

リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg,  
リバロ OD 錠 1 mg, リバロ OD 錠 2 mg  
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興和株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

興和株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	4
1.5.1 起源又は発見の経緯 .....	4
1.5.2 開発の経緯 .....	4
1.5.2.1 成人の脂質異常症患者を対象とした開発の経緯.....	4
1.5.2.2 小児家族性高コレステロール血症を対象とした開発の経緯 .....	5
1.5.3 予定する効能・効果及び用法・用量 .....	7
1.5.4 参考文献 .....	8

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略号	略号内容
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA
FH	Familial Hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol (低比重リポ蛋白コレステロール)
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol (高比重リポ蛋白コレステロール)
OD 錠	Oral Disintegrant 錠 (口腔内崩壊錠)
PDCO	Paediatric Committee (小児医薬品委員会)
PIP	Paediatric Investigation Plan (小児調査計画)

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

#### 1.5.1 起源又は発見の経緯

リバロ錠（以後「本剤」、本申請では特に断りのない限り用量や剤形に係わらず有効成分を含む全ての市販製剤を指す）は、日産化学工業株式会社が原薬（一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物）を合成し、興和株式会社が製剤開発を行った HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。本剤及び同種同効薬は、スタチン系薬剤と呼ばれ、強力なコレステロール低下薬として国内外で多く使用されている。本剤は、薬理試験において強力な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すとともに、持続的な総コレステロールの低下作用が確認されている。また、日本人成人を対象とした臨床試験の結果、本剤が強力な LDL-C 低下作用及び総コレステロール低下作用に加え、HDL-C 上昇作用を有することが確認された。副作用の発現率や内容は、他のスタチン系薬剤と変わらず、重篤な副作用の発現も認められなかった。長期投与時においては、副作用発現率の上昇や重篤化、新たな副作用の発現は認められず、本剤の安全性が確認された。更に、家族性高コレステロール血症患者、高齢の高コレステロール血症患者並びに糖尿病を合併した高コレステロール血症患者においても本剤の有効性、安全性が確認された。なお、本剤の有効性は 1 mg/日、2 mg/日、4 mg/日投与において確認されており、開始用量を 1～2 mg/日として、LDL-C 値の低下が不十分な場合には 4 mg/日に増量することで十分な効果を発揮すると判断された。

以上より、本剤 1 mg 及び 2mg の高コレステロール血症治療における有用性が確認されたことで、2003 年 7 月 17 日に製造承認の取得に至り、同年 9 月より世界に先駆けて本邦で市販されている。また、海外でも、米国、欧州、南米、アジア地域等で広く開発を進め、2015 年 2 月現在、外国において 43 カ国で販売承認を取得している。

#### 1.5.2 開発の経緯

##### 1.5.2.1 成人の脂質異常症患者を対象とした開発の経緯

国内では、2003 年 7 月 17 日の製造承認取得以降、本剤の医療現場での使用における利便性の観点より、本剤 2mg を割線錠とする承認を 2007 年 9 月 28 日に取得した。また、2012 年 1 月 18 日には高含量規格として「リバロ錠 4 mg」の製造販売承認を取得した。追加剤形としては、口腔内崩壊錠である「リバロ OD 錠 1 mg、リバロ OD 錠 2 mg」の製造販売承認を 2013 年 2 月 15 日に、「リバロ OD 錠 4 mg」の製造販売承認を 2013 年 8 月 15 日に取得した。

更に、本剤の医療現場での利便性及び服薬コンプライアンスの更なる向上を目的として、用法・用量における投与時期「夕食後投与」の制限を解除する一変申請を行い、2013 年 2 月 28 日に承認を取得した。

一方、海外では、■■■■ 年より欧米を中心に開発を開始した。米国では 2009 年 8 月 3 日に販売承認を取得し、欧州では 16 カ国を対象に 2008 年 8 月に販売承認申請を行い、2010 年 8 月 10 日にオランダで承認取得以降、すべての国で順次承認を取得した。その他、欧州の初回申請国以外の地域、アジア、中東、南米などで販売承認申請を行い、随時承認を取得している。外国における状況の詳細は、[【1.6】](#)に示した。

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.2.2 小児家族性高コレステロール血症を対象とした開発の経緯

今般、欧州及び本邦における治験の成績を用いて、小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。本項では、本申請に至った欧州及び本邦の開発経緯を示した。

また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

なお、本申請では、臨床試験成績を用いて検討し、品質及び非臨床に関する検討を行わなかった。非臨床に関しては、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」を参考に、幼若動物を用いた試験を実施の必要性を検討した結果、成熟動物を用いた非臨床試験成績及び成人における臨床試験並びに製造販売後調査などの臨床成績に基づき、非臨床試験を実施せず小児を対象とした臨床試験を実施することに特段の問題はないと判断した。

#### 1.5.2.2.1 欧州小児試験

欧米では、小児 FH の治療に際して食事療法による脂質管理が不十分な場合、必要に応じて脂質低下薬、特に強力なコレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤を用いた薬物治療がなされている<sup>1)2)</sup>。

本剤においては、上記の如く、欧州で 2008 年 8 月に成人の脂質異常症を対象とした販売承認申請を行った。その際に欧州規制 EC1901/2006 に基づき、小児医薬品委員会 (PDCO) との協議を経て小児調査計画 (PIP) を策定し、同計画を申請資料に含めた。同計画では成人での販売承認を取得後に小児の脂質異常症を対象とした治験を実施することとしており、成人での承認後、■■■■ 年 ■ 月より脂質異常症小児患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験[欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU)] を実施した。また、その後 ■■■■ 年 ■ 月より、当該試験完了患者及び新規の脂質異常症小児患者を対象に非盲検長期試験[欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)] を実施した。

上記 2 試験の概要は以下の通りである。

##### (1) 欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU)

6～16 歳の小児脂質異常症患者を対象に、NK-104 1 mg、2 mg、4 mg 又はプラセボを 12 週間投与した。

有効性に関して、主要評価項目である投与 12 週時 (LOCF) のベースラインからの LDL-C 変化率は、NK-104 1 mg 群が-23.5%、NK-104 2 mg 群が-30.1%、NK-104 4 mg 群が-39.3%、プラセボ群が 1.0%であり、いずれの用量でもプラセボと比べて統計的に有意な低下を示した。また、対比を用いた検討で用量反応関係が認められた。

薬物動態に関しては、投与 8 週時又は 12 週時の投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の幾何平均値は 1 mg 群では 14.41 ng/mL、2 mg 群では 26.18 ng/mL、4 mg 群では 93.93 ng/mL であり、投与量に応じて血漿中薬物濃度が上昇した。

安全性に関しては、有害事象発現率は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 69.2% (18/26 名)、59.3% (16/27 名)、42.3% (11/26 名) 及び 55.6% (15/27 名) であった。副作用発現率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 15.4% (4/26 名)、14.8% (4/27 名)、15.4% (4/26 名) 及び 14.8% (4/27 名) であった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、2 mg 群で 1 名（重篤な有害事象症例）及び 4 mg 群で 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

### (2) 欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)

NK-104-4.01EU を完了した患者及び新規の 6~16 歳の小児脂質異常症患者を対象に、NK-104 を 52 週間投与した。1 mg から開始し、LDL-C 値に応じて最大 4 mg まで増量するデザインとした。

有効性に関しては、全有効性解析対象集団の 52 週時 (LOCF) におけるベースラインからの LDL-C 変化率は-37.8%であり、長期間にわたって効果が維持していた。

安全性に関しては、全安全性解析対象集団における有害事象発現率は 67.0% (75/112 名)、副作用発現率は 8.9% (10/112 名) であった。重篤な有害事象は 4 mg 群 (1 mg 投与時) で 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 2 mg 群 (2 mg 投与時) で 1 名に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例はなかった。

### 1.5.2.2.2 国内小児試験

欧米の状況とは異なり、本邦では小児 FH の適応を持つ脂質低下薬は存在しないのが現状である。ただし、特に高リスクの FH 小児患者には医師の裁量で必要に応じて成人に準じた用法・用量で適応外使用されている。このような本邦の小児 FH 治療の現状及び薬物治療の必要性を鑑み、既に成人の高コレステロール血症及び FH を効能・効果として販売されているリバロ錠の小児適応追加申請を計画した。本申請に係る開発の根拠及び本剤の臨床的位置付け等については【2.5.1】に詳述した。

本邦では単独で十分に評価可能な規模の治験を実施することが困難と考えられたため、実施可能な規模の治験を実施し、欧州の試験成績との類似性を確認することで有効性及び安全性を評価する計画とした。

■年■月■日に■■■■■相談 (受付番号:■■■■■) を行い、その結果に基づき、無作為化二重盲検並行群間試験[国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)] を実施した (治験相談の概要は【2.5.1】参照)。

また、■■■■■  
■■■■■非盲検非対照継続投与試験 (NK-104-PH-02) を現在実施中である。

本申請で検討する NK-104-PH-01 の概要は以下の通りである。

#### (1) 国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)

10~15 歳の小児 FH 男子患者を対象に、NK-104 1 mg 又は 2 mg を 52 週間投与した。有効性に関しては、主要評価項目である投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率 (最小二乗平均) は、NK-104 1 mg 群で-27.258%、NK-104 2 mg 群で-34.273%であり、いずれの用量でも統計的に有意な低下を示した。また、1 mg 群に比べて 2 mg 群でより強い LDL-C 低下効果を示す傾向が認められた。

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

薬物動態に関しては、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体の投与後 1 時間の血漿中薬物濃度の幾何平均値は 1 mg 群で 20.4899 ng/mL、2 mg 群で 27.9871 ng/mL であり、投与量増加に伴って血漿中薬物濃度が増加した。

安全性に関しては、有害事象発現率は NK-104 1 mg 群で 100% (7/7 名)、2 mg 群では 71.4% (5/7 名) であった。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

試験名	
国内第Ⅲ相試験 (NK-104-PH-01)	
欧州12週間投与試験 (NK-104-4.01EU)	
欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)	
数字は月を示す。 最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の検査・観察終了日を試験期間として示している。	

図 1.5-1 開発の経緯

Source : 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU】

### 1.5.3 予定する効能・効果及び用法・用量

上記の治験成績より、NK-104 の小児 FH に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は本邦の小児 FH 患者に対する治療の選択肢になり得ると考え、本剤 1 mg 及び同 2 mg の小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。効能・効果及び用法・用量を以下の通りとした（下線部追加箇所）。

#### 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

#### 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



## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

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。

### 1.5.4 参考文献

- 1) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics. 2011 Dec;128Suppl5:S213-56.
- 2) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	3
1.6.1 外国における使用状況 .....	3
1.6.2 外国における添付文書 .....	6

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

#### 1.6.1 外国における使用状況

外国において、リバロ錠及びリバロ OD 錠は、小児家族性高コレステロール血症への適応を取得していない。

成人への適応については、リバロ錠は、2015年2月現在、外国において43カ国で製造販売承認を取得している。各国におけるリバロ錠の成人への適応についての承認状況を表1.6.1-1に示す。

韓国、タイ、中国、米国、レバノン、スペイン、ポルトガル、メキシコ、インドネシア、台湾、スイス、コロンビア、ウクライナ、ブラジル、ヨルダン、アラブ首長国連邦、ベネズエラ、ギリシャ、クエート、サウジアラビアの20カ国で販売が開始されている。欧州では、2010年7月に非中央審査方式による審査が終了し、欧州16カ国で販売が承認された。また、他の地域においては、アルゼンチン、チリ、オーストラリア、コスタリカ、グルジア、カザフスタン、エクアドル、パナマ、ドミニカ共和国、トルコで承認された。上記以外の国・地域においても承認取得に向けて準備中である。

リバロ OD 錠については本邦以外では製造販売承認申請を行っていない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 1.6.1-1 リバロ錠の成人への適応承認国（2015年2月現在）

国名	販売名	承認年月	含量規格
韓国* <sup>1</sup>	Livalo	2005年1月(1,2mg)/ 2012年5月(4mg)	1mg/2mg/4mg
タイ* <sup>1</sup>	Livalo	2007年11月	1mg(承認のみ)/2mg
中国* <sup>1</sup>	力清之	2008年9月	1mg(承認のみ)/2mg
米国* <sup>1</sup>	Livalo	2009年8月	1mg/2mg/4mg
オランダ* <sup>2</sup>	Livazo	2010年8月	1mg/2mg/4mg
英国* <sup>2</sup>	Livazo	2010年8月	1mg/2mg/4mg
ポルトガル* <sup>1, 2</sup>	Livazo/Alipza	2010年8月	1mg/2mg/4mg
フランス* <sup>2</sup>	Trolise	2010年10月	1mg/2mg/4mg
フィンランド* <sup>2</sup>	Livazo	2010年10月	1mg/2mg/4mg
アイルランド* <sup>2</sup>	Livazo	2010年11月	1mg/2mg/4mg
ノルウェー* <sup>2</sup>	Livazo	2010年11月	1mg/2mg/4mg
スペイン* <sup>1, 2</sup>	Livazo/Alipza	2010年11月	1mg/2mg/4mg
レバノン* <sup>1</sup>	Livazo	2010年12月	2mg/4mg
ベルギー* <sup>2</sup>	Verliret/Kadosyn	2010年12月	1mg/2mg/4mg
スウェーデン* <sup>2</sup>	Livazo	2010年12月	1mg/2mg/4mg
台湾* <sup>1</sup>	力清之	2011年1月(2mg)/ 2013年2月(4mg)	2mg/4mg
ドイツ* <sup>2</sup>	Livazo	2011年2月	1mg/2mg/4mg
アルゼンチン	Redevant	2011年2月	1mg/2mg/4mg
オーストリア* <sup>2</sup>	Trolise	2011年3月	1mg/2mg/4mg
ギリシャ* <sup>1, 2</sup>	Livazo	2011年3月	1mg/2mg/4mg
ポーランド* <sup>2</sup>	Livazo	2011年6月	1mg/2mg/4mg
メキシコ* <sup>1</sup>	Redevant	2011年7月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
チリ	Redevant	2011年9月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
キプロス* <sup>2</sup>	Livazo	2011年11月	1mg/2mg/4mg
オーストラリア	Livalo	2011年11月	1mg/2mg/4mg
インドネシア* <sup>1</sup>	Livalo	2011年11月	2mg
ウクライナ* <sup>1</sup>	Livazo	2012年1月	1mg/2mg/4mg
コスタリカ	Redevant	2012年4月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
グルジア	Livazo	2012年5月	1mg/2mg/4mg
コロンビア* <sup>1</sup>	Redevant	2012年4月(1mg)/ 2012年5月(2,4mg)	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
イタリア* <sup>2</sup>	Livazo	2012年6月	1mg/2mg/4mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 1.6.1-1 リバロ錠の成人への適応承認国（2015年2月現在）（続き）

国名	販売名	承認年月	含量規格
スイス* <sup>1</sup>	Livazo	2012年7月	1mg/2mg/4mg
ブラジル* <sup>1</sup>	Livalo	2012年9月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
カザフスタン	Livazo	2013年2月	1mg/2mg/4mg
エクアドル	Redevant	2013年7月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
パナマ	Redevant	2013年7月(1mg)/ 2013年8月(2,4mg)	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
ベネズエラ* <sup>1</sup>	Redevant	2013年8月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
ヨルダン* <sup>1</sup>	Livazo	2013年9月	2mg/4mg
アラブ首長国連 邦* <sup>1</sup>	Livazo	2013年12月	2mg/4mg
ドミニカ共和国	Redevant	2014年2月	1mg(承認のみ)/ 2mg/4mg
トルコ	Livazo	2014年5月	2mg/4mg
クエート* <sup>1</sup>	Livazo	2014年6月	2mg/4mg
サウジアラビア * <sup>1</sup>	Livazo	2014年6月	2mg/4mg

\*<sup>1</sup>：2015年2月現在、販売されている国を示す。

\*<sup>2</sup>：非中央審査方式による審査が終了し、承認されている国を示す。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.2 外国における添付文書

海外承認国のうち、[米国における添付文書（2013年10月改訂版）](#)、[欧州（英国）における添付文書（2012年8月改訂版）](#)を添付する。また、[企業中核データシート（CCDS、2014年4月1日版）](#)を添付する。

**LIVALO<sup>®</sup> (pitavastatin) Tablet**  
**1 mg, 2 mg, and 4 mg**

**Kowa Pharmaceuticals America, Inc.**

**Montgomery, AL 36117**



*Kowa Pharmaceuticals*  
*America, Inc.*

**Package Insert – Product Labeling**

**Version of October 2013**  
**Version 8.0**



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LIVALO® safely and effectively. See full prescribing information for LIVALO.  
LIVALO (pitavastatin) Tablet, Film Coated for Oral use  
Initial U.S. Approval: 2009

### RECENT MAJOR CHANGES

None

### INDICATIONS AND USAGE

LIVALO is a HMG-CoA reductase inhibitor indicated for:

- Patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia as an adjunctive therapy to diet to reduce elevated total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerides (TG), and to increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (1.1)

### Limitations of Use (1.2):

- Doses of LIVALO greater than 4 mg once daily were associated with an increased risk for severe myopathy in premarketing clinical studies. Do not exceed 4 mg once daily dosing of LIVALO.
- The effect of LIVALO on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.
- LIVALO has not been studied in Fredrickson Type I, III, and V dyslipidemias.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- LIVALO can be taken with or without food, at any time of day (2.1) Dose Range: 1 mg to 4 mg once daily (2.1)
- **Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia:** Starting dose 2 mg. When lowering of LDL-C is insufficient, the dosage may be increased to a maximum of 4 mg per day. (2.1)
- **Moderate and severe renal impairment (glomerular filtration rate 30 – 59 and 15 - 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively) as well as end-stage renal disease on hemodialysis:** Starting dose of 1 mg once daily and maximum dose of 2 mg once daily (2.2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 1 mg, 2 mg, and 4 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to product components (4)
- Active liver disease, which may include unexplained persistent elevations in hepatic transaminase levels (4)

- Women who are pregnant or may become pregnant (4, 8.1)
- Nursing mothers (4, 8.3)
- Co-administration with cyclosporine (4, 7.1, 12.3)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Skeletal muscle effects (e.g., myopathy and rhabdomyolysis):** Risks increase in a dose-dependent manner, with advanced age (≥65), renal impairment, and inadequately treated hypothyroidism. Advise patients to promptly report unexplained and/or persistent muscle pain, tenderness, or weakness, and discontinue LIVALO (5.1)
- **Liver enzyme abnormalities:** Persistent elevations in hepatic transaminases can occur. Check liver enzyme tests before initiating therapy and as clinically indicated thereafter (5.2)

### ADVERSE REACTIONS

The most frequent adverse reactions (rate ≥2.0% in at least one marketed dose) were myalgia, back pain, diarrhea, constipation and pain in extremity. (6)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Kowa Pharmaceuticals America, Inc. at 1-877-334-3464 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact at or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

### DRUG INTERACTIONS

- **Erythromycin:** Combination increases pitavastatin exposure. Limit LIVALO to 1 mg once daily (2.3, 7.2)
- **Rifampin:** Combination increases pitavastatin exposure. Limit LIVALO to 2 mg once daily (2.4, 7.3)
- **Concomitant lipid-lowering therapies:** Use with fibrates or lipid-modifying doses (≥1 g/day) of niacin increases the risk of adverse skeletal muscle effects. Caution should be used when prescribing with LIVALO. (5.1, 7.4, 7.5)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pediatric use:** Safety and effectiveness have not been established. (8.4)
- **Renal impairment:** Limitation of a starting dose of LIVALO 1 mg once daily and a maximum dose of LIVALO 2 mg once daily for patients with moderate and severe renal impairment as well as patients receiving hemodialysis (2.2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 10/2013

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS \*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Primary Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia
- 1.2 Limitations of Use

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.3 Use with Erythromycin
- 2.4 Use with Rifampin

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Skeletal Muscle Effects
- 5.2 Liver Enzyme Abnormalities
- 5.3 Endocrine Function

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Cyclosporine
- 7.2 Erythromycin
- 7.3 Rifampin
- 7.4 Gemfibrozil
- 7.5 Other Fibrates
- 7.6 Niacin
- 7.7 Colchicine
- 7.8 Warfarin

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Dosing Time
- 17.2 Muscle Pain
- 17.3 Pregnancy
- 17.4 Breastfeeding
- 17.5 Liver Enzymes

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

Drug therapy should be one component of multiple-risk-factor intervention in individuals who require modifications of their lipid profile. Lipid-altering agents should be used in addition to a diet restricted in saturated fat and cholesterol only when the response to diet and other nonpharmacological measures has been inadequate.

#### 1.1 Primary Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia

LIVALO<sup>®</sup> is indicated as an adjunctive therapy to diet to reduce elevated total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerides (TG), and to increase HDL-C in adult patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia.

#### 1.2 Limitations of Use

Doses of LIVALO greater than 4 mg once daily were associated with an increased risk for severe myopathy in premarketing clinical studies. Do not exceed 4 mg once daily dosing of LIVALO.

