



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

リバロ錠 1mg
リバロ錠 2mg
リバロ錠 4mg
LIVALO TAB. 1mg・2mg・4mg

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
貯法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱等に表示

	錠 1mg	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	21500AMZ00459	21500AMZ00460	22400AMX00047
薬価収載	2003年9月		2012年6月
販売開始	2003年9月		2012年6月
再審査結果	2013年12月		
* 用法・用量追加	2015年6月		
国際誕生	2003年7月		

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者〔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。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3) シクロスポリンを投与中の患者〔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、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕(「相互作用」「薬物動態」の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィbrate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限ること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)

効能・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

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- (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。
- (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。
- * (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。(「小児等への投与」の項参照)
- * (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。(「副作用」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)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。

組成・性状

販売名	リバロ錠 1mg	リバロ錠 2mg	リバロ錠 4mg
成分・含量	ピタバスタチンカルシウム水和物 (1錠中ピタバスタチンカルシウムとして1.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物 (1錠中ピタバスタチンカルシウムとして2.0mg)	ピタバスタチンカルシウム水和物 (1錠中ピタバスタチンカルシウムとして4.0mg)
添加物	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マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、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	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マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、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	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マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、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
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色・割線入りフィルムコーティング錠	淡黄色・割線入りフィルムコーティング錠
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

***用法・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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- * (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。〔「慎重投与」「薬物動態」の項参照〕
- (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 (CPK) 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。〕

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者〔本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (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。〕
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕〔「相互作用」の項参照〕
- (4) 甲状腺機能低下症の患者、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〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

* (6) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- (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。
- (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。
- (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。
- ** (4) 近位筋脱力、CK (CPK) 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性壊死性ミオパチーがあらわれ、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。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 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)。

(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 (サンディムン) (ネオーラル)	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。	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。

(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととする。治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

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	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 (CPK) 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。	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場合

(3) 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	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 (CPK) 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。	腎機能障害の有無にかかわらず、両剤とも横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸		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	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 (CPK) 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。〔「薬物動態」の項参照〕
リファンピシ	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。	

4. 副作用

成人:

承認時までに実施された臨床試験で、886例中197例 (22.2%) に副作用が認められた。自覚症状の副作用は50例 (5.6%) で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は167例 (18.8%) で、主なものはγ-GTP上昇、CK (CPK) 上昇、血清ALT (GPT) 上昇、血清AST (GOT) 上昇などであった。(承認時)
使用成績調査において、安全性解析対象症例19,921例中1,082例 (5.4%) に副作用が認められた。(再審査終了時)

* 小児:

国内で実施された臨床試験では、全例 (14例) に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128例中20例 (15.6%) に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症 (頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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不全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。
- 2) ミオパチー (頻度不明): ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- ** 3) 免疫性壊死性ミオパチー (頻度不明): 免疫性壊死性ミオパチー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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満): AST (GOT)、ALT (GPT) 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い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 血小板減少 (頻度不明): 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎 (頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
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 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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	
筋肉 ^{注3)}	CK(CPK)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、タ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) このような場合には投与を中止すること。
 注2) 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。
 注3) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。
 発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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か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) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

* (1) 小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与すること。〔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。〕

* (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等に対する使用経験はない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

9. その他の注意

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

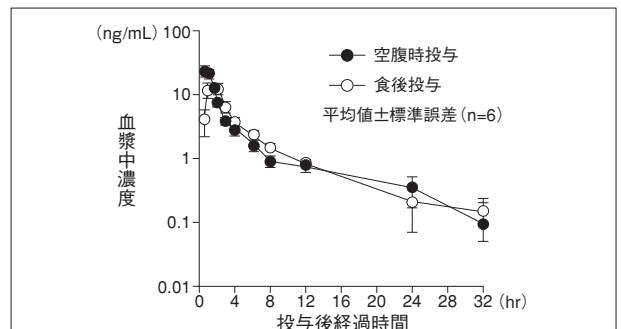
薬物動態

1. 健康成人における体内動態

(1) 単回経口投与時の血中濃度²⁾

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体と主代謝物であるラクトン体が認められた。2mg投与時の未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりである。未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べT_{max}の遅延とC_{max}の低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng·hr/mL)
空腹時	0.8	26.1	58.8
食後	1.8	16.8	54.3



健康成人男子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未変化体の血漿中濃度推移

(2) 反復経口投与時の血中濃度²⁾³⁾

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

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC(ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
投与1日目	1.7	55.6	1.4	174	10.5
投与7日目	1.1	59.5	2.2	221	11.6

また、高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった。³⁾

2. 肝機能障害者における体内動態

(1) 肝硬変患者(外国人データ)⁴⁾

肝硬変患者12例と健康成人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。

(2) 脂肪肝⁵⁾

肝機能障害者(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。

3.腎機能障害者における体内動態⁶⁾

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

*4.小児における体内動態⁷⁾

小児家族性高コレステロール血症患者(男児)各7例にピタバスタチンカルシウムとして1mg又は2mgを朝食前に単回経口投与したとき、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。

投与量	投与1時間後の血漿中濃度(ng/mL)
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

(Mean±S.D., n=7)

5.薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験⁸⁾⁹⁾

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⁾また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みには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。⁹⁾

(2) 臨床試験

1) シクロスポリン¹⁰⁾

健康成人男子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。

2) エリスロマイシン(外国人データ)¹¹⁾

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。

3) リファンピシン(外国人データ)¹²⁾

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。

4) フィブラート系薬剤(外国人データ)¹³⁾

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。

6.尿中排泄²⁾

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

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

7.代謝^{3)14)～16)}

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、主たる排泄経路は糞中排泄であった(ラット、イヌ)。¹⁴⁾¹⁵⁾ヒトにおいては、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた。³⁾¹⁶⁾

