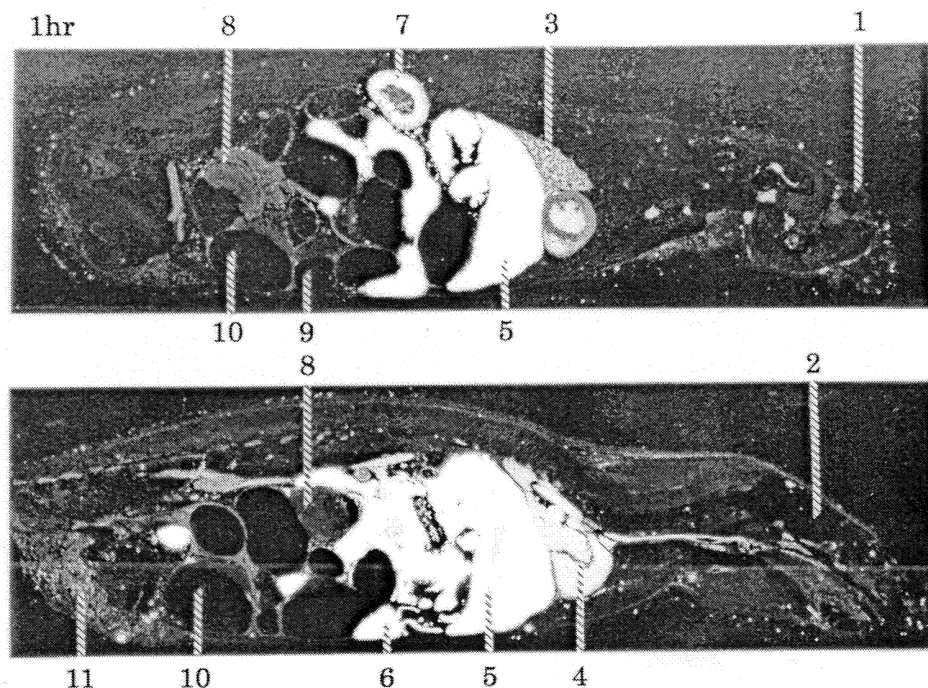
臓器又は 組織名			放射能濃度 (ng eq./mL or g)			
			投与後経過時間			
			0.5hr	1hr	6hr	24hr
母体	血	漿	343±55	237±19	49±9	11±3
	血	液	222±33	165±12	32±7	8±1
	脳		18±3	11±1	3±2	3±0
	下垂体		127±47	71±9	18±3	N.D.
	眼球		13±2	13±1	4±1	4±1
	甲状腺		89±37	57±5	N.D.	N.D.
	顎下腺		119±49	68±7	15±3	5±1
	胸腺		66±10	49±8	10±2	5±2
	心臓		209±153	198±4	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
	骨髄		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
	全身		8±2	11±1	6±0	4±1
	血液		10±2	8±7	N.D.	N.D.
胎児	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
胎児	腎臓		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Mean±S.D. (n=3)、a) : n=2 の平均値

全身オートラジオグラム (妊娠 18 日目ラット) ³⁷⁾

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、消化管及び腎臓など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。



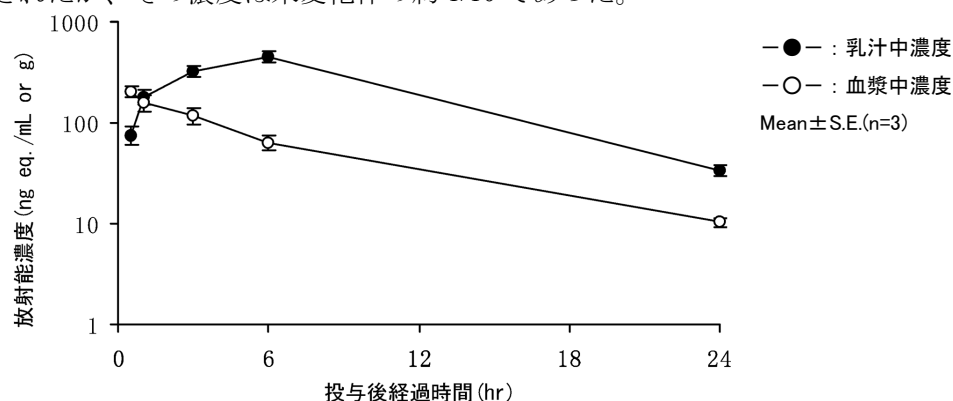
妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウム (1mg/kg) を単回経口投与したときの
全身オートラジオグラム

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

(3) 乳汁への移行性³⁷⁾

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。



授乳期のラットに ^{14}C -ピタバスタチンカルシウムを単回経口投与 (1mg/kg) したときの
乳汁中及び血漿中放射能濃度

(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

①組織中濃度 (ラット)^{34) 36)}

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。

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。

②組織中濃度（P 糖蛋白ノックアウトマウス）³⁸⁾

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。

^{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
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 $\pm$ S.E. (n=3)

(6) 血漿蛋白結合率³⁹⁾

99%以上

(4%ヒト血清アルブミンで 99.5~99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白で 94.3~94.9%)

血漿蛋白結合における薬物相互作用^{39) 40)}

ピタバスタチンカルシウムは高濃度 ($0.3\mu\text{g/mL}$ 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 $0.03\sim 0.1\mu\text{g/mL}$ 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。

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、ジギトキシンのニトレンジピン、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。

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 $\mu\text{g/mL}$) 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³⁹⁾

ピタバスタチン Ca 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	ジギトキシン非結合率 (%)	
0	2.4 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.1
0.03	2.3 $\pm$ 0.0	—
0.1	2.2 $\pm$ 0.0	—
0.3	—	2.6 $\pm$ 0.1*
1.0	—	2.7 $\pm$ 0.0**

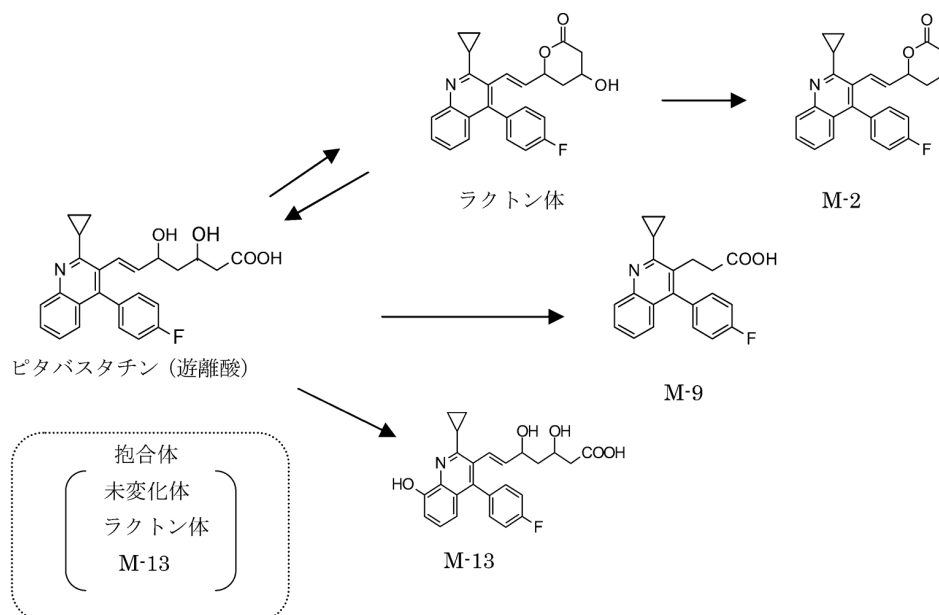
Mean $\pm$ S.E. (n=4)*p<0.05,**p<0.01 (ピタバスタチン Ca 濃度 0 $\mu\text{g/mL}$ との比較)、Dunnett の多重検定

