

## 再審査報告書

平成 25 年 11 月 13 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リバロ錠 1 mg ② リバロ錠 2 mg ③ リバロ錠 4 mg
有 効 成 分 名	ピタバスタチンカルシウム
申 請 者 名	興和株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *	通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg 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 4 mg までとする。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更承認年月日	1. ①② 平成 15 年 7 月 17 日* 2. ③ 平成 24 年 1 月 18 日 3. ①②③平成 25 年 2 月 28 日 (用法・用量の変更)
再 審 査 期 間	1. 8 年** 2. なし 3. なし
備 考	*承認時及び再審査申請時の用法・用量 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg 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 4 mg までとする。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

リバロ錠 1 mg 及び同錠 2 mg（以下「本剤」という。）に関して、以下の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

使用成績調査/特定使用成績調査（長期使用）：LIVES Study <sup>1)</sup>					
目的	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の検討				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 15 年 12 月～ 平成 19 年 3 月	観察期間	3 ヶ月間/2 年間
目標症例数	15,000 例	施設数	国内 2,812 施設	回収例数	20,386 例
特定使用成績調査 LIVES Study Extension					
目的	使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査の登録患者うち、当該調査観察期間中に本剤を中止しなかった患者における血清脂質値及び心・脳血管イベントの検討				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 11 月～ 平成 22 年 3 月	観察期間	本剤投与開始 2 年後から平成 22 年 3 月まで
目標症例数	7,000 例	施設数	国内 1,703 施設	回収例数	6,592 例
特定使用成績調査（肝機能障害）					
目的	肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性の検討				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 6 月	観察期間	6 ヶ月間
目標症例数	50 例	施設数	国内 2 施設	回収例数	50 例
製造販売後臨床試験（冠動脈黄色プラークに及ぼす影響）					
目的	高コレステロール血症患者における冠動脈黄色プラークに及ぼす影響の検討				
試験デザイン	非盲検非対照	試験期間	平成 16 年 11 月～ 平成 19 年 7 月	投与期間	52 週間
目標症例数	100 例	施設数	国内 1 施設	登録例数	100 例
製造販売後臨床試験（腎機能障害）					
目的	腎機能障害を有する高コレステロール血症患者におけるビタバスタチンの薬物動態の検討				
試験デザイン	非盲検並行群間比較	試験期間	平成 17 年 2 月～ 平成 18 年 11 月	投与期間	7 日間
目標症例数	12 例	施設数	国内 1 施設	登録例数	12 例

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 副作用全体

収集された 20,386 例から、465 例（初回以降来院しなかった 358 例、調査票入手後に登録不適格が判明した 107 例）を除外した 19,921 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 5.4%（1,082/19,921 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相比較試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験等、計 8 試験）における副作用発現率 22.2%（197/886 例）に比べて高くなかった。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 1.9%（372/19,921 例、内訳：血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CK」という。）増加 241 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加 68 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加 51 件、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下「 $\gamma$ -GTP」という。）増加 43 件等）、筋骨格系および結合組織障害が 1.0%（207/19,921 例、内訳：筋肉痛 123 件、筋力低下 26 件等）、胃腸障害 0.8%（159/19,921 例、内訳：腹部不快感 35 件、悪心 34 件等）であった。調査票入手後に登録不適格が判明した安全性解析対象除外症例 107 例に認められた副作用は、腹部膨満及び下痢の 1 例 2 件、全身性そう痒症 1 例 1 件であり、いずれも非重篤であった。

1) LIVES Study (LIValo Effectiveness and Safety Study)（観察期間 2 年間）は、使用成績調査（観察期間 3 ヶ月間）及びそれに続く長期使用に関する特定使用成績調査の呼称である。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、閉経の前後、年齢、Body Mass Index、家族性高コレステロール血症の有無、高脂血症の表現型、合併症の有無及び種類、心疾患の合併又は既往歴の有無、アレルギーの有無及び種類、副作用発現時1日投与量（初発）、開始時1日投与量、最長使用1日投与量、前治療薬の有無、併用薬の有無及び種類、投与前ALTグレード<sup>2</sup>、投与前ASTグレード<sup>2</sup>及び投与前CKグレード<sup>3</sup>が検討された。その結果、家族性高コレステロール血症の有無、肝疾患合併の有無、閉塞性動脈硬化症合併の有無、アレルギーの有無及び種類、マクロライド系抗生物質併用の有無及び投与前CKグレードについて、副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定、Cochran-Armitage検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

家族性高コレステロール血症患者の副作用発現率は8.6%（27/313例）であり、家族性高コレステロール血症以外の患者の5.4%（1,055/19,608例）に比べて高かった。また、合併症として閉塞性動脈硬化症「有」の患者の副作用発現率は8.0%（27/336例）であり、「無」の患者の5.4%（1,055/19,583例）に比べて高かった。これらの背景の有無については、副作用の種類や発現率に大きな違いはなく、特徴的な副作用もなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

アレルギー「有」の患者の副作用発現率は8.8%（103/1,177例）であり、「無」の患者の5.2%（976/18,694例）に比べて高かった。薬剤性アレルギー「有」の患者の副作用発現率は11.8%（56/476例）であり、「無」の患者の5.3%（1,022/19,383例）及び非薬剤性アレルギー「有」の患者の6.7%（46/689例）に比べて高かったことから、薬剤性アレルギー「有」の患者において、発疹、そう痒症等の薬剤性アレルギーに特徴的な症状の発現が多かったことによる影響が考えられた。

マクロライド系抗生物質併用「有」の患者の副作用発現率は9.8%（12/123例）であり、「無」の患者の5.4%（1,070/19,798例）に比べて高かった。マクロライド系抗生物質併用「有」の患者で筋肉痛が多い傾向にあったが、横紋筋融解症は認められず、血中CK増加の発現率にも差はなかった。また、他の副作用の種類と発現率には特徴的なものがなかったことから特段の問題はないと考えられた。

投与前CKグレード別の副作用発現率はグレード「0」の患者で5.5%（548/10,051例）、「1」の患者で9.1%（85/930例）、「2」の患者で9.7%（6/62例）であり、投与前CKが「1」又は「2」の患者では筋肉痛及び血中CK増加の発現が多い傾向であった（「2-1-2-1 横紋筋融解症又はその前駆症状の発現」の項参照）。