The effect of LIVALO on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

LIVALO has not been studied in Fredrickson Type I, III, and V dyslipidemias.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 General Dosing Information

The dose range for LIVALO is 1 to 4 mg orally once daily at any time of the day with or without food. The recommended starting dose is 2 mg and the maximum dose is 4 mg. The starting dose and maintenance doses of LIVALO should be individualized according to patient characteristics, such as goal of therapy and response.

After initiation or upon titration of LIVALO, lipid levels should be analyzed after 4 weeks and the dosage adjusted accordingly.

#### 2.2 Dosage in Patients with Renal Impairment

Patients with moderate and severe renal impairment (glomerular filtration rate 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and 15 – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> not receiving hemodialysis, respectively) as well as end-stage renal disease receiving hemodialysis should receive a starting dose of LIVALO 1 mg once daily and a maximum dose of LIVALO 2 mg once daily.

#### 2.3 Use with Erythromycin

In patients taking erythromycin, a dose of LIVALO 1 mg once daily should not be exceeded [see *Drug Interactions* (7.2)].

## 2.4 Use with Rifampin

In patients taking rifampin, a dose of LIVALO 2 mg once daily should not be exceeded [*see Drug Interactions (7.3)*].

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1 mg: Round white film-coated tablet. Debossed “KC” on one side and “1” on the other side of the tablet.

2 mg: Round white film-coated tablet. Debossed “KC” on one side and “2” on the other side of the tablet.

4 mg: Round white film-coated tablet. Debossed “KC” on one side and “4” on the other side of the tablet.

## 4 CONTRAINDICATIONS

The use of LIVALO is contraindicated in the following conditions:

- Patients with a known hypersensitivity to any component of this product. Hypersensitivity reactions including rash, pruritus, and urticaria have been reported with LIVALO [*see Adverse Reactions (6.1)*].
- Patients with active liver disease which may include unexplained persistent elevations of hepatic transaminase levels [*see Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.7)*].
- Women who are pregnant or may become pregnant. Because HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, LIVALO may cause fetal harm when administered to pregnant women. Additionally, there is no apparent benefit to therapy during pregnancy, and safety in pregnant women has not been established. If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus and the lack of known clinical benefit with continued use during pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].
- Nursing mothers. Animal studies have shown that LIVALO passes into breast milk. Since HMG-CoA reductase inhibitors have the potential to cause serious adverse reactions in nursing infants, LIVALO, like other HMG-CoA reductase inhibitors, is contraindicated in pregnant or nursing mothers [*see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].
- Co-administration with cyclosporine [*see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Skeletal Muscle Effects

**Cases of myopathy and rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including LIVALO.** These risks can occur at any dose level, but increase in a dose-dependent manner. LIVALO should be prescribed with caution in patients with predisposing factors for myopathy. These factors include advanced age ( $\geq 65$  years), renal impairment, and inadequately treated hypothyroidism. The risk of myopathy may also be increased with concurrent administration of fibrates or lipid-modifying doses of niacin. LIVALO should be administered with caution in patients with impaired renal function, in elderly patients, or when used concomitantly with fibrates or lipid-modifying doses of niacin [*see Drug Interactions (7.6), Use in Specific Populations (8.5, 8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors coadministered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing LIVALO with colchicine [*see Drug Interactions (7.7)*].

There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), an autoimmune myopathy, associated with statin use. IMNM is characterized by: proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment; muscle biopsy showing necrotizing myopathy without significant inflammation; improvement with immunosuppressive agents.

LIVALO therapy should be discontinued if markedly elevated creatine kinase (CK) levels occur or myopathy is diagnosed or suspected. LIVALO therapy should also be temporarily withheld in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., sepsis, hypotension, dehydration, major surgery, trauma, severe metabolic, endocrine, and electrolyte disorders, or uncontrolled seizures). All patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever or if muscle signs and symptoms persist after discontinuing LIVALO.

### 5.2 Liver Enzyme Abnormalities

Increases in serum transaminases (aspartate aminotransferase [AST]/serum glutamic-oxaloacetic transaminase, or alanine aminotransferase [ALT]/serum glutamic-pyruvic transaminase) have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including LIVALO. In most cases, the elevations were transient and resolved or improved on continued therapy or after a brief interruption in therapy.

In placebo-controlled Phase 2 studies, ALT  $>3$  times the upper limit of normal was not observed in the placebo, LIVALO 1 mg, or LIVALO 2 mg groups. One out of 202 patients (0.5%) administered LIVALO 4 mg had ALT  $>3$  times the upper limit of normal. It is recommended that liver enzyme tests be performed before the initiation of LIVALO and if signs or symptoms of liver injury occur.

There have been rare postmarketing reports of fatal and non-fatal hepatic failure in patients taking statins, including pitavastatin. If serious liver injury with clinical symptoms and/or hyperbilirubinemia or jaundice occurs during treatment with LIVALO, promptly interrupt therapy. If an alternate etiology is not found do not restart LIVALO.

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, LIVALO should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol. Active liver disease, which may include unexplained persistent transaminase elevations, is a contraindication to the use of LIVALO [see Contraindications (4)].

### 5.3 Endocrine Function

Increases in HbA1c and fasting serum glucose levels have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including LIVALO.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Rhabdomyolysis with myoglobinuria and acute renal failure and myopathy (including myositis) [see Warnings and Precautions (5.1)].
- Liver Enzyme Abnormalities [see Warning and Precautions (5.2)].

Of 4,798 patients enrolled in 10 controlled clinical studies and 4 subsequent open-label extension studies, 3,291 patients were administered pitavastatin 1 mg to 4 mg daily. The mean continuous exposure of pitavastatin (1 mg to 4 mg) was 36.7 weeks (median 51.1 weeks). The mean age of the patients was 60.9 years (range; 18 years – 89 years) and the gender distribution was 48% males and 52% females. Approximately 93% of the patients were Caucasian, 7% were Asian/Indian, 0.2% were African American and 0.3% were Hispanic and other.

### 6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies on LIVALO are conducted in varying study populations and study designs, the frequency of adverse reactions observed in the clinical studies of LIVALO cannot be directly compared with that in the clinical studies of other HMG-CoA reductase inhibitors and may not reflect the frequency of adverse reactions observed in clinical practice.

Adverse reactions reported in  $\geq 2\%$  of patients in controlled clinical studies and at a rate greater than or equal to placebo are shown in Table 1. These studies had treatment duration of up to 12 weeks.

Table 1. Adverse Reactions\* Reported by  $\geq 2.0\%$  of Patients Treated with LIVALO and  $>$  Placebo in Short-Term Controlled Studies

Adverse Reactions*	Placebo N= 208	LIVALO 1 mg N=309	LIVALO 2 mg N=951	LIVALO 4 mg N=1540
Back Pain	2.9%	3.9%	1.8%	1.4%
Constipation	1.9%	3.6%	1.5%	2.2%
Diarrhea	1.9%	2.6%	1.5%	1.9%
Myalgia	1.4%	1.9%	2.8%	3.1%
Pain in extremity	1.9%	2.3%	0.6%	0.9%

\* Adverse reactions by MedDRA preferred term.

Other adverse reactions reported from clinical studies were arthralgia, headache, influenza, and nasopharyngitis.

The following laboratory abnormalities have also been reported: elevated creatine phosphokinase, transaminases, alkaline phosphatase, bilirubin, and glucose.

In controlled clinical studies and their open-label extensions, 3.9% (1 mg), 3.3% (2 mg), and 3.7% (4 mg) of pitavastatin-treated patients were discontinued due to adverse reactions. The most common adverse reactions that led to treatment discontinuation were: elevated creatine phosphokinase (0.6% on 4 mg) and myalgia (0.5% on 4 mg).

Hypersensitivity reactions including rash, pruritus, and urticaria have been reported with LIVALO.

### 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LIVALO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Adverse reactions associated with LIVALO therapy reported since market introduction, regardless of causality assessment, include the following: abdominal discomfort, abdominal pain, dyspepsia, nausea, asthenia, fatigue, malaise, hepatitis, jaundice, fatal and non-fatal hepatic failure, dizziness, hypoesthesia, insomnia, depression, interstitial lung disease, erectile dysfunction and muscle spasms.

There have been rare postmarketing reports of cognitive impairment (e.g., memory loss, forgetfulness, amnesia, memory impairment, confusion) associated with statin use. These cognitive issues have been reported for all statins. The reports are generally nonserious, and reversible upon statin discontinuation, with variable times to symptom onset (1 day to years) and symptom resolution (median of 3 weeks).

There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy associated with statin use [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Cyclosporine

Cyclosporine significantly increased pitavastatin exposure. Co-administration of cyclosporine with LIVALO is contraindicated [see *Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.2 Erythromycin

Erythromycin significantly increased pitavastatin exposure. In patients taking erythromycin, a dose of LIVALO 1 mg once daily should not be exceeded [see *Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.3 Rifampin

Rifampin significantly increased pitavastatin exposure. In patients taking rifampin, a dose of LIVALO 2 mg once daily should not be exceeded [see *Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.4 Gemfibrozil

Due to an increased risk of myopathy/rhabdomyolysis when HMG-CoA reductase inhibitors are coadministered with gemfibrozil, concomitant administration of LIVALO with gemfibrozil should be avoided.

### 7.5 Other Fibrates

Because it is known that the risk of myopathy during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors is increased with concurrent administration of other fibrates, LIVALO should be administered with caution when used concomitantly with other fibrates [see *Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.6 Niacin

The risk of skeletal muscle effects may be enhanced when LIVALO is used in combination with niacin; a reduction in LIVALO dosage should be considered in this setting [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### 7.7 Colchicine

Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors coadministered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing LIVALO with colchicine.

### 7.8 Warfarin

LIVALO had no significant pharmacokinetic interaction with R- and S- warfarin. LIVALO had no significant effect on prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) when administered to patients receiving chronic warfarin treatment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. However, patients receiving warfarin should have their PT and INR monitored when pitavastatin is added to their therapy.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Teratogenic effects: Pregnancy Category X

LIVALO is contraindicated in women who are or may become pregnant. Serum cholesterol and TG increase during normal pregnancy, and cholesterol products are essential for fetal development. Atherosclerosis is a chronic process and discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on long-term outcomes of primary hyperlipidemia therapy [see *Contraindications (4)*].

There are no adequate and well-controlled studies of LIVALO in pregnant women, although, there have been rare reports of congenital anomalies following intrauterine exposure to HMG-CoA reductase inhibitors. In a review of about 100 prospectively followed pregnancies in women exposed to other HMG-CoA reductase inhibitors, the incidences of congenital anomalies, spontaneous abortions, and fetal deaths/stillbirths did not exceed the rate expected in the general population. However, this study was only able to exclude a three-to-four-fold increased risk of congenital anomalies over background incidence. In 89% of these cases, drug treatment started before pregnancy and stopped during the first trimester when pregnancy was identified.

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.

Embryo-fetal developmental studies were conducted in pregnant rats treated with 3, 10, 30 mg/kg/day pitavastatin by oral gavage during organogenesis. 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 treated with 0.1, 0.3, 1 mg/kg/day pitavastatin by oral gavage during the period of fetal organogenesis. 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, maternal toxicity consisting of mortality at  $\geq 0.3$  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).

LIVALO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If the patient becomes pregnant while taking LIVALO, the patient should be apprised of the potential risks to the fetus and the lack of known clinical benefit with continued use during pregnancy.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether pitavastatin is excreted in human milk, however, it has been shown that a small amount of another drug in this class passes into human milk. Rat studies have shown that pitavastatin is excreted into breast milk. Because another drug in this class passes into human milk and HMG-CoA reductase inhibitors have a potential to cause serious adverse reactions in nursing infants, women who require LIVALO treatment should be advised not to nurse their infants or to discontinue LIVALO [see *Contraindications (4)*].

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LIVALO in pediatric patients have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

Of the 2,800 patients randomized to LIVALO 1 mg to 4 mg in controlled clinical studies, 1,209 (43%) were 65 years and older. No significant differences in efficacy or safety were observed between elderly patients and younger patients. However, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### 8.6 Renal Impairment

Patients with moderate and severe renal impairment (glomerular filtration rate 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and 15 – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> not receiving hemodialysis, respectively) as well as end-stage renal disease receiving hemodialysis should receive a starting dose of LIVALO 1 mg once daily and a maximum dose of LIVALO 2 mg once daily [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 8.7 Hepatic Impairment

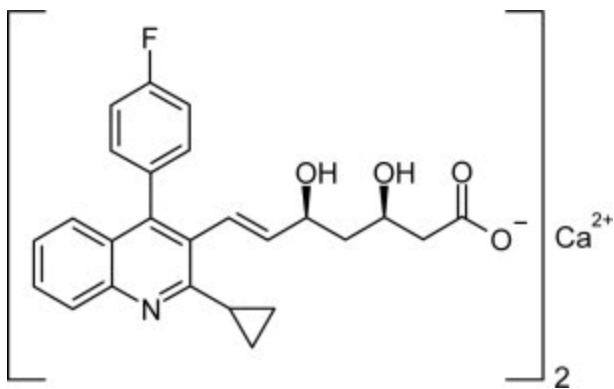
LIVALO is contraindicated in patients with active liver disease which may include unexplained persistent elevations of hepatic transaminase levels.

## 10 OVERDOSAGE

There is no known specific treatment in the event of overdose of pitavastatin. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Hemodialysis is unlikely to be of benefit due to high protein binding ratio of pitavastatin.

## 11 DESCRIPTION

LIVALO (pitavastatin) is an inhibitor of HMG-CoA reductase. It is a synthetic lipid-lowering agent for oral administration. The chemical name for pitavastatin is (+)monocalcium bis{(3R, 5S, 6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinoly]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}. The structural formula is:



The empirical formula for pitavastatin is  $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$  and the molecular weight is 880.98. Pitavastatin is odorless and occurs as white to pale-yellow powder. It is freely soluble in pyridine, chloroform, dilute hydrochloric acid, and tetrahydrofuran, soluble in ethylene glycol, sparingly soluble in octanol, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in water or ethanol, and practically insoluble in acetonitrile or diethyl ether. Pitavastatin is hygroscopic and slightly unstable in light.

Each film-coated tablet of LIVALO contains 1.045 mg, 2.09 mg, or 4.18 mg of pitavastatin calcium, which is equivalent to 1 mg, 2 mg, or 4 mg, respectively of free base and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, low substituted hydroxypropylcellulose, hypromellose, magnesium aluminometasilicate, magnesium stearate, and film coating containing the following inactive ingredients: hypromellose, titanium dioxide, triethyl citrate, and colloidal anhydrous silica.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Pitavastatin competitively inhibits HMG-CoA reductase, which is a rate-determining enzyme involved with biosynthesis of cholesterol, in a manner of competition with the substrate so that it inhibits cholesterol synthesis in the liver. As a result, the expression of LDL-receptors followed by the uptake of LDL from blood to liver is accelerated and then the plasma TC decreases. Further, the sustained inhibition of cholesterol synthesis in the liver decreases levels of very low density lipoproteins.

### 12.2 Pharmacodynamics

In a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-way parallel, active-comparator study with moxifloxacin in 174 healthy participants, LIVALO was not associated with clinically meaningful prolongation of the QTc interval or heart rate at daily doses up to 16 mg (4 times the recommended maximum daily dose).

### 12.3 Pharmacokinetics

**Absorption:** Pitavastatin peak plasma concentrations are achieved about 1 hour after oral administration. Both  $C_{max}$  and  $AUC_{0-inf}$  increased in an approximately dose-proportional manner for single LIVALO doses from 1 to 24 mg once daily. The absolute bioavailability of pitavastatin oral solution is 51%. Administration of LIVALO with a high fat meal (50% fat content) decreases pitavastatin  $C_{max}$  by 43% but does not significantly reduce pitavastatin AUC. The  $C_{max}$  and AUC of pitavastatin did not differ following evening or morning drug administration. In healthy volunteers receiving 4 mg pitavastatin, the percent change from baseline for LDL-C following evening dosing was slightly greater than that following morning dosing. Pitavastatin was absorbed in the small intestine but very little in the colon.

**Distribution:** Pitavastatin is more than 99% protein bound in human plasma, mainly to albumin and alpha 1-acid glycoprotein, and the mean volume of distribution is approximately 148 L. Association of pitavastatin and/or its metabolites with the blood cells is minimal.

**Metabolism:** Pitavastatin is marginally metabolized by CYP2C9 and to a lesser extent by CYP2C8. The major metabolite in human plasma is the lactone which is formed via an ester-type pitavastatin glucuronide conjugate by uridine 5'-diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase (UGT1A3 and UGT2B7).

**Excretion:** A mean of 15% of radioactivity of orally administered, single 32 mg  $^{14}C$ -labeled pitavastatin dose was excreted in urine, whereas a mean of 79% of the dose was excreted in feces within 7 days. The mean plasma elimination half-life is approximately 12 hours.

**Race:** In pharmacokinetic studies pitavastatin  $C_{max}$  and AUC were 21 and 5% lower, respectively in Black or African American healthy volunteers compared with those of Caucasian healthy volunteers. In pharmacokinetic comparison between Caucasian volunteers and Japanese volunteers, there were no significant differences in  $C_{max}$  and AUC.

**Gender:** In a pharmacokinetic study which compared healthy male and female volunteers, pitavastatin  $C_{max}$  and AUC were 60 and 54% higher, respectively in females. This had no effect on the efficacy or safety of LIVALO in women in clinical studies.

**Geriatric:** In a pharmacokinetic study which compared healthy young and elderly ( $\geq 65$  years) volunteers, pitavastatin  $C_{max}$  and AUC were 10 and 30% higher, respectively, in the elderly. This had no effect on the efficacy or safety of LIVALO in elderly subjects in clinical studies.

**Renal Impairment:** In patients with moderate renal impairment (glomerular filtration rate of 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and end stage renal disease receiving hemodialysis, pitavastatin  $AUC_{0-inf}$  is 102 and 86% higher than those of healthy volunteers, respectively, while pitavastatin  $C_{max}$  is 60 and 40% higher than those of healthy volunteers, respectively. Patients received hemodialysis immediately before pitavastatin dosing and did not undergo hemodialysis during the pharmacokinetic study. Hemodialysis patients have 33 and 36% increases in the mean unbound fraction of pitavastatin as compared to healthy volunteers and patients with moderate renal impairment, respectively.

In another pharmacokinetic study, patients with severe renal impairment (glomerular filtration rate 15 – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) not receiving hemodialysis were administered a single dose of LIVALO 4 mg. The  $AUC_{0-inf}$  and the  $C_{max}$  were 36 and 18% higher, respectively, compared with those of healthy volunteers. For both patients with severe renal impairment and healthy volunteers, the mean percentage of protein-unbound pitavastatin was approximately 0.6%.

The effect of mild renal impairment on pitavastatin exposure has not been studied.

**Hepatic Impairment:** The disposition of pitavastatin was compared in healthy volunteers and patients with various degrees of hepatic impairment. The ratio of pitavastatin  $C_{max}$  between patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B disease) and healthy volunteers was 2.7. The ratio of pitavastatin  $AUC_{inf}$  between patients with moderate hepatic impairment and healthy volunteers was 3.8. The ratio of pitavastatin  $C_{max}$  between patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A disease) and healthy volunteers was 1.3. The ratio of pitavastatin  $AUC_{inf}$  between patients with mild hepatic impairment and healthy volunteers was 1.6. Mean pitavastatin  $t_{1/2}$  for moderate hepatic impairment, mild hepatic impairment, and healthy were 15, 10, and 8 hours, respectively.

**Drug-Drug Interactions:** The principal route of pitavastatin metabolism is glucuronidation via liver UGTs with subsequent formation of pitavastatin lactone. There is only minimal metabolism by the cytochrome P450 system.

**Warfarin:** The steady-state pharmacodynamics (international normalized ratio [INR] and prothrombin time [PT]) and pharmacokinetics of warfarin in healthy volunteers were unaffected by the co-administration of LIVALO 4 mg daily. However, patients receiving warfarin should have their PT time or INR monitored when pitavastatin is added to their therapy.

