2024 年 6 月改訂（第 12 版）

日本標準商品分類番号：872189

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」
ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」
Pitavastatin Calcium Tablets

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	1 錠中ピタバスタチンカルシウム水和物を以下の量含有する。 1mg：1.1mg（ピタバスタチンカルシウムとして 1.0mg） 2mg：2.2mg（ピタバスタチンカルシウムとして 2.0mg） 4mg：4.4mg（ピタバスタチンカルシウムとして 4.0mg）		
一般名	和　名：ピタバスタチンカルシウム水和物 洋　名：Pitavastatin Calcium Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		1mg/2mg	4mg
	製造販売承認	2013 年　8 月 15 日	2014 年　8 月 15 日
	薬価基準収載	2013 年 12 月 13 日	2014 年 12 月 12 日
	販売開始	2013 年 12 月 13 日	2014 年 12 月 12 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
9．溶出性……12
10．容器・包装……16
11．別途提供される資材類……16
12．その他……16

Ⅴ．治療に関する項目……17

1．効能又は効果……17
2．効能又は効果に関連する注意……17
3．用法及び用量……18
4．用法及び用量に関連する注意……18
5．臨床成績……19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……21

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21

Ⅶ．薬物動態に関する項目……22

1．血中濃度の推移……22
2．薬物速度論的パラメータ……25
3．母集団（ポピュレーション）解析……25
4．吸収……25
5．分布……25
6．代謝……26
7．排泄……26
8．トランスポーターに関する情報……26
9．透析等による除去率……26
10．特定の背景を有する患者……26
11．その他……27

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……28

1．警告内容とその理由……28
2．禁忌内容とその理由……28
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……28
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……28
5．重要な基本的注意とその理由……28
6．特定の背景を有する患者に関する注意……29
7．相互作用……32
8．副作用……34
9．臨床検査結果に及ぼす影響……36
10．過量投与……36
11．適用上の注意……36
12．その他の注意……36

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……37

1．薬理試験……37
2．毒性試験……37

Ⅹ．管理的事項に関する項目……38

1．規制区分……38
2．有効期間……38
3．包装状態での貯法……38
4．取扱い上の注意点……38
5．患者向け資材……38

６．同一成分・同効薬 38
７．国際誕生年月日 38
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 38
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 39
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 39
11．再審査期間 39
12．投薬期間制限に関する情報 39
13．各種コード 39
14．保険給付上の注意 40

ＸＩ．文献 41

１．引用文献 41
２．その他の参考文献 41

ＸⅡ．参考資料 42

１．主な外国での発売状況 42
２．海外における臨床支援情報 43

ＸⅢ．備考 44

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 44
２．その他の関連資料 47

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
IC_{50}	50%阻害濃度

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、ピタバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする HMG‐CoA 還元酵素阻害剤である。

「ピタバスタチンカルシウム錠 1mg/2mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月 15 日に承認を取得、2013 年 12 月 13 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

「ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 8 月 15 日に承認を取得、2014 年 12 月 12 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

2019 年 11 月 13 日、「ピタバスタチンカルシウム錠 1mg/2mg「日医工」」は「家族性高コレステロール血症」における小児の用法及び用量が追加された。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、ピタバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする HMG‐CoA 還元酵素阻害剤である。

（２）重大な副作用として、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、重症筋無力症が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名をレーザー印字した。

（２）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表記し、ウラ面に「高コレステロール血症治療剤」と表記した。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

＜2021 年 7 月削除＞

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜小児の家族性高コレステロール血症＞

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」
ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」

（２）洋名

Pitavastatin Calcium Tablets

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

ピタバスタチンカルシウム水和物（JAN）

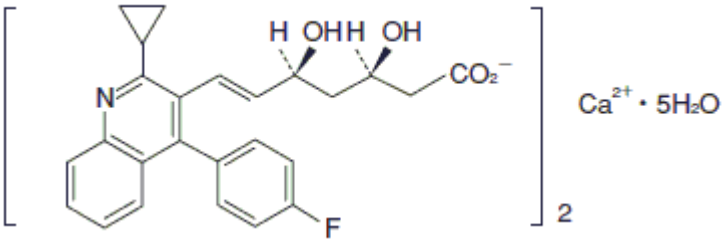
（２）洋名（命名法）

Pitavastatin Calcium Hydrate（JAN）

（３）ステム（stem）

酵素阻害薬：-stat-

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$
分子量：971.06

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～微黄色の粉末である。結晶多形が認められる。

（２）溶解性

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。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

旋光度［α］$^{20}_{D}$ ：＋22.0～＋24.5°（脱水物に換算したもの 0.1g、水/アセトニトリル混液（1：1）、10mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3400～3300cm^{-1}、1560cm^{-1}、1490cm^{-1}、1219cm^{-1}、1066cm^{-1}及び 766cm^{-1}付近に吸収を認める。

３）定性反応

本品を希塩酸に溶かし、アンモニア試液を加えて中性とした後、ろ過した液はカルシウム塩の定性反応（1）、（2）及び（3）を呈する。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：希酢酸、水、メタノール、塩化ナトリウム混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		ピタバスタチン カルシウム錠 1mg「日医工」	ピタバスタチン カルシウム錠 2mg「日医工」	ピタバスタチン カルシウム錠 4mg「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠		
色調		ごくうすい黄赤色		淡黄色
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径(mm)		6.1	7.1	8.6
厚さ(mm)		2.7	3.0	4.0
質量(mg)		85.0	127.0	250.0
本体表示		ピタバスタチン 1 日医工	ピタバスタチン 2 日医工	ピタバスタチン 4 日医工
包装コード		ⓝ504	ⓝ505	ⓝ506

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピタバスタチンカルシウム錠1mg「日医工」	ピタバスタチンカルシウム錠2mg「日医工」	ピタバスタチンカルシウム錠4mg「日医工」
有効成分	1錠中 ピタバスタチンカルシウム水和物 1.1mg （ピタバスタチンカルシウムとして1.0mg）	1錠中 ピタバスタチンカルシウム水和物 2.2mg （ピタバスタチンカルシウムとして2.0mg）	1錠中 ピタバスタチンカルシウム水和物 4.4mg （ピタバスタチンカルシウムとして4.0mg）
添加剤	乳糖水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウ、黄色5号		乳糖水和物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、黄色5号

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2012/1/6～2012/7/25

◇ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	PIT1T-1 PIT1T-2 PIT1T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （薄層クロマトグラフィー、HPLC）	PIT1T-1 PIT1T-2 PIT1T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞	PIT1T-1 PIT1T-2 PIT1T-3	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜15 分、85%以上＞	PIT1T-1 PIT1T-2 PIT1T-3	96.6～102.8 98.1～104.4 98.9～104.7	95.4～103.7 97.3～103.7 98.6～104.8	98.3～102.9 99.6～103.4 98.6～103.4	96.6～100.4 98.1～101.9 98.3～101.2
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	PIT1T-1 PIT1T-2 PIT1T-3	99.7 101.2 101.1	99.2 99.6 99.8	98.5 100.3 100.1	98.4 99.6 99.5

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質：0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2012/1/6～2012/7/25

◇ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	PIT2T-1 PIT2T-2 PIT2T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （薄層クロマトグラフィー、HPLC）	PIT2T-1 PIT2T-2 PIT2T-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞	PIT2T-1 PIT2T-2 PIT2T-3	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜15 分、85%以上＞	PIT2T-1 PIT2T-2 PIT2T-3	89.5～103.9 95.6～103.9 94.5～104.3	94.2～102.6 92.5～ 99.0 94.3～100.6	95.1～101.0 95.0～101.1 94.6～101.3	94.0～98.9 94.4～99.1 94.2～98.9
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	PIT2T-1 PIT2T-2 PIT2T-3	99.4 99.4 99.1	98.7 99.4 99.2	99.5 99.8 99.6	98.6 98.6 98.3