肝疾患合併の有無別については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

以上より、特段の問題は見出されていないと考える。

## 2-1-2 重点調査項目

本調査では、併用薬剤の使用状況及び以下の3項目が重点調査項目に設定された。

### 2-1-2-1 横紋筋融解症又はその前駆症状の発現

筋障害関連の副作用発現率は2.3%（458/19,921例）で、主な副作用は、血中CK増加241件、筋肉痛123件、倦怠感40件、筋力低下26件、筋痙縮12件、無力症11件、骨格筋硬直10件であったが、いずれも非重篤であった。なお、横紋筋融解症は6件認められたが、いずれも軽微であった。

筋障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因を検討した結果、性別、年齢、高脂血症の表現型、薬剤性アレルギーの有無、最長使用1日投与量、併用薬の種類及び投与前CKグレードについて副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定、Cochran-Armitage検定）。このうち、患者集団間で副作用発現率に2倍を超える差が認められたのはニコチン酸併用の有無及び投与前CKグレードであった。ニコチン酸併用「有」の患者における筋障害関連の副作用発現率は5.3%（20/377例）であり、「無」の患者の2.2%（438/19,544例）に比べて高かった。ニコチン酸は本剤の「併用

2) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日付、厚生省薬務局安全課薬安第80号）に基づいて分類された。

3) 「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ver2.0」に基づいて分類された。

注意」とされているとおり、筋障害関連副作用の発現に影響を及ぼすリスク因子と考えられた。また、投与前CKグレード「1」又は「2」の患者の筋障害関連副作用発現率は6.4%（63/992例）であり、「0」の患者の2.0%（205/10,051例）に比べて高かった。血中CK測定値の変動範囲は個人差が多く運動による影響を受けやすいが、本剤投与前から血中CK測定値が高いことは横紋筋融解症発症の素因の一つと考えられることから、重篤な横紋筋融解症の発現を軽減するためには、現在も注意喚起しているように、横紋筋融解症の前駆症状の一つである血中CK増加に注意する必要があると考えられた。

### 2-1-2-2 肝機能障害の発現

肝機能障害関連の副作用発現率は1.1%（223/19,921例）であり、主な副作用は、肝機能異常77件、ALT増加68件、AST増加51件、 $\gamma$ -GTP増加43件、血中乳酸脱水素酵素増加20件、肝障害17件、血中アルカリホスファターゼ増加11件であった。劇症肝炎及び胆汁うっ滞性黄疸各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を検討した結果、性別、年齢、家族性高コレステロール血症の有無、肝疾患合併の有無、投与前ALTグレード及び投与前ASTグレードについて副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定、Cochran-Armitage検定）。このうち、患者集団間で副作用発現率に2倍を超える差が認められたのは家族性高コレステロール血症の有無、肝疾患合併の有無及び投与前ASTグレードであった。家族性高コレステロール血症「有」の患者の肝機能障害関連の副作用発現率は、2.6%（8/313例）であり、「無」の患者の1.1%（215/19,608例）に比べて高かった。この原因は明らかではないが、認められた肝機能障害関連の副作用発現率の差は小さく、特段の問題はないと考えられた。なお、肝疾患合併の有無別については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

### 2-1-2-3 白内障を疑わせるような眼の症状の発現

本剤の承認時まで実施されたイヌでの反復投与毒性試験において白内障が認められていたことから、白内障を疑わせるような眼の症状が重点調査項目とされた。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19,921例中22例で「有」とされた。担当医師による問診で白内障の主な症状である継続する目のかすみや視力低下等が確認され、これらの症状について患者が眼科を受診して診断がなされた場合には調査票に詳細を記載することとしており、その結果、副作用として白内障は認められなかったが、霧視2件及び黄視症1件が副作用とされた。

申請者は、白内障は加齢や紫外線等によっても発症する疾患であり、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が、発現例数も少なく特段の問題はないと考えられたと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要とされるような問題点は無いと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、投与前又は投与後の脂質検査値のない2,920例を除いた17,001例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は、脂質検査値の経時的変化及び脂質管理目標値への達成状況であった。

脂質検査値について、本剤投与前及び最終測定時のLDL-コレステロール値（以下「LDL-C」という。）は、有効性解析対象症例全体では165.1 $\pm$ 37.6（11,715例）（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様。）及び111.2 $\pm$ 31.5 mg/dL（12,164例）、前治療薬「無」の患者では170.6 $\pm$ 35.9（9,373例）及び110.4 $\pm$ 31.4 mg/dL（9,729例）及び前治療薬「有」の患者では142.8 $\pm$ 36.0（2,342例）及び114.3 $\pm$ 31.9 mg/dL（2,435例）であり、いずれも投与前に比べ有意に減少した。本剤投与前及び最終測定時の総コレステロール値（以下「TC」という。）は、全体では257.2 $\pm$ 38.5（16,587例）及び198.8 $\pm$ 34.9 mg/dL（16,577例）であり、前治療薬「無」の患者では263.3 $\pm$ 35.6（13,272例）及び198.0 $\pm$ 34.8 mg/dL（13,271例）、

前治療薬「有」の患者では  $232.5 \pm 40.0$  (3,315 例) 及び  $202.1 \pm 35.1$  mg/dL (3,306 例) であり、いずれも投与前に比べ有意に減少した。本剤投与前及び最終測定時の HDL-コレステロール値 (以下「HDL-C」という。) は、全体で  $59.4 \pm 17.5$  (14,506 例) 及び  $59.6 \pm 16.6$  mg/dL (14,844 例) であり、本剤投与前及び最終測定時の空腹時のトリグリセリド値 (以下「TG」という。) は全体で  $166.5 \pm 126.2$  (9,424 例) 及び  $140.3 \pm 106.1$  mg/dL (9,285 例) であった。承認時までの臨床試験における LDL-C 及び TC の低下率 (8 週時) は 39.9% 及び 28.4% であり、本調査の結果と大きな差はなかった (8 週時の全体の低下率は、LDL-C : 29.5%、TC : 21.4%)。また、性別、年齢別及び合併症 (肝疾患、腎疾患、心疾患、糖尿病) の有無別に本剤投与前後の LDL-C 及び TC の変化を検討したところ、いずれの集団においても本剤投与前に比べて投与後に有意に減少しており、各集団での投与前から最終測定時までの低下率の平均値は、LDL-C で 28.05%~31.45%、TC で 20.25%~22.21% であった。