Table 2. Effect of Co-Administered Drugs on Pitavastatin Systemic Exposure

Co-administered drug	Dose regimen	Change in AUC*	Change in $C_{max}$ *
Cyclosporine	Pitavastatin 2 mg QD for 6 days + cyclosporine 2 mg/kg on Day 6	↑ 4.6 fold†	↑ 6.6 fold †
Erythromycin	Pitavastatin 4 mg single dose on Day 4 + erythromycin 500 mg 4 times daily for 6 days	↑ 2.8 fold †	↑ 3.6 fold †
Rifampin	Pitavastatin 4 mg QD + rifampin 600 mg QD for 5 days	↑ 29%	↑ 2.0 fold
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg QD + atazanavir 300 mg daily for 5 days	↑ 31%	↑ 60%
Darunavir/Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD on Days 1-5 and 12-16 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg QD on Days 6-16	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD on Days 1-5 and 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID on Days 9 – 24	↓ 20%	↓ 4 %
Gemfibrozil	Pitavastatin 4 mg QD + gemfibrozil 600 mg BID for 7 days	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrate	Pitavastatin 4 mg QD + fenofibrate 160 mg QD for 7 days	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimibe	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimibe 10 mg for 7 days	↓ 2%	↓ 0.2%
Enalapril	Pitavastatin 4 mg QD + enalapril 20 mg daily for 5 days	↑ 6%	↓ 7%
Digoxin	Pitavastatin 4 mg QD + digoxin 0.25 mg for 7 days	↑ 4%	↓ 9%



Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg QD on Days 1-5 and 11-15 and diltiazem LA 240 mg on Days 6-15	↑10%	↑15%
Grapefruit Juice	Pitavastatin 2 mg single dose on Day 3 + grapefruit juice for 4 days	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazole	Pitavastatin 4 mg single dose on Day 4 + itraconazole 200 mg daily for 5 days	↓ 23%	↓ 22%

\*Data presented as x-fold change represent the ratio between co-administration and pitavastatin alone (i.e., 1-fold = no change). Data presented as % change represent % difference relative to pitavastatin alone (i.e., 0% = no change).

† Considered clinically significant [see *Dosage and Administration (2) and Drug Interactions (7)*]

BID = twice daily; QD = once daily; LA = Long Acting

Table 3. Effect of Pitavastatin Co-Administration on Systemic Exposure to Other Drugs

Co-administered drug	Dose regimen	Change in AUC*	Change in C <sub>max</sub> *	
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg QD + atazanavir 300 mg daily for 5 days	↑ 6%	↑ 13%	
Darunavir	Pitavastatin 4mg QD on Days 1-5 and 12-16 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg QD on Days 6-16	↑ 3%	↑ 6%	
Lopinavir	Pitavastatin 4 mg QD on Days 1-5 and 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID on Days 9 – 24	↓ 9%	↓ 7%	
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD on Days 1-5 and 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID on Days 9 – 24	↓ 11%	↓ 11%	
Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD on Days 1-5 and 12-16 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg QD on Days 6-16	↑ 8%	↑ 2%	
Enalapril	Pitavastatin 4 mg QD + enalapril 20 mg daily for 5 days	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilat	↓ 1%	↓ 1%
Warfarin	Individualized maintenance dose of warfarin (2 - 7 mg) for 8 days + pitavastatin 4 mg QD for 9 days	R-warfarin	↑ 7%	↑ 3%
		S-warfarin	↑ 6%	↑ 3%
Ezetimibe	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimibe 10 mg for 7 days	↑ 9%	↑ 2%	
Digoxin	Pitavastatin 4 mg QD + digoxin 0.25 mg for 7 days	↓ 3%	↓ 4%	
Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg QD on Days 1-5 and 11-15 and diltiazem LA 240 mg on Days 6-15	↓ 2%	↓ 7%	
Rifampin	Pitavastatin 4 mg QD + rifampin 600 mg QD for 5 days	↓ 15%	↓ 18%	

\*Data presented as % change represent % difference relative to the investigated drug alone (i.e., 0% = no change).

BID = twice daily; QD = once daily; LA = Long Acting

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 92-week carcinogenicity study in mice given pitavastatin, at the maximum tolerated dose of 75 mg/kg/day with systemic maximum exposures (AUC) 26 times the clinical maximum exposure at 4 mg/day, there was an absence of drug-related tumors.

In a 92-week carcinogenicity study in rats given pitavastatin at 1, 5, 25 mg/kg/day by oral gavage there was a significant increase in the incidence of thyroid follicular cell tumors at 25 mg/kg/day, which represents 295 times human systemic exposures based on AUC at the 4 mg/day maximum human dose.

In a 26-week transgenic mouse (Tg rasH2) carcinogenicity study where animals were given pitavastatin at 30, 75, and 150 mg/kg/day by oral gavage, no clinically significant tumors were observed.

Pitavastatin was not mutagenic in the Ames test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* with and without metabolic activation, the micronucleus test following a single administration in mice and multiple administrations in rats, the unscheduled DNA synthesis test in rats, and a Comet assay in mice. In the chromosomal aberration test, clastogenicity was observed at the highest doses tested which also elicited high levels of cytotoxicity.

Pitavastatin had no adverse effects on male and female rat fertility at oral doses of 10 and 30 mg/kg/day, respectively, at systemic exposures 56- and 354-times clinical exposure at 4 mg/day based on AUC.

Pitavastatin treatment in rabbits resulted in mortality in males and females given 1 mg/kg/day (30-times clinical systemic exposure at 4 mg/day based on AUC) and higher during a fertility study. Although the cause of death was not determined, rabbits had gross signs of renal toxicity (kidneys whitened) indicative of possible ischemia. Lower doses (15-times human systemic exposure) did not show significant toxicity in adult males and females. However, decreased implantations, increased resorptions, and decreased viability of fetuses were observed.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

#### Central Nervous System Toxicity

CNS vascular lesions, characterized by perivascular hemorrhages, edema, and mononuclear cell infiltration of perivascular spaces, have been observed in dogs treated with several other members of this drug class. A chemically similar drug in this class produced dose-dependent optic nerve degeneration (Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers) in dogs, at a dose that produced plasma drug levels about 30 times higher than the mean drug level in humans taking the highest recommended dose. Wallerian degeneration has not been observed with pitavastatin. Cataracts and lens opacities were seen in dogs treated for 52 weeks at a dose level of 1 mg/kg/day (9 times clinical exposure at the maximum human dose of 4 mg/day based on AUC comparisons).

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia

*Dose-ranging study:* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study was performed to evaluate the efficacy of LIVALO compared with placebo in 251 patients with primary hyperlipidemia (Table 4). LIVALO given as a single daily dose for 12 weeks significantly reduced plasma LDL-C, TC, TG, and Apo-B compared to placebo and was associated with variable increases in HDL-C across the dose range.

Table 4. Dose-Response in Patients with Primary Hypercholesterolemia (Adjusted Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C
Placebo	53	-3	-2	-2	1	0
LIVALO 1mg	52	-32	-25	-23	-15	8
LIVALO 2mg	49	-36	-30	-26	-19	7
LIVALO 4mg	51 <sup>#</sup>	-43	-35	-31	-18	5

# The number of subjects for Apo-B was 49

*Active-controlled study with atorvastatin (NK-104-301):* LIVALO was compared with the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in a randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority Phase 3 study of 817 patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia. Patients entered a 6- to 8-week wash-out/dietary lead-in period and then were randomized to a 12-week treatment with either LIVALO or atorvastatin (Table 5). Non-inferiority of pitavastatin to a given dose of atorvastatin was considered to be demonstrated if the lower bound of the 95% CI for the mean treatment difference was greater than 6% for the mean percent change in LDL-C.

Lipid results are shown in Table 5. For the percent change from baseline to endpoint in LDL-C, LIVALO was non-inferior to atorvastatin for the two pairwise comparisons: LIVALO 2 mg vs. atorvastatin 10 mg and LIVALO 4 mg vs. atorvastatin 20 mg. Mean treatment differences (95% CI) were 0% (-3%, 3%) and 1% (-2%, 4%), respectively.

Table 5. Response by Dose of LIVALO and Atorvastatin in Patients with Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
LIVALO 2 mg daily	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
LIVALO 4 mg daily	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatin 10 mg daily	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatin 20 mg daily	102	-44	-36	-33	-22	2	-41
Atorvastatin 40 mg daily				-----Not Studied-----			
				-----Not Studied-----			

Atorvastatin  
80 mg daily

*Active-controlled study with simvastatin (NK-104-302):* LIVALO was compared with the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in a randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority Phase 3 study of 843 patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia. Patients entered a 6- to 8-week wash-out/dietary lead-in period and then were randomized to a 12 week treatment with either LIVALO or simvastatin (Table 6). Non-inferiority of pitavastatin to a given dose of simvastatin was considered to be demonstrated if the lower bound of the 95% CI for the mean treatment difference was greater than 6% for the mean percent change in LDL-C.

Lipid results are shown in Table 6. For the percent change from baseline to endpoint in LDL-C, LIVALO was non-inferior to simvastatin for the two pairwise comparisons: LIVALO 2 mg vs. simvastatin 20 mg and LIVALO 4 mg vs. simvastatin 40 mg. Mean treatment differences (95% CI) were 4% (1%, 7%) and 1% (-2%, 4%), respectively.

Table 6. Response by Dose of LIVALO and Simvastatin in Patients with Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
LIVALO 2 mg daily	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
LIVALO 4 mg daily	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20 mg daily	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40 mg daily	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatin 80 mg	-----Not Studied-----						

*Active-controlled study with pravastatin in elderly (NK-104-306):* LIVALO was compared with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin in a randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, parallel group, active-controlled non-inferiority Phase 3 study of 942 elderly patients ( $\geq 65$  years) with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia. Patients entered a 6- to 8-week wash-out/dietary lead-in period, and then were randomized to a once daily dose of LIVALO or pravastatin for 12 weeks (Table 7). Non-inferiority of LIVALO to a given dose of pravastatin was assumed if the lower bound of the 95% CI for the treatment difference was greater than -6% for the mean percent change in LDL-C.

Lipid results are shown in Table 7. LIVALO significantly reduced LDL-C compared to pravastatin as demonstrated by the following pairwise dose comparisons: LIVALO 1 mg vs. pravastatin 10 mg, LIVALO 2 mg vs. pravastatin 20 mg and LIVALO 4 mg vs. pravastatin 40 mg. Mean treatment differences (95% CI) were 9% (6%, 12%), 10% (7%, 13%) and 10% (7%, 13%), respectively.

Table 7. Response by Dose of LIVALO and Pravastatin in Patients with Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia (Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
LIVALO 1 mg daily	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
LIVALO 2 mg daily	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
LIVALO 4 mg daily	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pravastatin 10 mg daily	103	-22	-17	-15	-5	0	-20
Pravastatin 20 mg daily	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27
Pravastatin 40 mg daily	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
Pravastatin 80 mg daily	-----Not Studied-----						

*Active-controlled study with simvastatin in patients with  $\geq 2$  risk factors for coronary heart disease (NK-104-304):* LIVALO was compared with the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in a randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority Phase 3 study of 351 patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia with  $\geq 2$  risk factors for coronary heart disease. After a 6- to 8-week wash-out/dietary lead-in period, patients were randomized to a 12-week treatment with either LIVALO or simvastatin (Table 8). Non-inferiority of LIVALO to simvastatin was considered to be demonstrated if the lower bound of the 95% CI for the mean treatment difference was greater than -6% for the mean percent change in LDL-C.

Lipid results are shown in Table 8. LIVALO 4 mg was non-inferior to simvastatin 40 mg for percent change from baseline to endpoint in LDL-C. The mean treatment difference (95% CI) was 0% (-2%, 3%).

Table 8. Response by Dose of LIVALO and Simvastatin in Patients with Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia with  $\geq 2$  Risk Factors for Coronary Heart Disease (Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
LIVALO 4 mg daily	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatin 40 mg daily	118	-44	-34	-31	-15	5	-39
Simvastatin 80 mg daily	-----Not Studied-----						

*Active-controlled study with atorvastatin in patients with type II diabetes mellitus (NK-104-305):* LIVALO was compared with the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in a randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, parallel group, active-controlled, non-inferiority Phase 3 study of 410 subjects with type II diabetes mellitus and combined dyslipidemia. Patients entered a 6- to 8-week washout/dietary lead-in period and were randomized to a once daily dose of LIVALO or atorvastatin for 12 weeks. Non-inferiority of LIVALO was considered to be demonstrated if the lower bound of the 95% CI for the mean treatment difference was greater than -6% for the mean percent change in LDL-C.

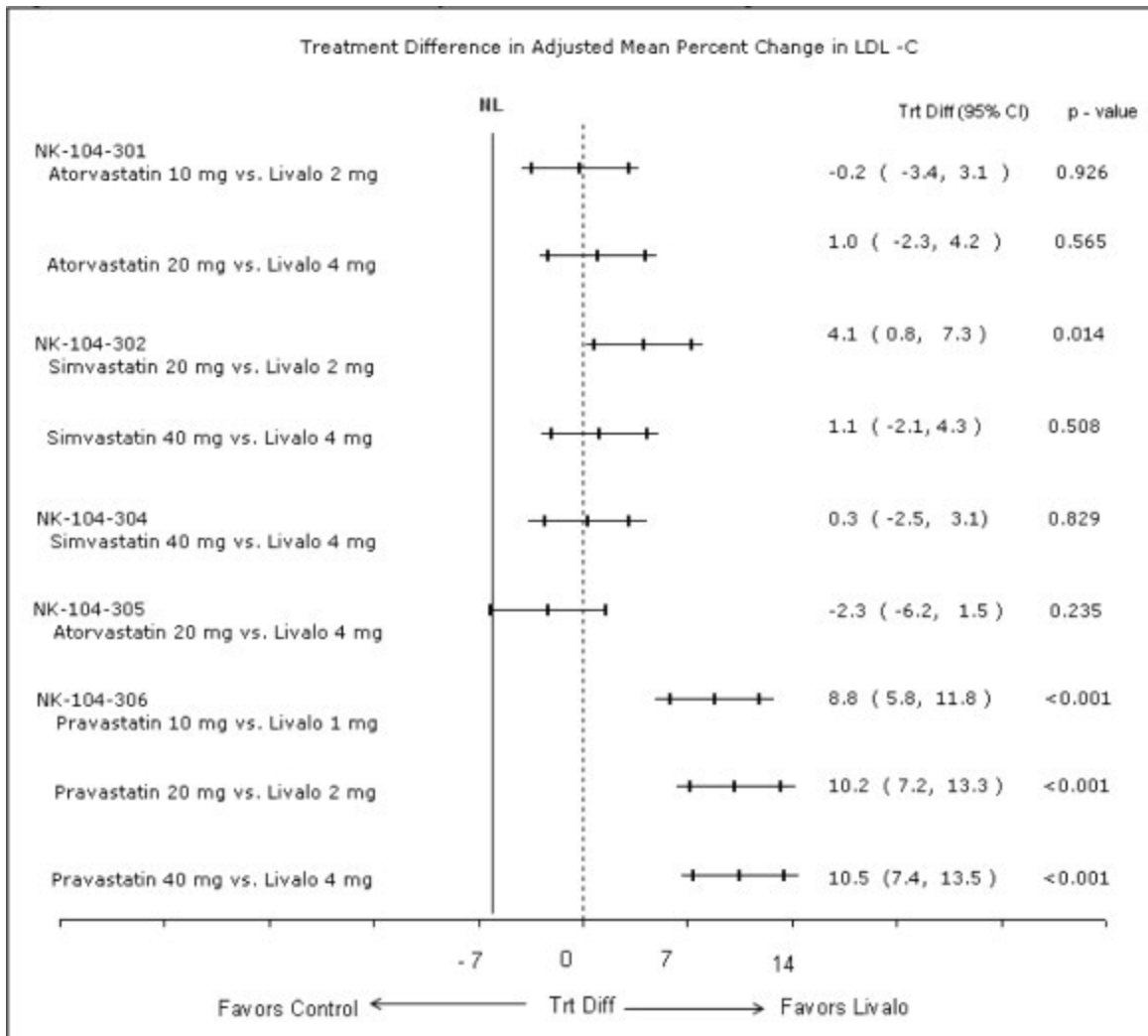
Lipid results are shown in Table 9. The treatment difference (95% CI) for LDL-C percent change from baseline was -2% (-6.2%, 1.5%). The two treatment groups were not statistically different on LDL-C. However, the lower limit of the CI was -6.2%, slightly exceeding the -6% non-inferiority limit so that the non-inferiority objective was not achieved.

Table 9. Response by Dose of LIVALO and Atorvastatin in Patients with Type II Diabetes Mellitus and Combined Dyslipidemia (Mean % Change from Baseline at Week 12)

Treatment	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
LIVALO 4 mg daily	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20 mg daily	136	-43	-34	-32	-27	8	-40
Atorvastatin 40 mg daily	-----Not Studied-----						
Atorvastatin 80 mg daily	-----Not Studied-----						

The treatment differences in efficacy in LDL-C change from baseline between LIVALO and active controls in the Phase 3 studies are summarized in Figure 1.

**Figure 1. Treatment Difference in Adjusted Mean Percent Change in LDL-C**



NL=non-inferiority limit.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LIVALO tablets for oral administration are provided as white, film-coated tablets that contain 1 mg, 2 mg, or 4 mg of pitavastatin. Each tablet has “KC” debossed on one side and a code number specific to the tablet strength on the other.

### Packaging

LIVALO (pitavastatin) Tablets are supplied as;

- NDC 66869-104-90 : 1 mg. Round white film-coated tablet debossed “KC” on one face and “1” on the reverse; HDPE bottles of 90 tablets
- NDC 66869-204-90 : 2 mg. Round white film-coated tablet debossed “KC” on one face and “2” on the reverse; HDPE bottles of 90 tablets
- NDC 66869-404-90 : 4 mg. Round white film-coated tablet debossed “KC” on one face and “4” on the reverse; HDPE bottles of 90 tablets

### Storage

Store at room temperature between 15°C and 30°C (59° to 86° F) [see USP]. Protect from light.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

The patient should be informed of the following:

### 17.1 Dosing Time

LIVALO can be taken at any time of the day with or without food.

### 17.2 Muscle Pain

Patients should be advised to promptly notify their physician of any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness particularly if accompanied by malaise or fever, or if these muscle signs or symptoms persist after discontinuing LIVALO. They should discuss all medication, both prescription and over the counter, with their physician.

### 17.3 Pregnancy

Women of childbearing age should use an effective method of birth control to prevent pregnancy while using LIVALO. Discuss future pregnancy plans with your healthcare professional, and discuss when to stop LIVALO if you are trying to conceive. If you are pregnant, stop taking LIVALO and call your healthcare professional.

### 17.4 Breastfeeding

Women who are breastfeeding should not use LIVALO. If you have a lipid disorder and are breastfeeding, stop taking LIVALO and consult with your healthcare professional.

### 17.5 Liver Enzymes

It is recommended that liver enzyme tests be checked before the initiation of LIVALO and if signs or symptoms of liver injury occur. All patients treated with LIVALO should be advised to report promptly any symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice.

LIVALO is a trademark of the Kowa group of companies.

© Kowa Pharmaceuticals America, Inc. (2009)

Manufactured under license from: Kowa Company, Limited Tokyo 103-8433 Japan

Product of Japan

Manufactured into tablets by: Patheon, Inc. Cincinnati, OH 45237 USA or by Kowa Company, LTD Nagoya, 462-0024 Japan

Marketed by: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. Montgomery, AL 36117 USA

To request additional information or if you have questions concerning LIVALO please phone Kowa Pharmaceuticals America, Inc. at 877-8-LIVALO (877-854-8256) or fax your inquiry to 800-689-0244

### Principal Display Panel - Bottle Label Livalo 1 mg

NDC 66869-104-90

Livalo®

(pitavastatin) tablets

1 mg\*

Rx Only

LOGO-Kowa-LOGO

Dosage and Use:  
See Package Insert for Full Prescribing Information.  
\*Each tablet contains 1.045 mg pitavastatin calcium equivalent to 1 mg pitavastatin.  
Store at 25°C (77°F). Excursions permitted from 15°C-30°C (59°F-86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]  
Protect from moisture and light—Dispense in an appropriate light, light-resistant, child-resistant container.

NDC 66869-104-90

**Livalo®**  
(pitavastatin) tablets

**1 mg\***

**Rx Only**

*Kowa*

Contains 90 Tablets  
Manufactured under license from:  
Kowa Company, Limited  
Tokyo 103-8433 Japan  
Product of Japan  
Tablets manufactured by:  
Patheon, Inc. Cincinnati, OH 45237 USA  
or by Kowa Company, Ltd  
Nagoya 462-0024 Japan  
Marketed by:  
Kowa Pharmaceuticals America, Inc.  
Montgomery, AL 36117 USA  
LIV-RA-0060

LOT: EXP:  
70027231

66869-104-90 8

### Principal Display Panel - Bottle Label Livalo 2 mg

NDC 66869-204-90

Livalo®

(pitavastatin) tablets

2 mg\*

Rx Only

LOGO-Kowa-LOGO

Dosage and Use:  
See Package Insert for Full Prescribing Information.  
\* Each tablet contains 2.09 mg pitavastatin calcium equivalent to 2 mg pitavastatin.  
Store at 25°C (77°F). Excursions permitted from 15°C-30°C (59°F-86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]  
Protect from moisture and light—Dispense in an appropriate light, light-resistant, child-resistant container.