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質：0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施日：2015/11/5

◇ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜淡黄色のフィルム コーティング錠＞	DP2901 DP3001 DP3101	適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	DP2901 DP3001 DP3101	適合	—	—	適合
純度試験（HPLC） ＜※1＞	DP2901 DP3001 DP3101	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	DP2901 DP3001 DP3101	1.8 3.1 2.2	—	—	1.1 1.2 0.9
溶出性（%） ＜15 分、85%以上＞	DP2901 DP3001 DP3101	101.0～103.2 102.8～104.6 102.1～103.5	99.6～101.4 99.8～103.9 99.4～104.1	97.4～101.4 100.4～105.1 100.8～103.4	92.5～101.2 101.6～103.9 99.2～103.2
含量（%）※2 ＜95.0～105.0%＞	DP2901 DP3001 DP3101	99.7 102.6 101.3	99.1 101.3 101.7	99.5 102.4 101.3	99.7 101.9 103.5

※1：①類縁物質 RRT 約 1.1 及び約 1.7；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.1%以下、
③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（2）無包装状態の安定性

試験実施期間：2013/8/1～2013/11/21

◇ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色の フィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	103.7～108.7	106.4～109.9	106.9～110.1	105.7～107.7	105.8～109.5
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.9～99.6	99.4～100.1	99.8～100.2	99.3～100.2	97.9～99.2
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	64～78	58～72	61～76	63～74	63～71

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	103.7～108.7	108.8～110.3	107.8～110.2	105.1～107.4	107.1～110.0
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.9～99.6	98.8～99.7	99.9～100.7	99.2～100.0	98.6～99.4
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	64～78	43～48	45～51	46～53	41～51

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」　無包装　室温・曝光［D65 光源（約 1600Lx）、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	103.7～108.7	94.5～106.6	97.6～104.1	96.0～105.1
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.9～99.6	99.5～99.9	99.8～100.0	100.0～100.2
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	64～78	62～72	60～73	62～67

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2013/8/1～2013/11/22

◇ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	106.4～109.1	105.3～107.5	103.9～104.6	101.9～108.1	97.6～106.2
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.6～99.6	98.8～100.6	100.1	100.6～100.9	99.1～99.4
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	77～91	72～82	72～90	76～86	72～87

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	106.4～109.1	105.1～108.7	102.6～104.7	99.3～110.6	104.5～106.8
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.6～99.6	99.3～99.9	99.9～100.5	100.0～101.0	99.5～99.9
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	77～91	49～55	50～57	50～61	48～57

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」　無包装　室温・曝光［D65 光源（約 1600Lx）、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠＞	DK310	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠	ごくうすい黄赤色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DK310	106.4～109.1	103.5～106.6	100.2～106.1	103.3～105.9
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	98.6～99.6	98.7～99.8	99.0～99.4	99.1～99.4
（参考値） 硬度（N）n=10	DK310	77～91	73～81	71～85	74～88

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2014/9/19～2015/1/27

◇ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞	DP290	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DP290	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DP290	102.5～103.6	102.9～103.8	99.3～104.2	94.5～101.3	95.4～101.4
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DP290	100.0～100.8	98.8～99.2	99.0～100.1	99.1～100.3	98.8～99.4
（参考値） 硬度（N）n=10	DP290	99～121	93～112	102～114	98～117	102～124

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週間	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞	DP290	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DP290	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DP290	102.5～103.6	99.5～102.7	99.8～103.0	94.7～100.9	97.8～102.9
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DP290	100.0～100.8	99.1～100.0	99.9～101.2	99.3～100.3	99.2～100.1
（参考値） 硬度（N）n=10	DP290	99～121	74～81	62～91	78～89	59～97

※1：①類縁物質 RRT 約 1.1 及び約 1.7；0.5%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
類縁物質総計：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」　無包装　室温・曝光［D65 光源（約 1600Lx）、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜淡黄色のフィルムコーティング錠＞	DP290	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DP290	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、85%以上＞	DP290	102.5～103.6	99.1～102.4	99.4～103.0	99.1～102.7
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	DP290	100.0～100.8	99.6～100.1	101.0～101.6	100.6～102.0
（参考値） 硬度（N）n=10	DP290	99～121	99～111	95～106	92～102

※1：①類縁物質 RRT 約 1.1 及び約 1.7；0.5%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
類縁物質総計：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

（１）溶出規格

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」、ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」及びピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたピタバスタチンカルシウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg、2mg、4mg	15 分	85%以上

（2）溶出試験[2)]

〈ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

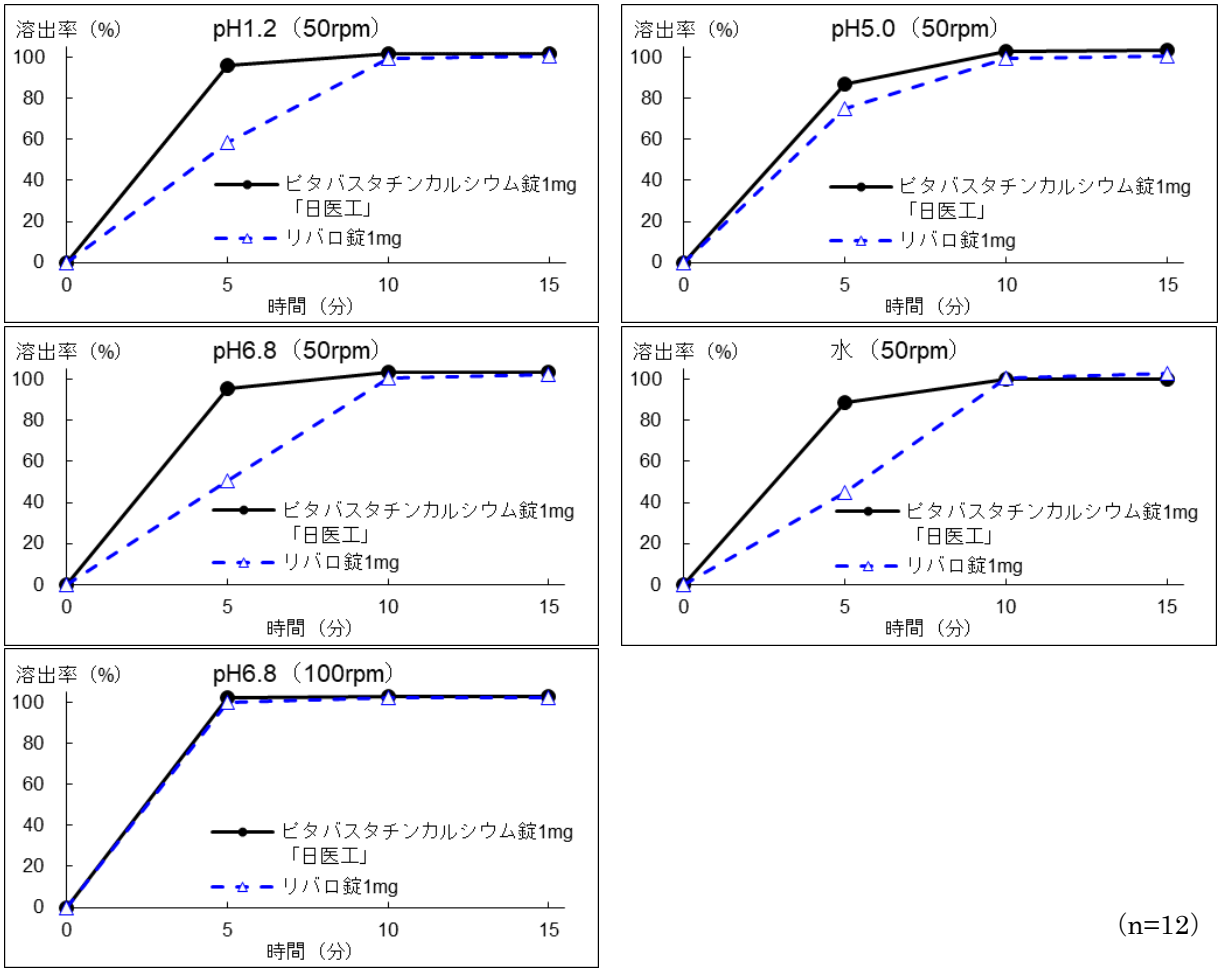
試験液及び回転数：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH5.0（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（100rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（リバロ錠 1mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