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖の β 酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝された^{33) 41)} (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-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-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^{2) 33)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

①ラクトン体生成に関与する代謝酵素⁴²⁾

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。

②CYP による水酸化反応³⁹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、CYP 代謝による 8-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 (*in vitro*)。

③水酸化体生成に関与する代謝酵素³⁹⁾

ピタバスタチンは、発現系ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、わずかに代謝され、8-水酸化体 (M-13) を生じた。CYP 分子種は主に CYP2C9 であった (*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-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ミクロソーム

b) コントロールミクロソーム（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>薬物代謝酵素に与える影響

①酵素誘導（ラット）⁴³⁾

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、ミクロソーム蛋白量、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。

②薬物相互作用（*in vitro*）^{39) 40)}

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。ヒト肝ミクロソ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ラ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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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-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。

①2mg を 5 日間経口反復投与した 5 日目⁴⁴⁾

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

②4mg を 7 日間経口反復投与した 5 日目⁴⁵⁾

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

7. 排泄

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と考えられる。

尿中への排泄（健康成人男性）²⁾

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。

注) 本剤の成人における用法及び用量は「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。」である。

尿及び糞中への排泄（ラット、ウサギ、イヌ、サル）³³⁾

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。

胆汁中排泄（ラット）³⁴⁾

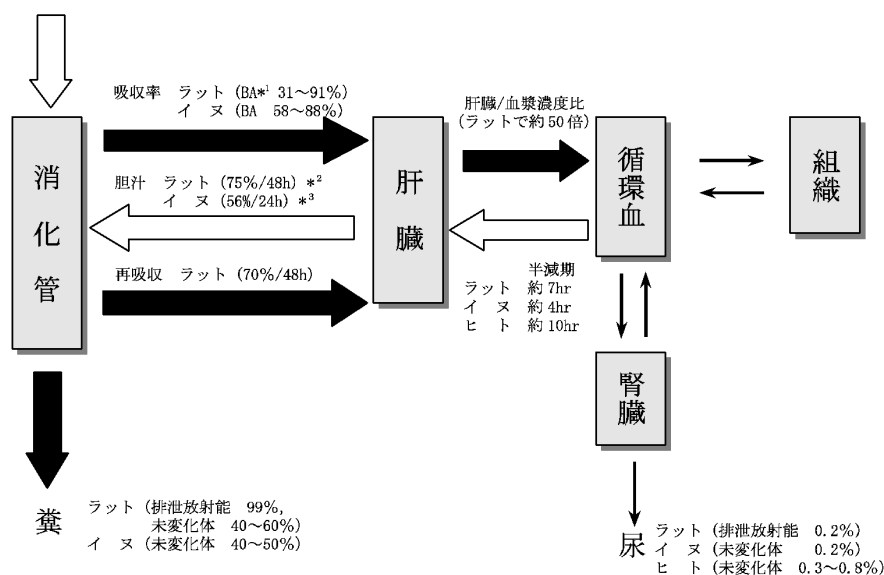
胆管にカニューレを留置したラットに ¹⁴C-ピタバスタチンカルシウム 1mg/kg を経口あるいは静脈内単回投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率を検討したところ、投与放射能の 75%（経口投与）、99%（静脈内投与）が胆汁中排泄されたことから、ラットにおける糞中排泄は胆汁排泄経路を介したものであると考えられた。

胆汁中排泄（cMOAT 欠損ラット）³⁸⁾

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。¹⁴C-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。

ピタバスタチン生体内動態のまとめ（ラット、イヌ、ヒト）

経口投与量(100%)



*1: バイオアベイラビリティ

*2: ¹⁴C 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

8. トランスポーターに関する情報

肝臓への取り込み機構 (*in vitro*) ^{46) 47)}

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 2.99μM 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。

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) が肝臓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。

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高齢者における薬物動態 ⁴⁴⁾

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。（「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 ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	T _{1/2} (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_{1/2}：最終相 (γ 相) における半減期

②小児における薬物動態¹¹⁾

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

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

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

Mean±S.D. (n=7)

注) 投与 8 週時又は 12 週時に測定

③肝機能障害患者における薬物動態⁴⁸⁾

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 AUC₀₋₂₄ 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。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」「VIII.6. (3) 肝機能障害患者 9.3.2」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 ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (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}：最終相（γ 相）における半減期

④肝硬変患者における薬物動態（参考：外国人データ）⁴⁹⁾

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。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」「VIII.6. (3) 肝機能障害患者 9.3.2」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-∞} (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

⑤腎機能障害患者における薬物動態^{14) 50)}

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1.73倍（90%信頼区間^注）：1.062～2.804）、 AUC_{0-24} は1.94倍（90%信頼区間：1.361～2.706）であった。（「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_{0-24} (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

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 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

2.3 シクロスポリンを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

（解説）

2.1 臨床試験（成人）において発疹、そう痒等の過敏症状がみられた症例があった。このような既往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 動物実験（ラット）における組織内濃度の測定より本剤は肝臓への選択性が高いことが示されている。更に、本剤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、本剤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）に本剤を 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、重篤な肝障害のある患者又は胆道閉塞のある患者を禁忌とした。（「VII.10.特定の背景を有する患者④」の項参照）

2.3 臨床試験（成人）で本剤とシクロスポリンを併用した場合、本剤の血漿中濃度が AUC で 4.6 倍、 C_{max} で 6.6 倍に増加した。また、非臨床試験で本剤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）

2.4 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 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。

8.2 肝機能検査を投与開始時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に行うこと。[9.3.2、11.1.4 参照]

8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

（解説）

- 8.1 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、患者個人のもつ冠危険因子（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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版（日本動脈硬化学会, 2017 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。

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 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

[11.1.1 参照]

9.1.2 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

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

（解説）

- 9.1.1 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。

9.1.2 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、11.1.1 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

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

（解説）

9.2.1 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を「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」としていた。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 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 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者

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

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

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

（解説）

9.3.1 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.2」の項参照

9.3.2 本剤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、本剤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。

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。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）