NDC 66869-204-90

**Livalo®**  
(pitavastatin) tablets

**2 mg\***

**Rx Only**

*Kowa*

Contains 90 Tablets  
Manufactured under license from:  
Kowa Company, Limited  
Tokyo 103-8433 Japan  
Product of Japan  
Tablets manufactured by:  
Patheon, Inc. Cincinnati, OH 45237 USA  
or by Kowa Company, Ltd  
Nagoya 462-0024 Japan  
Marketed by:  
Kowa Pharmaceuticals America, Inc.  
Montgomery, AL 36117 USA  
LIV-RA-0061

LOT: EXP:  
70027233

66869-204-90 5

### Principal display Panel - Bottle Label Livalo 4 mg

NDC 66869-404-90

Livalo®

Livalo (pitavastatin) Tablet  
1 mg, 2 mg, 4 mg

(pitavastatin) tablets

4 mg\*

**Rx Only**

LOGO-Kowa-LOGO

<p>Dosage and Use: See Package Insert for Full Prescribing Information.</p> <p>*Each tablet contains 4.18 mg pitavastatin calcium equivalent to 4 mg pitavastatin.</p> <p>Store at 25°C (77°F). Excursions permitted from 15°C-30°C (59°F-86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]</p> <p>Protect from moisture and light— Dispense in an appropriate light, light-resistant, child-resistant container.</p>	<p>NDC 66869-404-90</p> <p><b>Livalo</b><sup>®</sup> (pitavastatin) tablets</p> <p><b>4 mg*</b></p> <p><b>Rx Only</b></p> <p><i>Kowa</i></p>	<p>Contains 90 Tablets</p> <p>Manufactured under license from: Kowa Company, Limited Tokyo 103-8433 Japan Product of Japan</p> <p>Tablets manufactured by: Patheon, Inc. Cincinnati, OH 45237 USA or by Kowa Company, Ltd Nagoya 462-0024 Japan</p> <p>Marketed by: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. Montgomery, AL 36117 USA <b>LIV-RA-0062</b></p>	<p>LOT: EXP: 70027236</p>  <p>66869-404-90 9</p>
---	--	--	--

**Principal display Panel – Carton 2 mg**

**FREE SAMPLE** NDC 66869-204-07

**Livalo**<sup>®</sup>

(pitavastatin) tablets

2 mg\*

**Rx Only**

Contains 7 Tablets

LOGO-Kowa-LOGO

Professional Sample –

Not for Sale

\*Each tablet contains:

Active ingredient: pitavastatin calcium 2.09 mg equivalent to pitavastatin 2 mg.



**Principal display Panel – Carton 4 mg**  
**FREE SAMPLE** NDC 66869-404-07

**Livalo<sup>®</sup>**  
 (pitavastatin) tablets  
**4 mg\***  
**Rx Only**  
 Contains 7 Tablets  
 LOGO-Kowa-LOGO  
 Professional Sample –  
 Not for Sale

\*Each tablet contains:  
 Active ingredient: pitavastatin calcium 4.18 mg equivalent to pitavastatin 4 mg.



70027167



LIV-RA-0064

70027167

FREE SAMPLE

NDC 66869-404-07

**Livalo**  
(pitavastatin) tablets

**4 mg\***

**Rx Only**

Contains 7 Tablets



*Kowa Pharmaceuticals  
America, Inc.*

Professional Sample—  
Not for Sale

**\*Each tablet contains:**  
*Active ingredient:* pitavastatin calcium  
4.18 mg equivalent to pitavastatin 4 mg.

Manufactured under license from:  
Kowa Company, Limited  
Tokyo 103-8433 Japan  
Product of Japan

Tablets manufactured by:  
Pulvison, Inc. OH 45237 USA  
Chinshu, Inc. OH 45237 USA  
or by Kowa Company, Ltd  
Nagoya 462-0024 Japan

Marketed by:  
Kowa Pharmaceuticals America, Inc.  
Montgomery, AL 36117 USA

**Livalo**  
(pitavastatin) tablets  
**4 mg\***  
**Rx Only**  
FREE SAMPLE

**Dosage and Use:**  
See Package Insert for  
Full Prescribing Information.

**Directions for use:**

- To remove a single tablet, push the tablet through the foil seal from the front
- Take as directed by physician



- Ask your doctor or pharmacist if you have any questions about this medication

Store at room temperature,  
25°C (77°F).

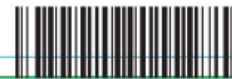
Excursions permitted to  
15°C-30°C (59°F-86°F).

[See USP Controlled Room Temperature.]

**KEEP OUT OF THE  
REACH OF CHILDREN.**

For more information, please visit  
[www.LivaloRX.com](http://www.LivaloRX.com)

LOT  
EXP



70027167

**Livazo Consolidated SmPC****SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- 1mg: Livazo 1mg film-coated tablets.  
2mg: Livazo 2mg film-coated tablets.  
4mg: Livazo 4mg film-coated tablets.

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

- 1mg: Each film-coated tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 1mg pitavastatin.  
Excipient(s) include 63.085mg Lactose monohydrate.  
For a full list of excipients see Section 6.1.
- 2mg: Each film-coated tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 2mg pitavastatin.  
Excipient(s) include 126.17mg Lactose monohydrate.  
For a full list of excipients see Section 6.1.
- 4mg: Each film coated tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 4mg pitavastatin.  
Excipient(s) include 252.34mg Lactose monohydrate.  
For a full list of excipients see Section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

- 1mg: Film-coated tablet.  
Round white film-coated tablets embossed 'KC' on one face and '1' on the reverse.
- 2mg: Film-coated tablet.  
Round white film-coated tablets embossed 'KC' on one face and '2' on the reverse.
- 4mg: Film-coated tablet.  
Round white film-coated tablets embossed 'KC' on one face and '4' on the reverse.

**4. CLINICAL PARTICULARS****4.1 Therapeutic indications**

Livazo is indicated for the reduction of elevated total cholesterol (TC) and LDL-C, in adult patients with primary hypercholesterolaemia, including heterozygous familial hypercholesterolaemia, and combined (mixed) dyslipidaemia, when response to diet and other non-pharmacological measures is inadequate.

**4.2 Posology and method of administration**

For oral use only and should be swallowed whole. Livazo can be taken at any time of the day with or without food. It is desirable that the patient takes the tablet at the same time each day. Statin therapy is generally more effective in the evening due to the circadian rhythm of lipid metabolism. Patients should be on a cholesterol lowering diet before treatment. It is important that patients continue dietary control during treatment.

Adults:	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. Most patients will require a 2mg dose (see Section 5.1). The maximum daily dose is 4mg.
Elderly:	No dosage adjustment is required (see Sections 5.1 and 5.2).
Paediatric use:	Pitavastatin should not be used in children aged below 18 years because safety and efficacy has not been established. No data are currently available.
Patients with impaired renal function:	No dosage adjustment is required in mild renal impairment but pitavastatin should be used with caution. Data with 4mg dose are limited in all grades of impaired renal function. Therefore 4mg dose should ONLY be used with close monitoring after graded dose titration. In those with severe renal impairment 4mg dose is not recommended (see Sections 4.4 and 5.2).
Patients with mild to moderate impaired hepatic function:	The 4mg dose is not recommended in patients with mild to moderate impaired hepatic function. A maximum daily dose of 2mg may be given with close monitoring (see Sections 4.4 and 5.2).

### 4.3 Contraindications

Livazo is contraindicated:

- in patients with known hypersensitivity to pitavastatin or to any of the excipients or other statins
- in patients with severe hepatic impairment, active liver disease or unexplained persistent elevations in serum transaminases (exceeding 3 times the upper limit of normal [ULN])
- in patients with myopathy
- in patients receiving concomitant ciclosporin
- during pregnancy, while breast feeding and in women of child bearing potential not taking appropriate contraceptive precautions

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Muscle Effects

In common with other HMG-CoA reductase inhibitors (statins), there is the potential for myalgia, myopathy and, rarely, rhabdomyolysis to develop. Patients should be asked to report any muscle symptoms. Creatine kinase (CK) levels should be measured in any patient reporting muscle pain, muscle tenderness or weakness especially if accompanied by malaise or fever.

Creatine kinase should not be measured following strenuous exercise or in the presence of any other plausible cause of CK increase which may confound interpretation of the result. When elevated CK concentrations (>5x ULN) are noted, a confirmatory test should be performed within 5 to 7 days.

### Before Treatment

In common with other statins, Livazo should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. A creatinine kinase level should be measured, to establish a reference baseline, in the following situations:

- renal impairment,
- hypothyroidism,
- personal or family history of hereditary muscular disorders,
- previous history of muscular toxicity with a fibrate or another statin,
- history of liver disease or alcohol abuse,
- elderly patients (over 70 years) with other predisposing risk factors for rhabdomyolysis,

In such situations, clinical monitoring is recommended and the risk of treatment should be considered in relation to the possible benefit. Treatment with Livazo should not be started if CK values are  $>5x$  ULN.

### During Treatment

Patients must be encouraged to report muscle pain, weakness or cramps immediately. Creatine kinase levels should be measured and treatment stopped if CK levels are elevated ( $>5x$  ULN). Stopping treatment should be considered if muscular symptoms are severe even if CK levels are  $\leq 5x$  ULN. If symptoms resolve and CK levels return to normal, then re-introduction of Livazo may be considered at a dose of 1mg and with close monitoring.

### **Liver Effects**

In common with other statins, Livazo should be used with caution in patients with a history of liver disease or who regularly consume excessive quantities of alcohol. Liver function tests should be performed prior to initiating treatment with Livazo and then periodically during treatment. Livazo treatment should be discontinued in patients who have a persistent increase in serum transaminases (ALT and AST) exceeding  $3x$  ULN.

### **Renal Effects**

Livazo should be used with caution in patients with moderate or severe renal impairment. Dose increments should be instituted only with close monitoring. In those with severe renal impairment, 4mg dose is not recommended (see Section 4.2).

### **Diabetes Mellitus**

Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate. This risk, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins and therefore should not be a reason for stopping statin treatment. Patients at risk of hyperglycaemia (fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, raised triglycerides, hypertension), should be monitored both clinically and biochemically according to national guidelines.

### **Interstitial Lung Disease**

Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long term therapy (see Section 4.8). Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.

### **Other effects**

A temporary suspension of Livazo is recommended for the duration of treatment with erythromycin, other macrolide antibiotics or fusidic acid (see Section 4.5). Livazo should be used with caution in patients taking drugs known to cause myopathy (e.g. fibrates or niacin see Section 4.5).

The tablets contain lactose. Patients with the rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pitavastatin is actively transported into human hepatocytes by multiple hepatic transporters (including organic anion transporting polypeptide, OATP), which may be involved in some of the following interactions.

**Ciclosporin:** Co-administration of a single dose of ciclosporin with Livazo at steady state resulted in a 4.6-fold increase in pitavastatin AUC. The effect of steady state ciclosporin on steady state Livazo is not known. Livazo is contraindicated in patients being treated with ciclosporin (see section 4.3).

**Erythromycin:** Co-administration with Livazo resulted in a 2.8-fold increase in pitavastatin AUC. A temporary suspension of Livazo is recommended for the duration of treatment with erythromycin or other macrolide antibiotics.

**Gemfibrozil and other fibrates:** The use of fibrates alone is occasionally associated with myopathy. Co-administration of fibrates with statins has been associated with increased myopathy and rhabdomyolysis. Livazo should be administered with caution when used concomitantly with fibrates (see Section 4.4). In Pharmacokinetic studies co-administration of Livazo with Gemfibrozil resulted in a 1.4-fold increase in pitavastatin AUC with Fenofibrate AUC increased 1.2-fold.

**Niacin:** Interaction studies with Livazo and niacin have not been conducted. The use of niacin alone has been associated with myopathy and rhabdomyolysis when used as a monotherapy. Thus Livazo should be administered with caution when used concomitantly with niacin.

**Fusidic acid:** There have been reports of severe muscle problems such as rhabdomyolysis attributed to interactions between fusidic acid and statins. A temporary suspension of Livazo is recommended for the duration of treatment with fusidic acid (see section 4.4).

**Rifampicin:** Co-administration with Livazo at the same time resulted in a 1.3-fold increase in pitavastatin AUC due to reduced hepatic uptake

**Protease inhibitors:** Co-administration with Livazo at the same time may result in minor changes in pitavastatin AUC.

**Ezetimibe** and its glucuronide metabolite inhibit the absorption of dietary and biliary cholesterol. Co-administration of Livazo had no effect on plasma ezetimibe or the glucuronide metabolite concentrations and ezetimibe had no impact on pitavastatin plasma concentrations.

**Inhibitors of CYP3A4:** Interaction studies with itraconazole and grapefruit juice, known inhibitors of CYP3A4, had no clinically significant effect on the plasma concentrations of pitavastatin.

**Digoxin**, a known P-gp substrate, did not interact with Livazo. During co-administration there was no significant change in either pitavastatin or digoxin concentrations.

**Warfarin:** The steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics (INR and PT) of warfarin in healthy volunteers was unaffected by the co-administration of Livazo 4mg daily. However, as for other statins, patients receiving warfarin should have their prothrombin time or INR monitored when Livazo is added to their therapy.

## 4.6 Pregnancy and lactation

### Pregnancy

Livazo is contraindicated during pregnancy (see Section 4.3). Women of childbearing potential must take appropriate contraceptive precautions during treatment with Livazo. Since cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential for the development of the fetus, the potential risk for inhibition of HMG-CoA reductase outweighs the advantage of treatment during pregnancy. Animal studies show evidence of reproductive toxicity, but no teratogenic potential (see Section 5.3). If the patient is planning to become pregnant, treatment should be stopped at least one month prior to conception. If a patient becomes pregnant during use of Livazo, treatment must be discontinued immediately.

### Lactation

Livazo is contraindicated during lactation (see Section 4.3). Pitavastatin is excreted in rat milk. It is not known whether it is excreted in human milk.

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

There is no pattern of adverse events that suggests that patients taking Livazo will have any impairment of ability to drive and use hazardous machinery, but it should be taken into account that there have been reports of dizziness and somnolence during treatment with Livazo.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

In controlled clinical trials, at the recommended doses, less than 4% of Livazo treated patients were withdrawn due to adverse events. The most commonly reported pitavastatin related adverse reaction in controlled clinical trials was myalgia.

### Summary of adverse reactions

Adverse reactions and frequencies observed in worldwide controlled clinical trials and extension studies, at the recommended doses, are listed below by system organ class. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$ , to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known.

#### Blood and the lymphatic system disorders

*Uncommon:* Anaemia

#### Metabolism and nutrition disorders

*Uncommon:* Anorexia

#### Psychiatric disorders

*Uncommon:* Insomnia

#### Nervous system disorders

*Common:* Headache

*Uncommon:* Dizziness, Dysgeusia, Somnolence

#### Eye disorders

*Rare:* Visual acuity reduced

#### Ear and labyrinth disorders

*Uncommon:* Tinnitus

#### Gastrointestinal disorders

*Common:* Constipation, Diarrhoea, Dyspepsia, Nausea

*Uncommon:* Abdominal Pain, Dry Mouth, Vomiting

*Rare:* Glossodynia, pancreatitis acute

Hepato-biliary disorders

*Uncommon:* Transaminases (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) increased

*Rare:* Jaundice cholestatic

Skin and subcutaneous tissue disorders

*Uncommon:* Pruritus, Rash

*Rare:* Urticaria, Erythema

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

*Common:* Myalgia, Arthralgia

*Uncommon:* Muscle spasms

Renal and urinary disorders

*Uncommon:* Pollakiuria

General disorders and administration site conditions

*Uncommon:* Asthenia, Malaise, Fatigue, Peripheral Oedema

Elevated blood creatinine kinase of >3 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 49 out of 2800 (1.8%) patients receiving Livazo in the controlled clinical trials. Levels of  $\geq 10$  times ULN with concurrent muscle symptoms were rare and only observed in one patient out of 2406 treated with 4mg Livazo (0.04%) in the clinical trial programme.

**Post Marketing Experience**

A two year prospective post-marketing surveillance study was conducted in nearly 20,000 patients in Japan. The overwhelming majority of the 20,000 patients in the study were treated with 1mg or 2mg pitavastatin and not 4mg. 10.4% of patients reported adverse events for which a causal relationship to pitavastatin could not be ruled out and 7.4% of patients withdrew from therapy due to adverse events. The myalgia rate was 1.08%. The majority of adverse events were mild. Adverse event rates were higher over 2 years in patients with a history of drug allergy (20.4%), or hepatic or renal disease (13.5%).

Adverse reactions and frequencies observed in the prospective post-marketing surveillance study but not in worldwide controlled clinical trials, at the recommended doses are listed below.

Hepato-biliary disorders

*Rare:* Hepatic function abnormal, Liver disorder

Musculoskeletal, connective tissue disorders

*Rare:* Myopathy, Rhabdomyolysis

In the post-marketing surveillance study there were two reports of rhabdomyolysis requiring hospitalisation (0.01% of patients).

In addition there are unsolicited post-marketing reports of skeletal muscle effects including myalgia and myopathy in Livazo treated patients at all recommended doses. Reports of rhabdomyolysis, with and without acute renal failure, including fatal rhabdomyolysis have also been received. Unsolicited reports of the following events have also been received (the frequency is based on that observed in post-marketing studies):

Nervous system disorders*Uncommon:* HypoaesthesiaGastrointestinal disorders*Rare:* Abdominal discomfort**Statin class effects**

The following adverse events have been reported with some statins:

- Sleep disturbances, including nightmares
- Memory loss
- Sexual dysfunction
- Depression
- Exceptional cases of interstitial lung disease, especially with long term therapy (see Section 4.4)
- Diabetes Mellitus: Frequency will depend on the presence or absence of risk factors (fasting blood glucose  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, raised triglycerides, history of hypertension)

**4.9 Overdose**

There is no specific treatment in the event of overdose. The patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Liver function and CK levels should be monitored. Haemodialysis is unlikely to be of benefit.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES****5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: HMG-CoA reductase inhibitors

ATC Code: C10A A08

**Mechanism of Action**

Pitavastatin competitively inhibits HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme in the biosynthesis of cholesterol, and inhibits cholesterol synthesis in the liver. As a result the expression of LDL receptors in the liver is increased, promoting the uptake of circulating LDL from the blood, decreasing total cholesterol (TC) and LDL-cholesterol (LDL-C) concentrations in the blood. Its sustained inhibition of hepatic cholesterol synthesis reduces VLDL secretion into the blood, reducing plasma triglyceride (TG) levels.

**Pharmacodynamic Effects**

Livazo reduces elevated LDL-C, total cholesterol and triglycerides and increases HDL-cholesterol (HDL-C). It reduces Apo-B, and produces variable increases in Apo-A1 (see Table 1). It also reduces non-HDL-C and elevated TC/HDL-C, and Apo-B/Apo-A1 ratios.

**Table 1: Dose response in patients with primary hypercholesterolaemia  
(Adjusted mean percent change from baseline over 12 weeks)**

Dose	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4.0	-1.3	2.5	-2.1	0.3	3.2
1mg	52	-33.3	-22.8	9.4	-14.8	-24.1	8.5
2mg	49	-38.2	-26.1	9.0	-17.4	-30.4	5.6
4mg	50	-46.5	-32.5	8.3	-21.2	-36.1	4.7

\*unadjusted



### Clinical efficacy

In controlled clinical studies which enrolled a total of 1687 patients with primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia, including 1239 patients treated at the therapeutic doses (mean baseline LDL-C about 4.8 mmol/L), Livazo consistently reduced LDL-C, TC, non-HDL-C, TG and Apo-B concentrations and elevated HDL-C and Apo-A1 concentrations. TC/HDL-C and Apo-B/Apo-A1 ratios were reduced. LDL-C was reduced by 38 to 39% with Livazo 2mg and 44 to 45% with Livazo 4mg. The majority of patients taking 2mg achieved the European Atherosclerosis Society (EAS) treatment target for LDL-C (<3 mmol/L).

In a controlled clinical trial in 942 patients aged  $\geq 65$  years (434 treated with Livazo 1mg, 2mg or 4mg) with primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia (mean baseline LDL-C about 4.2 mmol/L), LDL-C values were reduced by 31%, 39.0% and 44.3%, respectively, and about 90% of patients reached the EAS treatment target. More than 80% of the patients were taking concomitant medications, but the incidence of adverse events was similar in all treatment groups and fewer than 5% of patients withdrew from the study due to adverse events. Safety and efficacy findings were similar in patients in the different age subgroups (65-69, 70-74, and  $\geq 75$  years).

In controlled clinical trials which enrolled a total of 761 patients (507 treated with Livazo 4mg) who had primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, with 2 or more cardiovascular risk factors (mean baseline LDL-C about 4.1 mmol/L), or mixed dyslipidaemia with type 2 diabetes (mean baseline LDL-C about 3.6 mmol/L), approximately 80% achieved the relevant EAS target (either 3 or 2.5 mmol/L, depending on risk). LDL-C was reduced by 44% and 41%, respectively, in the patient groups.

In long term studies of up to 60 weeks duration in primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia, EAS target attainment has been maintained by persistent and stable reductions of LDL-C, and HDL-C concentrations have continued to increase. In a study in 1346 patients who had completed 12 weeks of statin therapy (LDL-C reduction 42.3%, EAS target attainment 69%, HDL-C elevation 5.6%), values after a further 52 weeks of treatment with pitavastatin 4mg were LDL-C reduction 42.9%, EAS target attainment 74%, HDL-C elevation 14.3%.