〈ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

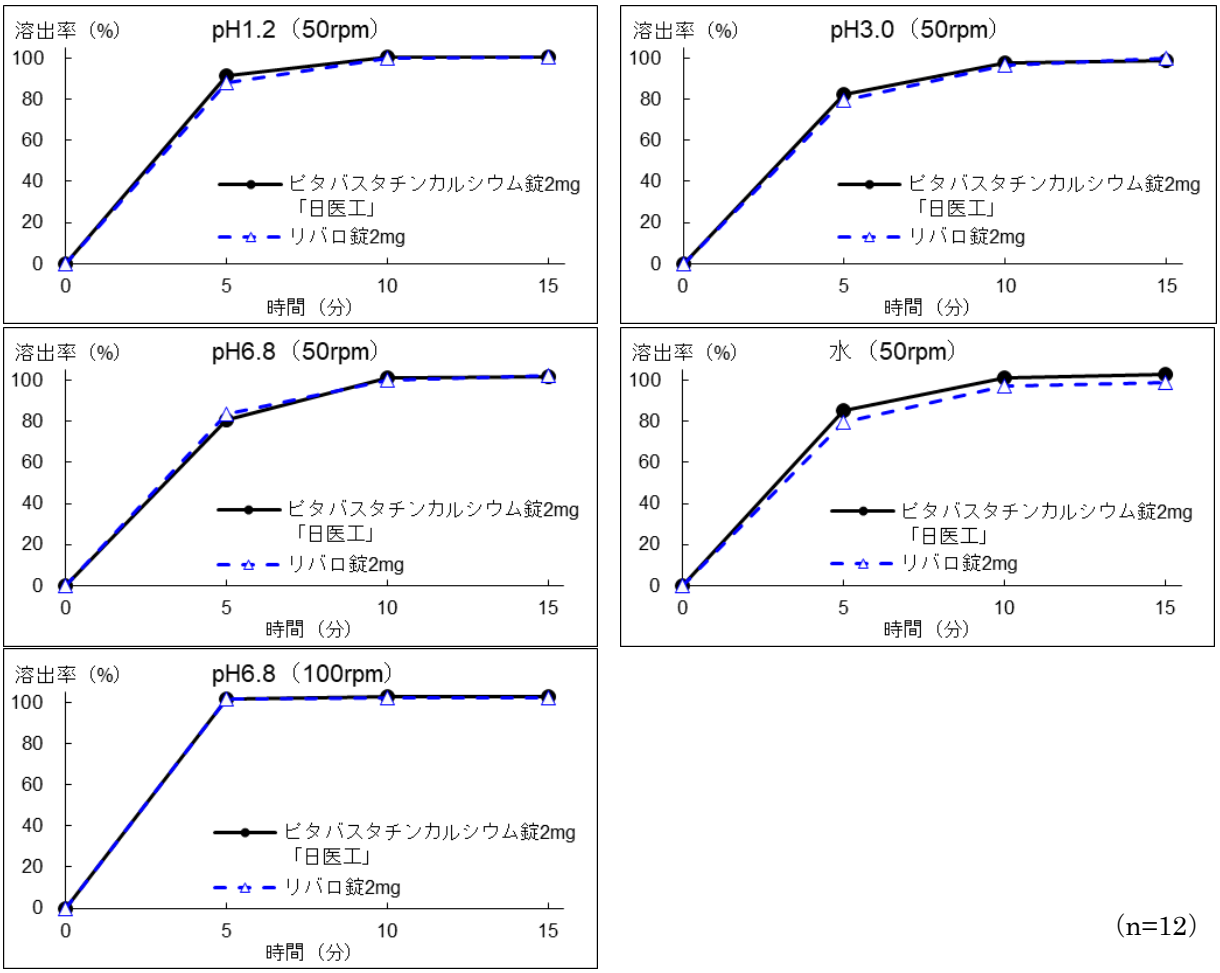
試験液及び回転数：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH3.0（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（100rpm）では、本品及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（リバロ錠 2mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

（3）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験[3)]

〈ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」〉

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」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。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH3.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

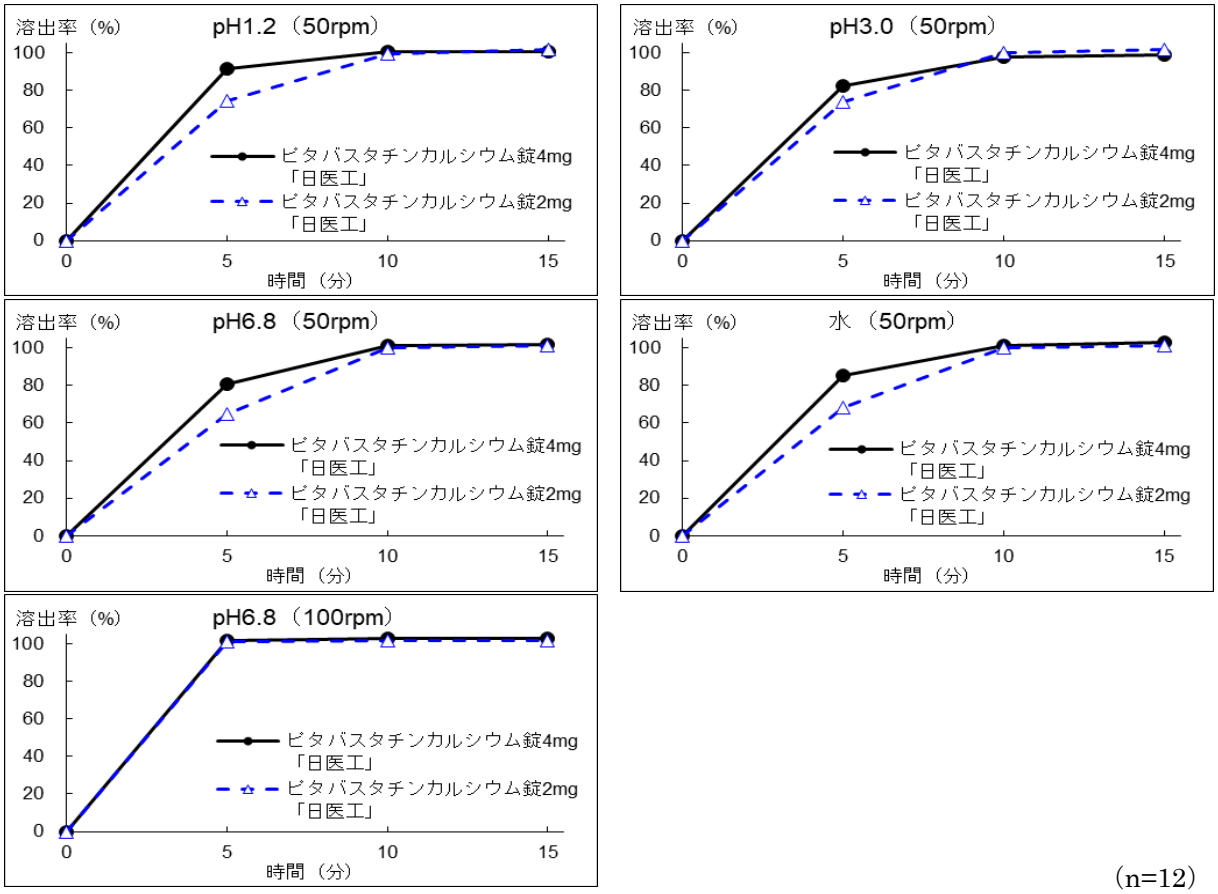
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤（ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