脂質管理目標値への達成状況について、動脈硬化性疾患診療ガイドライン (2002 年版 日本動脈硬化学会) の基準に従ってカテゴリ別に分類したとき、最終測定時の LDL-C の達成率は、カテゴリ A で 90.9%、B1 で 83.0%、B2 で 86.6%、B3 で 64.7%、B4 で 71.9%、C で 49.5% 及び D で 20.5% であり、冠動脈疾患が既にあり管理目標値が厳しく設定されているカテゴリ C の患者についても 4 割以上が目標値を達成した。TC についても同様の結果であった。また、HDL-C 及び TG についてはいずれのカテゴリにおいても良好な達成率が示された。

以上より、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児 (15 歳未満) :** 安全性及び有効性解析対象症例として 11 歳の患者 2 例が収集され、副作用は認められなかった。2 例の投与前及び投与後の血清脂質値 (TC) は、それぞれ 336 mg/dL (1 日目) 及び 266 mg/dL (63 日目)、310 mg/dL (13 日前) 及び 210 mg/dL (23 日目) であり、低下が認められた。

**高齢者 (65 歳以上) :** 安全性解析対象症例として 9,614 例が収集され、高齢者における副作用発現率は 5.5% (525/9,614 例) であり、非高齢者の 5.4% (557/10,307 例) との間に有意差は認められなかった。また、重点調査項目となっている筋障害関連の副作用及び肝機能障害関連の副作用発現率について、高齢者が非高齢者に比べ有意に高いことはなかった。有効性解析対象症例として 8,317 例が収集され、本剤投与前及び本剤投与後最終測定時の LDL-C は、高齢者では  $160.5 \pm 35.6$  (5,734 例) 及び  $107.3 \pm 29.2$  mg/dL (5,943 例)、非高齢者では  $169.4 \pm 38.9$  (5,981 例) 及び  $114.9 \pm 33.1$  mg/dL (6,221 例) であり、特記すべき傾向は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者 :** 安全性解析対象症例として腎疾患「有」の患者 713 例が収集され、副作用発現率は 7.0% (50/713 例) であり、腎疾患「無」の 5.4% (1,032/19,206 例) との間に有意差は認められなかった。重点調査項目となっている筋障害関連及び肝障害関連の副作用発現率も腎疾患「有」の患者と「無」の患者の間に有意差は認められなかった。また、有効性解析対象症例として 649 例が収集され、本剤投与前及び本剤投与後最終測定時の LDL-C は、腎疾患「有」の患者では  $160.0 \pm 50.9$  (418 例) 及び  $109.9 \pm 34.0$  mg/dL (445 例)、腎疾患「無」の患者では  $165.2 \pm 37.0$  (11,296 例) 及び  $111.2 \pm 31.4$  mg/dL (11,719 例) であり、特記すべき傾向は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者 :** 安全性解析対象症例として肝疾患「有」の患者 1,536 例が収集され、肝疾患「有」の患者の副作用発現率 6.8% (104/1,536 例) は「無」の患者の 5.3% (978/18,383 例) に比べて有意に高かった。肝疾患「有」の患者における筋障害関連の副作用発現率は 2.6% (40/1,536 例) であり、肝疾患「無」の患者の 2.3% (418/18,383 例) との間に有意差は認められなかった。肝疾患合併「有」の患者の肝機能障害関連の副作用発現率は、2.7% (42/1,536 例) であり、「無」の患者の 1.0% (181/18,383 例) に比べて高かった。肝疾患合併「有」の患者では「無」の患者に

比べて肝機能異常や ALT 増加、AST 増加及び  $\gamma$ -GTP 増加の副作用が多く、肝疾患は肝機能障害関連副作用発現のリスク因子と考えられた。肝障害のある患者に対しては使用上の注意で注意喚起しており、適正使用の推進が重要と考える。また、有効性解析対象症例として 1,353 例が収集され、本剤投与前及び本剤投与後最終測定時の LDL-C は、肝疾患「有」の患者では  $160.7 \pm 38.4$  (880 例) 及び  $110.9 \pm 32.4$  mg/dL (933 例)、肝疾患「無」の患者では  $165.4 \pm 37.5$  (10,834 例) 及び  $111.2 \pm 31.4$  mg/dL (11,231 例) であり、特記すべき傾向は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要となる問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 特定使用成績調査

#### 3-1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

##### 3-1-1 安全性

##### 3-1-1-1 副作用全体

収集された 20,386 例から、461 例（初回以降来院しなかった 354 例、調査票入手後に登録不適合が判明した 107 例）を除外した 19,925 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 10.4% (2,070/19,925 例) であった。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 4.5% (888/19,925 例、内訳：血中 CK 増加 542 件、ALT 増加 163 件、AST 増加 125 件、 $\gamma$ -GTP 増加 116 件等)、筋骨格系および結合組織障害 1.7% (343/19,925 例、内訳：筋肉痛 202 件、筋痙縮 36 件、筋力低下 33 件等)、胃腸障害 1.2% (242/19,925 例、内訳：腹部不快感 50 件、悪心 44 件等) であった。なお、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なかった。調査票入手後に登録不適合が判明した安全性解析対象除外症例 107 例に認められた副作用は、「2-1-1 副作用全体」の項で示した 2 例 3 件に加え、AST 増加・ALT 増加 1 例 2 件、肝機能異常 1 例、肝障害 1 例及び横紋筋融解症 1 例であり、このうち横紋筋融解症の 1 例が重篤であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査において検討された項目と同様の項目が検討された結果、使用成績調査において有意差が認められた項目以外として、年齢、合併症の有無及び種類（腎疾患、心疾患、糖尿病）、併用薬の有無及び種類（チアゾリジン、ビグアナイド、アンジオテンシン受容体拮抗薬（以下「ARB」という。）、高脂血症治療薬、その他の高脂血症治療薬<sup>4)</sup>）、副作用発現時1日投与量（初発）、開始時1日投与量、最長使用1日投与量及び高脂血症による前治療薬の有無別において副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定、Cochran-Armitage 検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、「65歳未満」の患者10.0% (1,031/10,311例)、「65歳以上75歳未満」の患者11.3% (720/6,395例)、「75歳以上」の患者9.9% (319/3,219例) であり、年齢に応じて副作用発現率が高くなる傾向はみられなかったこと、及び特徴的な副作用もないことから特段の問題はないと考えられた。

合併症「有」の患者の副作用発現率は10.9% (1,680/15,353例) であり、合併症「無」の患者の 8.5% (390/4,570例) に比べ高かった。合併症として腎疾患「有」の患者の副作用発現率13.5% (97/720 例) は「無」の患者の10.3% (1,973/19,203例) に比べて高く、合併症として心疾患「有」の患者の副作用発現率11.4% (335/2,927例) は「無」の患者の10.2% (1,735/16,996例) に比べて高く、合併症として糖尿病「有」の患者の副作用発現率11.3% (580/5,133例) は「無」の患者の10.1% (1,490/14,790例) に比べて高かったが、いずれも副作用発現率の差は小さかった。