A beneficial effect of pitavastatin on cardiovascular morbidity and mortality has not been demonstrated as no outcome studies were included in the clinical programme.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

**Absorption:** Pitavastatin is rapidly absorbed from the upper gastrointestinal tract and peak plasma concentrations are achieved within one hour after oral administration. Absorption is not affected by food. Unchanged drug undergoes enterohepatic circulation and is well absorbed from the jejunum and ileum. The absolute bioavailability of pitavastatin is 51%.

**Distribution:** Pitavastatin is more than 99% protein bound in human plasma, mainly to albumin and alpha 1-acid glycoprotein, and the mean volume of distribution is approximately 133 L. Pitavastatin is actively transported into hepatocytes, the site of action and metabolism, by multiple hepatic transporters including OATP1B1 and OATP1B3. Plasma AUC is variable with an approximately 4-fold range between the highest and lowest values. Studies with SLCO1B1 (the gene which encodes OATP1B1) suggests that polymorphism of this gene could account for much of the variability in AUC. Pitavastatin is not a substrate for p-glycoprotein.

**Metabolism:** Unchanged pitavastatin is the predominant drug moiety in plasma. The principal metabolite is the inactive lactone which is formed via an ester-type pitavastatin glucuronide conjugate by UDP glucuronosyltransferase (UGT1A3 and 2B7). In vitro studies, using 13 human cytochrome P450 (CYP) isoforms, indicate that the metabolism of pitavastatin by CYP is minimal; CYP2C9 (and to a lesser extent CYP2C8) is responsible for the metabolism of pitavastatin to minor metabolites.

**Excretion:** Unchanged pitavastatin is rapidly cleared from the liver in the bile, but undergoes enterohepatic recirculation, contributing to its duration of action. Less than 5% of pitavastatin is excreted in the urine. The plasma elimination half-life ranges from 5.7 hours (single dose) to 8.9 hours (steady state) and the apparent geometric mean oral clearance is 43.4 L/h after single dose.

**Effect of food:** The maximum plasma concentration of pitavastatin was reduced by 43% when it was taken with a high-fat meal, but AUC was unchanged.

### Special populations

**Elderly:** In a pharmacokinetic study which compared healthy young and elderly ( $\geq 65$  years) volunteers, pitavastatin AUC was 1.3-fold higher in elderly subjects. This has no effect on the safety or efficacy of Livazo in elderly patients in clinical trials.

**Gender:** In a pharmacokinetic study which compared healthy male and female volunteers, pitavastatin AUC was increased 1.6-fold in women. This has no effect on the safety or efficacy of Livazo in women in clinical trials.

**Race:** There was no difference in the pharmacokinetic profile of pitavastatin between Japanese and Caucasian healthy volunteers when age and body weight was taken into account.

**Paediatric:** Pharmacokinetic data in the paediatric population are not available.

**Renal insufficiency:** For patients with moderate renal disease and those on haemodialysis increases in AUC values were 1.8-fold and 1.7-fold respectively (see Section 4.2).

**Hepatic insufficiency:** For patients with mild (Child-Pugh A) hepatic impairment AUC was 1.6 times that in healthy subjects, while for patients with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment AUC was 3.9-fold higher. Dose restrictions are recommended in patients with mild and moderate hepatic impairment (see Section 4.2). Livazo is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.

### 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on results from conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential. Indications of renal toxicity were seen in monkeys at exposures greater than those reached in adult humans administered the maximum daily dose of 4mg and urinary excretion plays a far greater role in the monkey than in other animal species. In vitro studies with liver microsomes indicate that a monkey-specific metabolite may be implicated. The renal effects observed in monkeys are unlikely to have clinical relevance for humans, however the potential for renal adverse reactions cannot be completely excluded.

Pitavastatin had no effect on fertility or reproductive performance and there was no evidence of teratogenic potential. However, maternal toxicity was observed at high doses. A study in rats indicated maternal mortality at or near term accompanied by fetal and neonatal deaths at doses of 1 mg/kg/day (approximately 4 fold greater than the highest dose in humans on an AUC basis). No studies have been conducted in juvenile animals.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### **Tablet core**

Lactose monohydrate  
Low substituted hydroxypropylcellulose  
Hypromellose (E464)  
Magnesium Aluminometasilicate  
Magnesium stearate

#### **Film coating**

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Triethyl citrate (E1505)  
Colloidal anhydrous silica

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

4 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 25°C.  
To protect from light keep blister in the outer carton.

### **6.5 Nature and contents of container**

1mg: White PVdC coated PVC/AL blisters in cartons of 7, 28, 30, 90 or 100 tablets.  
Not all pack sizes may be marketed.  
2mg: White PVdC coated PVC/AL blisters in cartons of 7, 28, 30, 90 or 100 tablets.  
Not all pack sizes may be marketed.  
4mg: White PVdC coated PVC/AL blisters in cartons of 7, 28 or 30 tablets.  
Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal**

To protect the environment, do not dispose of via waste water or household waste.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,  
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, UK.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

1mg: PL32363/0011  
2mg: PL32363/0001  
4mg: PL32363/0002

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

1mg: 12/08/2010

2mg: 12/08/2010

4mg: 12/08/2010

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

1mg: 19/08/2012

2mg: 19/08/2012

4mg: 19/08/2012

## COMPANY CORE DATA SHEET

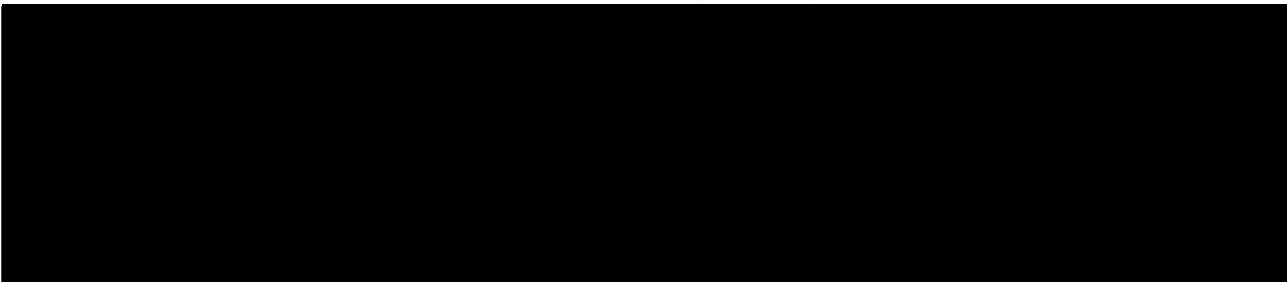
### PITAVASTATIN



Prepared by:

Pharmacovigilance Department  
Kowa Company, Ltd.

4-10 Nihonbashi-Honcho,  
3-Chome, Chuo-Ku,  
Tokyo 103-0023, Japan



## 1.7 同種同効品一覧表

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

### 第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

## 1.7 同種同効品一覧表

興和株式会社

1.7 同種同効品一覽表

目次

1.7 同種同効品一覽表..... 3

## 1.7 同種同効品一覧表

### 1.7 同種同効品一覧表

ピタバスタチンカルシウム水和物（販売名：リバロ錠、同 OD 錠）及び同種同効品として本邦で市販されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるロスバスタチンカルシウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウムの一覧表を表 1.7-1～表 1.7-6 に示した。



1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ピタバスタチンカルシウム水和物）

一般の名称	ピタバスタチンカルシウム水和物 pitavastatin calcium hydrate (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189
販売名	リバロ錠 1mg、リバロ錠 2mg リバロ錠 4mg リバロ OD錠 1mg、リバロ OD錠 2mg リバロ OD錠 4mg	製造販売元	興和株式会社
承認年月日	2003年7月17日（1mg、2mg） 2012年1月18日（4mg） 2013年2月15日（OD錠1mg、OD錠2mg） 2013年8月15日（OD錠4mg）	化学構造式	
再審査年月日	2013年12月19日（1mg、2mg錠）		
規制区分	処方せん医薬品		
剤型・含量	フィルムコーティング錠、素錠（OD錠） （ピタバスタチンカルシウムとして 1.0mg、2.0mg、4.0mg）		
効能・効果 用法・用量	<p>高コレステロール血症、家族性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。</p>		
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>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。〕 3. シクロスボ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」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）</p>		
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）	<p>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）</p>		
使用上の注意	<p>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）</p> <p>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。</p>		

## 1.7 同種同効品一覧表

### 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 (サンディミュン) (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 (Cmax 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	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、ニコチン酸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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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るおそれがある。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。
リファンピシン	併用により本剤の Cmax 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

リバロ錠の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。自他覚症状の副作用は 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  $\gamma$ -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)  
リバロ錠の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)

#### (1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

1.7 同種同効品一覧表

(2) その他の副作用			
	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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 <sup>注3)</sup>	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、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) 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ので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。発現頻度はリバロ錠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ので、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) 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  
 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

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  
 (1) 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(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、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が報告されている。  
 (2) 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。

添付文書の作成年月日  
 2014年2月(第16版：リバロ錠、第4版：リバロOD錠)

備考

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ロスバスタチンカルシウム）

一般的名称	ロスバスタチンカルシウム rosuvastatin calcium (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189
販売名	クレストール錠 2.5mg クレストール錠 5mg	製造販売元	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2005年1月19日	化学構造式	
再審査年月日	—		
規制区分	処方せん医薬品		
剤型・含量	フィルムコーティング錠 (ロスバスタチンとして 2.5mg、5mg)		
効能・効果 用法・用量	<p>高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症 通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。</p>		
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 肝機能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔これらの患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝臓に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。〕 3. 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） 4. シクロスポリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>		
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）	<p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p>		
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害又はその既往歴のある患者〔重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。〕 (2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓に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、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕（「禁忌」の項参照） (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）を投与中の患者〔一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で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） 2. 重要な基本的注意 (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等も十分考慮すること。 (2) 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。 (3) 投与開始又は増量後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。</p>		

1.7 同種同効品一覧表

3. 相互作用			薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子		
<b>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</b>											
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、ネオオーラル等)			シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC <sub>0-24h</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。			シクロスポリンが肝取り込みトランスポーターOATP1B1及び排出トランスポーターBCRP等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。			機序は不明		
<b>(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</b>											
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が、治療上やむを得ないと判断される場合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					
ファイブレート系薬剤 ベザフィブラート等 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認める場合)			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) の上昇、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患者			機序は不明		
<b>(3) 併用注意 (併用に注意すること)</b>											
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子					
ファイブレート系薬剤 ベザフィブラート等 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認めない場合)			フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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し、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。			両剤共に横紋筋融解症の報告がある。					
ニコチン酸			一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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し、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。			危険因子：腎機能障害のある患者					
アゾール系抗真菌薬 イトラコゾール等											
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等											
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン									抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比 (INR) 値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。		
制酸剤 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム									本剤の血中濃度が約50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。		
ロピナビル・リトナビル配合剤 アタザナビル / リトナビル ダルナビル / リトナビル									本剤とロピナビル・リトナビル配合剤を併用したとき本剤のAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約3倍、Cmaxが7倍、またダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約1.5倍、Cmaxが約2.4倍上昇したとの報告がある。		
エルトロンボパグ									本剤とエルトロンボパグを併用したとき、本剤のAUCが約1.6倍上昇したとの報告がある。		
									左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。		
									エルトロンボパグがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。		

## 1.7 同種同効品一覧表

<p>4. 副作用</p> <p>国内・外の臨床試験において、副作用評価対象例 10380 例中 1950 例 (18.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は筋肉痛 335 例 (3.2%)、ALT (GPT) 上昇 179 例 (1.7%)、CK (CPK) 上昇 171 例 (1.6%) であった。(承認時)</p> <p>使用成績調査において、安全性評価対象症例 8795 例中 978 例 (11.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、CK (CPK) 上昇 201 件 (2.3%)、筋痛 126 件 (1.4%)、肝機能異常 92 件 (1.0%) であった。(2007 年 2 月報告時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) 横紋筋融解症 (0.1%未満) : 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、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、このような場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>2) ミオパチー (0.1%未満) : ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な CK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>3) 肝炎、肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : 肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の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。</p> <p>4) 血小板減少 (0.1%未満) : 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。</p> <p>5) 過敏症状 (0.1%未満) : 血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎 (0.1%未満) : 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。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p>	2~5% 未満	0.1~2% 未満	0.1% 未満	頻度不明	
	内分泌系				女性化乳房
	肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇)			
	腎臓		蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、腎機能異常 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇)		

	2~5% 未満	0.1~2% 未満	0.1% 未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒症、発疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、嘔気、下痢	膵炎、口内炎	
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇	無力症、筋肉痛、関節痛	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	健忘、睡眠障害 (不眠、悪夢等)、抑うつ	

添付文書の作成年月日 2013 年 3 月 (第 9 版)	備考
----------------------------------	----

注 1) : 症状が認められた場合には投与を中止すること。

注 2) : 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。発現頻度は使用成績調査から算出した。

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ことが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。なお、臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。

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が、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) 授乳中の婦人には投与しないこと。[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  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

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、更には穿孔を起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  
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 (CPK) 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が報告されている。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 同種同効品一覧表（フルバスタチンナトリウム）

一般的名称	フルバスタチンナトリウム fluvastatin sodium (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189
販売名	ローコール錠 10mg ローコール錠 20mg ローコール錠 30mg	製造販売元	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2003年2月6日	化学構造式	
再審査年月日	2008年12月19日		
規制区分	処方せん医薬品		
剤型・含量	フィルムコート錠 (フルバスタチンとして 10mg、20mg、 30mg)		
効能・効果 用法・用量	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症 フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。 なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日60mgまで増量できる。		
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。〕</li> <li>3. 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）</li> </ol>			
<p>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）</p> <p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p>			
<p>使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</li> <li>(1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において作用し、また代謝され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。〕</li> <li>(2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。〕</li> <li>(3) 次に掲げる患者又は状態〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 甲状腺機能低下症の患者</li> <li>2) 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</li> <li>3) 薬剤性の筋障害の既往歴のある患者</li> <li>4) 感染症</li> <li>5) 外傷後、日の浅い患者</li> <li>6) 重症な代謝、内分泌障害及び電解質異常</li> <li>7) コントロール困難なてんかんの患者</li> </ol> </li> <li>(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. 重要な基本的注意</li> <li>(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。</li> <li>(2) 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、運動療法等の非薬物療法を行い、十分な効果が認められない場合にのみ投与すること。また、非薬物療法は本剤投与中も継続すること。更に高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。</li> <li>(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。</li> <li>(4) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後12週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。</li> </ol>	

## 1.7 同種同効品一覧表

3. 相互作用			薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子		
<b>(1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</b>			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が、治療上やむを得ないと判断される場合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			シメチジン ラニチジン オメプラゾール		
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患者			本剤の血中濃度が上昇することがある。		
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子			フルコナゾール ホスフルコナゾール エトラビリン		
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るおそれがある。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患者			本剤の血中濃度が上昇することがある。		
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子			リファンピシン		
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 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るおそれがある。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：腎障害患者			本剤の血中濃度が低下することがある。		
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子			ジゴキシン		
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン			抗凝血作用が増強することがある。			機序は解明されていない。			ジゴキシンのAUCに変化は認められなかったが、最高血中濃度が上昇したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。		
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子					
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等			コレステラミンとの併用により本剤の血中濃度が低下したとの報告があるのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。なお、他の陰イオン交換樹脂剤についても本剤の血中濃度が低下するおそれがある。			本剤が陰イオン交換樹脂に吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。					
薬剤名等			臨床症状・措置方法			機序・危険因子					
ベザフィブラート			本剤の血中濃度が上昇することがある。			本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。					
<b>(2) 併用注意（併用に注意すること）</b>											
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るおそれがある。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。			共に横紋筋融解症の報告がある。「原則併用禁忌」の項参照					
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 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るおそれがある。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：腎障害患者					
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン			抗凝血作用が増強することがある。			機序は解明されていない。					
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等			コレステラミンとの併用により本剤の血中濃度が低下したとの報告があるのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。なお、他の陰イオン交換樹脂剤についても本剤の血中濃度が低下するおそれがある。			本剤が陰イオン交換樹脂に吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。					
ベザフィブラート			本剤の血中濃度が上昇することがある。			本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。					
<b>(1) 重大な副作用（頻度不明）</b>											
1) 横紋筋融解症、ミオパチー：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、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、筋炎を含むミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、脱力感や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。											



## 1.7 同種同効品一覧表

<p>2) 肝機能障害：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p>3) 過敏症状：ループス様症候群、血管炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止すること。</p> <p>4) 間質性肺炎：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。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b>          以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1%～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛、光線過敏</td> <td>発疹、そう痒感</td> <td>蕁麻疹、湿疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>膝炎</td> <td>胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感</td> <td>嘔吐、口内炎、口渇</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、<math>\gamma</math>-GTP、LAPの上昇</td> <td>コリンエステラーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN、血清クレアチニンの上昇</td> <td>頻尿</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td></td> <td>CK (CPK) 上昇、筋肉痛</td> <td>脱力感</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、頭痛</td> <td>睡眠障害、知覚異常（しびれ等）</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少</td> <td>貧血、血小板減少、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ほてり、勃起不全</td> <td>けん怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇</td> <td>関節痛、発熱、動悸、味覚異常、浮腫、胸内苦悶感</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満	皮膚	脱毛、光線過敏	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹	消化器	膝炎	胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感	嘔吐、口内炎、口渇	肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、LAPの上昇	コリンエステラーゼ上昇	腎臓		BUN、血清クレアチニンの上昇	頻尿	筋肉		CK (CPK) 上昇、筋肉痛	脱力感	精神神経系		めまい、頭痛	睡眠障害、知覚異常（しびれ等）	血液		白血球減少	貧血、血小板減少、好酸球増多	その他	ほてり、勃起不全	けん怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇	関節痛、発熱、動悸、味覚異常、浮腫、胸内苦悶感	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。また、動物実験（ラット）での周産期投与試験（3 mg/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報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与          低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>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、更には穿孔を起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）</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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 (CPK) 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が報告されている。</p> <p>(2) 動物実験（イヌ）で長期大量（24mg/kg 以上を6ヵ月間、16mg/kg を2年間）経口投与により白内障が認められたとの報告がある。</p>
	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満																																		
皮膚	脱毛、光線過敏	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹																																		
消化器	膝炎	胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感	嘔吐、口内炎、口渇																																		
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、LAPの上昇	コリンエステラーゼ上昇																																		
腎臓		BUN、血清クレアチニンの上昇	頻尿																																		
筋肉		CK (CPK) 上昇、筋肉痛	脱力感																																		
精神神経系		めまい、頭痛	睡眠障害、知覚異常（しびれ等）																																		
血液		白血球減少	貧血、血小板減少、好酸球増多																																		
その他	ほてり、勃起不全	けん怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇	関節痛、発熱、動悸、味覚異常、浮腫、胸内苦悶感																																		
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 高齢者では生理機能が低下していることがあるので、副作用が発現した場合には副作用の程度と有効性を勘案し、減量するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があるので慎重に投与すること。</p>																																					
<p>添付文書の作成年月日 2013年5月（第11版）</p>	<p>備考</p>																																				

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-4 同種同効品一覧表（アトルバスタチンカルシウム水和物）

一般の名称	アトルバスタチンカルシウム水和物 atorvastatin calcium hydrate (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189						
販売名	リピトール錠 5mg リピトール錠 10mg	製造販売元	アステラス製薬株式会社						
承認年月日	2000年3月10日	化学構造式							
再審査年月日	2010年3月24日								
規制区分	処方せん医薬品								
剤型・含量	フィルムコーティング錠 (アトルバスタチンとして 5mg、10mg)								
効能・効果 用法・用量	<p>高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。</p> <p>家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 40mg まで増量できる。</p>								
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔肝硬変患者において、本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUC で 4.4～9.8 倍）臨床試験成績がある。したがって、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、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3. 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）</p> <p>4. テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>								
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）	<p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）〕</p>								
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者〔本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者〔一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 糖尿病の患者〔糖尿病を悪化させることがある。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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等も十分考慮すること。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より 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）に肝機能検査を行うこと。</p> <p>3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。</p> <p><b>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テラプレビル（テラビック）</td> <td>アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。</td> <td>機序：テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テラプレビル（テラビック）	アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
テラプレビル（テラビック）	アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。							