承認時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。

動物実験（ラット）での生殖発生毒性試験のうち、周産期及び授乳期の試験では、母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少（30mg/kg）及び死亡（1mg/kg 以上）が、出生児では生後 4 日の生存率低下（1mg/kg 以上）、体重増加抑制、歯芽萌出の発現率低下（10mg/kg）が認められた。また、動物実験（ウサギ）における器官形成期投与試験では流産及び母動物の死亡が認められているが（0.3mg/kg 以上）、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。（「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

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）

(7) 小児等

9.7 小児等

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

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

(解説)

9.7.1 小児では成人に比べて、運動の頻度や強度が大きくなる場合があり、筋障害に特に注意が必要と考えられる。小児患者の運動レベルや CK 上昇に注意し、慎重に投与すること。〔VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1〕の項参照)

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児においては、国内臨床試験（小児）の対象から除外しており、安全性が確立していないことから設定した。
また 6 歳未満の小児においては、海外臨床試験（小児）の対象からも除外している。

(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。[11.1.1 参照]

(解説)

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.10.①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

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

(解説)

チトクローム P450 :

本剤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血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考えられる。また、本剤は 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 など) 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、本剤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 :

本剤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、本剤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 :

本剤は 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、本剤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本剤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) (ネオオーラル) [2.3、11.1.1、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇（ C_{max} 6.6 倍、AUC4.6 倍）する。

(解説)

「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.3」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、11.1.1、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。 危険因子:腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸 [9.2.2、11.1.1 参照]		危険因子:腎障害がある場合
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン [11.1.1、16.7.1、16.7.2 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。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。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン [16.7.1、16.7.2 参照]	併用により本剤の C_{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

(解説)

本剤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③⑤」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）

コレステラミン：

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。本剤は動物実験（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、本剤が吸着され、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 月自主改訂に基づく。エリスロマイシン及びリファンピシンは、本剤との併用により本剤の 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③④」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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.2 ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも 0.1%未満）

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

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 重症筋無力症（頻度不明）

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

（解説）

11.1.1, 11.1.2 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。

本剤は投与量（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 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 号に基づき追記し、2017 年 4 月自主改訂に基づき「免疫性壊死性ミオパチー」の表記を「免疫介在性壊死性ミオパチー」に変更した。

（参考）

当初、日本においては、2013 年 4 月「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」に追記した。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の特徴とし、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」を「その他の注意」に追記した。

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。

11.1.4 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）。発現頻度はリバロ錠 1mg・錠 2mg 承認時（成人）及び使用成績調査の結果から「0.1%未満」とした。

11.1.5 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）。

11.1.6 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/Safetyguidance/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 PLENARY 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。

11.1.7 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 9.1.2」の項参照）

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹、そう痒	じん麻疹	紅斑、血管性浮腫
消 化 器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝 臓	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P 上昇	
腎 臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋 肉 ^{注2)}	CK 上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	

血 液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内 分 泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
そ の 他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注 1) 発現頻度はリバロ錠の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

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

(解説)

発現頻度は承認時（成人）及び使用成績調査の合計から算出している。（「リバロ錠 1mg・錠 2mg の副作用発現状況（成人）」参照）

じん麻疹、紅斑、口内炎、頻尿、筋痙攣、脱力感、不眠：

2004 年 7 月自主改訂に基づく（企業報告）。「紅斑」については、全て自発報告であり、発現頻度は算出できないことから、「頻度不明」とした。

嘔吐、食欲不振：2005 年 5 月自主改訂に基づく（企業報告）。

舌炎：2005 年 11 月自主改訂に基づく（企業報告）。

味覚異常：2006 年 11 月自主改訂に基づく（企業報告）。

ミオグロビン上昇、着色尿、脱毛：

2012 年 1 月自主改訂に基づく（企業報告）。「脱毛」については、全て自発報告であり、発現頻度は算出できないことから、「頻度不明」とした。

血管性浮腫：2020 年 9 月自主改訂に基づく（企業報告）。

リバロ錠 1mg・錠 2mg の副作用発現状況（成人）

	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査症例数	886	19,921
副作用等の発現症例数	197	1,082
副作用等の発現症例率	22.2%	5.43%

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^{注)} (%)	
感染症及び寄生虫症		2(0.01)
膀胱炎		1(0.01)
口腔ヘルペス		1(0.01)
血液及びリンパ系障害		20(0.10)
貧血		19(0.10)
鉄欠乏性貧血		1(0.01)
代謝及び栄養障害	1(0.11)	18(0.09)
糖尿病	1(0.11)	
高血糖		3(0.02)
高尿酸血症		4(0.02)
食欲減退		11(0.06)
精神障害		9(0.05)
不快気分		3(0.02)
不眠症		4(0.02)
気力低下		1(0.01)
睡眠障害		1(0.01)
神経系障害	9(1.02)	75(0.38)
脳出血		1(0.01)
脳梗塞		1(0.01)
浮動性めまい	2(0.23)	17(0.09)

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^{注)} (%)	
体位性めまい		1(0.01)
味覚異常		6(0.03)
頭部不快感		2(0.01)
頭痛	3(0.34)	28(0.14)
感覚減退	4(0.45)	
感覚鈍麻		16(0.08)
意識消失		1(0.01)
錯感覚		2(0.01)
傾眠	2(0.23)	2(0.01)
眼障害	3(0.34)	9(0.05)
眼瞼浮腫		1(0.01)
眼瞼下垂		1(0.01)
光視症	1(0.11)	3(0.02)
網膜出血	1(0.11)	
霧視		2(0.01)
視力低下	1(0.11)	
視力障害		1(0.01)
黄視症		1(0.01)
眼の異物感		1(0.01)

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^(注) (%)	
耳及び迷路障害	1(0.11)	2(0.01)
難聴		1(0.01)
耳鳴		1(0.01)
耳不快感	1(0.11)	
心臓障害	3(0.34)	17(0.09)
不整脈		1(0.01)
心不全		1(0.01)
うっ血性心不全		1(0.01)
冠動脈疾患		1(0.01)
動悸	3(0.34)	12(0.06)
心室性期外収縮		1(0.01)
血管障害	2(0.23)	5(0.03)
高血圧		1(0.01)
ほてり	2(0.23)	4(0.02)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		4(0.02)
咳嗽		2(0.01)
呼吸困難		1(0.01)
喘鳴		1(0.01)
胃腸障害	13(1.47)	159(0.80)
腹部不快感		35(0.18)
腹部膨満	1(0.11)	9(0.05)
腹痛	2(0.23)	10(0.05)
上腹部痛	1(0.11)	5(0.03)
胃不快感	3(0.34)	
口唇炎		1(0.01)
便秘	3(0.34)	16(0.08)
下痢	1(0.11)	18(0.09)
消化不良		9(0.05)
出血性胃炎		1(0.01)
胃腸障害		5(0.03)
舌炎		3(0.02)
舌痛		1(0.01)
口唇乾燥	1(0.11)	
口唇腫脹		1(0.01)
悪心	2(0.23)	34(0.17)
口腔内痛		1(0.01)
逆流性食道炎		1(0.01)
口内炎		7(0.04)
歯痛		1(0.01)
嘔吐		6(0.03)
心窩部不快感	1(0.11)	1(0.01)
歯不快感		1(0.01)
直腸しぶり		1(0.01)
口の感覚鈍麻		5(0.03)
胃腸音異常		1(0.01)
肝胆道系障害		96(0.48)
肝機能異常		77(0.39)
劇症肝炎		1(0.01)
黄疸		1(0.01)
胆汁うっ滞性黄疸		1(0.01)
肝障害		17(0.09)
皮膚及び皮下組織障害	13(1.47)	90(0.45)
冷汗		1(0.01)
皮膚炎		1(0.01)
アレルギー性皮膚炎		1(0.01)
薬疹		2(0.01)
皮膚乾燥		1(0.01)
湿疹		11(0.06)
皮下出血	1(0.11)	
多汗症	1(0.11)	2(0.01)
爪の障害		1(0.01)
皮膚疼痛		1(0.01)