〈ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

〈ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

〈ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP　：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

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

5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。［9.7.1、9.7.2 参照］

5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている[4)]ことも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。［9.7.1 参照］

（解説）

5.1 本剤の成人における適応は「高コレステロール血症」、「家族性高コレステロール血症」で、小児における適応は「家族性高コレステロール血症」のみで「高コレステロール血症」に対する適応はない。ある種の疾患や薬剤により二次性にコレステロールが上昇する場合があり、このような場合には原因疾患の治療を優先する。十分な検査を実施後、「高コレステロール血症」「家族性高コレステロール血症」であることを確認すること。

5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体の患者では LDL の代謝に必要な LDL 受容体の活性がほとんどないか、あってもごくわずかである。本剤の主な作用は LDL 受容体を誘導し、肝臓へのコレステロールの取り込みを増加することであるため、ホモ接合体の患者では十分な効果が得られにくいものと考えられる。また、本剤は承認時までの臨床試験でホモ接合体に対する使用経験はない。 以上より、治療上やむを得ないと判断される場合に限って、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として、本剤を使用すること。

5.3 家族性高コレステロール血症は小児期から動脈硬化の進行を認めるため、小児期における診断、治療も重要な位置を占める。小児の家族性高コレステロール血症の場合には診断基準が成人とは異なるため、本剤を小児に投与する場合は小児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。

5.4 一般的に女性は男性に比べて冠動脈疾患発現頻度が低く、将来の冠動脈疾患発現リスクが極めて高いと判断される症例以外の女児への本剤の使用はベネフィットが比較的小さいと考えられることから、女児では、冠動脈疾患発現リスクが高いと判断される症例についてのみ投与すること。（女性の冠動脈疾患発症あるいは死亡率は、およそ全年齢層において男性より約 10 年遅れると報告されている。）

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

〈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

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を 1 日 1mg とし、最大投与量は 1 日 2mg までとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1 日 1mg を投与する。［9.3.2、16.6.2 参照］

7.2 本剤は投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mg に増量する場合には、CK 上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。成人海外臨床試験において 8mg 以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。［11.1.1 参照］

（解説）

7.1 肝障害患者では血漿中濃度が上昇し、副作用発現頻度が増加したり、重篤な副作用が発現したりする可能性がある。また、肝硬変患者に本剤を投与した臨床試験（成人）で、血漿中濃度が肝機能正常者に比して上昇した結果が得られている。そのため、肝障害のある成人に対して投与を行う場合には低用量から開始し、最大投与量も 1 日 2mg までと設定した。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、肝障害のある小児に投与する場合には、成人肝障害患者に対する最大投与量の半量の 1 日 1mg と設定した。なお、重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者には投与禁忌としている。

7.2 本剤の海外での臨床試験（成人）において、1 日 8mg 以上の高用量を投与された患者で、投与開始から 18～29 日の間に横紋筋融解症及び横紋筋融解症に関連した有害事象（筋肉痛を伴い CK 値が基準値上限の 10 倍以上に上昇した）が発現している。本剤は投与量（全身曝露量）の増大に伴い、横紋筋融解症や横紋筋融解症に関連した有害事象が発現する可能性が増大すると考えられることから、1 日 4mg へ増量する際には十分な注意が必要と考え設定した。1 日 4mg を投与する場合には、CK 上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。特に増量後 8 週間は筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を十分に観察し、これらの症状が発現した場合には、CK 値を測定する。その結果、原因が特定出来ない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。

（本剤を最大投与量に増量する際の留意点）

○通常用量から 1 日最大投与量へ増量した場合には、特に最初の 8 週間は筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を注意して観察すること。

○原因が特定できない筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状が発現した場合には、CK 値の測定を行うこと。

○CK 値測定の結果、原因の特定ができない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

〈効能共通〉

17.1.2 国内長期投与試験（成人）

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 週間投与後、4 週時の総コレステロール値を考慮し、3 用量（1mg、2mg、4mg/日）に用量変更し、52 週まで継続投与した。有効性の集計対象 310 例において、総コレステロール及び LDL-コレステロールは 4 週から有意な低下を示し、その後は-27.2～-29.1%及び-38.8～-40.9%の範囲で 52 週まで持続的かつ安定した推移が認められた（一標本 t 検定（0 週との比較）p<0.001）。副作用は 64/310 例（20.6%）に認められた。自他覚症状の副作用は 22 例（7.1%）に認められ、主な症状は倦怠（感）3 例（1.0%）、緊張亢進、筋（肉）痛、紅斑性発疹、末梢性浮腫各 2 例（0.6%）等であった。臨床検査値に関する副作用は 54 例（17.4%）に認められ、CK 上昇 15 例（4.8%）、γ-GTP 上昇、血清 AST 上昇各 9 例（2.9%）等であった[5)]。

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.3 国内長期投与試験（成人）

家族性高コレステロール血症患者に、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、その後 4mg に増量して最長 104 週間投与した。有効性の集計対象 36 例において、総コレステロール及び LDL-コレステロールは 4 週から有意な低下を示し、その後は-30.6～-37.0%及び-39.9～-49.5%の範囲で持続的かつ安定した推移が認められた（一標本 t 検定（0 週との比較）p<0.001）。副作用は 4/36 例（11.1%）に認められた。自他覚症状の副作用は 2 例（5.6%）に認められ、症状は知覚減退（手指のしびれ（感））、腹痛（胃部不快感）各 1 例（2.8%）であった。臨床検査値に関する副作用は 2 例（5.6%）に認められ、いずれもテストステロン減少であった[6)]。

（５）患者・病態別試験

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

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。有効性の解析対象各群 7 例において、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 群では-27.258[-34.003, -20.513] %、2mg 群では-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。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった[7)]。

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈家族性高コレステロール血症〉

17.2.1 特定使用成績調査（小児）

10～14 歳の家族性高コレステロール血症患者を対象に、最長 3 年間投与の特定使用成績調査（全例調査）を実施した。女児 45 例を含む計 94 例において、投与前から最終観察時までの LDL-コレステロール変化率の平均値±標準偏差は-23.2±21.6%と有意な LDL-コレステロール低下効果を示し（一標本 t 検定 p<0.001）、その効果に性差は認められなかった。副作用は 7/99 例（7.1%）に認められ、主な副作用は頭痛、肝障害、CK 上昇各 2 例（2.0%）等であった[8)]。