1.7 同種同効品一覧表

(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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が、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。			クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇 (Cmax: +55.9%、AUC <sub>0-Tlast</sub> : +81.8%) がみられた。	機序: クラリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV プロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等	メシル酸ネルフィナビルとの併用により本剤の AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序: これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
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) の上昇、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。	機序: フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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	グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、本剤の AUC <sub>0-72h</sub> が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序: グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
(3) 併用注意 (併用に注意すること)			エファビレンツ	本剤の血漿中薬物濃度が低下した (Cmax: -12%、AUC <sub>0-24h</sub> : -43%) との報告がある。	機序: エファビレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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し、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との報告がある。	機序: フィブラート系薬剤又はニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害	リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後に本剤を投与したところ本剤の血漿中薬物濃度が低下した (Cmax: -40%、AUC: -80%) との報告がある。	機序: リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 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し、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との報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、本剤の AUC <sub>0-24h</sub> が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序: 1) シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2) シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3) シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害	陰イオン交換樹脂	本剤の血漿中薬物濃度が約 25% 低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序: これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害 (吸着) に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン	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し、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との報告がある。	機序: アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害	ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する (本剤 10mg 投与で Cmax: +9.9%、AUC <sub>0-24h</sub> : +3.6%、CLr: 129→128mL/min、80mg 投与で Cmax: +20.0%、AUC <sub>0-24h</sub> : +14.8%、CLr: 160→149mL/min) ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序: 本剤によるジゴキシンの P-糖蛋白質を介した排出の抑制が示唆されている。
			経口避妊薬 ノルエチンドロン ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン (Cmax: +24%、AUC <sub>0-24h</sub> : +28%) 及びエチニルエストラジオール (Cmax: +30%、AUC <sub>0-24h</sub> : +19%) の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序: 本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

## 1.7 同種同効品一覧表

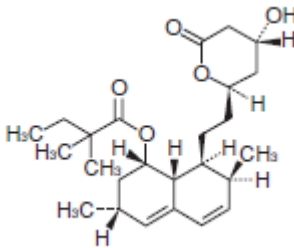
4. 副作用		(2) その他の副作用		
承認時までの臨床試験では、897 例中 78 例 (8.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠(感)であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。 市販後の使用成績調査では、4,805 例中 576 例 (12.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。(再審査結果通知：2010 年 3 月)		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
<b>(1) 重大な副作用</b>		皮膚	そう痒感、発疹、皮膚疹	脱毛症、光線過敏、爪の障害
1) 横紋筋融解症、ミオパチー (いずれも頻度不明)：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、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、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、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。		血液	貧血、白血球減少	血小板減少
2) 劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明)：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害	
3) 過敏症 (頻度不明)：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、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。		消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛 (心窩部の疼痛)、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
4) 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症 (いずれも頻度不明)：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。		呼吸器		咳
5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、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。		筋骨格系	CK (CPK) 上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感	筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
6) 高血糖 (0.1%未満)、糖尿病 (頻度不明)：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。		感覚器		異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視
7) 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。		精神神経系	めまい、不眠(症)、四肢しびれ(感)	眠気
		内分泌	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下	女性化乳房
		代謝異常	グルコース上昇、HbA <sub>1c</sub> 上昇、血清鉄低下	低血糖症
		腎臓	K 上昇、BUN 上昇	
		その他	頭痛、全身倦怠(感)、浮腫 (顔面・四肢等)	脳梗塞、肺炎、带状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感
				頻脈、頻尿、排尿困難、発熱

## 1.7 同種同効品一覧表

<p>5. 高齢者への投与 高齢者では、副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔一般に高齢者では、生理機能が低下しており、本剤の Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>は高齢者で増加することがある。また、横紋筋融解症があらわれやすいつとの報告がある。〕</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：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。〔動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、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カ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) 授乳婦：授乳婦には投与しないこと。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）</p> <p>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、更には穿孔を起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。〕</p> <p>9. その他の注意 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 (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、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が報告されている。</p>	
添付文書の作成年月日 2014年4月（第23版）	備考

## 1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-5 同種同効品一覧表（シンバスタチン）

一般の名称	シンバスタチン simvastatin (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189		
販売名	リポバス錠 5 リポバス錠 10 リポバス錠 20	製造販売元	MSD 株式会社		
承認年月日	1991年10月4日（5mg） 2001年12月26日（10mg、20mg）	化学構造式			
再審査年月日	2008年10月3日				
規制区分	処方せん医薬品				
剤型・含量	裸錠 （シンバスタチンとして 5mg、10mg、 20mg）				
効能・効果 用法・用量	<p>高脂血症、家族性高コレステロール血症 通常、成人にはシンバスタチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は 1 日 20mg まで増量できる。</p>				
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。〕</li> <li>3. 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〕</li> <li>4. イトラコナゾール、ミコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、テラプレビル、コピシスタットを含有する製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</li> </ol>					
<p>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のみ併用することとし、本剤の投与量は 10mg/日を超えないこと。〔横紋筋融解症があらわれやすい（「相互作用」の項参照）〕</p>					
<p>使用上の注意</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。</p> <p>(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、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。 本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</p> <p>(2) 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。</p> </td> </tr> </table>				<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。</p> <p>(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、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。 本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</p> <p>(2) 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。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。</p> <p>(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、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。 本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</p> <p>(2) 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。</p>				

1.7 同種同効品一覧表

3. 相互作用			〔併用注意〕（併用に注意すること）		
<p>本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P4503A4 (CYP3A4) により代謝される。 〔併用禁忌〕（併用しないこと）</p>			<p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール： イトリゾール ミコナゾール： フロリード	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。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制される。	クマリン系抗凝血剤： ワルファリン カリウム	抗凝血作用がわずかに増強する。 クマリン系抗凝血剤を併用する場合はプロトロンビン時間をモニターし抗凝血剤の量を調節すること。	機序不明
アタザナビル： レイアタツツ サキナビルメシル酸塩： インビラーゼ テラプレビル： テラビック コビシスタットを含有する製剤： スタビルド	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制される。	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。併用を必要とする場合には、本剤の投与量には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。〔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。〕	これらの薬剤も横紋筋融解症が知られている。 腎障害のある患者には特に注意すること。
〔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が、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。			ダナゾール	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。〕	腎障害のある患者には特に注意すること。
〔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が、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。			シクロスポリン	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。〕	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻害剤： リトナビル等	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。〕	腎障害のある患者には特に注意すること。
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。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。〔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患者	ニコチン酸	併用により本剤の血漿中濃度が低下したとの報告がある。	エファビレンツのCYP3A4誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。
			アミオダロン アムロジピン ベラパミル	併用により本剤のAUCが上昇し、横紋筋融解症又はミオパチーが起きるおそれがある。	機序不明
			ジルチアゼム	併用により本剤のAUCが上昇したとの報告がある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	ジルチアゼムによりCYP3A4を介する本剤の代謝が抑制されるおそれがある。
			グレープフルーツジュース		グレープフルーツジュースはCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制されるおそれがある。

## 1.7 同種同効品一覧表

<p>4. 副作用 承認時</p>	<p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>																																
<p>1. 治験 (2.5~10mg/日投与)</p>																																	
<p>総症例 1,002 例中、副作用は 44 例 (4.39%) に認められ、主なものは、腹痛 9 件、発疹・痒疹 6 件、嘔気・嘔吐 4 件であった。また、臨床検査値異常は 159 例 (15.87%) に認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇 42 件、LDH 上昇 39 件、ALT (GPT) 上昇 31 件、AST (GOT) 上昇 27 件であった。</p>																																	
<p>2. 用量拡大治験 (5~20mg/日投与)</p>																																	
<p>総症例 531 例中、副作用は 48 例 (9.04%) に認められ、主なものは、筋肉痛 7 件、倦怠感 6 件、便秘 4 件、痒疹 3 件、発疹 3 件、浮腫 3 件であった。また、臨床検査値の異常変動は、86 例 (16.20%) に認められ、主なものは CK (CPK) 上昇 26 件、ミオグロビン上昇 21 件、LDH 上昇 16 件、ALT (GPT) 上昇 16 件、γ-GTP 上昇 15 件であった。</p>																																	
<p>再審査終了時</p>																																	
<p>1. 使用成績調査</p>																																	
<p>2. 総症例 8,123 例中、副作用 (副作用と判定した臨床検査値異常含む) は 219 例 (2.70%) に認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇 65 件、ALT (GPT) 上昇 30 件、肝機能障害 24 件、AST (GOT) 上昇 22 件、LDH 上昇 19 件、γ-GTP 上昇 15 件、AI-P 上昇 9 件、痒疹 9 件、倦怠感 8 件、嘔気・嘔吐 8 件、貧血 8 件であった。</p>																																	
<p>3. 使用成績調査に準じる調査</p>																																	
<p>4. 用量拡大承認後に実施した高用量 (10mg/日を超えた) 投与例を対象とした調査において、総症例 764 例中、副作用 (副作用と判定した臨床検査値異常含む) は 40 例 (5.24%) に認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇 11 件、肝機能障害 7 件、倦怠感 3 件であった。</p>																																	
<p>(1) 重大な副作用</p>																																	
<p>1) 横紋筋融解症 (0.01%)、ミオパチー (0.01%) : 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。また、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) 上昇などに注意すること。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。</p>																																	
<p>2) 肝炎 (頻度不明<sup>注)</sup>)、肝機能障害 (0.31%)、黄疸 (頻度不明<sup>注)</sup>) : 肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがある。また、まれに肝不全に至ることがあるので、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。</p>																																	
<p>3) 末梢神経障害 (0.01%) : 四肢の感覚鈍麻、しびれ感・冷感等の感覚障害、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、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。</p>																																	
<p>4) 血小板減少 (0.04%) : 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。</p>																																	
<p>5) 過敏症候群 (頻度不明<sup>注)</sup>) : ループス様症候群、血管炎等を含む過敏症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p>																																	
<p>6) 間質性肺炎 (頻度不明<sup>注)</sup>) : 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。</p>																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%以上<sup>#</sup>又は頻度不明<sup>注)</sup></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>膵炎</td> <td>腹痛、嘔気、下痢、消化不良</td> <td>嘔吐、食欲不振、便秘、鼓腸放屁、口内炎、舌炎</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td>総ビリルビン値上昇</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>光線過敏</td> <td>痒疹</td> <td>発疹、蕁麻疹、脱毛、紅斑</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td></td> <td>CK (CPK) 上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛</td> <td>筋痙攣</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>白血球減少</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>認知機能障害 (記憶障害、混乱等)、抑うつ</td> <td></td> <td>頭痛、不眠、めまい、しびれ</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>心悸亢進、頻尿、テストステロン低下<sup>#</sup>、勃起不全</td> <td>倦怠感、BUN 上昇、浮腫</td> <td>口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常</td> </tr> </tbody> </table>	種類/頻度	5%以上 <sup>#</sup> 又は頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満	0.1%未満	消化器	膵炎	腹痛、嘔気、下痢、消化不良	嘔吐、食欲不振、便秘、鼓腸放屁、口内炎、舌炎	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	総ビリルビン値上昇	皮膚	光線過敏	痒疹	発疹、蕁麻疹、脱毛、紅斑	筋肉		CK (CPK) 上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛	筋痙攣	血液		貧血	白血球減少	精神神経系	認知機能障害 (記憶障害、混乱等)、抑うつ		頭痛、不眠、めまい、しびれ	その他	心悸亢進、頻尿、テストステロン低下 <sup>#</sup> 、勃起不全	倦怠感、BUN 上昇、浮腫	口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常
種類/頻度	5%以上 <sup>#</sup> 又は頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満	0.1%未満																														
消化器	膵炎	腹痛、嘔気、下痢、消化不良	嘔吐、食欲不振、便秘、鼓腸放屁、口内炎、舌炎																														
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	総ビリルビン値上昇																														
皮膚	光線過敏	痒疹	発疹、蕁麻疹、脱毛、紅斑																														
筋肉		CK (CPK) 上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛	筋痙攣																														
血液		貧血	白血球減少																														
精神神経系	認知機能障害 (記憶障害、混乱等)、抑うつ		頭痛、不眠、めまい、しびれ																														
その他	心悸亢進、頻尿、テストステロン低下 <sup>#</sup> 、勃起不全	倦怠感、BUN 上昇、浮腫	口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常																														
	<p>注) 自発報告又は海外で認められている。</p>																																

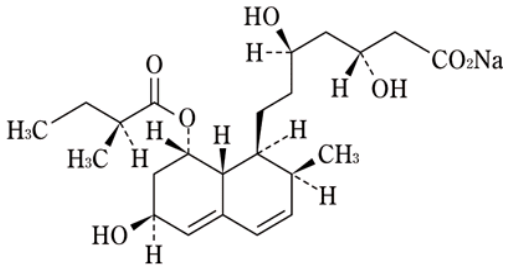


## 1.7 同種同効品一覧表

<p>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ので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。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>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。〔ラットでシンバスタチンの活性代謝物（オープンアシド体）及び他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の大量投与で胎児の骨格奇形が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ラットで乳汁中への移行が観察されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p> <p>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、更には穿孔を起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。〕</p> <p>9. その他の注意 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（CPK）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が報告されている。</p>	
添付文書の作成年月日 2014 年 3 月（第 29 版）	備考

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-6 同種同効品一覧表（プラバスタチンナトリウム）

一般的名称	プラバスタチンナトリウム pravastatin sodium (JAN)	日本標準商品 分類番号	872189
販売名	メバロチン錠 5、メバロチン錠 10 メバロチン細粒 0.5% メバロチン細粒 1%	製造販売元	第一三共株式会社
承認年月日	1989年3月31日（錠 5、細粒 0.5%） 1991年9月4日：（錠 10、細粒 1%）	化学構造式	
再審査年月日	2007年10月3日		
規制区分	処方せん医薬品		
剤型・含量	素錠（プラバスタチンナトリウムとして 5mg、10mg） 細粒（1g 中、プラバスタチンナトリウム として 5mg、10mg）		
効能・効果 用法・用量	<p>高脂血症、家族性高コレステロール血症 通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日 10mg を 1 回又は 2 回に分け経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。</p>		
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 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）</p>		
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）	<p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレ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。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p>		
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) フィブレート系薬剤（ベザフィブレート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、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。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</p> <p>(2) あらかじめ高脂血症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等も十分考慮すること。</p> <p>(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。</p>		

1.7 同種同効品一覧表

<p>3. 相互作用</p> <p><b>(1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</b> 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が、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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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。]</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>			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患者	<p>4) 間質性肺炎：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。</p> <p>5) ミオパチー：ミオパチーがあらわれたとの報告がある。</p> <p>6) 末梢神経障害：末梢神経障害があらわれたとの報告がある。</p> <p>7) 過敏症状：ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。</p>																																									
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患者																																																
<p><b>(2) 併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]</td> <td>腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。</td> </tr> <tr> <td>免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸</td> <td>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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]</td> <td>危険因子：重篤な腎障害のある患者</td> </tr> </tbody> </table>			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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。	免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸	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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	危険因子：重篤な腎障害のある患者	<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～1%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚<sup>注1)</sup></td> <td>発疹</td> <td>湿疹、蕁麻疹、そう痒</td> <td>紅斑、脱毛、光線過敏</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、<math>\gamma</math>-GTP 上昇、肝機能異常</td> <td>ビリルビン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇、血清クレアチニン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋肉<sup>注2)</sup></td> <td>CK (CPK) 上昇</td> <td>筋肉痛、筋痙攣</td> <td>筋脱力</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、不眠</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>白血球減少</td> <td>血小板減少、貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>尿酸値上昇</td> <td>尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅</td> <td>耳鳴、関節痛、味覚異常</td> </tr> </tbody> </table>				0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明	皮膚 <sup>注1)</sup>	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒	紅斑、脱毛、光線過敏	消化器		嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇		腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇		筋肉 <sup>注2)</sup>	CK (CPK) 上昇	筋肉痛、筋痙攣	筋脱力	精神神経系		頭痛、不眠	めまい	血液 <sup>注1)</sup>		白血球減少	血小板減少、貧血	その他	尿酸値上昇	尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅	耳鳴、関節痛、味覚異常
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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。																																																
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸	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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	危険因子：重篤な腎障害のある患者																																																
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明																																															
皮膚 <sup>注1)</sup>	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒	紅斑、脱毛、光線過敏																																															
消化器		嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎																																																
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇																																																
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇																																																
筋肉 <sup>注2)</sup>	CK (CPK) 上昇	筋肉痛、筋痙攣	筋脱力																																															
精神神経系		頭痛、不眠	めまい																																															
血液 <sup>注1)</sup>		白血球減少	血小板減少、貧血																																															
その他	尿酸値上昇	尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅	耳鳴、関節痛、味覚異常																																															
<p>4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。） 総症例 11,137 例中 344 例（3.09%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは発疹（0.11%）、胃不快感（0.10%）、下痢（0.07%）等であった。〔再審査終了時〕</p> <p><b>(1) 重大な副作用（頻度不明）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>横紋筋融解症：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、このような場合には直ちに投与を中止すること。</li> <li>肝障害：黄疸、著しい AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。</li> <li>血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。〔紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。〕</li> </ol>			<p>注1) 投与を中止すること。 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。</p>																																															

## 1.7 同種同効品一覧表

<p>5. 高齢者への投与          高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。〕</p> <p>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が、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠 3 ヶ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕          (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与          低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 適用上の注意          (1) 服用時：メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1 日 1 回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。          (2) 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。）</p> <p>9. その他の注意          (1) SD 系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（10・30・100mg/kg/日混餌投与 24 ヶ月間）において、100mg/kg/日投与群（最大臨床用量の 250 倍）の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。（米国スクイブ研究所）          (2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（12.5・50・200mg/kg/日 5 週 経口及び 12.5・25・50・100mg/kg/日 13 週 経口）において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。          (3) 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（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、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が報告されている。</p>	<p>備考</p>
<p>添付文書の作成年月日          2013 年 4 月（第 16 版）</p>	<p>備考</p>

1.8 添付文書(案)

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書(案)

興和株式会社

## 1.8 添付文書(案)

### 目次

1.8 添付文書(案).....	4
1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠 .....	4
1.8.1.1 効能・効果(案) .....	4
1.8.1.2 効能・効果(案)の設定根拠 .....	4
1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠 .....	10
1.8.2.1 用法・用量(案) .....	10
1.8.2.2 用法・用量(案)の設定根拠 .....	11
1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	14
1.8.4 添付文書(案).....	23
1.8.5 参考文献 .....	23

## 1.8 添付文書(案)

**略号一覧表**

略号	略号内容
BMI	Body Mass Index(体格指数)
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; 本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す)
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
PIP	Paediatric Investigation Plan(小児調査計画)
SD	Standard Deviation(標準偏差)
SE	Standard Error(標準誤差)

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8 添付文書(案)

#### 1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠

##### 1.8.1.1 効能・効果(案)

リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg(有効成分名: ピタバスタチンカルシウム水和物、開発コード: NK-104、以下「本剤」)の既承認「効能・効果」は以下のとおりであるが、適応は成人に限られている。本申請は家族性高コレステロール血症(FH)の適応に小児を含めることを目的としている。

##### 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

##### 1.8.1.2 効能・効果(案)の設定根拠

本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、高コレステロール血症及び FH を効能・効果として有する。本剤及び同種同効薬は、スタチン系薬剤と呼ばれ、強力なコレステロール低下薬として国内外で多く使用されている。

日本人の死因第二位である冠動脈疾患を予防するためには動脈硬化の進展を抑制することが重要である。米国フラミンガム研究以降、動脈硬化進展・冠動脈疾患発症にコレステロールが強く関与することが多くの研究で明らかにされてきた。特に遺伝的に著しいコレステロール高値を認める FH は、若年期より冠動脈疾患を発症し、健康成人よりも早期に死に至る可能性が高い遺伝性疾患であることが知られている。成人においては、スタチン系薬剤で LDL-C を低下させることによって動脈硬化及びそれに続く冠動脈疾患を抑制することが国内外で検証されており、特に FH に対して極めて有効な治療法とされ、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版ではスタチン系薬剤が FH に対する第一選択薬に位置付けられている<sup>1)</sup>。

小児 FH に対しては、欧米では、8～10 歳から脂質低下薬を含めた積極的治療を行うべきと提唱されている<sup>2)3)</sup>。本邦では、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版において、薬物療法の開始年齢に関するエビデンスは確立していないと位置づけているものの、若年期より適切な LDL-C 管理を実施することを推奨しており、米国小児科学会が近年提唱している治療開始年齢(8～10 歳以上の男子又は初経を迎えた女子)が参照されている<sup>1)</sup>。

今回、従来 of 効能・効果に小児 FH の適応を含めることを目的とし、日本国内において小児男子 FH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(NK-104-PH-01)を実施した。また、規制 EC1901/2006 に基づき策定した小児調査計画(PIP)により、FH を含む小児脂質異常症患者を対象として実施した欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)及び欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)と併せて NK-104 の有効性及び安全性を評価した。

その結果、NK-104-PH-01 では、NK-104 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれにおいてもベースラインと比べて有意な LDL-C 低下効果、長期投与における効果の持続性及び安全性が確認され、NK-104-4.01EU では、NK-104 1～4 mg 群はプラセボ群と比べて有意な LDL-C 低下効果が示され、NK-104-4.02EU では、長期投与における効果の持続性及び安全性が確認された。更に、日欧両試験の薬物動態及び LDL-C 変化率の用量反応関係はおおむね類似しており【2.5.3】【2.5.4】、欧州試験の成績を本邦で利用することが可