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^(注) (%)	
痒疹	1(0.11)	1(0.01)
そう痒症	3(0.34)	15(0.08)
発疹	6(0.68)	26(0.13)
全身性皮疹		4(0.02)
そう痒性皮疹		2(0.01)
脂漏性皮膚炎	1(0.11)	
皮膚剥脱		1(0.01)
顔面腫脹		2(0.01)
じん麻疹		9(0.05)
全身性そう痒症	1(0.11)	14(0.07)
色素沈着障害	1(0.11)	
顔面感覚鈍麻		1(0.01)
筋骨格系及び結合組織障害	11(1.24)	207(1.04)
関節痛	1(0.11)	17(0.09)
関節炎		1(0.01)
背部痛	3(0.34)	8(0.04)
関節腫脹		1(0.01)
筋痙攣	2(0.23)	12(0.06)
筋力低下		26(0.13)
筋痛	3(0.34)	
筋骨格痛		2(0.01)
筋肉痛		123(0.62)
ミオパチー		2(0.01)
筋炎		1(0.01)
頸部痛		4(0.02)
四肢痛		6(0.03)
横紋筋融解症		6(0.03)
筋骨格硬直	2(0.23)	10(0.05)
腎及び尿路障害		10(0.05)
着色尿		2(0.01)
排尿困難		1(0.01)
頻尿		2(0.01)
蛋白尿		3(0.02)
腎機能障害		2(0.01)
一般・全身障害及び投与部位の状態	12(1.35)	96(0.48)
無力症		11(0.06)
胸部不快感		7(0.04)
胸痛		6(0.03)
顔面浮腫	1(0.11)	2(0.01)
疲労	2(0.23)	2(0.01)
異常感		9(0.05)
宿酔		1(0.01)
倦怠感	5(0.56)	40(0.20)
浮腫		1(0.01)
末梢性浮腫	3(0.34)	6(0.03)
疼痛	1(0.11)	3(0.02)
口渇	1(0.11)	8(0.04)
非心臓性胸痛		1(0.01)
歩行偏位	1(0.11)	
臨床検査	167(18.85)	372(1.87)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	32(3.61)	68(0.34)
α ₂ グロブリン増加	3(0.34)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28(3.16)	51(0.26)
血中アルブミン減少	1(0.11)	
血中アルドステロン減少	4(0.45)	
血中アルドステロン増加	2(0.23)	
血中ビリルビン増加	2(0.23)	3(0.02)
血中コレステロール減少		1(0.01)
血中コリンエステラーゼ増加	7(0.79)	

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^(注) (%)	
血中コルチコトロピン増加	3(0.34)	
血中コルチゾール減少	1(0.11)	
血中コルチゾール増加	2(0.23)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41(4.63)	241(1.21)
血中クレアチニン増加	1(0.11)	7(0.04)
血中ブドウ糖増加	1(0.11)	
血中乳酸脱水素酵素増加	17(1.92)	20(0.10)
血中カリウム増加	3(0.34)	
血中テストステロン減少	21(2.37)	
血中テストステロン増加	1(0.11)	
血中トリグリセリド減少		1(0.01)
血中尿素増加	4(0.45)	8(0.04)
血中尿酸増加	2(0.23)	2(0.01)
直接クームス試験陽性	5(0.56)	
好酸球数増加	4(0.45)	1(0.01)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47(5.30)	43(0.22)
グリコヘモグロビン増加		2(0.01)
顆粒球数減少	2(0.23)	
ヘモグロビン減少	1(0.11)	3(0.02)

副作用等の種類	承認時	使用成績調査
	副作用発現症例数又は件数 ^(注) (%)	
高比重リボ蛋白減少		1(0.01)
低比重リボ蛋白減少	1(0.11)	
リンパ球数増加	1(0.11)	
血中ミオグロビン増加		2(0.01)
好中球数増加	1(0.11)	
血小板数減少	3(0.34)	4(0.02)
総蛋白減少	1(0.11)	
赤血球数減少		3(0.02)
尿中赤血球陽性	1(0.11)	
白血球数減少	2(0.23)	7(0.04)
白血球数増加	3(0.34)	3(0.02)
血中リン増加	2(0.23)	
尿中ビリルビン増加	1(0.11)	
リンパ球百分率減少	1(0.11)	
尿中蛋白陽性	1(0.11)	
β グロブリン増加	3(0.34)	
血中アルカリホスファターゼ増加	8(0.90)	11(0.06)
抗核抗体陽性	22(2.48)	
握力低下		1(0.01)

注) 器官別大分類 (SOC) は症例数、基本語 (PT) は件数で集計 (MedDRA/J ver.14.0)

※同一症例で同一 PT の副作用が複数発現している場合は 1 件として集計。

リバロ錠 1mg・錠 2mg の国内臨床試験（小児）における副作用の発現状況

	国内臨床試験
対象症例数	14
副作用発現症例数（発現率）	0 (0%)

リバロ錠 1mg・錠 2mg の海外臨床試験（小児）における副作用の発現状況

	海外臨床試験
対象症例数	128
副作用発現症例数（発現率）	20 (15.6%)

副作用の種類	海外臨床試験
	副作用発現症例数 (%)
胃腸障害	7 (5.5)
腹部不快感	1 (0.8)
腹痛	3 (2.3)
小腸炎	1 (0.8)
硬便	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)
便通不規則	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)
無力症	2 (1.6)
疲労	1 (0.8)
臨床検査	3 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.7)
関節痛	1 (0.8)
筋肉痛	3 (2.3)
四肢痛	2 (1.6)

副作用の種類	海外臨床試験
	副作用発現症例数 (%)
神経系障害	5 (3.9)
頭痛	4 (3.1)
錯感覚	1 (0.8)
精神障害	2 (1.6)
悪夢	1 (0.8)
涙ぐむ	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)
そう痒性皮疹	1 (0.8)

(用法及び用量追加承認時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.1) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計。