（７）その他

〈効能共通〉

17.1.1 国内総合臨床成績（成人）

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、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。副作用は 197/886 例（22.2%）に認められ、主な副作用はγ-GTP 上昇 47 例（5.3%）、CK 上昇 41 例（4.6%）、ALT 上昇 32 例（3.6%）、AST 上昇 28 例（3.2%）等であった[5)、6)、9)～14)]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

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[15)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.1.1 LDL 受容体発現促進作用

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞（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[16)、17)]（*in vitro*）。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[18)]（モルモット）。

18.1.2 VLDL 分泌低下作用

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[18)]（モルモット）。

18.2 HMG-CoA 還元酵素阻害作用

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_{50} 値は 6.8nM であった[19)]（*in vitro*）。

18.3 コレステロール合成阻害作用

ピタバスタチンは、HepG2 細胞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[16)]（*in vitro*）。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[19)]（ラット）。

18.4 血漿脂質低下作用

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[18)、19)]（モルモット、イヌ）。

18.5 脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用

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[20)]（*in vitro*）。また、経口投与により頚動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した[21)]（ウサギ）。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 2mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった[22)]。［16.2.1 参照］

表　ピタバスタチンカルシウム 2mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
空腹時	0.8±0.1	26.11±2.82	58.8±6.3
食後	1.8±0.3	16.79±2.29	54.3±4.6

平均値±標準誤差（n=6）

16.1.2 反復投与

健康成人男性 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次表のとおり、反復投与による変動は小さく、$T_{1/2}$ は約 11 時間であった[22)]。

表　ピタバスタチンカルシウム 4mg 反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
投与 1 日目	1.7±0.5	55.6±8.8	1.4±0.1	174±25	10.5±1.1
投与 7 日目	1.1±0.2	59.5±9.1	2.2±0.4	221±32	11.6±0.6

平均値±標準誤差（n=6）

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」〉

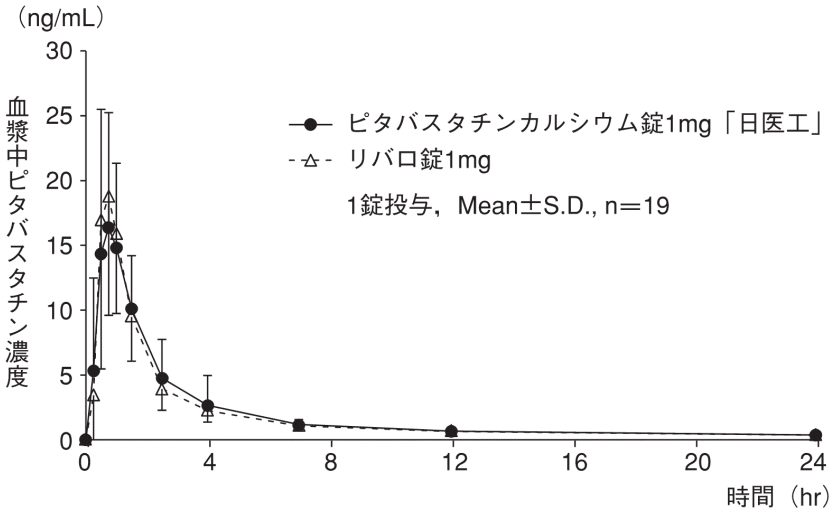
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」及びリバロ錠 1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ピタバスタチンカルシウムとして 1.0mg）健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中ピタバスタチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[23)]。

表　薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」	46.5±14.0	20.3±7.52	0.84±0.49	10.25±2.25
リバロ錠 1mg	44.6±14.7	20.8±9.48	0.74±0.26	11.43±3.20

（1 錠投与，Mean±S.D., n=19）



血漿中薬物濃度推移

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

〈ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」〉

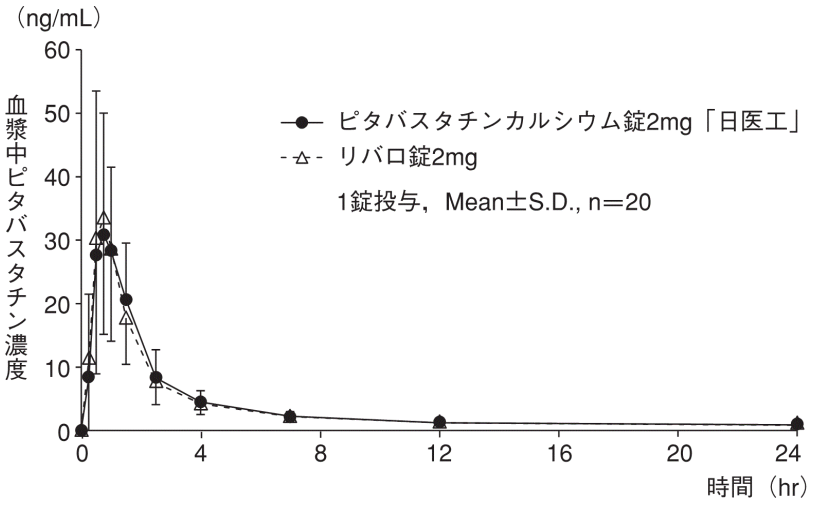
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」及びリバロ錠 2mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ピタバスタチンカルシウムとして 2.0mg）健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中ピタバスタチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[23)]。

表　薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」	87.7±33.7	38.7±19.9	0.88±0.37	12.22±3.49
リバロ錠 2mg	85.9±33.8	38.5±17.0	0.83±0.35	11.90±3.28

（1 錠投与，Mean±S.D., n=20）



血漿中薬物濃度推移

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

〈ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」〉

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」は、ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた[3)]。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

16.2.1 食事の影響

未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べ T_{max} の遅延と C_{max} の低下がみられたが、食後投与と空腹時投与で AUC に大きな差は認められなかった[22)]。[16.1.1 参照]

２）併用薬の影響

16.7.1 臨床試験

①シクロスポリン

健康成人男性 6 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 6 日間反復経口投与し、6 日目の投与 1 時間前にシクロスポリン 2mg/kg を単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 6.6 倍、AUC で 4.6 倍に上昇した[24)]。[2.3、10.1 参照]

②エリスロマイシン

外国人健康成人 18 例に 1 日 4 回エリスロマイシン 500mg を 6 日間反復経口投与し、4 日目の朝にピタバスタチンとして 4mg を併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 3.6 倍、AUC で 2.8 倍に上昇した[25)]。[10.2 参照]

③リファンピシン

外国人健康成人 18 例に 1 日 1 回リファンピシン 600mg を 15 日間反復経口投与し、11～15 日目に 1 日 1 回ピタバスタチンとして 4mg を併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 2.0 倍、AUC で 1.3 倍に上昇した[25)]。[10.2 参照]

④フィブラート系薬剤

外国人健康成人 24 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 4mg を 6 日間反復経口投与し、8 日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを 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 [26]。［10.2 参照］

16.7.2 *In vitro* 試験

ピタバスタチンは CYP 分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9 の基質のトルブタミド、CYP3A4 の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった [27)、28)]。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 [29]。［10.2 参照］

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合率

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_1酸性糖蛋白で 94.3～94.9%であった[27]（*in vitro*）。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

16.4.1 代謝経路

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た[30)、31)]（ラット、ウサギ、イヌ）。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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）。

16.4.3 代謝酵素

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[27]（*in vitro*）。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