## 1.8 添付文書(案)

能と考えた。

なお、成人では、高コレステロール血症及びFHを効能・効果としている。FH以外の主な原発性高コレステロール血症として、成人で頻度が高いとされている家族性複合型高脂血症が挙げられるが、この疾患は遺伝的素因に起因した疾患ではあるもののLDL-Cの上昇は比較的軽度であり、食事療法を中心とした生活習慣の改善が奏功することが知られている<sup>1)</sup>。このような病態では、小児期は食事・運動療法のみで脂質管理が可能と考えられる。

以上より、本申請により小児FHを従来 of 効能・効果に含めることが妥当と判断した。

### 1.8.1.2.1 対象集団

国内第III相試験(NK-104-PH-01)及び欧州試験(NK-104-4.01EU及びNK-104-4.02EU)における主な人口統計学的特性を表1.8-1に示した。解析対象集団は、安全性解析対象集団としたが、ベースラインLDL-CのみFASとした。

表 1.8-1 人口統計学的特性

被験者の内訳	国内第III相試験 (NK-104-PH-01)		欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)			欧州長期 投与試験 (NK-104- 4.02EU)	NK-104 (N=112)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
疾患(名)							
FH <sup>a)</sup> (%)	7 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)	108 (96.4)
非FH <sup>a)</sup> (%)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	4 (3.6)
a): 医師による診断に基づく。 <sup>注)</sup> 注) NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU では、FH の診断には医師判断及び遺伝子診断が用いられており、NK-104-4.02EU において、それぞれの FH 患者数に不整合が認められた。医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、遺伝子診断による FH 患者数は 109 名ではなく 107 名である。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表は当初の医師判断による患者数のままとし、修正しなかった。 —: 該当データなし Source: <a href="#">【2.7.3 表 2.7.3-7】</a>							

## 1.8 添付文書(案)

表 1.8-1 人口統計学的特性(続き)

被験者の内訳	国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)		欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)				欧州長期 投与試験 (NK-104- 4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
性別(名)							
男(%)	7 (100.0)	7 (100.0)	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)	54 (48.2)
女(%)	—	—	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)	58 (51.8)
年齢(歳)							
平均値(SD)	12.0 (1.4)	11.6 (1.8)	10.5 (2.75)	11.1 (2.87)	10.3 (2.66)	10.4 (3.26)	10.8 (2.96)
年齢区分(名)							
6~9 歳(%)	—	—	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	42 (37.5)
10~15 歳(%)	7 (100.0)	7 (100.0)	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)	61 (54.5)
16 歳(%)	—	—	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	9 (8.0)
身長(cm)							
平均値(SD)	145.14 (12.55)	149.96 (13.12)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.8 (16.19)
体重(kg)							
平均値(SD)	40.44 (11.24)	41.70 (9.62)	46.5 (20.88)	47.6 (16.62)	39.5 (12.11)	40.5 (16.36)	45.0 (17.00)
a): 医師による診断に基づく。 <sup>注)</sup>							
注) NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU では、FH の診断には医師判断及び遺伝子診断が用いられており、NK-104-4.02EU において、それぞれの FH 患者数に不整合が認められた。医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、遺伝子診断による FH 患者数は 109 名ではなく 107 名である。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表は当初の医師判断による患者数のままとし、修正しなかった。							
—: 該当データなし							
Source: <a href="#">【2.7.3 表 2.7.3-7】</a>							

1.8 添付文書(案)

表 1.8-1 人口統計学的特性(続き)

被験者の内訳	国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)		欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)				欧州長期 投与試験 (NK-104- 4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
<b>BMI</b>							
平均値(SD)	19.02 (4.35)	18.34 (2.16)	19.7 (4.92)	20.0 (3.76)	18.2 (2.83)	18.3 (3.52)	19.62 (4.441)
ベースライン LDL-C(mg/dL)							
例数(FAS)	7	7	26	26	24	27	112
平均値(SD)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)	229.7 (53.62)
a): 医師による診断に基づく。 <sup>注)</sup>							
注) NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU では、FH の診断には医師判断及び遺伝子診断が用いられており、NK-104-4.02EU において、それぞれの FH 患者数に不整合が認められた。医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、遺伝子診断による FH 患者数は 109 名ではなく 107 名である。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表は当初の医師判断による患者数のままとし、修正しなかった。							
—: 該当データなし							
Source: <a href="#">【2.7.3 表 2.7.3-7】</a>							

### 1.8.1.2.2 国内第 III 相試験(NK-104-PH-01)

10～15 歳の小児男子 FH 患者を対象に、NK-104 1 mg 群及び 2 mg 群に無作為割付し、NK-104 1 mg(1 mg 錠及びプラセボ錠)、又は 2 mg(1 mg 錠 2 錠)を 1 日 1 回、朝食前に 52 週間経口投与した。2 mg 群は、1 mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。(多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験)

有効性の主要評価項目である投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率の平均値(SD)は 1mg 群 7 名で-24.70(9.93)%及び-27.75(10.34)%であり、2mg 群 7 名で-33.56(11.94)%及び-37.04(7.34)%であった。また、LDL-C 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-C 変化率の最小二乗平均は、1 mg 群が-27.258(95%信頼区間: -34.003,-20.513)、2 mg 群が-34.273(95%信頼区間: -41.018,-27.528)であり、両群ともベースラインから有意な低下を示した(p=0.000)。本治験では 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、1 mg 及び 2 mg とも有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

## 1.8 添付文書(案)

また、52 週時の LDL-C 変化率の平均値(SD)は 1mg 群 7 名で-24.32(10.25)%、2mg 群 7 名で-32.22(5.94)%であり、LDL-C 低下効果は維持された。

有害事象発現率は、1 mg 群で 100%(7/7 名)、2 mg 群では 71.4%(5/7 名)であった。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

### 1.8.1.2.3 欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)

6～16 歳の FH を含む脂質異常症の男子並びに女子患者を対象に、NK-104 プラセボ群、1mg 群、2mg 群、4mg 群に無作為割付し、NK-104 1 mg(1 mg 錠又はプラセボ錠)、2 mg(2 mg 錠又はプラセボ錠)又は 4 mg(4 mg 錠又はプラセボ錠)を 1 日 1 回、朝に 12 週間経口投与した。4 mg 群は、2 mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。(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)

投与 12 週時(LOCF)におけるベースラインからの LDL-C 変化率について、ベースライン LDL-C 及び年齢を共変量、群を因子とした共分散分析を行った結果、有効性の主要評価項目であるベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群(1mg、2mg、4mg)とプラセボ群との差はそれぞれ-24.5(95%信頼区間: -30.3, -18.6)、-31.1(95%信頼区間: -37.0, -25.2)及び-40.3(95%信頼区間: -46.2, -34.4)であり、いずれの群においても有意であった( $p<0.0001$ )。また、LDL-C 変化率の最小二乗平均は、1 mg 群 26 名、2 mg 群 26 名、4 mg 群 24 名及びプラセボ群 27 名でそれぞれ-23.5(95%信頼区間: -27.6, -19.3)、-30.1(95%信頼区間: -34.3, -26.0)、-39.3(95%信頼区間: -43.7, -35.0)及び 1.0(95%信頼区間: -3.1, 5.1)であり、すべての実薬群において、ベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均は有意であった( $p<0.0001$ )。探索的評価として実施した LDL-C 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、プラセボとの差は 1 mg 群で-24.6(95%信頼区間: -32.1, -17.0)、2 mg 群で-25.5(95%信頼区間: -33.0, -18.0)、4 mg 群で-39.8(95%信頼区間: -47.2, -32.3)であり、主解析と同様にいずれの用量でも LDL-C 低下効果が認められた。

有害事象発現率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 69.2%(18/26 名)、59.3%(16/27 名)、42.3%(11/26 名)及び 55.6%(15/27 名)であった。副作用は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 15.4%(4/26 名)、14.8%(4/27 名)、15.4%(4/26 名)及び 14.8%(4/27 名)であった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、2 mg 群で 1 名(重篤な有害事象症例)及び 4 mg 群で 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

### 1.8.1.2.4 欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)

欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)からの移行被験者及び新規組み入れ被験者を対象に、NK-104 1 mg(1 mg 錠)、2 mg(2 mg 錠)又は 4 mg(4 mg 錠)を 1 日 1 回、朝に 52 週間経口投与した。組み入れられた被験者は、投与に至らなかった 1 名を除き、1 mg から服用を開始し、投与 4 週時及び 8 週時の空腹時 LDL-C の値を基に 4mg まで増量

## 1.8 添付文書(案)

し、必要に応じて減量した。(多施設共同 52 週間非盲検継続投与試験)

全例における投与 28 週時以降のベースラインからの LDL-C 変化率の平均値(SD)は、投与 28 週時 81 名、40 週時 76 名、52 週時 74 名及び 52 週時 LOCF 112 名で、それぞれ -38.1(10.48)%、-38.1(11.67)%、-37.5(11.45)%及び -37.8(12.07)%であった。LDL-C 低下効果は長期間にわたって維持しており、この効果はいずれの用量でも認められた。

有害事象の発現率は 67.0%(75/112 名)、副作用発現率は 8.9%(10/112 名)であった。重篤な有害事象は 1 名(1 mg 投与時、4 mg 群)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 1 名(2 mg 投与時、2 mg 群)で認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例はなかった。

1.8 添付文書(案)

1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量(案)

本剤の既承認「用法・用量」から本申請において追記した箇所を下線で示す。

用法・用量			
<b>高コレステロール血症</b>			
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。			
<b>家族性高コレステロール血症</b>			
成人：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。			
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1 mg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2 mgまでとする。			
＜参考（リバロ錠）＞			
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			
＜参考（リバロ OD 錠）＞			
成人			
	OD 錠 1mg	OD 錠 2mg	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			
	OD 錠 1mg	OD 錠 2mg	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			

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.2.2 用法・用量(案)の設定根拠

#### (1)年齢

これまで、欧米では小児 FH の薬物治療開始時期は 8 歳<sup>4)</sup>又は 10 歳<sup>5)</sup>からとする治療指針が複数存在しておりコンセンサスが得られていなかったと思われるが、近年は 8-10 歳とするのが主流になっていると推察される<sup>2)3)</sup>。また、欧米では他のスタチン系薬剤が小児を対象とした適応を有しており、表 1.8-2 に示す通り、おおむね 10 歳から使用可能となっている。

表 1.8-2 他スタチン系薬剤の海外での小児適応年齢

	米国	欧州(英国)
ロスバスタチン <sup>6)7)</sup>	10 歳	10 歳
アトルバスタチン <sup>8)9)</sup>	10 歳	10 歳
シンバスタチン <sup>10)11)</sup>	10 歳	10 歳
プラバスタチン <sup>12)13)</sup>	8 歳	8 歳
フルバスタチン <sup>14)15)</sup>	10 歳	9 歳
ロバスタチン <sup>16)</sup>	10 歳	—
—該当データなし 米国については Drugs@FDA、欧州(英国)については eMedicines Compendium から情報を入手した。 Source: 【2.7.3.4.2 表 2.7.3-19】		

このような状況を勘案し、本邦で実施した国内第 III 相試験(NK-104-PH-01)では 10 歳以上 15 歳以下の小児患者を対象とし、この年齢範囲における有効性及び安全性を確認できた。

以上より、本申請では 10 歳以上の小児 FH に対する適応追加が適切と考えられた。

#### (2)投与量

10～15 歳の日本人男子 FH 患者を対象に実施した国内第 III 相試験(NK-104-PH-01)において、NK-104 1 mg 群の投与 8 週及び 12 週時の LDL-C 変化率は-27.258%であり、ベースラインから統計的に有意な低下を示した。また 2 mg 群の LDL-C 変化率は-34.273%であり、1 mg 群より更に強い低下傾向を示した。このような LDL-C 低下効果は欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)でも認められた(表 1.8-3)。また、NK-104-4.01EU では対比を用いた用量反応関係の検討を行い、統計的に有意な用量反応性が示された【2.7.3.2.2】。

1.8 添付文書(案)

表 1.8-3 国内第 III 相試験(NK-104-PH-01)及び欧州 12 週間投与試験  
(NK-104-4.01EU)の主解析結果

	国内第 III 相試験 (NK-104-PH-01)		欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU)			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
有効性評価対象例数	7	7	26	26	24	27
LDL-C 変化率 最小二乗平均(SE)	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-23.5 (2.09)	-30.1 (2.11)	-39.3 (2.18)	1.0 (2.06)
LDL-C 変化率 最小二乗平均(SE) プラセボとの差	—	—	-24.5 (2.94)	-31.1 (2.96)	-40.3 (2.99)	—
95%信頼区間 <sup>注)</sup> p 値	[-34.003, -20.513] P=0.000	[-41.018, -27.528] P=0.000	[-30.3, -18.6] P<0.0001	[-37.0, -25.2] P<0.0001	[-46.2, -34.4] P<0.0001	—
単位: %、—: 該当データなし 注) 国内第 III 相試験: ベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均の 95%信頼区間 欧州 12 週間投与試験: ベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群 との差の 95%信頼区間 Source: <a href="#">【2.7.3 表 2.7.3-8 一部改変】</a>						

一方、NK-104 未変化体の投与後 1 時間の血漿中薬物濃度は、1 mg 群では幾何平均値として 20.4899 ng/mL、2 mg 群では 27.9871 ng/mL であり、投与量に応じて血漿中薬物濃度が上昇した【2.7.2.2.1】。また、NK-104-4.01EU でも NK-104 1 mg 群で 14.41ng/mL、2 mg 群で 26.18 ng/mL、4 mg 群で 93.93 ng/mL であり、NK-104-PH-01 と同様に、投与量に応じて上昇した。

安全性に関しては、NK-104-PH-01 では 1 mg 群の有害事象発現率が 100%(7/7 名)、2 mg 群では 71.4%(5/7 名)であり、高用量群で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。NK-104-4.01EU では 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 69.2%(18/26 名)、59.3%(16/27 名)、42.3%(11/26 名)及び 55.6%(15/27 名)であり、NK-104-PH-01 と同様に高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった【2.7.4.2.1】。

上記の如く、NK-104 は投与量に比例して強い LDL-C 低下効果を示し、用量間で安全性の差異は認められなかった。また、海外における小児 FH に関する治療指針では、小児 FH に対して最も低い用量から投与を開始する必要性が指摘されている<sup>2)</sup>。

以上より、本申請では本剤 1 mg から投与を開始し、効果不十分の場合は安全性に配慮して適宜 2 mg に増量することが適切な使用法と考えられた。

なお、本邦では小児に対するスタチン系薬剤の安全性データが存在しないことから、NK-104-PH-01 では成人の最高用量である 4 mg の検討を行っておらず、本申請で同用量の適応を得るための情報は不十分と判断した。



## 1.8 添付文書(案)

### (3)性別

女性の冠動脈疾患発症や死亡率は、加齢によるリスクの増加を考えると、リスクの増加が女性は男性より約 10 年遅いとされている<sup>1)</sup>。そのため、欧米に比べて一般的に冠動脈疾患リスクが低い日本人において、小児女子に対して積極的に小児期からの薬物治療が必要な場合は少ないと考えられる。また、スタチン系薬剤は催奇形性の懸念があることから妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌となっているが、小児では成人に比べて医師からの注意喚起が十分に伝わらない可能性が考えられること、思春期に医師又は家族との適切な情報交換が難しい場合があると考えられること等を考慮する必要がある。このような状況の中、国内第 III 相試験(NK-104-PH-01)の実施に際しては、上記を考慮してなお薬剤治療が必要と判断される高リスク小児女子患者を確保することが困難と予想されたため、男子のみを対象として治験を実施した。

一方、FH は一定の比率で存在する遺伝性疾患であり、重症度には個人差があるため<sup>17)</sup>、将来に冠動脈疾患が発症するリスクが極めて高く、小児期から積極的にスタチン系薬剤の使用を必要とする女子 FH が存在し得る。また、欧州 12 週間投与試験(NK-104-4.01EU)では女子も対象として本剤の有効性及び安全性を確認しており、外国人データではあるものの小児女子 FH に対する本剤の有用性が確認された。

以上より、本申請では男子 FH のみならず女子 FH への適応も追加する必要があると判断した。

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)及びその設定根拠を以下に示す。従前の使用上の注意から本申請において追記した箇所を下線で示す。

#### 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)

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

#### 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)

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

#### 〔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<sup>18)</sup>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。(「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兒に対する使用経験はない。

(設定根拠)

(1)(2)従前の使用上の注意に準じて設定した。

## 1.8 添付文書(案)

- (3)動脈硬化性疾患予防ガイドライン(日本動脈硬化学会 2012 年版)において、小児家族性高コレステロール血症に対する薬物療法は専門医の指導のもとで行うべきとされていることから<sup>1)</sup>、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を投与する必要があると考え設定した。
- (4)一般的に女性は男性に比べて冠動脈疾患の発現が遅い<sup>18)</sup>こと及び本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは禁忌であることから、女兒ではリスク・ベネフィットを考慮し、本剤投与の可否を特に慎重に判断する必要があるため設定した。

### 〔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。〕
- (3)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)<OD錠のみ>

### (設定根拠)

- (1)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設定した。
- (2)成人での海外臨床試験結果であることを明記した。
- (3)従前の使用上の注意に準じて設定した。

### 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)

## 1.8 添付文書(案)

(設定根拠)

(1)(2)(3)(4)(5)従前の使用上の注意に準じて設定した。

(6)小児は慎重に投与する必要があるため設定した。

### 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。

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

### 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 (サンディミュン) (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(Cmax6.6 倍、AUC4.6 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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート 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

1.8 添付文書(案)

(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ので、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るおそれがある。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)
リファンピシン	併用により本剤の Cmax が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

#### 4. 副作用

<リバロ錠>

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  $\gamma$ -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)

## 1.8 添付文書(案)

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)

<リバロ OD 錠>

成人:

リバロ錠の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  $\gamma$ -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)

リバロ錠の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:

リバロ錠の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) **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。
- 4) **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。
- 5) **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。

1.8 添付文書(案)

(2) その他の副作用			
	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -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 <sup>注3)</sup>	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、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)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。

## 1.8 添付文書(案)

注 3)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。

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。<リバロ錠のみ>

発現頻度はリバロ錠の承認時及び使用成績調査の合計から算出した。<OD錠のみ>

(設定根拠)

小児を対象とした臨床試験の結果に基づき、追記した。

### 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ので、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。〕

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

### 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(1 mg/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(0.3 mg/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)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。〕

(設定根拠)

従前の使用上の注意に準じて設定した。

### 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)。

(設定根拠)

(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、筋障害に注意が必要と考えられるため設定した。

(2)小児を対象とした臨床試験で安全性が確認されたことから、従前の記載を修正した。



## 1.8 添付文書(案)

### 8. 適用上の注意

- (1)服用時: 本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。<OD錠のみ>
- (2)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。)

(設定根拠)

従前の適用上の注意に準じて設定した。

### 9. その他の注意

- (1)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(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、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が報告されている。
- (2)イヌの経口投与試験(3 mg/kg/日以上を3ヵ月間、1 mg/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。

(設定根拠)

従前の適用上の注意に準じて設定した。

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.4 添付文書(案)

現行のリバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg 及びリバロ OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg、同 OD 錠 4 mg の添付文書(2015 年 1 月改訂第 17 版及び 2015 年 1 月改訂第 5 版)を基に、今回リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg について申請する小児への適応追加を反映させた添付文書(案)を 24 頁以降に示す。なお、改訂部分には下線を記した。

### 1.8.5 参考文献

- 1) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012.
- 2) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- 3) Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014 Feb; 171(3):309-25.
- 4) Daniels SR, Greer FR; the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics.* 2008 Jul; 122(1):198-208.
- 5) McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007 Apr;115(14):1948-67.
- 6) Package insert for Crestor® tablets, revised in August, 2013.
- 7) Crestor 5mg, 10mg, 20mg and 40mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;23rd December 2013.
- 8) Package insert for Lipitor® tablets, revised in February, 2012.
- 9) Lipitor 10 mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;August 2013.
- 10) Package insert for Zocor® tablets, revised in February, 2014.
- 11) Zocor 10mg, 20mg, 40mg and 80mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;November 2013.
- 12) Package insert for Pravachol® tablets, revised in August, 2013.
- 13) Lipostat 10 mg, 20 mg and 40 mg Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;April 2013.
- 14) Package insert for Lescol® capsules/ Lescol®XL extended-release tablets, revised in October, 2012.
- 15) Lescol XL 80 mg Prolonged Release Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of

## 1.8 添付文書(案)

revision of the text;26 July 2012.

16) Package insert for Mevachol® tablets, revised in February, 2014.

17) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(11):1019-26.