リバロ錠 1mg・錠 2mg の特定使用成績調査（小児）における副作用の発現状況

	特定使用成績調査
対象症例数	99
副作用発現症例数（発現率）	7 (7.1%)

副作用の種類	特定使用成績調査
	副作用発現症例数 (%)
代謝および栄養障害	1 (1.0)
高尿酸血症	1 (1.0)
神経系障害	2 (2.0)
頭痛	2 (2.0)
胃腸障害	1 (1.0)
腹痛	1 (1.0)
肝胆道系障害	2 (2.0)
肝障害	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)
多汗症	1 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.0)
蛋白尿	1 (1.0)
臨床検査	2 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)

(再審査終了時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.21.1) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計。

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

リバロ錠 1mg・錠 2mg・錠 4mg

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 号に基づく（日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項）。

リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg・OD 錠 4mg

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上のにせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

（解説）

14.1.1 1996 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づく（日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項）。

14.1.2 リバロ OD 錠 1mg 及び同 OD 錠 2mg の生物学的同等性試験の結果より、唾液のみで服用した場合と水で服用した場合のどちらにおいても、リバロ錠 1mg 及び錠 2mg との生物学的同等性が確認されたことから、他の口腔内崩壊錠の使用上の注意を参考に設定した。（「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度 リバロ錠とリバロ OD 錠の生物学的同等性」の項参照）

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの経口投与試験（3mg/kg/日以上を 3 ヶ月間、1mg/kg/日以上を 12 ヶ月間）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。

（解説）

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。（「Ⅸ.2.（2）反復投与毒性試験」の項参照）

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

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。(マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ)

一般薬理作用一覧表⁵¹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	試験結果
1) 一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス	経口	3,10,30mg/kg	30mg/kg で 6 例中 2 例に自発運動の低下
2) 中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響				
①自発運動量	マウス	経口	3,10,30mg/kg	30mg/kg で減少傾向
②睡眠延長作用	マウス	経口	3,10,30mg/kg	30mg/kg で延長傾向
③抗痙攣作用				
i) 電撃痙攣	マウス	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
ii) ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
④痙攣増強作用	マウス	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
⑤痛覚に及ぼす影響				
i) Haffner 法	マウス	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
ii) 酢酸 writhing 法	マウス	経口	3,10,30mg/kg	10 及び 30mg/kg で writhing 回数の減少
⑥体温に及ぼす影響	ラット	経口	3,10,30mg/kg	10 及び 30mg/kg で低下傾向
⑦筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
3) 摘出平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	ヒスタミン、アセチルコリン、BaCl ₂ 収縮を 10 ⁻⁴ M で抑制
4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響				
①呼吸、血圧、心拍数、心電図及び大腿動脈血流量に対する作用	イヌ	静脈内	0.3, 1, 3mg/kg	作用なし
②血圧反応に対する作用	イヌ	静脈内	3mg/kg	ノルアドレナリン昇圧、アセチルコリン降圧反応に作用なし
5) 消化器系に及ぼす影響				
①小腸輸送能	マウス	経口	3,10,30mg/kg	影響なし
②胃液分泌に及ぼす作用	ラット	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
③胃粘膜に対する作用	ラット	経口	3,10,30mg/kg	作用なし
④胆汁分泌に及ぼす影響	ラット	静脈内	0.3, 1, 3mg/kg	影響なし
6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響				
水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット	経口	3,10,30mg/kg	10 及び 30mg/kg で尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄の減少 30mg/kg で尿量の減少
7) その他の作用				
①血液凝固系に及ぼす影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	PT、APTT に影響なし
②血小板凝集に及ぼす影響	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	ADP 凝集、コラーゲン凝集に影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
ラット	経口	125, 250, 500, 1000, 2000	概略の致死量 雄：500～1000mg/kg 雌：250～500mg/kg
イヌ	経口	100, 300, 1000	概略の致死量 雄：50～100mg/kg

(2) 反復投与毒性試験^{53) 54) 55) 56)}

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口 1ヵ月間	2, 10, 50, 100	100mg/kg で死亡、50mg/kg 以上で骨格筋細胞（筋線維）の変性・壊死、ChE・AST・ALT 活性値の上昇、甲状腺重量の増加、胸腺重量の減少、10mg/kg 以上で細胞浸潤・浮腫を伴う前胃粘膜の肥厚が認められた。これらの変化は、2 週間の休薬により回復若しくは回復傾向が認められた。無毒性量は 2mg/kg/日。
	経口 6ヵ月間	0.3, 1, 3, 10	3mg/kg 以上で細胞浸潤・浮腫を伴う前胃粘膜の肥厚が認められたが、5 週間の休薬により回復した。無毒性量は 1mg/kg/日。
イヌ	経口 3ヵ月間	1, 3, 10	10mg/kg で雌 1 例が死亡、3mg/kg 以上で AST・ALT 活性値の軽度な上昇、水晶体の白濁、肺に泡沫細胞と炎症細胞の集簇巣が認められた。眼以外の所見は 7 週間の休薬により回復若しくは回復傾向が認められた。無毒性量は 1mg/kg/日。
	経口 12ヵ月間	0.3, 1, 3	3mg/kg で AST・ALT・AL-P 活性値の上昇、肺における泡沫細胞と炎症細胞の集簇巣、1mg/kg 以上で水晶体の白濁が認められた。眼以外の所見は 9 週間の休薬により回復した。無毒性量は 0.3mg/kg/日。
サル	経口 6ヵ月間	0.5, 1, 3, 6	6mg/kg で腎臓重量の増加及び近位尿細管上皮の軽微な腫脹が認められたが、8 週間の休薬により回復した。無毒性量は 3mg/kg/日。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性⁵⁷⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験では、復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、陰性であった。チャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞株を用いた染色体異常試験においては代謝活性化法の 625µg/mL 処理群で陽性を認めたが、マウスの小核試験及びラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験はいずれも陰性であり、ピタバスタチンカルシウムが *in vivo* で変異原性を誘発する可能性は少ないと考えられた。

(4) がん原性試験

がん原性^{58) 59)}

マウスにピタバスタチンカルシウム 1、12、30、75mg/kg を 21 ヶ月間経口投与した結果、対照群と比較し、腫瘍発生の増加は認められなかった。ラットにピタバスタチンカルシウム 1、5、25mg/kg を 24 ヶ月間経口投与した結果、最高投与量の 25mg/kg 投与群の雄で甲状腺濾胞腫瘍の発現増加が認められた。毒性機序解明試験の結果から、甲状腺ホルモン (T₄) の代謝排泄の亢進に基づく下垂体からの TSH の分泌亢進による二次的なもので、ラットに特異的なものと判断された。また、25mg/kg 投与群の雄ラットにおいて、前胃腫瘍の発現増加が観察されたが、前胃はヒトに存在しない臓器であること、及び前胃と同様な組織構築を示す食道、肛門には変化がないことから、

