

# リバロ錠 1 m g , リバロ錠 2 m g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日産化学工業株式会社、並びに興和株式会社に帰属するものであります。

また、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日産化学工業株式会社  
興和株式会社

## 目 次

イ.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1.起原又は発見の経緯及び開発の経緯	イ- 1
(1)起原又は発見の経緯	イ- 1
(2)開発の経緯	イ- 2
1)非臨床試験(第 相試験開始前)	イ- 2
2)第 相試験	イ- 2
3)前期第 相試験	イ- 3
4)後期第 相試験	イ- 3
5)長期投与試験	イ- 4
6)第 相試験	イ- 4
(3)試験の要約	イ- 9
1)物理的・化学的性質・規格・安定性	イ- 9
2)毒性	イ- 9
3)薬理作用	イ- 9
4)吸収・分布・代謝・排泄	イ-10
5)臨床試験	イ-10
2.特徴及び有用性	イ-12
(1)非臨床試験成績からみた特徴	イ-12
(2)臨床試験成績からみた特徴及び有用性	イ-13
3.特許状況	イ-14
4.外国における使用状況	イ-15
5.一般的名称	イ-15
6.同種同効品一覧表	イ-15
引用文献	イ-28
□.物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	□-1~□-99

八. 安定性 ..... 八-1 ~ 八-31

## 二. 毒性

総括	二- 1
1. 単回投与毒性（急性毒性）	二- 8
(1) ラットにおける経口単回投与毒性試験	二- 8
(2) イヌにおける経口単回投与毒性試験	二-10
2. 反復投与毒性（亜急性毒性及び慢性毒性）	二-11
(1) ラットにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験(2週間休薬試験)	二-11
(2) イヌにおける3ヵ月間経口反復投与毒性試験(7週間休薬試験)	二-13
(3) ラットにおける6ヵ月間経口反復投与毒性試験(5週間休薬試験)	二-15
(4) イヌにおける12ヵ月間経口反復投与毒性試験(9週間休薬試験)	二-16
(5) サルにおける6ヵ月間経口反復投与毒性試験(8週間休薬試験)	二-18
(6) 反復投与毒性試験に関する考察	二-20
3. 生殖発生毒性（生殖に及ぼす影響）	二-23
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(Segment )	二-23
1) ラットにおける試験	二-23
2) ウサギにおける試験	二-25
(2) 胎児の器官形成期投与試験(Segment )	二-27
1) ラットにおける試験	二-27
2) ウサギにおける試験	二-29
(3) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験(Segment )	二-31
(4) 生殖発生毒性試験に関する考察	二-34
4. 変異原性	二-37
(1) 細菌を用いる復帰突然変異試験	二-37
(2) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	二-39
(3) マウスを用いる単回投与小核試験	二-41
(4) ラット肝臓を用いる不定期DNA合成(UDS)試験	二-42
(5) 変異原性試験に関する考察	二-43
5. がん原性	二-46
(1) マウスにおける21ヵ月間がん原性試験	二-46
(2) ラットにおける24ヵ月間がん原性試験	二-50
(3) がん原性試験で認められた「非腫瘍性変化」に関する考察	二-55
6. その他の毒性	二-58
(1) 依存性	二-58
(2) 抗原性	二-58
1) モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー(ASA)反応試験	二-58
2) モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応試験	二-58
7. 類縁物質の毒性	二-59
(1) ラクトン体の毒性試験	二-59
1) イヌにおける経口単回投与毒性試験	二-59
2) イヌにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験(2週間休薬試験)	二-60

3)変異原性試験 .....	二-61
(2)エピ体の毒性試験 .....	二-64
1)ラットにおける経口単回投与毒性試験 .....	二-64
2)ラットにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験 .....	二-65
3)変異原性試験 .....	二-66
(3)対掌体の毒性試験 .....	二-71
1)ラットにおける経口単回投与毒性試験 .....	二-71
2)ラットにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験 .....	二-72
3)変異原性試験 .....	二-73
8. 毒性機序解明 .....	二-80
(1)甲状腺に対する作用 .....	二-80
1)甲状腺濾胞腫瘍の発生に関する試験 .....	二-80
2)ラットにおける甲状腺二段階発癌性試験 .....	二-82
3)ラットがん原性試験に認められた甲状腺腫瘍についての考察 .....	二-83
(2)水晶体に対する作用 .....	二-84
1)HMG-CoA 還元酵素阻害薬によるイヌの白内障の発生について .....	二-84
2)類薬での文献情報 .....	二-84
3)ピタバスタチンについての知見 .....	二-84
4)まとめ .....	二-85
(3)肺に対する作用 .....	二-88
(4)周産期の母動物に対する作用 .....	二-89
引用文献 .....	二-90

## ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験 .....	ホ- 1
総括 .....	ホ- 1
(1)効力を裏付ける薬理試験 .....	ホ- 9
1)HMG-CoA 還元酵素阻害作用 .....	ホ- 9
2)コレステロール合成阻害作用 .....	ホ-11
3)血漿脂質低下作用 .....	ホ-18
(2)作用機序 .....	ホ-34
1)LDL 受容体発現促進作用 .....	ホ-34
2)VLDL 分泌低下作用 .....	ホ-40
3)作用機序のまとめ .....	ホ-46
(3)その他抗動脈硬化に関わる作用 .....	ホ-50
1)マクロファージにおけるコレステロールエステル蓄積抑制作用 .....	ホ-50
2)ウサギ頸動脈擦過モデルにおける内膜肥厚抑制作用 .....	ホ-51
(4)胆汁脂質への影響 .....	ホ-53
1)モルモットにおける作用 .....	ホ-53
2)ハムスターにおける作用 .....	ホ-53
(5)類縁物質の薬理作用 .....	ホ-54
1)ラクトン体の薬理作用 .....	ホ-54
2)エピ体及び対掌体の薬理作用 .....	ホ-58
2. 一般薬理試験 .....	ホ-59
総括 .....	ホ-59
(1)ピタバスタチンの一般薬理作用 .....	ホ-61
1)一般症状及び行動に及ぼす影響 .....	ホ-61
2)中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響 .....	ホ-61

3) 摘出平滑筋に及ぼす影響	ホ-63
4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	ホ-63
5) 消化器系に及ぼす影響	ホ-64
6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響	ホ-64
7) その他	ホ-65
引用文献	ホ-66

## へ．吸収、分布、代謝、排泄

総括	へ- 1
1. 被験物質及びその定量法	へ-13
(1) 放射性標識体	へ-13
1) 被験物質	へ-13
2) 定量分析法	へ-14
(2) 非標識体	へ-14
1) 被験物質及び投与製剤	へ-14
2) 定量分析法	へ-14
2. 動物における成績	へ-17
(1) 吸収	へ-17
1) 単回投与試験	へ-17
2) 反復投与試験	へ-24
(2) 分布	へ-27
1) 臓器(組織)内濃度	へ-27
2) 全身オートラジオグラフィー	へ-29
3) 胎盤・胎児への移行性	へ-33
4) ヒト肝臓への取り込み機構に関する輸送機構	へ-37
5) P糖蛋白質ノックアウトマウスを用いた組織内分布試験	へ-38
6) 血漿蛋白との結合	へ-39
7) 血球への分布	へ-40
(3) 代謝	へ-41
1) 代謝物の検索及び推定代謝経路	へ-41
2) 代謝物組成	へ-42
3) 肝薬物代謝酵素系に関する検討	へ-50
4) 肝ミクロゾームによる代謝	へ-53
5) ピタバスタチンの水酸化に関するヒト CYP 分子種の同定	へ-55
6) サルにおける M-13 の体内動態	へ-56
7) 生体内光学異性化	へ-57
(4) 排泄	へ-59
1) 尿及び糞中への排泄	へ-59
2) 胆汁中排泄	へ-63
3) 腸肝循環	へ-65
4) 乳汁中排泄	へ-67
(5) その他	へ-68
1) 肝障害時の薬物動態	へ-68
2) ゲムフィプロシルとの併用における薬物相互作用	へ-69
3. ヒトにおける成績	へ-70
(1) 健常成人男子における薬物動態	へ-70
1) 血漿中濃度	へ-70
2) 尿中排泄	へ-75

3)ラクトン体以外の代謝物	へ-76
(2)食事の影響(第 相単回投与試験)	へ-79
(3)加齢による薬物動態への影響(高齢者薬物動態試験)	へ-81
1)血漿中濃度	へ-81
2)尿中排泄	へ-83
(4)肝機能障害時の薬物動態(肝機能障害者薬物動態試験)	へ-84
1)血漿中濃度	へ-84
2)尿中排泄	へ-86
(5)シクロスポリン併用による薬物相互作用(シクロスポリン併用薬物動態試験)	へ-86
1)血漿中濃度	へ-86
4. 海外臨床試験	へ-87
(1)欧州における薬物動態(欧州第 相試験)	へ-87
1)血漿中濃度	へ-87
(2)欧州における 試験(欧州第 相試験- )	へ-89
1)血漿中濃度	へ-89
(3)肝硬変患者における薬物動態(肝硬変患者薬物動態試験-香港-)	へ-90
1)血漿中濃度	へ-90
2)尿中排泄	へ-92
(4)フィブラート系薬物併用による薬物相互作用(フィブラート併用薬物動態試験)	へ-92
1)血漿中濃度	へ-92
5. 薬物相互作用(in vitro)	へ-94
(1)ヒト血漿蛋白結合における薬物相互作用	へ-94
1)血漿蛋白結合に及ぼす他剤の影響	へ-94
2)各種薬物の血漿蛋白結合に及ぼす影響	へ-95
(2)薬物代謝酵素における薬物相互作用	へ-96
1)ヒト P450 分子種に対する阻害作用	へ-96
2)CYP2C9 分子種を介した薬物相互作用の検討	へ-97
3)ピタバスタチンの代謝反応に及ぼすフィブラート系薬物の影響	へ-97
(3)LST-1 発現細胞への取り込みにおけるシクロスポリンとの薬物相互作用	へ-99
6. 製剤の生物学的同等性試験	へ-99
(1)試験方法	へ-99
(2)試験成績	へ-100
引用文献	へ-102

