

日本薬局方 ピタバスタチンカルシウム錠

貯法：室温保存
有効期間：3年

ピタバスタチンCa錠1mg「日新」
ピタバスタチンCa錠2mg「日新」
ピタバスタチンCa錠4mg「日新」

処方箋医薬品^注

Pitavastatin Ca Tablets 1mg・2mg・4mg “NISSIN”

	1mg	2mg	4mg
承認番号	22500AMX01686	22500AMX01687	22700AMX00507
販売開始	2013年12月		2015年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、16.6.1 参照]
- 2.3 シクロスポリンを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピタバスタチンCa錠1mg「日新」	ピタバスタチンCa錠2mg「日新」	ピタバスタチンCa錠4mg「日新」
有効成分	1錠中 日本薬局方ピタバスタチンカルシウム水和物 1.1mg (ピタバスタチンカルシウムとして1mg)	1錠中 日本薬局方ピタバスタチンカルシウム水和物 2.2mg (ピタバスタチンカルシウムとして2mg)	1錠中 日本薬局方ピタバスタチンカルシウム水和物 4.4mg (ピタバスタチンカルシウムとして4mg)
添加剤	D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、カルナウバロウ	D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ヒプロメロース、マクロゴール、カルナウバロウ	D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	ピタバスタチンCa錠1mg「日新」	ピタバスタチンCa錠2mg「日新」	ピタバスタチンCa錠4mg「日新」
性状	白色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
外形			
大きさ	錠径：6.1mm 錠厚：2.7mm 重量：80mg	錠径：7.2mm 錠厚：2.8mm 重量：120mg	錠径：8.6mm 錠厚：4.1mm 重量：240mg
本体表示	ピタバスタチン 1 NS	ピタバスタチン 2 NS	ピタバスタチン 4 NS

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

- 5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
- 5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。[9.7.1、9.7.2 参照]
- 5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている¹⁾ことも踏まえ、女児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児に対する使用経験はない。[9.7.1 参照]

6. 用法及び用量

〈高コレステロール血症〉

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

〈家族性高コレステロール血症〉

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

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

成人

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

小児

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

○：承認用法・用量あり —：承認なし

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。[9.3.2、16.6.1 参照]
- 7.2 本剤は投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。[11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

9.1.2 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

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

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン）（ネオオラル） [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、AUC 4.6倍）する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 [9.2.1、11.1.1、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸 [9.2.2、11.1.1 参照]		危険因子：腎障害がある場合
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔を空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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.2 ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満）

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

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 重症筋無力症（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	じん麻疹	紅斑、血管性浮腫
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、ALP上昇	
腎臓		頻尿、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	

	0.1~2.0%	0.1%未満	頻度不明
筋肉 ^{注2)}	CK上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K上昇、血清P上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。
注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

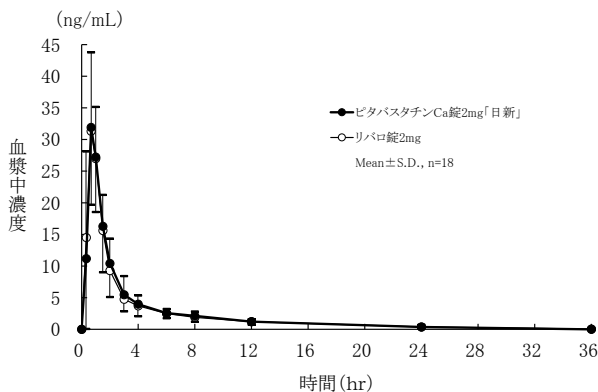
16.1.1 生物学的同等性試験

〈ピタバスタチンCa錠2mg「日新」〉

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

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ピタバスタチンCa錠2mg「日新」	78.69±22.00	33.48±8.85	0.8±0.2	3.9±1.1
リパロ錠2mg	76.64±26.42	33.54±10.20	0.7±0.2	4.1±1.1

(Mean±S.D., n=18)



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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

(1) 肝硬変患者

外国人肝硬変患者12例と外国人健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比しChild-Pugh grade Aの患者ではC_{max}で1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではC_{max}で2.7倍、AUCで3.9倍を示した³⁾。[2.2、7.1、9.3.1 参照]

(2) 肝機能障害患者(脂肪肝)

肝機能障害患者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった⁴⁾。[7.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床試験

(1) シクロスポリン

健康成人男性6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度はC_{max}で6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した⁵⁾。[2.3、10.1 参照]

(2) エリスロマイシン

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

(3) リファンピシン

外国人健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11~15日目に1日1回ピタバスタチンとして4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はC_{max}で2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した⁶⁾。[10.2 参照]

(4) フィブラート系薬剤

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

16.7.2 In vitro試験

ピタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった^{8,9)}。また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに関連する有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された¹⁰⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

〈ピタバスタチンCa錠1mg「日新」〉

ピタバスタチンCa錠1mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ピタバスタチンCa錠2mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹¹⁾。

〈ピタバスタチンCa錠4mg「日新」〉

ピタバスタチンCa錠4mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)」に基づき、ピタバスタチンCa錠2mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピタバスタチンカルシウム水和物はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

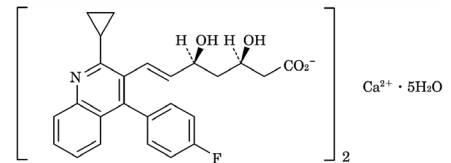
一般的名称: ピタバスタチンカルシウム水和物
(Pitavastatin Calcium Hydrate)

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

分子式: C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈・5H₂O

分子量: 971.06

構造式:



性状: 白色~微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

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。

22. 包装

〈ピタバスタチンCa錠1mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈ピタバスタチンCa錠2mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈ピタバスタチンCa錠4mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Castelli WP. : Am J Med.1984 ; 76 : 4-12.
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠2mg）
- 3) 肝硬変患者における薬物動態（リバロ錠：2003年7月17日承認、申請資料概要へ.4.（3））
- 4) 森治樹他. : 臨床医薬.2003 ; 19 : 371-9.
- 5) 運沼智子他. : 臨床医薬.2003 ; 19 : 381-9.
- 6) FDA Center for Drug Evaluation and Research : Application No.22-363 : Clinical Pharmacology And Biopharmaceutics Review (S)
- 7) Mathew P. : 診療と新薬.2003 ; 40 : 779-85.
- 8) Fujino H, et al. : 薬物動態.1999 ; 14 : 415-24.
- 9) ヒトP450分子種に対する阻害作用（リバロ錠：2003年7月17日承認、申請資料概要へ.5.（2）.1））
- 10) Hirano M, et al. : Drug Metab Dispos.2006 ; 34 : 1229-36.
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験（錠1mg）
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験（錠4mg）
- 13) 第十七改正日本薬局方解説書, C-4094, 廣川書店（2016）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号