併用薬「有」の患者の副作用発現率は 10.7% (1,698/15,920 例) であり、「無」の患者の 9.3% (372/4,004 例) に比べて高かったが、有意差が認められた併用薬（チアゾリジン、ビグアナイド、

4) 高脂血症治療薬のうち、クロフィブラート系製剤に分類される薬剤を除く。

ARB、高脂血症治療薬、その他の高脂血症治療薬)の有無別では、いずれにおいても併用「有」の患者で副作用発現率が低かった。いずれも薬物相互作用を示唆するものではなく、原因は明らかではないが、認められた副作用発現率の差は小さく、特段の問題はないと考えられた。

副作用発現時 1 日投与量 (初発) 別の副作用発現率は、「1 mg」の患者 11.0% (881/7,991 例)、「2 mg」の患者 10.0% (1,166/11,631 例)、「4 mg」の患者 7.7% (14/181 例)、開始時 1 日投与量別の副作用発現率は、「1 mg」の患者 11.0% (868/7,873 例)、「2 mg」の患者 10.0% (1,193/11,939 例)、「4 mg」の患者 8.1% (6/74 例) であり、どちらも投与量が高いほど副作用発現率が低い傾向が認められた。最長使用 1 日投与量別の副作用発現率は、「1 mg」の患者 11.1% (885/7,995 例)、「2 mg」の患者 9.9% (1,154/11,619 例)、「4 mg」の患者 10.2% (19/186 例) であり、副作用発現時 1 日投与量 (初発) 別と同様、投与量の増加に伴って副作用が増加するような傾向はなかった。

高脂血症による前治療「有」の患者の副作用発現率は 11.4% (435/3,816 例) であり、「無」の患者の 10.1% (1,635/16,109 例) に比べて高かったが、その差は小さかった。

### 3-1-1-2 重点調査項目

本調査では、使用成績調査と同様の重点調査項目が設定された。

#### 3-1-1-2-1 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発現率は 4.5% (893/19,925 例) で、主な副作用は、血中 CK 増加 542 件、筋痛 202 件、倦怠感 59 件、筋痙縮 36 件、筋力低下 33 件、無力症 16 件であった。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。なお、投与 12、28、52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による筋障害関連の副作用の累積発現率は 2.1、3.4、4.2 及び 5.3% であり、長期投与により発現率が急激に増加する傾向は認められなかった。

筋障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因として、副作用全体で検討された項目と同様の項目が検討され、使用成績調査において有意差が認められた項目以外として、合併症の有無及び種類 (腎疾患、心疾患、糖尿病、高血圧)、併用薬の種類 (ビグアナイド、その他の糖尿病治療薬) 及び高脂血症による前治療薬の有無別で筋障害関連の副作用発現率に有意差が認められた ( $\chi^2$  検定)。比較対象の患者集団に比べ 2 倍以上筋障害の副作用発現率が高かったのは投与前 CK グレードであり、使用成績調査結果と同様に、投与前 CK グレード「1」又は「2」の患者の筋障害関連の副作用発現率 12.7% (126/992 例) が「0」の患者の 4.1% (411/10,060 例) に比べて高かった。

#### 3-1-1-2-2 肝機能障害の発現

肝機能障害関連の副作用発現率は 2.8% (554/19,925 例) で、主な副作用は、ALT 増加 163 件、肝機能異常 161 件、AST 増加 125 件、 $\gamma$ -GTP 増加 116 件であった。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。なお、投与 12、28、52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による肝機能障害関連の副作用の累積発現率は 1.0、1.9、2.5 及び 3.4% であり、長期投与により発現率が急激に増加する傾向は認められなかった。

肝機能障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因として、副作用全体の発現率に影響を及ぼす要因として検討された項目と同様の項目が検討され、使用成績調査において有意差が認められた項目以外として、合併症の有無及び種類 (糖尿病)、併用薬の有無及び種類について副作用発現率に有意差が認められたが ( $\chi^2$  検定)、比較対象の患者集団に比べて副作用発現率に大差があるものはなかった。

#### 3-1-1-2-3 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。

申請者は、「2-1-2-3 白内障を疑わせるような眼の症状の発現」の項で述べたように、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が、発現例数も少なく特段の問題はないと考えられたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要とされるような問題点は無いと判断した。

### 3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、投与前又は投与後の脂質検査値 (TC 又は LDL-C) のない 1,894 例を除いた 18,031 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は使用成績調査と同様であった。

脂質検査値について、最終測定時の LDL-C 及び TC は、有効性解析対象症例全体では  $112.1 \pm 32.3$  (14,616 例) 及び  $200.3 \pm 36.4$  mg/dL (17,708 例)、前治療薬「無」の患者では  $111.8 \pm 32.5$  (11,696 例) 及び  $200.0 \pm 36.3$  mg/dL (14,169 例)、及び前治療薬「有」の患者では  $113.2 \pm 31.4$  (2,920 例) 及び  $201.7 \pm 36.9$  mg/dL (3,539 例) であり、いずれも使用成績調査における投与 12 週間後及び最終測定時と同程度に維持されていた。HDL-C 及び TG についても、最終測定時の値は全体で  $60.5 \pm 16.8$  (16,676 例) 及び  $151.5 \pm 112.3$  mg/dL (17,890 例) であり、使用成績調査時より継続して低い値であった。

脂質管理目標値への達成状況について、動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版 日本動脈硬化学会) の基準に従ってカテゴリー別に分類したとき、最終測定時の LDL-C の達成率はカテゴリー I (低リスク群) で 88.1%、II (中リスク群) で 83.1%、III (高リスク群) で 67.7%、二次予防 (冠動脈疾患の既往あり群) で 51.9% であり、いずれのカテゴリーにおいても良好な達成率が示された。HDL-C 及び TG についても同様に、いずれのカテゴリーにおいても良好な達成率が示された。

以上より、本剤の長期使用時の有効性について特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 3-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、長期使用に関する特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。

**小児 (15 歳未満) :** 安全性解析対象症例として使用成績調査で収集された 2 例と同一の 2 例が収集されたが、副作用は認められなかった。2 例の最終血清脂質 (TC) 測定は 145 日目及び 107 日目であり、投与前と比較して TC の低下率は 30.7% 及び 5.5% であった。