## ト. 臨床試験

総括	ト- 1
臨床試験成績	ト- 7
1. 第 相試験	ト- 7
(1)単回投与試験	ト- 7
(2)反復投与試験	ト-11
(3)4 週間反復投与試験(Step )	ト-15
2. 第 相試験	ト-28
(1)前期第 相試験	ト-28
(2)高トリグリセリド血症交差比較試験	ト-38
(3)後期第 相試験	ト-56
3. 第 相試験	ト-84
(1)第 相比較試験	ト-84
(2)高齢者一般臨床試験	ト-114

(3)高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病試験	ト-128
4.長期投与試験	ト-140
(1)長期投与試験(全国多施設)	ト-140
(2)長期投与試験(家族性高コレステロール血症)	ト-177
5.その他の試験	ト-197
(1)高齢者薬物動態試験	ト-197
(2)製剤の生物学的同等性試験	ト-200
(3)健康成人薬物動態試験(水酸化代謝物検索試験)	ト-202
(4)肝機能障害者薬物動態試験	ト-205
(5)シクロスポリン併用薬物動態試験	ト-208
臨床試験成績のまとめ	ト-211
1.背景	ト-211
(1)集計対象試験	ト-211
(2)集計対象例	ト-211
(3)試験別背景因子	ト-212
2.有効性のまとめ	ト-213
(1)総コレステロール(TC)	ト-213
(2)LDL-コレステロール(LDL-C)	ト-221
(3)トリグリセリド(TG)	ト-221
(4)HDL-コレステロール(HDL-C)	ト-222
3.安全性のまとめ	ト-223
(1)有害事象及び副作用	ト-223
(2)臨床検査	ト-268
(3)投与量による有害事象及び副作用の検討	ト-273
(4)肝機能に対する影響	ト-273
(5)CK・筋に対する影響	ト-275
(6)内分泌系に対する影響	ト-277
(7)脳・中枢神経系に対する影響	ト-279
(8)腎機能に対する影響	ト-279
(9)心臓・心リズムに対する影響	ト-280
(10)皮膚に対する影響	ト-280
(11)消化器に対する影響	ト-280
(12)白内障に対する影響	ト-281
(13)糖代謝に対する影響	ト-281
(14)胆石形成に対する影響	ト-281
(15)免疫・アレルギーに対する影響	ト-282
(16)薬物相互作用	ト-282
(17)有害事象の客観的評価	ト-283
4.投与期間	ト-285
(1)有効性	ト-285
(2)安全性	ト-286
(3)まとめ	ト-302
5.高齢者	ト-303
(1)薬物動態	ト-303
(2)有効性	ト-303
(3)安全性	ト-303
(4)まとめ	ト-304



6. 肝機能障害者 .....	ト-305
(1) 有効性 .....	ト-305
(2) 安全性 .....	ト-306
(3) まとめ .....	ト-306
7. 家族性高コレステロール血症 .....	ト-312
(1) 有効性 .....	ト-312
(2) 安全性 .....	ト-312
(3) まとめ .....	ト-312
8. 高脂血症以外の冠危険因子に及ぼす影響 .....	ト-313
9. 外国臨床試験における安全性 .....	ト-314
(1) 欧州第 相試験 .....	ト-314
(2) 欧州第 相試験 - .....	ト-314
(3) 欧州第 相試験 - 高脂血症患者における検討- .....	ト-315
(4) 欧州第 相試験 - 高脂血症患者における検討- .....	ト-316
(5) 米国第 相試験 - 高脂血症患者における検討- .....	ト-317
(6) 肝硬変患者薬物動態試験 .....	ト-319
(7) フィプラート併用薬物動態試験 .....	ト-319
(8) 安全性のまとめ .....	ト-319
引用文献 .....	ト-322

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 .....	効- 1
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 .....	用- 1
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	使- 1

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	毒劇- 1
-------------------------	-------