これらの発癌の危険性は前胃を有する動物種に特異的なものであり、ヒトにおける危険性を示すものではないと判断された。

＜参考＞毒性機序解明

甲状腺濾胞腫瘍の発生機序解明に関する試験

ラットにピタバスタチンカルシウム 25mg/kg あるいは 50mg/kg を投与すると甲状腺ホルモンの代謝排泄の亢進（T₄UDP-GT 活性の増加、T₄クリアランスの亢進）が生じ、血中 T₄が低下する。次いでフィードバック機構により下垂体からの TSH 分泌が促進（血中 TSH の増加）し、この TSH の刺激に反応して甲状腺が腫大する。以上のような状況が長時間持続することにより最終的に甲状腺が腫瘍化したものと推察した。シンバスタチンでも同様な機序が推定されており^{※1)}、T₄に特異的に結合する蛋白である Thyroxin-binding globulin (TBG) が欠如しているラットに特有な機序であり、本機序に基づく甲状腺濾胞腫瘍は ヒトでは生じないものと考えられた。なお、ラットのがん原性試験で甲状腺濾胞腫瘍発生の増加がみられなかった 5mg/kg は、甲状腺ホルモン（T₄）に影響を及ぼさないことが確認された。

ラットにおける甲状腺二段階発癌性試験

ラットにイニシエーター（ジイソプロパノールニトロソアミン：DHPN）を投与した後に、ピタバスタチンカルシウム 25mg/kg を投与した群では甲状腺発癌のプロモーション作用が示唆された。この作用は T₄ 併用群では認められず、ラットがん原性試験での甲状腺濾胞腫瘍の発生は TSH を介した作用であることが示された。なお、5mg/kg 以下の投与群ではプロモーション作用は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

①妊娠前及び妊娠初期投与試験⁶⁰⁾

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口 雄：交配 70 日前から 97 又は 98 日間 雌：交配 14 日前から 妊娠 7 日まで	2, 10, 30(50)*	30mg/kg の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、前胃の白色化及び肥厚が認められたが、親動物の生殖機能及び胎児の発生には薬物による影響は認められなかった。親動物の生殖機能及び胎児に対する無毒性量は 30mg/kg/日。
ウサギ	経口 雄：交配 28 日前及び交配期間 14 日間の計 42 日間 雌：交配 28 日前と交配期間 及び交尾成立後 6 日まで	0.5, 1.0, 2.0	1.0mg/kg 以上の投与群で摂餌量の減少と死亡、2.0mg/kg 投与群で体重の増加抑制が認められたが、生殖機能及び胎児の発生への影響は認められなかった。親動物の生殖機能及び胎児に対する無毒性量は 2.0mg/kg/日。

*試験途中で親動物が死亡したため 50mg/kg から 30mg/kg に用量変更

②器官形成期投与試験^{61) 62)}

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口 妊娠 7 日から 17 日まで	3, 10, 30	30mg/kg で母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められたが、胎児 (F ₁ 、F ₂) 及び出生児 F ₁ に特記すべき異常は認められなかった。母動物の生殖機能並びに胎児及び出生児に対する無毒性量は 30mg/kg/日。
ウサギ	経口 妊娠 6 日から 18 日まで	0.1, 0.3, 1	1mg/kg で母動物に体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少傾向が、0.3mg/kg 以上で糞量の減少、死亡あるいは流産、肝細胞の変性・壊死・石灰化、胆嚢上皮の壊死、腎尿細管上皮の壊死が認められたが、胎児では特記すべき変化は認められなかった。母動物の生殖機能に関する無毒性量は 0.1mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日。

③周産期及び授乳期投与試験⁶³⁾

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口 妊娠 17 日から 分娩後 21 日まで	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	1mg/kg 以上で母動物の死亡、30mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児では 1mg/kg 以上で生後 4 日の生存率の低下、10mg/kg で体重増加抑制及び歯芽萌出の発現率低下が認められた。母動物の生殖機能に関する無毒性量、出生児に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁶⁴⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験を実施した結果、いずれも陰性であり、ピタバスタチンカルシウムは抗原性を有さないものと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

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)}

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

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

20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

(解説)

20.1 リバロ錠 1mg を無包装で保存したとき、溶出率の低下を認めた。またリバロ OD 錠 2mg・4mg を無包装で保存したとき、類縁物質の増加を認めた。〔IV.6.製剤の各種条件下における安定性〕の項参照)

20.2 リバロ錠 1mg を無包装・白色蛍光ランプ下で保存したとき、類縁物質の増加を認めた。またリバロ OD 錠 1mg・2mg・4mg を無包装・D65 ランプ又は白色蛍光ランプ下で保存したとき、類縁物質の増加を認めた。〔IV.6.製剤の各種条件下における安定性〕の項参照)

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

「リバロ錠、リバロ OD 錠を服用される患者・保護者の皆様へ」

「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

7. 国際誕生年月日

2003 年 7 月 17 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
リバロ錠 1mg	2003 年 7 月 17 日	21500AMZ00459000	2003 年 9 月 12 日	2003 年 9 月 12 日
リバロ錠 2mg		21500AMZ00460000		2003 年 9 月 12 日
リバロ錠 4mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00047000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
リバロ OD 錠 1mg	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00106000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 7 月 3 日
リバロ OD 錠 2mg		22500AMX00107000		2013 年 7 月 3 日
リバロ OD 錠 4mg	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01557000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 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

	用法から「夕食後投与」の制限を解除	家族性高コレステロール血症における 10歳以上の小児の用法及び用量追加
リバロ錠 1mg	2013年2月28日	2015年6月26日
リバロ錠 2mg		
リバロ錠 4mg		—
リバロ OD 錠 1mg	2013年6月20日	2015年6月26日
リバロ OD 錠 2mg		
リバロ OD 錠 4mg	2013年11月21日	—

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

	高コレステロール血症（成人） 家族性高コレステロール血症（成人）	家族性高コレステロール血症 （10歳以上の小児）
リバロ錠 1mg	再審査結果公表年月日：2013年12月19日 内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。	再審査結果公表年月日：2020年12月24日 内容：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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
リバロ錠 2mg		
リバロ OD 錠 1mg	—	
リバロ OD 錠 2mg	—	

11. 再審査期間

	高コレステロール血症（成人） 家族性高コレステロール血症（成人）	家族性高コレステロール血症 （10歳以上の小児）
リバロ錠 1mg	8年 2003年7月17日～2011年7月16日	4年 2015年6月26日～2019年6月25日
リバロ錠 2mg		
リバロ OD 錠 1mg	—	
リバロ OD 錠 2mg	—	