**高齢者 (65 歳以上) :** 安全性解析対象症例として 9,614 例が収集され、高齢者における副作用発現率は 10.8% (1,039/9,614 例) であり、非高齢者の 10.0% (1,031/10,311 例) との間有意差は認められなかった。また、重点調査項目となっている筋障害関連の副作用及び肝障害関連の副作用発現率については、長期使用時においても高齢者が非高齢者に比べ高くはなかった。また、有効性解析対象症例として 8,847 例が収集された。高齢者及び非高齢者の最終測定時の LDL-C はそれぞれ  $107.4 \pm 29.9$  (7,173 例) 及び  $116.6 \pm 33.9$  mg/dL (7,443 例) であり、高齢者及び非高齢者で使用成績調査の最終測定時と同程度に維持されていた。

**妊産婦 :** 本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦」への投与は禁忌である。本調査において妊娠が確認された症例は 3 例であったが、すべて妊娠が判明後、速やかに投与を中止している。1 例は本剤投与開始から約 1 年後に妊娠の疑いのため本剤を休薬し、その後妊娠 2 ヶ月で自然流産となったが、担当医師は流産と本剤との関連性を否定している。同症例は本剤投与再開後 135 日目に再度妊娠のために本剤を休薬し、無事女児を出産した。他の 2 例は、それぞれ本剤投与開始から約 5 ヶ月後及び約 2 年後に妊娠が判明し、本剤を中止したが、2 例とも本剤投与期間中に副作用の発現は認められず、出産時にも母子ともに異常は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者 :** 腎疾患「有」の患者は安全性解析対象症例として 720 例が収集され、



前述のとおり、副作用全体及び筋障害関連副作用の発現率は、腎疾患「有」の患者で腎疾患「無」の患者のより有意に高かった。なお、本剤の「腎障害又はその既往歴のある患者」への投与は「慎重投与」の項において注意喚起している。また、有効性解析対象症例として 679 例が収集された。最終測定時の LDL-C は、腎疾患「有」の患者及び腎疾患「無」の患者でそれぞれ  $109.7 \pm 35.9$  (527 例) 及び  $112.2 \pm 32.2$  mg/dL (14,088 例) であり、使用成績調査の最終測定時と同程度に維持されていた。

**肝機能障害を有する患者：**肝疾患「有」の患者は安全性解析対象症例として 1,580 例が収集され、肝疾患「有」の患者の副作用発現率 13.5% (214/1,580 例) は「無」の患者の 10.1% (1,856/18,343 例) に比べて有意に高かった。肝疾患「有」の患者における肝障害関連の副作用発現率 6.5% (102/1,580 例) は肝疾患「無」の患者の 2.5% (452/18,343 例) に比べて有意に高く、肝疾患合併「有」の患者では肝機能障害、肝障害、ALT 増加、AST 増加及び  $\gamma$ -GTP 増加の副作用発現率が高かった。肝疾患の合併は副作用発現のリスク因子と考えられ、「慎重投与」の項に「肝障害又はその既往歴のある患者」と記載されているように肝疾患を有する患者に本剤を使用する際には注意を要すると考えられた。また、有効性解析対象症例として 1,458 例が収集された。最終測定時の LDL-C は、肝疾患「有」の患者及び肝疾患「無」の患者でそれぞれ  $111.8 \pm 32.9$  (1,167 例) 及び  $112.1 \pm 32.3$  mg/dL (13,448 例) であり、使用成績調査の最終測定時と同程度に維持されていた。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要とされる問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 3-2. 特定使用成績調査（2年以上の長期使用；LIVES Study Extension）の概要

#### 3-2-1 安全性

収集された 6,592 例から、31 例（使用成績調査の際に本剤投与開始後 15 日以上経過して登録された患者 21 例、文書同意なし 6 例、同意撤回 2 例、登録期限超過及び契約違反 各 1 例）を除外した 6,561 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.3% (415/6,561 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 22.2% 及び長期使用に関する特定使用成績調査における 10.4% に比べて高くはなかった。なお、安全性解析対象症例から除外された 31 例に副作用の発現は認められなかった。

#### 3-2-2 脂質検査値の推移

収集された 6,592 例から、12 例（文書同意なし 6 例、同意撤回及びイベントの有無確認不可 各 2 例、登録期限超過及び契約違反 各 1 例）を除いた 6,580 例が有効性解析対象症例とされた。TC、TG 及び LDL-C の最終観察時の低下率はそれぞれ 21.3%、6.0% 及び 29.3% であり、HDL-C の最終観察時の増加率は 6.56% であった。また、本調査の最終測定時の LDL-C は  $109.8 \pm 28.8$  mg/dL (6,392 例) であり、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）の最終測定時と同程度に低く維持されていた。

#### 3-2-3 心・脳血管イベントの発現状況

収集された 6,592 例から、12 例（文書同意なし 6 例、同意撤回及びイベントの有無確認不可 各 2 例、登録期限超過及び契約違反 各 1 例）を除外した 6,580 例が心・脳血管イベントの解析対象症例とされた。

本調査において、心血管イベントは心筋梗塞及び狭心症による心インターベンション施行又は入院による治療を必要とする狭心症とされ、脳血管イベントは脳梗塞（一過性脳虚血発作は除く）、脳出血及びくも膜下出血とされた。イベント発生率は 1,000 人年あたりの各イベント「有」の患者数とし、累積イベント発生率（Cumulative incidence rate）はイベント「有」患者の割合とした。観察期間（平均 5.35 年）中に発生したイベントの発生状況は表 1 のとおりであった。本剤の承認申請時までの冠動脈疾患発生率（1,000 人年あたり）は 6.7 と推定されていたが、本調査の心血管

イベントは 3.30 と下回る結果であった。

表 1：イベント発生状況

イベント	イベント解析対象集団全例 (6,580 例)			心血管イベント既往なし (6,155 例)			心血管イベント既往あり (425 例)		
	発生数 (例)	累積 発生率 (%)	発生率 (/1,000 人年)	発生数 (例)	累積 発生率 (%)	発生率 (/1,000 人年)	発生数 (例)	累積 発生率 (%)	発生率 (/1,000 人年)
心・脳血管	184	2.80	5.20	124	2.01	3.72	60	14.12	28.80
心血管	117	1.78	3.30	65	1.06	1.95	52	12.24	24.85
脳血管	61	0.93	1.71	52	0.84	1.56	9	2.12	4.06
突然死	8	0.12	0.22	7	0.11	0.21	1	0.24	0.45