16.4.2 血中及び尿中代謝物

健康成人男性にピタバスタチンを投与したとき、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、8 位水酸化体、これらの抱合体、及びデヒドロラクトン体がいずれもわずかに認められた[32)、33)]。

７．排泄

16.5.1 排泄経路

ピタバスタチンの主たる排泄経路は糞中排泄であった[31)]（ラット、イヌ）。

16.5.2 排泄率

健康成人男性各 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。

また、健康成人男性 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 回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[22)]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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、腎機能障害患者の投与 7 日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比し C_{max} で 1.7 倍、AUC で 1.9 倍を示した[34)]。

16.6.2 肝機能障害患者

（1）肝硬変患者

外国人肝硬変患者 12 例と外国人健康成人 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 2mg を単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比し Child-Pugh grade A の患者では C_{max} で 1.3 倍、AUC で 1.6 倍、Child-Pugh grade B の患者では C_{max} で 2.7 倍、AUC で 3.9 倍を示した[35)]。［2.2、7.1、9.3.1 参照］

（2）肝機能障害患者（脂肪肝）

肝機能障害患者(脂肪肝)6 例と肝機能正常者 6 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 7 日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった[36)]。［7.1 参照］

16.6.3 小児

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 1 日 1 回朝食前に 52 週間反復経口投与した。8 週時又は 12 週時における投与 1 時間後の血漿中未変化体の濃度は次表のとおりであった[7)]。

表　小児家族性高コレステロール血症患者（男児）におけるピタバスタチンカルシウム 1mg 又は 2mg 投与 1 時間後の血漿中未変化体濃度

投与量	投与 1 時間後の血漿中未変化体濃度[注)]（ng/mL）
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

平均値±標準偏差（n=7）

注）投与 8 週時又は 12 週時に測定

16.6.4 高齢者

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[32)]。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］

2.3 シクロスポリンを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］

（解説）

2.1 臨床試験（成人）において発疹、そう痒等の過敏症状がみられた症例があった。このような既往のある患者に本剤を投与した場合には、過敏症状が再発したり、より強い症状が発現したりする可能性があることから禁忌とした。

2.2 動物実験（ラット）における組織内濃度の測定より本剤は肝臓への選択性が高いことが示されている。更に、本剤は肝臓でのコレステロール生成過程の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより作用をあらわす。以上のように、本剤は主に肝臓に多く分布し、作用することから肝機能を悪化させる可能性がある。また、肝硬変患者（成人）に本剤を 2mg 単回経口投与した臨床試験（外国人データ）では、健康成人に比べ Cmax は 1.3～2.7 倍、AUC は 1.6～3.9 倍に増加した。以上のことから、重篤な肝障害のある患者又は胆道閉塞のある患者を禁忌とした。

2.3 臨床試験（成人）で本剤とシクロスポリンを併用した場合、本剤の血漿中濃度が AUC で 4.6 倍、Cmax で 6.6 倍に増加した。また、非臨床試験で本剤の肝臓への取り込みの一部に、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、シクロスポリンがこれを阻害することが明らかにされている。以上のことから、本剤をシクロスポリン投与中の患者に併用した場合には、本剤の血漿中濃度が上昇することにより、副作用の発現頻度の増加や、横紋筋融解症などの重篤な副作用が発現するおそれがあるため、シクロスポリンとの併用を禁忌とした。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。

8.2 肝機能検査を投与開始時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に行うこと。［9.3.2、11.1.4 参照］

8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

（解説）

8.1 高コレステロール血症の治療では、ライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の 4 項目を基本とする）が推奨されており、それでも治療目標に達しなかった場合に薬物治療を考慮すべきとされている。また、患者個人のもつ冠危険因子（高血圧、糖尿病など）を軽減する治療を行うことが必要とされている。

8.2 承認までの臨床試験（成人）において、肝機能検査値（γ-GTP、AST 及び ALT）の異常変動が中等度以上のものは投与開始後 12 週までに発現し、それ以外のものもほとんどが 28 週までに発現している。より重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐために、投与開始から 12 週までの間に 1 回以上の肝機能検査を行い、それ以降も定期的に検査を行うことにより、肝機能障害をより早期に発見することが必要と考えて設定した。

8.3 高コレステロール血症の治療は通常、長期にわたるため、本剤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時には投与を中止し、治療法の再検討を行うなどの適切な処置をする必要があることから設定した。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版（日本動脈硬化学会、2017 年版）には、『薬物療法のフォローアップ』として『薬物療法開始後は、副作用に関連する症状に留意するとともに薬剤効果の確認と用量調節、生化学的検査による副作用確認と生活指導への活用のため、投与開始後半年間は 2～3 回程度、その後は 3～6 ヵ月に一回程度、定期的に検査を行うのが望ましい。』とされている。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

9.1.2 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

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

（解説）

9.1.1 甲状腺機能低下症のある患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者：

欧州医薬品審査庁（EMEA）の医薬品委員会（CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products）から、スタチン系薬剤による筋障害に関して調査報告が出された。その中で、治療開始前の注意事項として、以下の内容を欧州の添付文書情報に記載するよう勧告している。スタチンを処方する場合、横紋筋融解症を起こしやすい素因のある患者には慎重に投与すべきである。以下の患者ではスタチンによる治療開始前に CK 値を測定すべきである。

・腎障害のある患者
・甲状腺機能低下症の患者
・遺伝性の筋疾患又はその家族歴のある患者
・スタチン又はフィブラートでの筋障害の既往歴のある患者
・アルコール中毒者
・高齢者（＞70 歳）（横紋筋融解症を起こしやすい他の素因の存在に応じて、CK 値の測定の必要性を検討する）

この情報をもとに、甲状腺機能低下症のある患者、遺伝性の筋疾患又はその家族歴のある患者及び薬剤性の筋障害の既往歴のある患者への注意を設定した。

アルコール中毒のある患者：

アルコール中毒者は肝機能が低下していると推測され、また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。アルコール中毒者では観察を十分に行い、慎重に投与すること。

9.1.2 2023 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0720 第 1 号に基づく。PMDA にて、重症筋無力症の国内外の症例、公表文献及び国内外のガイドラインの評価が実施された。その結果、国内の HMG-CoA 還元酵素阻害剤すべてを対象に使用上の注意を改訂する必要があると判断された。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

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

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

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

（解説）

9.2.1 2018 年 10 月 16 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1016 第 1 号に基づく。フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与例において横紋筋融解症が報告されている。報告症例のほとんどは投与前に腎機能障害を有しており、横紋筋融解症の発症に伴いクレアチニンの急激な上昇が認められている。そのため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤の併用を「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」としていた。その後、一般社団法人日本動脈硬化学会の要望を受け、2018 年第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤の併用に関する注意喚起についての審議が行われた。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に注意喚起を移行することが適切であると判断された。腎機能に関する臨床検査値（血清クレアチニンや eGFR を目安）に異常が認められる患者では、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ本剤とフィブラート系薬剤を併用すること。[37)]

9.2.2 腎障害は HMG-CoA 還元酵素阻害剤により横紋筋融解症が発現する危険因子の一つとされている。また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が起こることがある。腎障害の患者又はその既往がある患者には観察を十分に行い、慎重に投与すること。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。［2.2、16.6.2 参照］