8.薬物代謝酵素⁸⁾

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

9.血漿蛋白結合率⁸⁾

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミンで99.5～99.6%、0.06%ヒトα1酸性糖蛋白で94.3～94.9%であった(*in vitro*)。

臨床成績

1.臨床効果

成人:高コレステロール血症(家族性高コレステロール血症を含む)^{17)～23)}

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、確実な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。^{17)～23)}

また、高コレステロール血症患者を対象とした28～52週間長期投与試験(1日1回夕食後1～4mgを投与)において、持続的かつ安定した血清脂質改善効果が認められた。²²⁾さらに、家族性高コレステロール血症患者を対象にした52～104週間長期投与試験(1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して投与)においても安定した総コレステロール値、LDLコレステロール値の低下が認められた。²³⁾

*小児:家族性高コレステロール血症⁷⁾

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

2.高齢者における血中ステロイドホルモンに及ぼす影響²⁰⁾

年齢70歳以上の高コレステロール血症患者34例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与した結果、血中ステロイドホルモンにおいて問題となる変動は認められなかった。

3.糖尿病合併例における糖代謝に及ぼす影響²¹⁾

インスリン非依存型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者33例を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与したところ、血糖コントロールに及ぼす影響は少なかった。

薬効薬理

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。

また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

1.HMG-CoA還元酵素阻害作用²⁴⁾

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

2.コレステロール合成阻害作用²⁴⁾²⁵⁾

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した(*in vitro*)。²⁵⁾また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった(ラット)。²⁴⁾

3.血漿脂質低下作用²⁴⁾²⁶⁾

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

4.脂質蓄積及び内臓肥厚抑制作用²⁷⁾²⁸⁾

ピタバスタチンは、酸化LDLを負荷したマクロファージ(マウス単球由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した(*in vitro*)。²⁷⁾また、経口投与により頸動脈擦過モデルにおける内臓肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。²⁸⁾

5.作用機序

(1)LDL受容体発現促進作用²⁵⁾²⁶⁾²⁹⁾

ピタバスタチンは、HepG2細胞においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した(*in vitro*)。²⁵⁾²⁹⁾また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した(モルモット)。²⁶⁾

(2)VLDL分泌低下作用²⁶⁾

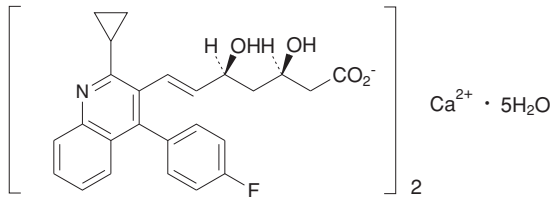
ピタバスタチンの経口投与により、VLDLトリグリセリドの分泌は有意に低下した(モルモット)。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：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

構造式：



分子式：C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈·5H₂O

分子量：971.06

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。

*承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<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。

包装

リバロ錠1mg PTP：100錠、140錠(14錠×10)、500錠、700錠(14錠×50)

プラスチックボトル：500錠

リバロ錠2mg PTP：100錠、140錠(14錠×10)、500錠、700錠(14錠×50)、1000錠

プラスチックボトル：500錠

リバロ錠4mg PTP：100錠

主要文献

- *1) Castelli WP.: Am. J. Med., **76** (2A), 4 (1984)
- 2) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**, 741 (2001)
- 3) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**, 957 (2001)
- 4) 興和(株)社内資料: 肝硬変患者における薬物動態
- 5) 森 治樹他: 臨床医薬, **19**, 371 (2003)
- 6) 再審査報告書(リバロ錠1mg・2mg)
- *7) 興和(株)社内資料: 小児臨床試験(国内第Ⅲ相試験)
- 8) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**, 415 (1999)
- 9) Hirano M. et al.: Drug Metab. Dispos., **34**, 1229 (2006)
- 10) 蓮沼智子他: 臨床医薬, **19**, 381 (2003)
- 11) 興和(株)社内資料: エリスロマイシンとの相互作用
- 12) 興和(株)社内資料: リファンピシンとの相互作用
- 13) Mathew P.: 診療と新薬, **40**, 779 (2003)
- 14) Kojima J. et al.: Biol. Pharm. Bull., **22**, 142 (1999)
- 15) Fujino H. et al.: 薬物動態, **14**, 79 (1999)
- 16) 興和(株)社内資料: 健康成人男子における代謝物
- 17) 中谷矩章他: 臨床医薬, **17**, 789 (2001)
- 18) 佐々木淳他: 臨床医薬, **17**, 807 (2001)
- 19) 齋藤 康他: 臨床医薬, **17**, 829 (2001)
- 20) 大内尉義他: Geriat. Med., **39**, 849 (2001)
- 21) 山田信博他: 臨床医薬, **17**, 945 (2001)
- 22) 寺本民生他: 臨床医薬, **17**, 885 (2001)
- 23) 馬淵 宏他: 臨床医薬, **17**, 915 (2001)
- 24) Aoki T. et al.: Arzneimittelforschung, **47**, 904 (1997)
- 25) Morikawa S. et al.: J. Atheroscler. Thromb., **7**, 138 (2000)
- 26) Suzuki H. et al.: Atherosclerosis, **146**, 259 (1999)
- 27) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用
- 28) Kitahara M. et al.: Jpn. J. Pharmacol., **77**, 117 (1998)
- 29) 中川俊次他: 薬理と治療, **29**, 51 (2001)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 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・祝日を除く)