以上より、本調査において約 5 年の長期にわたり血清脂質値の改善作用が良好に維持できたこと及び安全性に特段の問題がなかったことが示されたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 3-3. 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）の概要

#### 3-3-1 安全性

本調査では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（100 IU/L）未満である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が対象とされた。収集された 50 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.0%（3/50 例）で、発現した副作用は悪心 2 例、AST 増加及び ALT 増加が 1 例であり、いずれも非重篤であった。

本剤投与前及び最終測定時の AST 値は、全体で  $39.04 \pm 17.79$  及び  $43.84 \pm 37.73$  IU/L、脂肪肝の患者（10 例）で  $41.40 \pm 21.67$  及び  $34.00 \pm 14.38$  IU/L、C 型慢性肝炎の患者（12 例）で  $41.50 \pm 18.57$  及び  $41.08 \pm 18.26$  IU/L、自己免疫性肝炎の患者（11 例）で  $33.09 \pm 15.62$  及び  $32.40 \pm 14.71$  IU/L であった。本剤投与前及び最終測定時の ALT 値は、全体で  $53.18 \pm 39.78$  及び  $51.08 \pm 41.77$  IU/L、脂肪肝の患者で  $86.10 \pm 59.99$  及び  $62.20 \pm 41.82$  IU/L、C 型慢性肝炎の患者で  $40.67 \pm 30.08$  及び  $35.75 \pm 16.32$  IU/L、自己免疫性肝炎の患者で  $43.27 \pm 30.34$  及び  $40.40 \pm 29.43$  IU/L であった。本剤投与後の AST 及び ALT の変動は小さく、本剤による AST 値及び ALT 値に対する影響は少ないと考えた。

#### 3-3-2 有効性

安全性解析対象症例から投与期間中に TC 又は LDL-C 値がない 1 例を除いた 49 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は、血清脂質値の経時的変化及び脂質管理目標値への到達状況であった。

脂質検査値について、本剤投与前、4 週後及び最終測定時の LDL-C は、有効性解析対象症例全体で  $139.65 \pm 32.73$ （23 例）、 $102.06 \pm 17.97$ （17 例）及び  $105.21 \pm 27.41$ （24 例）であり、24 週時まで持続的に有意に低下した。TC も同様に 24 週時まで持続的に有意に低下した。なお、HDL-C 及び TG に大きな変動はなかった。

脂質管理目標値への達成状況について、動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2002 年版 日本動脈硬化学会）の基準に従ってカテゴリー別に分類したとき、最終測定時の LDL-C の達成率は、カテゴリー A で 100%（3/3 例）、B1 で 100%（4/4 例）、B2 で 75%（3/4 例）、B3 で 100%（4/4 例）、B4 で 50%（2/4 例）及び C で 0%（0/1 例）であり、良好な達成率が示された。TC についても同様の結果であった。

申請者は、本調査において、本剤投与に伴う副作用発現率の増加や特有の副作用の発現は認められず、LDL-C 及び TC の安定した改善が認められ、有効性に特記すべき問題は認められなかったと説明し、「肝障害又はその既往のある患者」は「慎重投与」として注意喚起しており、「用法・用量に関連する使用上の注意」においても肝障害のある患者に対する用量調節について注意喚起していることから、現時点では使用上の注意を改訂する必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4. 製造販売後臨床試験の概要

##### 4-1 高コレステロール血症患者における冠動脈黄色プラークに及ぼす影響の検討

冠動脈黄色プラークを有する高コレステロール血症患者を対象に、本剤 2 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した場合の血管内視鏡検査及び血管内超音波検査 (Intravascular ultrasound、以下「IVUS」という。) を用いて評価された冠動脈黄色プラークの変化に影響を及ぼす因子を探索することを目的とした非盲検非対照試験 (計画被験者数: 100 例) が実施された。

内視鏡検査及び IVUS に関する有効性解析対象とされたのはそれぞれ 82 及び 55 例であった。投与終了時の LDL-C、HDL-C が血管内視鏡検査の結果 (色調 Grade の変化量、黄色濃度変位<sup>5)</sup> の変化量) 及び IVUS の結果 (プラーク容積変化量、エコー輝度変化量) に与える影響について回帰分析により検討した結果、黄色濃度変位 (L 値) の変化量と HDL-C 値の回帰係数が有意であったがその他の項目はいずれも有意ではなかった。

本剤が投与された 100 例のうち投与後の情報が不明であった 1 例を除く 99 例が安全性解析対象とされた。有害事象発現率は 94.9% (94/99 例) であり、重篤な有害事象は 15 例 20 件 (不安定狭心症、急性心不全 各 2 件、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、アナフィラキシーショック、心不全、胃癌、骨関節炎、急性膵炎、肺炎、脂漏性角化症、ショック、失神、尺骨骨折、回転性めまい、医療機器内血栓、白内障手術、ステント内冠動脈再狭窄 各 1 件) に認められた。副作用発現率は 29.3% (29/99 例) であり、重篤な副作用は認められなかった。

##### 4-2 腎機能障害を有する高コレステロール血症患者における薬物動態の検討

高コレステロール血症と診断された、腎機能正常者 [血清クレアチニン値が基準値内 (男性 1.04 mg/dL 以下、女性 0.79 mg/dL 以下)、尿蛋白陰性、尿沈渣中の赤血球が 5 個以下/HPF] 及び腎機能障害者 [腎実質性疾患患者で血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上 3.0 倍以下 (男性 1.56 mg/dL 以上 3.12 mg/dL 以下、女性 1.18 mg/dL 以上 2.37 mg/dL 以下)] 各 6 例に本剤 2 mg を朝食後に 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。本剤投与 7 日目における腎機能障害者群の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は腎機能正常者の 1.9 及び 1.7 倍であり、腎機能障害により本剤の血漿中の薬物濃度は上昇することが示された。

表 2: 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能障害者群 (N=6)		腎機能正常者群 (N=6)	
	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	106.960 (33.3)	156.666 (30.8)	72.466 (32.1)	81.651 (36.4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.25 (46.0)	36.14 (47.1)	21.23 (47.4)	20.94 (34.3)
t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	2.00	1.50	2.00	1.75
t <sub>1/2</sub> (h)	8.449 (46.9)	16.610 (-)	12.497 (15.7)	12.583 (20.7)
尿中排泄率 <sup>a)</sup> (%)	0.0540	0.1185	0.5555	0.4985