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

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

（解説）

9.3.2 本剤の主な排泄経路は実験動物（ラット、サル、イヌ）において胆汁を介した糞中排泄であることが知られている。また、健康成人を対象とした本剤の薬物動態試験では尿中への排泄は単回投与試験では投与量の 2%未満、7 日間の反復投与試験では 2.8%であった。これらよりヒトでの主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられる。更に、本剤は肝臓に多く分布し作用するので肝機能を悪化させるおそれがある。したがって、肝障害のある患者では血漿中濃度が通常より高くなり、副作用の発現頻度が上がる可能性がある。 承認時までの臨床試験（成人）で AST と ALT が基準値上限の 2.5 倍以上、γ-GTP が基準値上限の 5 倍以上を示した症例の多くは、本剤の投与前から基準値上限を逸脱していた症例や、合併症として肝障害を有する症例であった。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の主な副作用の一つとして肝機能障害が知られている。したがって、肝障害又はその既往歴のある患者では観察を十分に行い、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。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

9.5 妊婦

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

（解説）

承認時までの臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性は対象から除外しているため使用経験がなく、安全性は確立していない。

コレステロール及びコレステロール生合成産物は、胎児の発育に必須の成分であるため、妊娠した女性に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性がある。また、海外においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性へは使用禁忌となっている。

他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（ロバスタチン：国内未発売）と硫酸デキストロアンフェタミンを併用した女性で、その出生児に重篤な先天性骨奇形、気管食道瘻及び肛門閉鎖を発現した 1 例の報告がある。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

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

（7）小児等

9.7 小児等

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

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

（解説）

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児においては、国内臨床試験（小児）の対象から除外しており、安全性が確立していないことから設定した。また 6 歳未満の小児においては、海外臨床試験（小児）の対象からも除外している。

（8）高齢者

9.8 高齢者

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

7．相互作用

10.相互作用

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

（解説）

チトクローム P450：

本剤の代謝に関与するチトクローム P450 の CYP 分子種は CYP2C9 であることが確認されている。しかし、その代謝クリアランスは非常に小さいことから CYP2C9 の代謝を阻害する薬物と本剤を併用した場合では血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考えられる。また、本剤は CYP2C8 のモデル基質の代謝に対しては軽度に阻害したが、その他の分子種（CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 など）に対しては阻害作用を示さないことが確認されている。以上のことから、本剤は薬物代謝酵素が関与する双方向の薬物相互作用を起こしにくいと考えられる。

蛋白結合：

本剤は臨床で推定される血漿中濃度範囲で、ワルファリン等の蛋白結合を阻害せず、本剤の蛋白結合も影響を受けないことが確認されている。

トランスポーター：

本剤は cMOAT（canalicular multispecific organic anion transporter）及び P 糖蛋白質の基質にはならないことを確認しているが、本剤の肝細胞への取り込みの一部に有機アニオントランスポーターOATP1B1（OATP-C/OATP2）が関与することが示されており、トランスポーター選択的阻害剤が本剤の取り込みを阻害することが示された。

（1）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン （サンディミュン） （ネオーラル） ［2.3、11.1.1、16.7.1 参照］	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇（C_{max}6.6 倍、AUC4.6 倍）する。

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 ［9.2.1、11.1.1、16.7.1 参照］	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸 ［9.2.2、11.1.1 参照］		危険因子：腎障害がある場合
コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるので、コレスチ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 ［11.1.1、16.7.1、16.7.2 参照］	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン ［16.7.1、16.7.2 参照］	併用により本剤の C_{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

（解説）

コレスチラミン：

コレスチラミンは非吸収性の陰イオン交換樹脂であり、胆汁酸を吸着して糞中への排泄を促進することによりコレステロールを低下する。したがって、併用した薬剤を吸着することにより併用薬の吸収を遅延させ、減少させることが知られている。本剤は動物実験（ラット、イヌ）において腸肝循環をすることが知られており、本剤とコレスチラミンを併用した場合、本剤が吸着され、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため十分な間隔をあけて投与することが必要と考え設定した。

８．副作用

11.副作用

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

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.2 ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

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

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも 0.1%未満）

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

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 重症筋無力症（頻度不明）

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

（解説）

11.1.1, 11.1.2 初期の自覚症状としては四肢の脱力、手足・肩・腰・全身の筋肉の痛み、こわばり、全身のだるさ、赤褐色尿などがあらわれる。臨床検査値としては、血中や尿中のミオグロビンが増加する他、CK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼ等の逸脱酵素の急上昇が認められる。また、血中ミオグロビンが排出臓器である腎尿細管への負荷となり、急性腎不全を併発する例が多く、この場合、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められている。本剤は投与量（全身曝露量）の増大に伴い、横紋筋融解症や横紋筋融解症に関連した有害事象が発現する可能性が増大すると考えられる。筋肉痛や四肢の脱力などの筋肉症状を注意して観察し、これらの症状が発現した場合には、CK 値を測定すること。その測定の結果、原因の特定が出来ない著しい上昇（基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、横紋筋融解症が発現した場合には、適切な補液を行い利尿を保ち、急性腎不全の発症を予防することが重要である。

11.1.3 2016 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 1018 第 3 号に基づき追記し、2017 年 4 月自主改訂に基づき「免疫性壊死性ミオパチー」の表記を「免疫介在性壊死性ミオパチー」に変更した。

（参考）

当初、日本においては、2013 年 4 月「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」に追記した。その経緯は以下の通りである。2012 年 10 月米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）は、まれではあるが 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 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」の報告があることから、米国の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を改訂するよう指示した。日本においては、米国での添付文書改訂や文献報告等を参考に、2013 年 4 月「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」に追記した。なお、本改訂は国内の HMG-CoA 還元酵素阻害剤すべてが対象となった改訂であった。

11.1.4 2004 年 7 月 21 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づく（企業報告）。

11.1.5 2005 年 5 月 11 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡に基づく（企業報告）。

11.1.6 2010 年 3 月 23 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0203 第 1 号に基づく。

英国医薬品庁は 2009 年 11 月、欧州規模で収集した安全性情報について検討した結果、スタチン系薬剤により非常にまれではあるが、間質性肺炎が発現する可能性があると結論付け、スタチン系薬剤の製品情報概要等の改訂を指示した。

Drug Safety Update: Volume 3, Issue 4, November 2009：
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http:/www.mhra.gov.uk/Publications/Safe-tyguidance/DrugSafetyUpdate/CON062553

また、欧州医薬品庁の欧州医薬品安全性監視作業部会も同時期に同様の勧告を行った。

MONTHLY REPORT PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY（PhVWP）NOVEMBER 2009 PLENARY MEETING：
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf

これらの背景に加え、日本でもスタチン系薬剤で間質性肺炎の症例が報告されていることから、スタチン系薬剤に対し、薬食安指示（2010 年 3 月 23 日付）が発出され、本剤の使用上の注意「重大な副作用」の項に追記された。

11.1.7 2023 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0720 第 1 号に基づく。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	じん麻疹	紅斑、血管性浮腫
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P 上昇	
腎臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉[注2)]	CK 上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	

	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」 ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」 ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」	処方箋医薬品[注 1)] 注 1)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ピタバスタチンカルシウム水和物	劇薬[注 2)]

注 2）劇薬指定はピタバスタチン、その塩類及びそれらの製剤（ただし、1 錠中ピタバスタチンとして 4mg 以下を含有するものを除く）

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：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

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01737000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01738000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01244000	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

＜用法及び用量追加＞

追加年月日：2019 年 11 月 13 日

販売名：ピタバスタチンカルシウム錠 1mg/2mg「日医工」

	新	旧
用法及び用量	**高コレステロール血症** 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。 **家族性高コレステロール血症** 成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。 小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。 なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。	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。