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
リバロ錠 1mg	2189016F1028	2189016F1028	115683603	620000422
リバロ錠 2mg	2189016F2024	2189016F2024	115684303	620000423
リバロ錠 4mg	2189016F3020	2189016F3020	121364502	622136401
リバロ OD 錠 1mg	2189016F4027	2189016F4027	122392701	622239201
リバロ OD 錠 2mg	2189016F5023	2189016F5023	122393401	622239301
リバロ OD 錠 4mg	2189016F6020	2189016F6020	122876201	622287601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Castelli WP.: Am J Med. 1984; 76: 4-12. (PMID: 6702862)
- 2) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 741-66.
- 3) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 767-87.
- 4) 齋藤康他.: 臨床医薬. 2001; 17: 829-55.
- 5) 齋藤康他.: 臨床医薬. 2001; 17: 857-83.
- 6) 佐々木淳他.: 臨床医薬. 2001; 17: 807-27.
- 7) 寺本民生他.: 臨床医薬. 2001; 17: 885-913.
- 8) 馬淵宏他.: 臨床医薬. 2001; 17: 915-43.
- 9) 大内尉義他.: Geriat Med. 2001; 39: 849-60.
- 10) 山田信博他.: 臨床医薬. 2001; 17: 945-56.
- 11) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(国内第 III 相試験)(2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 12) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(欧州 12 週試験)(2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(欧州長期試験)(2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 14) 再審査報告書: 製造販売後臨床試験(2013 年 12 月 19 日再審査結果公表)
- 15) 大竹明他.: 日本小児科学会雑誌. 2020; 124: 1499-508.
- 16) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 789-806.
- 17) 興和(株)社内資料: 承認時臨床試験集計(2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ト.)
- 18) Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1997; 47: 904-9. (PMID: 9296275)
- 19) Morikawa S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2000; 7: 138-44. (PMID: 11480454)
- 20) Suzuki H, et al.: Atherosclerosis. 1999; 146: 259-70. (PMID: 10532682)
- 21) Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 2001; 51: 197-203. (PMID: 11304935)
- 22) 中川俊次他.: 薬理と治療. 2001; 29: 51-7.
- 23) Yanagita T, et al.: Curr Ther Res. 1999; 60: 423-34.
- 24) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用(2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ホ. 1. (3))
- 25) Kitahara M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 117-28. (PMID: 9681568)
- 26) Suzuki H, et al.: Arzneimittelforschung. 2000; 50: 995-1003. (PMID: 11187394)
- 27) 興和(株)社内資料: リバロ OD 錠 1mg 生物学的同等性試験(2013 年 2 月 15 日承認、申請資料概要ホ 3. (2))
- 28) 興和(株)社内資料: リバロ OD 錠 2mg 生物学的同等性試験(2013 年 2 月 15 日承認、申請資料概要ホ 3. (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) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 79-91.
- 34) Kimata H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 484-98.
- 35) Kojima J, et al.: 薬物動態. 2001; 16: 497-502.
- 36) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 499-507.
- 37) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1998; 13: 508-15.
- 38) Fujino H, et al.: Drug Metab Pharmacokin. 2002; 17: 449-56. (PMID: 15618696)
- 39) Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 415-24.
- 40) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2003; 53: 701-7. (PMID: 14650362)
- 41) Kojima J, et al.: Biol Pharm Bull. 1999; 22: 142-50. (PMID: 10077432)
- 42) Fujino H, et al.: Xenobiotica. 2003; 33: 27-41. (PMID: 12519692)
- 43) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2002; 52: 745-53. (PMID: 12442637)
- 44) 中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 957-70.

- 45) 興和（株）社内資料：健康成人男性における代謝物（2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ. 3. (1)）
- 46) Fujino H, et al.: Arzneimittelforschung. 2004; 54: 382-8. (PMID: 15344842)
- 47) Hirano M, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1229-36. (PMID: 16595711)
- 48) 森治樹他.: 臨床医薬. 2003; 19: 371-9.
- 49) 興和（株）社内資料：肝硬変患者における薬物動態（2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ. 4. (3)）
- 50) 興和（株）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
- 51) 吉中康展他.: 薬理と治療. 2001; 29: 59-72.
- 52) 渋谷哲雄他.: 応用薬理. 1998; 56: 67-72.
- 53) Akiba T, et al.: J Toxicol Sci. 1998; 23: 701-11. (PMID: 9891908)
- 54) Akiba T, et al.: J Toxicol Sci. 1998; 23: 713-20. (PMID: 9891909)
- 55) 渋谷哲雄他.: 応用薬理. 1998; 56: 73-99.
- 56) 渋谷哲雄他.: 応用薬理. 1998; 56: 101-30.
- 57) 岡村信志他.: 応用薬理. 1999; 57: 1-12.
- 58) 興和（株）社内資料：マウスにおける強制経口反復投与によるがん原性試験（2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ニ. 5. (1)）
- 59) 興和（株）社内資料：ラットにおける強制経口反復投与によるがん原性試験（2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ニ. 5. (2)）
- 60) 上島みゆき他.: 応用薬理. 1998; 56: 131-8.
- 61) 西垣敬二他.: 応用薬理. 1998; 56: 139-52.
- 62) 西垣敬二他.: 応用薬理. 1998; 56: 153-9.
- 63) 西垣敬二他.: 応用薬理. 1998; 56: 161-77.
- 64) 市戸等他.: 応用薬理. 1998; 56: 179-82.

2. その他の参考文献

非臨床試験に関する参考文献

- 参1) Smith PF, et al.: Toxicol Pathol. 1991; 19: 197-205. (PMID: 1780636)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦におけるリバロ錠及び OD 錠の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。[9.7.1、9.7.2 参照]

5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている¹⁾ことも踏まえ、女兒に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。[9.7.1 参照]

用法及び用量

高コレステロール血症

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

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

家族性高コレステロール血症

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

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

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

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

<参考>

成人

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

小児

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

○：承認用法・用量あり —：承認なし

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。[9.3.2、16.6.2参照]

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

主な外国での発売状況

国名	米国
販売名	LIVALO
会社名	Kowa Pharmaceuticals America, Inc.
発売年	2010年
剤形	フィルムコーティング錠
含量	1mg、2mg、4mg（ピタバスタチンとして）
効能又は効果	1. INDICATIONS AND USAGE LIVALO is indicated as an adjunct to diet to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in: - Adults with primary hyperlipidemia. - Adults and pediatric patients aged 8 years and older with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).
用法及び用量	2. DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Dosage and Administration Information - Take LIVALO orally once daily with or without food at the same time each day. - For patients that require a high-intensity statin or are unable to achieve their LDL-C goal receiving LIVALO 4 mg daily, prescribe alternative LDL-C-lowering treatment. - Assess LDL-C when clinically appropriate, as early as 4 weeks after initiating LIVALO, and adjust the dosage if necessary. 2.2 Recommended Dosage for Adults and Pediatric Patients Aged 8 Years and Older - The recommended dosage range of LIVALO is 2 mg to 4 mg daily. - The maximum recommended dosage is LIVALO 4 mg once daily. 2.3 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment - The recommended starting dosage for patients with moderate and severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate 30 – 59 mL/minute/1.73 m² and 15 – 29 mL/minute/1.73 m², respectively) and patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis is LIVALO 1 mg once daily. The maximum recommended dose for these patients is LIVALO 2 mg once daily. - There are no dosage adjustment recommendations for patients with mild renal impairment. 2.4 Dosage Modifications Due to Drug Interactions - In patients taking erythromycin, do not exceed LIVALO 1 mg once daily. - In patients taking rifampin, do not exceed LIVALO 2 mg once daily.