幾何平均値 (変動係数%)、a): 中央値、-: 算出できず

AUC<sub>0-24</sub>: 時点 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>: 最終消失相における消失半減期

申請者は、腎機能障害患者に対する新たな対応の必要性について以下のように説明した。本試験の結果を踏まえ、平成 22 年 3 月、「3.腎機能患者における体内動態」の項に本試験の成績を追記した。使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査において、腎疾患合併「有」の患者について副作用全体及び筋障害関連の副作用発現率が増加しているが、器官別大分類別の副作用発現率、重篤性及び転帰に大差はなく、本剤の使用上の注意において「腎障害又はその既往のある患者」は慎重投与とされていることから、現時点で使用上の注意等を改訂する必要はないと

5) 血管内視鏡映像を明度 (L: luminous)、彩度 (C: chroma)、色相 (H: hue) の色空間の座標に変換し、黄色濃度変位を評価した。

考えた。

機構は、本試験の結果から、腎機能障害者では腎機能正常者に比べてピタバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC が少なからず増加することが示されたと考えるものの、速やかに情報提供されていること、及び使用成績調査及び特定使用成績調査結果についての申請者の説明を勘案し、現時点で腎機能障害患者に対する更なる対応をとる必要はないと判断した。

## 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査 11 例 11 件、特定使用成績調査 27 例 30 件、副作用・感染症自発報告 188 例 226 件の計 226 例 267 件であり、このうち重篤な副作用は 201 例 237 件であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 181 件が報告され、これらの転帰は回復 103 件、軽快 63 件、未回復 4 件、後遺症 1 件及び不明 10 件であり、死亡例はなかった。5 件以上発現した副作用は、横紋筋融解症 49 件、肝機能異常 29 件、肝障害 22 件、血中 CK 増加 17 件、ALT 増加、AST 増加 各 8 件及びミオパチー 5 件であった。

再審査申請時に使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 56 件が報告され、これらの転帰は回復 26 件、軽快 14 件、未回復 2 件、後遺症 3 件、死亡 4 件、不明 7 件であった。2 件以上報告された副作用は白内障手術及び急性肝炎 各 3 件、発熱、肝炎、腎機能障害及び糖尿病 各 2 件であった。申請者は、患者背景及び症例経過から本剤との関連性を検討した結果、リスクの高い患者において偶発的に発生した可能性や他の要因が考えられ、本剤との関連性が強く疑われるものではなく、かつ集積件数が少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断したが、今後も引き続きこれらの副作用の発現状況に注意して情報収集及び集積状況の評価検討に努めるとしている。なお、転帰が死亡に至った 3 例 4 件について申請者は以下のように説明した。1 例は肝機能異常及び血小板数減少が発現した 74 歳の男性であり、脂質異常症の他に狭心症、胃炎及び本態性振戦を合併し、胃がんの既往を有していた。本剤投与開始 3 ヶ月後に肝機能検査異常と血小板数減少を示していることから本剤との因果関係を否定することはできないが、本剤中止後、肝機能検査異常と血小板数減少の悪化が認められ、改善はみられないまま敗血症を呈し、死亡したため（本剤中止後およそ 71 日目）、基礎疾患等本剤以外の要因の関与が考えられた。本剤の添付文書では「その他の副作用」の項に「 $\gamma$ -GTP 上昇」、「AST 上昇」、「ALT 上昇」等の肝機能検査値異常を、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」及び「黄疸」を記載し（平成 16 年 7 月）、「重要な基本的注意」の項にも肝機能検査を定期的実施する旨を記載している。また、「肝障害又はその既往がある患者」は「慎重投与」、「重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者」は「禁忌」としている。血小板減少症については、市販後における血小板減少症を含む血小板減少の副作用報告の集積を受け、平成 17 年 5 月に「重大な副作用」の項に「血小板減少」を追記した。その後、発生状況に注意すべき傾向は認められなかった。1 例は横紋筋融解症が発現した 66 歳の女性であり、高脂血症の他に糖尿病及びうつ病を合併し、グリベンクラミド、レボメプロマジンマレイン酸塩、ハロペリドール等 12 剤を併用していた。本剤 2 mg/日を処方後 469 日目に起き上がれなくなり、臨床検査から横紋筋融解症、急性腎不全、多臓器不全が疑われ、本剤の投与を中止して緊急入院となったが、改善が認められないまま、入院 13 日後に死亡した。本症例は多種の薬剤を併用しており、原因薬剤の特定は困難であったが、本剤投与後に横紋筋融解症が発現していることから関連は否定できないと考えた。転帰が死亡となったため、未知・重篤な副作用と報告したが、本症例に発現した横紋筋融解症の程度は既知の範囲と考えている。1 例は間質性肺疾患が発現した 73 歳の男性であり、高コレステロール血症の他に糖尿病及び高血圧症を合併し、脳梗塞の既往を有していた。本剤 2 mg/日投与開始 176 日目に胸部レントゲンにて左下肺野に陰影を指摘され、210 日目に間質性肺炎と診断され入院となったが、改善が認められず、入院 8 日目に転院した。薬剤性肺炎が疑われたため、すべての薬剤を中止するも病状が悪化し、転院 12 日目に死亡した。報告医は本剤との因果関係を不明としており、原因不明の間質性肺炎とも考えられるが、本剤投与後に発現しているため本剤との因果関係は否定できないと考えた。なお、「間質性肺炎」は、スタチン系薬剤を対象として発出された「使用上の注意の改訂について」（平成 22 年 3 月 23 日付、薬食