（__：用法及び用量追加における変更箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」	2189016F1010	2189016F1257	122718501	622271801
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」	2189016F2016	2189016F2253	122719201	622271901
ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」	2189016F3217	2189016F3217	123876101	622387601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

１）社内資料：安定性試験
２）社内資料：溶出試験
３）社内資料：生物学的同等性試験（錠 4mg）
４）Castelli W. P.：Am. J. Med. 1984；76：4-12（PMID：6702862）
５）寺本民生　他：臨床医薬. 2001；17：885-913
６）馬渕宏　他：臨床医薬. 2001；17：915-943
７）小児臨床試験（国内第Ⅲ相試験）（リバロ錠/OD 錠：2015 年 6 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
８）大竹明　他：日本小児科学会雑誌. 2020；124：1499-1508
９）中谷矩章　他：臨床医薬. 2001；17：789-806
10）佐々木淳　他：臨床医薬. 2001；17：807-827
11）齋藤康　他：臨床医薬. 2001；17：829-855
12）大内尉義　他：Geriat. Med. 2001；39：849-860
13）山田信博　他：臨床医薬. 2001；17：945-956
14）臨床試験成績のまとめ（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ト）
15）作用機序（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ホ.1.(2）.3)）
16）Morikawa S., et al.：J. Atheroscler. Thromb. 2000；7：138-144（PMID：11480454）
17）中川俊次　他：薬理と治療. 2001；29：51-57
18）Suzuki H., et al.：Atherosclerosis. 1999；146：259-270（PMID：10532682）
19）Aoki T., et al.：Arzneimittelforschung. 1997；47：904-909（PMID：9296275）
20）脂質蓄積抑制作用（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ホ.1.（3)）
21）Kitahara M., et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1998；77：117-128（PMID：9681568）
22）中谷矩章　他：臨床医薬. 2001；17：741-766
23）信岡史将　他：診療と新薬. 2013；50：792-801
24）蓮沼智子　他：臨床医薬. 2003；19：381-389
25）FDA Center for Drug Evaluation and Research：Application No. 022363s000：Clinical Pharmacology Review
26）Mathew P.：診療と新薬. 2003；40：779-785
27）Fujino H., et al.：薬物動態. 1999；14：415-424
28）ヒト P450 分子種に対する阻害作用（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ.5.（2）.1)）
29）Hirano M., et al.：Drug Metab. Dispos. 2006；34：1229-1236（PMID：16595711）
30）Kojima J., et al.：Biol. Pharm. Bull. 1999；22：142-150（PMID：10077432）
31）Fujino H., et al.：薬物動態. 1999；14：79-91
32）中谷矩章　他：臨床医薬. 2001；17：957-970
33）健康成人男性における代謝物（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ.3.（1)）
34）製造販売後臨床試験（リバロ錠：2013 年 12 月 19 日公表、再審査報告書）
35）肝硬変患者における薬物動態（リバロ錠：2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ.4.（3)）
36）森治樹　他：臨床医薬. 2003；19：371-379
37）厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.112（1992）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症	**〈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）「Ⅴ．3.（1）用法及び用量の解説」の項参照

国　名	タイ
会社名	Nichi-Iko（Thailand）Co., Ltd.
販売名	NIKP-Pitavastatin tablet 2mg
剤形・規格	tablet 2mg

＜DailyMed（USA）、2024 年 6 月検索＞

国　名	米国
会社名	Kowa Pharmaceuticals America, Inc.
販売名	LIVALO- pitavastatin calcium tablet, film coated
剤形・規格	1mg、2mg、4mg

INDICATIONS AND USAGE

LIVALO is indicated as an adjunct to diet to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in:

・Adults with primary hyperlipidemia.

・Adults and pediatric patients aged 8 years and older with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage and Administration Information

・Take LIVALO orally once daily with or without food at the same time each day.

・For patients that require a high-intensity statin or are unable to achieve their LDL-C goal receiving LIVALO 4 mg daily, prescribe alternative LDL-C-lowering treatment.

・Assess LDL-C when clinically appropriate, as early as 4 weeks after initiating LIVALO, and adjust the dosage if necessary.

2.2 Recommended Dosage for Adults and Pediatric Patients Aged 8 Years and Older

・The recommended dosage range of LIVALO is 2 mg to 4 mg daily.

・The maximum recommended dosage is LIVALO 4 mg once daily .

2.3 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

・The recommended starting dosage for patients with moderate and severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate 30 – 59 mL/minute/1.73 m^2 and 15 – 29 mL/minute/1.73 m^2, respectively) and patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis is LIVALO 1 mg

once daily. The maximum recommended dose for these patients is LIVALO 2 mg once daily.
・There are no dosage adjustment recommendations for patients with mild renal impairment.

2.4 Dosage Modifications Due to Drug Interactions

・In patients taking erythromycin, do not exceed LIVALO 1 mg once daily.
・In patients taking rifampin, do not exceed LIVALO 2 mg once daily.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。
（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	pitavastatin	D

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時橙色の粉末であり、3 ヵ月後わずかに橙色が増した。純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2013/8/1～2013/11/21

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	DK310	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色の粉末	わずかに橙色味が増す
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	95.8～97.1	98.7～98.8	98.7～99.1	98.3～98.8	98.3～99.2
（参考値）重量変化（%）	DK310	―	1.3	1.1	1.3	1.2

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は橙色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2013/8/1～2013/11/21

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	DK310	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色の粉末	橙色の粉末
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DK310	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	DK310	99.5～99.9	98.4～99.1	99.0～99.5	100.1～100.5	98.8～99.2
（参考値）重量変化（%）	DK310	―	1.4	1.4	1.4	1.2

※1：①類縁物質 RRT 約 1.7；0.2%以下、RRT 約 1.9；0.3%以下、左記以外の類縁物質；0.1%以下、
　　総類縁物質；0.6%以下、②立体異性体 RRT 約 0.4；0.1%以下、RRT 約 0.6；0.1%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2014/9/19～2015/1/27

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	DP290	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	DP290	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	DP290	100.0～100.8	99.7～100.8	100.0～100.8	100.6～101.3	99.0～99.8
（参考値）重量変化（%）	DP290	―	1.4	1.5	0.8	1.4

※1：類縁物質 RRT 約 1.1；0.5%以下、RRT 約 1.7；0.5%以下、個々の類縁物質；0.1%以下、
　　総類縁物質；1.5%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ピタバスタチン カルシウム錠 1mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ピタバスタチン カルシウム錠 2mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

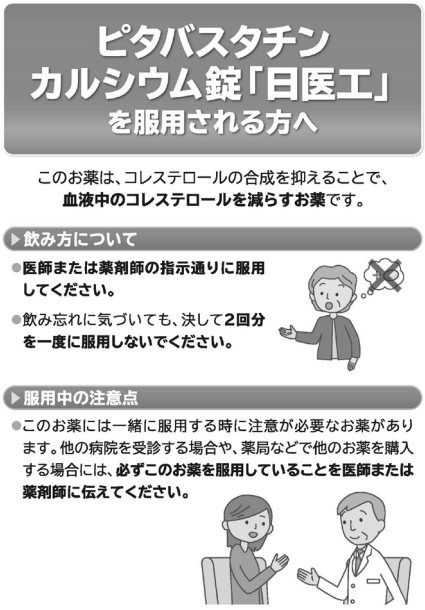
懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ピタバスタチン カルシウム錠 4mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

2．その他の関連資料

患者向け指導箋

ピタバスタチンカルシウム錠「日医工」を服用される方へ