(2024年7月時点)

その他の外国での発売状況

発売国	発売年	販売名	発売国	発売年	販売名
韓国	2005年	Livalo	台湾	2012年	Livalo
タイ	2008年	Livalo		2017年	Livalo OD
中国	2009年	Livalo	スイス	2013年	Livazo
レバノン	2011年	Livazo	ウクライナ	2013年	Livazo
スペイン	2011年	Livazo, Alipza	ブラジル	2013年	Livalo
ポルトガル	2011年	Livazo, Alipza	ヨルダン	2013年	Livazo
メキシコ	2012年	Redevant	アラブ首長国連邦	2013年	Livazo
インドネシア	2012年	Livalo	ギリシャ	2014年	Livazo, Pitava

発売国	発売年	販売名	発売国	発売年	販売名
クウェート	2014 年	Livazo	アルメニア	2019 年	Livazo
サウジアラビア	2014 年	Livazo	カザフスタン	2019 年	Livazo
ロシア	2016 年	Livazo	ベラルーシ	2022 年	Livazo
オマーン	2017 年	Livazo	シンガポール	2022 年	Livalo
トルコ	2017 年	Alipza	マレーシア	2022 年	Livalo
ジョージア	2017 年	Livazo	ベトナム	2023 年	Livalo
バーレーン	2018 年	Livazo	(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（米国の添付文書、オーストラリア分類）

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米 FDA、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。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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。[2.4 参照]

米国の添付文書（2024 年 2 月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue LIVALO when pregnancy is recognized. Alternatively, consider the ongoing therapeutic needs of the individual patient. LIVALO decreases synthesis of cholesterol and possibly other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, LIVALO may cause fetal harm when administered to pregnant patients based on the mechanism of action. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients.

Available data from case series and prospective and retrospective observational cohort studies over decades of use with statins in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major congenital malformations. Published data from prospective and retrospective observational cohort studies with statin use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug associated risk of miscarriage (see Data). In animal reproduction studies, no embryo-fetal toxicity or congenital malformations were observed in pregnant rats and rabbits orally administered pitavastatin during the period of organogenesis at doses which were 22 and 4 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human dosage (MRHD) of 4 mg, based on AUC [see Data].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Human Data

A Medicaid cohort linkage study of 1152 statin-exposed pregnant women compared to 886,996 controls did not find a significant teratogenic effect from maternal use of statins in the first trimester of pregnancy, after adjusting for potential confounders – including maternal age, diabetes mellitus, hypertension, obesity,

and alcohol and tobacco use – using propensity score-based methods. The relative risk of congenital malformations between the group with statin use and the group with no statin use in the first trimester was 1.07 (95% confidence interval 0.85 to 1.37) after controlling for confounders, particularly pre-existing diabetes mellitus. There were also no statistically significant increases in any of the organ-specific malformations assessed after accounting for confounders. In the majority of pregnancies, statin treatment was initiated prior to pregnancy and was discontinued at some point in the first trimester when pregnancy was identified. Study limitations include reliance on physician coding to define the presence of a malformation, lack of control for certain confounders such as body mass index, use of prescription dispensing as verification for the use of a statin, and lack of information on non-live births.

Animal Data

Embryo-fetal developmental studies were conducted in pregnant rats administered 3, 10, 30 mg/kg/day pitavastatin by oral gavage during organogenesis (gestation days 7-17). No adverse effects were observed at 3 mg/kg/day, systemic exposures 22 times human systemic exposure at 4 mg/day based on AUC.

Embryo-fetal developmental studies were conducted in pregnant rabbits administered 0.1, 0.3, 1 mg/kg/day pitavastatin by oral gavage during the period of fetal organogenesis (gestation days 6-18). Maternal toxicity consisting of reduced body weight and abortion was observed at all doses tested (4 times human systemic exposure at 4 mg/day based on AUC).

In perinatal/postnatal studies in pregnant rats given oral gavage doses of pitavastatin at 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg/day from organogenesis through weaning (gestation day 17 to lactation day 21), maternal toxicity consisting of mortality at ≥ 0.3 mg/kg/day and impaired lactation at all doses contributed to the decreased survival of neonates in all dose groups (0.1 mg/kg/day represents approximately 1 time human systemic exposure at 4 mg/day dose based on AUC).

Reproductive toxicity studies have shown that pitavastatin crosses the placenta in rats and is found in fetal tissues at $\leq 36\%$ of maternal plasma concentrations following a single dose of 1 mg/kg/day during gestation (at the end of organogenesis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no available information about the presence of pitavastatin in human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. However, it has been shown that another drug in this class passes into human milk. Statins, including LIVALO, decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol and may cause harm to the breastfed infant.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, based upon the mechanism of action, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with LIVALO.

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

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を
持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。

[9.7.1、9.7.2 参照]

5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている¹⁾ ことも踏まえ、女兒に対
する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。な
お、国内臨床試験において女兒に対する使用経験はない。[9.7.1 参照]

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を 1 日 1mg とし、最大投与量は 1 日 2mg
までとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1 日 1mg を投与する。[9.3.2、16.6.2
参照]

9.7 小児等

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

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

米国の添付文書（2024 年 2 月）

The safety and effectiveness of LIVALO as an adjunctive therapy to diet to reduce elevated LDL-C in
pediatric patients aged 8 years and older with HeFH have been established. Use of LIVALO for this indi-
cation is supported by a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial in 82 pediatric patients 8 to 16
years of age with HeFH and a 52-week open-label trial in 85 pediatric patients with HeFH.

The Safety and effectiveness of LIVALO have not been established in pediatric patients younger than 8
years of age with HeFH or in pediatric patients with other types of hyperlipidemia (other than HeFH).

英国の SPC（2023 年 4 月 27 日）

Paediatric population:

Children and adolescents aged 6 years and over:

Livazo use in children should only be carried out by physicians experienced in the treatment of hyperlipi-
daemia and progress should be regularly reviewed.

In children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia the usual starting dose is
1mg once daily. Adjustment of dose should be made at intervals of 4 weeks or more. Doses should be
individualized according to LDL-C levels, the goal of therapy and patient response. In children 6 to 9 years
of age the maximum daily dose is 2mg. In children 10 years or older the maximum daily dose is 4mg.

Children younger than 6 years of age:

The safety and efficacy of Livazo in children aged below 6 years has not been established. No data are
available.

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で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で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

「リバロ錠、リバロ OD 錠を服用される患者・保護者の皆様へ」

(A6 版 2 頁、2024 年 2 月作成)

リバロ錠、リバロOD錠を服用される 患者・保護者の皆様へ

リバロ錠、リバロOD錠は血液中のコレステロールを減らすお薬です。

このお薬は、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あります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、ほかにもお薬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