安発 0323 第 1 号) に基づき「重大な副作用」の項に追記した。その後、発生状況に注意すべき傾向は認められなかった。

再審査期間中の横紋筋融解症を含む筋骨格系および結合組織障害の副作用の発現状況並びに当該副作用に対する対応について、申請者は以下のように説明した。再審査期間中に重篤な副作用として横紋筋融解症 49 件、ミオパチー 5 件、筋力低下 3 件及び筋痙縮 1 件を、重篤な筋障害を示唆する臨床検査の副作用として血中 CK 増加 17 件を報告した。また、再審査期間中に収集した重篤な横紋筋融解症 2 件を再審査期間終了後に報告した。このうち、転帰が死亡であったのは前述の 1 件である。横紋筋融解症 51 件のうち、血中 CK が正常値の 10 倍 (或いは 1,500IU/L) を超え、血中クレアチニン増加 (1.0 mg/dL 以上) により腎障害が確認された症例は 26 例であった。本剤の承認時までの臨床試験において横紋筋融解症の副作用は認められていないが、他のスタチン系薬剤において筋障害が重大な副作用とされていたことから、本剤では承認時から「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」(ミオパチー) を記載している。また、横紋筋融解症の危険因子を考慮し、「シクロスポリンを投与中の患者」を「禁忌」、「腎障害又はその既往歴のある患者」、「フィブラート系薬剤 (ヘザフィブラート等)、ニコチン酸を投与中の患者」等を「慎重投与」としている。また、市販直後調査期間中に得られた情報、安全性定期報告の概要、使用成績調査の結果等の情報提供を行い、横紋筋融解症の前駆症状としての CK 増加に注意するよう注意喚起に努めた。また、平成 21 年 1 月には本剤における横紋筋融解症の発現状況をまとめ、長期にわたって使用している症例についても注意を喚起した。なお、筋力低下及び筋痙縮については、市販後の自発報告において、非重篤な副作用として脱力感が 7 例、筋痙攣が 3 例集積していることから、平成 16 年 7 月に「その他の副作用」に「脱力感」及び「筋痙攣」を追記した。

再審査期間中に使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 410 件収集された。5 件以上収集された副作用は、血中ミオグロビン増加 15 件、異常感、着色尿 各 13 件、胸部不快感 10 件、胸痛、糖尿病 各 9 件、高血圧、発熱、脱毛症 各 8 件、咳嗽、グリコヘモグロビン増加、血中 TG 増加、血中ブドウ糖増加、白内障 各 7 件、胃炎、蛋白尿 各 6 件、口の錯感覚、振戦、排尿困難、高血糖、爪の障害 各 5 件であった。再審査期間中の集積状況及び本剤との関連性を踏まえ、再審査申請後の平成 24 年 1 月、「着色尿」、「ミオグロビン上昇」、「脱毛」が「その他の副作用」の項に追記された。それ以外の使用上の注意に記載がない非重篤な副作用については今後も引き続き発現状況に注意して、情報収集及び集積状況の評価検討に努めると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

## 6. 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用発現症例が 4 例収集された。1 例は本剤投与開始およそ 1 ヶ月後に横紋筋融解症及び急性腎不全を発現し、報告医は本剤とベザフィブラートの併用が原因と推定している。1 例は本剤投与開始 692 日目に点状出血様皮疹を認め、報告医は医学的に重要な事象として重篤と判断し、本剤投与開始後 3 ヶ月から併用されていたエゼチミブ、便秘のために発現 3 日前から処方されていたセンナ、センナ実と本剤が原因と考えている。1 例は本剤投与開始後 858 日目に横紋筋融解症と低カリウム血症を発現し、報告医は本事象が発現する 4 ヶ月前から併用していたエゼチミブと本剤が原因と考えている。1 例はシンバスタチンから本剤への変更 15 日目に併用していたワルファリンカリウムの PT-INR が高値を示したため、報告医は本剤とワルファリンカリウムとの相互作用を疑った。

申請者は以上の報告について以下のように説明した。ベザフィブラート等のフィブラート系薬剤との併用は横紋筋融解症があらわれやすいことから「併用注意」とし、腎機能に関する臨床検査値の異常が認められる患者では「原則併用禁忌」としていることから、使用上の注意の改訂は不要と判断した。それ以外の報告については集積報告数が 1 件と少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断した。今後もこれらの副作用の発現状況に注意して情報収集及び集積状況の評価検討に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、警告の新設、効能・効果の削除、安全性を理由にした回収、出荷停止等は実施されていない。

平成 25 年 9 月現在、本剤は米国、中国、韓国等 36 カ国で承認、販売されている。再審査期間中に 2 件、再審査期間終了後平成 25 年 9 月末までに 2 件の安全性に関する措置が報告され、申請者はこれらの報告について以下のように説明した。なお、再審査期間中及び再審査申請後の平成 25 年 9 月時点まで、海外で回収、販売中止等に該当する措置は実施されていない。

再審査期間中に報告した 1 件は、韓国食品医薬品局（以下「KFDA」という。）が、英国医薬品庁からスタチン系薬剤に出された安全性情報に基づき、ピタバスタチンを含むスタチン系薬剤の製品添付文書の「副作用」の項に睡眠障害（不眠症と悪夢を含む）、記憶喪失、うつ病、性機能障害を記載し、「警告」の項に間質性肺疾患についての注意喚起を追記するよう指示したことについての報告であった（平成 21 年 12 月）。本邦では平成 16 年 7 月、市販直後調査に基づき、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に「不眠」を記載した。また、「間質性肺炎」は、「使用上の注意の改訂について」（平成 22 年 3 月 23 日付、薬食安発 0323 第 1 号）に基づき「重大な副作用」の項に追記した。記憶喪失、うつ病、性機能障害については、副作用の集積状況から現時点では特段の対応をとる必要はないと判断し、今後も類似の副作用情報の収集に努めることとした。他の 1 件は、KFDA が、添加剤（乳糖及び大豆油）含有医薬品の製品添付文書の「次の患者には使用しないこと」に、ガラクトース不耐性等の遺伝的素因を有する患者には投与すべきではない旨を追記するよう指示したことについての報告であった（平成 21 年 11 月）。本剤においては添付文書の「組成・性状」に添加物に乳糖を含有することを記載しており、再審査期間中にガラクトース不耐性等の遺伝的素因を有する患者における副作用の集積はなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。再審査期間後に報告した 1 件は、米国食品医薬品局（以下「米国 FDA」という。）が、本剤の添付文書の「副作用」の項に腹部不快感、腹痛、消化不良、悪心、無力症、疲労、倦怠感、肝炎、黄疸、致命のおよび致命的でない肝不全、めまい、感覚鈍麻、不眠症、うつ病、間質性肺疾患、勃起不全、筋痙縮、認知障害（例えば、記憶喪失、もの忘れ、健忘、記憶障害、錯乱）の追記を指示したことについての報告であった（平成 24 年 3 月）。追記指示に含まれる、うつ病、勃起不全及び認知障害に該当する記載は本邦の添付文書にはないが、当該副作用の国内の集積状況から、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。他の 1 件は、欧州の Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) がスタチン系薬剤の副作用として添付文書に免疫性壊死性ミオパチーの追記を指示したことについての報告であった（平成 24 年 7 月）。米国 FDA から同様の指示が出された。平成 25 年 4 月、機構の指示により、本邦の添付文書においても「その他の注意」の項に免疫性壊死性ミオパチーを追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上