18) Castelli WP Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1984 Feb 27; 76(2A):4-12

## 1.8 添付文書（案）

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872189

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			
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)

販売名	リバロ錠 1mg	リバロ錠 2mg	リバロ錠 4mg
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			

### 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)

## 1.8 添付文書（案）

### 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りことも踏まえ、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。（「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兒に対する使用経験はない。

### 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。

#### 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)。

## 1.8 添付文書（案）

### (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(Cmax 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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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おそれがある。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 ン	併用により本剤のCmax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  $\gamma$ -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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 間質性肺炎**(頻度不明): 間質性肺炎があらわれる

## 1.8 添付文書（案）

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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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、AL-P 上昇	
腎臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 <sup>注3)</sup>	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、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、目のちらつき、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ので、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ので、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)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

(1)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(CPK)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が報告されている。

(2)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。

## 薬物動態

### 1.健康成人における体内動態

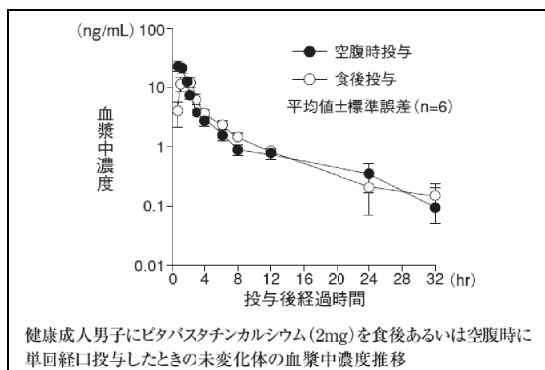
#### (1)単回経口投与時の血中濃度<sup>2)</sup>

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

## 1.8 添付文書（案）

時単回投与に比べTmaxの遅延とCmax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。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
空腹時	0.8	26.1	58.8
食後	1.8	16.8	54.3



### (2)反復経口投与時の血中濃度<sup>2)3)</sup>

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<sub>1/2</sub>は約11時間であった。<sup>2)</sup>

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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。<sup>3)</sup>

## 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)<sup>4)</sup>

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Cmaxで1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではCmaxで2.7倍、AUCで3.9倍を示した。

### (2)脂肪肝<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>

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Cmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した。

## 4.小児における体内動態<sup>7)</sup>

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<sup>8)9)</sup>

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。<sup>8)</sup> また、ピタバスタチンの肝臓への取り込み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、エリスロマイシン及びリファンピシンのように取り込みが阻害された。<sup>9)</sup>

### (2)臨床試験

#### 1)シクロスポリン<sup>10)</sup>

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Cmax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)<sup>11)</sup>

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Cmax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)<sup>12)</sup>

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Cmax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)<sup>13)</sup>

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ブロジルを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、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した。

## 6.尿中排泄<sup>2)</sup>

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。



## 1.8 添付文書（案）

### 7.代謝<sup>3)14)~16)</sup>

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)。<sup>14)15)</sup> 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。<sup>3)16)</sup>

### 8.薬物代謝酵素<sup>8)</sup>

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<sup>8)</sup>

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α<sub>1</sub>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)<sup>17)~23)</sup>

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。<sup>17)~23)</sup>

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。<sup>22)</sup> 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。<sup>23)</sup>

#### 小児：家族性高コレステロール血症<sup>7)</sup>

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<sup>20)</sup>

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<sup>21)</sup>

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<sup>24)</sup>

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IC<sub>50</sub>値は6.8nMであった(*in vitro*)。

#### 2.コレステロール合成阻害作用<sup>24)25)</sup>

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*)。<sup>25)</sup> 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)。<sup>24)</sup>

#### 3.血漿脂質低下作用<sup>24)26)</sup>

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.脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用<sup>27)28)</sup>

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*)。<sup>27)</sup> また、経口投与により頸動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。<sup>28)</sup>

#### 5.作用機序

##### (1)LDL受容体発現促進作用<sup>25)26)29)</sup>

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*)。<sup>25)29)</sup> 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)。<sup>26)</sup>

##### (2)VLDL分泌低下作用<sup>26)</sup>

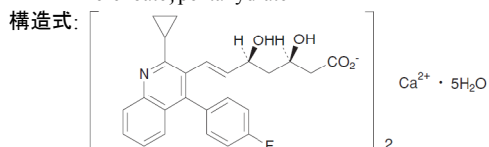
ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した(モルモット)。

## 1.8 添付文書（案）

### 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



分子式：C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 5H<sub>2</sub>O

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。

### 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)

製造販売元 興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

販売元 興和創薬株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

提携 日産化学工業株式会社

## 1.8 添付文書（案）

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872189

HMG-CoA還元酵素阻害剤

**リバロ OD錠 1mg**  
**リバロ OD錠 2mg**  
**リバロ OD錠 4mg**  
 LIVALO OD 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  
「取扱い上の注意」の項参照


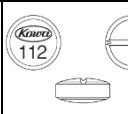
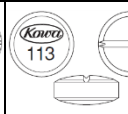



使用期限: 外箱等に表示

(ピタバスタチンカルシウム水和物口腔内崩壊錠)

	OD錠 1mg	OD錠 2mg	OD錠 4mg
承認番号	22500AMX00106	22500AMX00107	22500AMX01557
薬価収載	2013年6月		2013年12月
販売開始	2013年7月		2013年12月
用法用量			
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)

販売名	リバロ OD錠 1mg	リバロ OD錠 2mg	リバロ OD錠 4mg
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			

### 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**り**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。**(「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兒に対する使用経験はない。**

### 組成・性状

販売名	リバロ OD錠 1mg	リバロ OD錠 2mg	リバロ OD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	D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒプロメロース、塩化カルシウム水和物、スクラロース、L-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、無水リン酸水素カルシウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E、ステアリン酸カルシウム、香料		
色調・剤形	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。	

### 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。

## 1.8 添付文書（案）

### 家族性高コレステロール血症

成人: 通常、成人にはビ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歳以上の小児にはビ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

	OD錠 1mg	OD錠 2mg	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

	OD錠 1mg	OD錠 2mg	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

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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〕
- 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。〕
- 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔適用上の注意〕の項参照)

### 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)

- 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。〕
- 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。〕

- 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〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 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。

- 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。
- 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。
- 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。

#### 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 (サンディミ ュン) (ネオオラル)	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 <sub>max</sub> 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

## 1.8 添付文書（案）

### (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	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置い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るおそれがある。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)
リファンピシン	併用により本剤のCmax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:

リバロ錠の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)

リバロ錠の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:

リバロ錠の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)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。
- 4)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。
- 5)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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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、AL-P 上昇	
腎 臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋 肉 <sup>注3)</sup>	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、クームス試験の陽性化	

## 1.8 添付文書（案）

	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
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ので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。発現頻度はリバロ錠の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ので、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)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

(1)服用時: 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2)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

(1)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(CPK)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が報告されている。

(2)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。

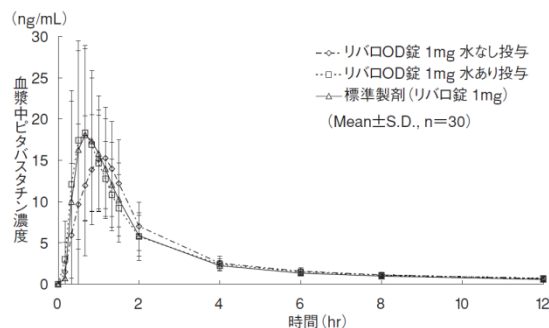
## 薬物動態

### 1.生物学的同等性試験<sup>2)3)</sup>

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子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。<sup>2)</sup> 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。<sup>3)</sup>

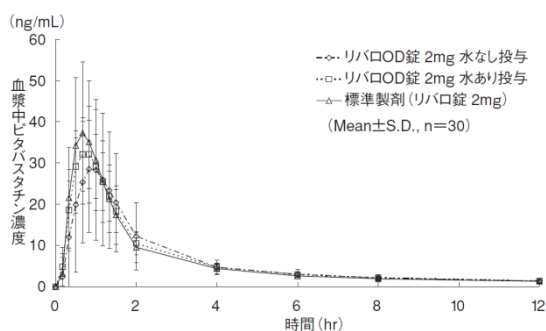
		評価パラメータ		参考パラメータ
		AUC <sub>0-4</sub> <sup>注)</sup> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
リバロ OD 錠 1mg	水なし投与	42.6±16.2	19.22±7.63	1.01±0.36
	水あり投与	42.1±16.4	20.78±10.59	0.78±0.32
リバロ錠 1mg		40.0±14.6	21.92±10.68	0.86±0.40
リバロ OD 錠 2mg	水なし投与	87.4±26.1	34.72±14.77	0.94±0.34
	水あり投与	90.1±33.4	36.36±14.48	0.75±0.21
リバロ錠 2mg		87.4±29.4	39.37±14.44	0.67±0.15

注)最終観測時間までの AUC (Mean±S.D., n=30)



健康成人男子にリバロ錠 1mg 及びリバロ OD 錠 1mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

## 1.8 添付文書（案）



健康成人男子にリバロ錠 2mg 及びリバロ OD 錠 2mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移

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(平成 18 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。

### 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)<sup>4)</sup>

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 Cmax で 1.3 倍、AUC で 1.6 倍、Child-Pugh grade B の患者では Cmax で 2.7 倍、AUC で 3.9 倍を示した。

#### (2) 脂肪肝<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>

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 Cmax で 1.7 倍、AUC で 1.9 倍を示した。

### 4. 小児における体内動態<sup>7)</sup>

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<sup>8)9)</sup>

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。<sup>8)</sup> また、ピタバスタチンの肝臓への取り込み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、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。<sup>9)</sup>

### (2) 臨床試験

#### 1) シクロスポリン<sup>10)</sup>

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 Cmax 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)<sup>11)</sup>

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 Cmax 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)<sup>12)</sup>

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 Cmax 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)<sup>13)</sup>

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<sup>14)</sup>

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<sup>15)~18)</sup>

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)。<sup>15)16)</sup>

ヒトにおいては、血液中に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バン酸誘導体、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。<sup>17)18)</sup>

### 8. 薬物代謝酵素<sup>8)</sup>

## 1.8 添付文書（案）

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<sup>8)</sup>

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  $\alpha_1$  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)<sup>19)~25)</sup>

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。<sup>19)~25)</sup>

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。<sup>24)</sup> 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。<sup>25)</sup>

#### 小児：家族性高コレステロール血症<sup>7)</sup>

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<sup>22)</sup>

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<sup>23)</sup>

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<sup>26)</sup>

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 IC<sub>50</sub> 値は 6.8nM であった(*in vitro*)。

### 2. コレステロール合成阻害作用<sup>26)27)</sup>

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*)。<sup>27)</sup> 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)。<sup>26)</sup>

### 3. 血漿脂質低下作用<sup>26)28)</sup>

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. 脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用<sup>29)30)</sup>

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*)。<sup>29)</sup> また、経口投与により頸動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した(ウサギ)。<sup>30)</sup>

## 5. 作用機序

### (1) LDL 受容体発現促進作用<sup>27)28)31)</sup>

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*)。<sup>27)31)</sup> 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)。<sup>28)</sup>

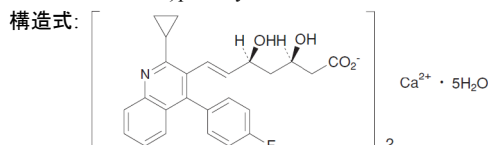
### (2) VLDL 分泌低下作用<sup>28)</sup>

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



分子式：C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 5H<sub>2</sub>O



## 1.8 添付文書（案）

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。

### 取扱い上の注意

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

### 包装

リバロ OD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 OD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 OD錠 4mg PTP: 100錠

### 主要文献

- 1) Castelli WP: *Am. J. Med.*, **76(2A)**, 4(1984)
- 2) 興和(株)社内資料: リバロ OD錠 1mg 生物学的同等性試験
- 3) 興和(株)社内資料: リバロ OD錠 2mg 生物学的同等性試験
- 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) 中谷矩章他: *臨床医薬*, **17**, 741(2001)
- 15) Kojima J. et al.: *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 142(1999)
- 16) Fujino H. et al.: *薬物動態*, **14**, 79(1999)
- 17) 中谷矩章他: *臨床医薬*, **17**, 957(2001)
- 18) 興和(株)社内資料: 健康成人男子における代謝物
- 19) 中谷矩章他: *臨床医薬*, **17**, 789(2001)
- 20) 佐々木淳他: *臨床医薬*, **17**, 807(2001)
- 21) 齋藤 康他: *臨床医薬*, **17**, 829(2001)
- 22) 大内尉義他: *Geriat. Med.*, **39**, 849(2001)
- 23) 山田信博他: *臨床医薬*, **17**, 945(2001)
- 24) 寺本民生他: *臨床医薬*, **17**, 885(2001)
- 25) 馬淵 宏他: *臨床医薬*, **17**, 915(2001)
- 26) Aoki T. et al.: *Arzneimittelforschung*, **47**, 904(1997)
- 27) Morikawa S. et al.: *J. Atheroscler. Thromb.*, **7**, 138(2000)
- 28) Suzuki H. et al.: *Atherosclerosis*, **146**, 259(1999)
- 29) 興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用
- 30) Kitahara M. et al.: *Jpn. J. Pharmacol.*, **77**, 117(1998)
- 31) 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)

製造販売元 興和株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14  
販売元 興和創薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14  
提携 日産化学工業株式会社

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

## 第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.12 添付資料一覧

興和株式会社

1.12 添付資料一覧

第5部

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	表題
5.2-1	全臨床試験一覧表

## 1.12 添付資料一覧

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.1.4.1	DMPK R0201695	Transfer of the analytical method of NKS104 and its Lactone metabolite (LC/MS/MS method) in human plasma Cross validation versus HPLC/UV method Method description and validation	評価

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

##### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.2.1.1	KOW_NK104_12001	Analytical part of: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Week Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood	評価
5.3.2.1.2	KOW_NK104_12002	Analytical part of: A Double-Blind, Randomised, Parallel-Group Study of NK-104 in Pediatric Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	評価

##### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし。

#### 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

##### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし。

##### 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし。

## 1.12添付資料一覧

### 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

#### 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし。

#### 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし。

### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

#### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.1.1	NK-104-4.01EU	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Week Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood	評価

#### 5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.2.1	NK-104-PH-01	NK-104小児家族性高コレステロール血症における二重盲検並行群間試験	評価
5.3.5.2.2	NK-104-4.02EU	A 52-Week Open-Label Extension and Safety Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood	評価

#### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.3.1	NK-104-4.01EU NK-104-4.02EU	統計解析結果報告書 －NK-104-4.01EU, NK-104-4.02EU 併合解析－	評価

#### 5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし。

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.6.1	-	未成年に対する使用経験	評価
5.3.6.2	-	再審査報告書	評価
5.3.6.3	-	定期的ベネフィット・リスク評価報告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report: PBRER/PSUR)	評価

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

1.12添付資料一覧

5.4 参考文献

資料番号	著名, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
5.4-1	Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics. 2011 Dec;128Suppl5:S213-56.
5.4-2	Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a.
5.4-3	日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 日本動脈硬化学会, 2012.
5.4-4	Raitakari OT, Juonala M, Kaehonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maeki-Torkko N, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA. 2003 Nov;290(17):2277-83.
5.4-5	Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med. 1998 Jun; 338(23):1650-6.
5.4-6	Wiegman A, Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. Lancet. 2004 Jan;363(9406):369-70.
5.4-7	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of Atherosclerosis in Young Men to Serum Lipoprotein Cholesterol Concentrations and Smoking. JAMA. 1990 Dec;264(23):3018-24.
5.4-8	Wiegman A, Hutten BA, Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Bueller HR, et al. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004 Jul;292(3):331-7.
5.4-9	Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006 Mar;354(12):1264-72.
5.4-10	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and Safety of Cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct;366(9493):1267-78.
5.4-11	Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL-not only how low, but how long? Science. 2006 Mar;311(5768):1721-3.
5.4-12	Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec;60(25):2631-9.
5.4-13	Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia-Trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? Atherosclerosis. 2013 Feb;226(2):315-20.
5.4-14	Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 1998 Aug;72(2-3):143-56.

1.12添付資料一覽

5.4-15	Imakita M, Yutani C, Strong JT, Sakurai I, Sumiyoshi A, Watanabe T, et al. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. <i>Atherosclerosis</i> . 2001 Apr;155(2):487-97.
5.4-16	NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. <i>Pediatrics</i> . 1992 Mar;89(3):495-501.
5.4-17	McCordle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. <i>Circulation</i> . 2007 Apr;115(14):1948-67.
5.4-18	Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. <i>Pediatrics</i> . 2008 Jul;122(1):198-208.
5.4-19	Daniels SR, Gidding SS, Ferranti SD. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. <i>J Clin Lipidol</i> . 2011 Jun;5(3 Suppl):S30-7.
5.4-20	Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. <i>Int J Cardiol</i> . 2014 Feb;171(3):309-25.
5.4-21	Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. <i>J Atheroscler Thromb</i> . 2012;19(12):1043-60.
5.4-22	The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and Safety of Lowering Dietary Intake of Fat and Cholesterol in Children with Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol: The Dietary Intervention Study in Children (DISC). <i>JAMA</i> . 1995 May;273(18):1429-35.
5.4-23	Rask-Nissila L, Jokinen E, Roennema T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H, et al. Prospective, Randomized, Infancy-Onset Trial of the Effects of a Low-Saturated-Fat, Low-Cholesterol Diet on Serum Lipids and Lipoproteins Before School Age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). <i>Circulation</i> . 2000 Sep;102(13):1477-83.
5.4-24	Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The Effect of Aerobic Exercise Training on the Lipid-Lipoprotein Profile of Children and Adolescents. <i>Sports Med</i> . 2000 Feb;29(2):99-112.
5.4-25	Avis HJ, Vissers MW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. The use of lipid-lowering drug therapy in children and adolescents. <i>Curr Opin Investig Drugs</i> . 2009 Mar;10(3):224-31.
5.4-26	Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, Langslet G, McCordle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children with Familial Hypercholesterolemia. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2010 Mar;55(11):1121-6.
5.4-27	Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. <i>Circulation</i> . 2002 Oct;106(17):2231-7.

1.12添付資料一覧

5.4-28	McCordle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and Safety of Atorvastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia or Severe Hyperlipidemia: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):74-80.
5.4-29	Graaf A, Nierman MC, Firth JC, Wolmarans KH, Marais AD, Groot E. Efficacy and Safety of Fluvastatin in Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Acta Paediatr. 2006 Nov;95(11):1461-6.
5.4-30	Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul;(7):CD006401.
5.4-31	Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trotsenburg AS, Graaf A, Groot E, et al. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. Circulation. 2007 Aug;116(6):664-8.
5.4-32	厚生労働科学研究費補助金：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業。小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究。平成18年度研究報告書。2007:408.
5.4-33	European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 24 June 2008 on the application for agreement of a Paediatric Investigation Plan for pitavastatin calcium EMEA-000054-PIP01-07 in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended. European Medicines Agency decision 2008;EMEA/313267/2008:P/35/2007.
5.4-34	European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 28 October 2011 on the acceptance of modification of an agreed paediatric investigation plan for pitavastatin (calcium) (Pitavastatin and associated names) (EMEA-000302-PIP01-08-M02) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. European Medicines Agency decision 2011;EMEA/831324/2011:P/268/2011.
5.4-35	European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 5 October 2012 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for pitavastatin (calcium) (Livazo and associated names), (EMEA-000054-PIP01-07-M03) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. European Medicines Agency decision 2012; EMA/625236/2012:P/0230/2012.
5.4-36	Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012;19(11):1019-26.
5.4-37	Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2010 Jul;17(7):667-74.
5.4-38	Jongh S, Kerockhoffs MC, Grootenhuys MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. Acta Paediatr. 2003 Sep;92(9):1096-101.
5.4-39	Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br J Clin Pharmacol. 2002 Dec;54(6):665-70.
5.4-40	クエストラン®粉末44.4% 添付文書 第13版。2012年10月
5.4-41	リバロ錠1mg, リバロ錠2mg (製造承認申請) -資料概要 ト-277-8.



1.12添付資料一覧

5.4-42	Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med. 2013 11:57.
5.4-43	Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. Clin Drug Investig. 2011 Oct;31(10):735-43.
5.4-44	中谷矩章, 上馬場和夫, 武部雅人, 小島順司. 新規HMG-CoA還元酵素阻害薬NK-104 (ピタバスタチン) の第I相臨床試験—健康成人男子志願者を対象とした単回および7日間反復経口投与試験—. 臨床医薬 2001;17(6):741-766.
5.4-45	Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2002 Jun;162(2):373-9.
5.4-46	Package insert for Crestor® tablets, revised in August, 2013.
5.4-47	Crestor 5mg, 10mg, 20mg and 40mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;23rd December 2013.
5.4-48	Package insert for Lipitor® tablets, revised in February, 2012.
5.4-49	Lipitor 10 mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;August 2013.
5.4-50	Package insert for Zocor® tablets, revised in February, 2014.
5.4-51	Zocor 10mg, 20mg, 40mg and 80mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;November 2013
5.4-52	Package insert for Pravachol® tablets, revised in August, 2013.
5.4-53	Lipostat 10 mg, 20 mg and 40 mg Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;April 2013.
5.4-54	Package insert for Lescol® capsules/ Lescol®XL extended-release tablets, revised in October, 2012.
5.4-55	Lescol XL 80 mg Prolonged Release Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;26 July 2012.
5.4-56	Package insert for Mevachor® tablets, revised in February, 2014.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書