

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Ca錠1mg「アメル」
ピタバスタチンCa錠2mg「アメル」
ピタバスタチンCa錠4mg「アメル」

Pitavastatin Ca Tablets 「AMEL」

剤形	ピタバスタチンCa錠1mg「アメル」：フィルムコーティング錠 ピタバスタチンCa錠2mg「アメル」：割線入りフィルムコーティング錠 ピタバスタチンCa錠4mg「アメル」：割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ピタバスタチンCa錠1mg「アメル」： 1錠中、日局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）を含有する。 ピタバスタチンCa錠2mg「アメル」： 1錠中、日局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）を含有する。 ピタバスタチンCa錠4mg「アメル」： 1錠中、日局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）を含有する。
一般名	和名：ピタバスタチンカルシウム（JAN） 洋名：Pitavastatin Calcium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 販売開始年月日：2013年12月13日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2021年9月改訂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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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(<http://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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 I F 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、I F を利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	3. 用法及び用量	21
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	22
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	22
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	25
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	26
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	30
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	31
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	31
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32
2. 製剤の組成	6	1. 警告内容とその理由	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	32
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	5. 重要な基本的注意とその理由	32
9. 溶出性	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
10. 容器・包装	20	7. 相互作用	34
11. 別途提供される資材類	20	8. 副作用	35
12. その他	20	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
V. 治療に関する項目	21	10. 過量投与	37
1. 効能又は効果	21	11. 適用上の注意	37
2. 効能又は効果に関連する注意	21	12. その他の注意	37

IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験.....	38
2. 毒性試験.....	38
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分.....	39
2. 有効期間.....	39
3. 包装状態での貯法.....	39
4. 取扱い上の注意.....	39
5. 患者向け資材.....	39
6. 同一成分・同効薬.....	39
7. 国際誕生年月日.....	39
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.....	40
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.....	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	40
11. 再審査期間.....	40
12. 投薬期間制限に関する情報.....	40
13. 各種コード.....	40
14. 保険給付上の注意.....	40
X I . 文献	41
1. 引用文献.....	41
2. その他の参考文献.....	42
X II . 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
X III . 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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピタバスタチンカルシウム水和物は、日産化学工業(株)により合成され、興和(株)が製剤開発を行った HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、いわゆるスタチン系に属するコレステロール低下薬である。¹⁾

本邦では平成 15 年に上市されている。

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」、錠 2mg 「アメル」、錠 4mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 25 年 8 月に承認を取得し、同年 12 月 3 日に用法から「夕食後投与」解除の承認を取得し、同月上市した。

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」、錠 2mg 「アメル」は、令和元年 11 月に「家族性高コレステロール血症」に対する 10 歳以上の小児の用法・用量を追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 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。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- 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、間質性肺炎があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料，最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

該当しない

(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 Ca 錠 1mg 「アメル」

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」

(2) 洋名

Pitavastatin Ca Tablets 1mg 「AMEL」

Pitavastatin Ca Tablets 2mg 「AMEL」

Pitavastatin Ca Tablets 4mg 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ピタバスタチンカルシウム水和物」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

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)

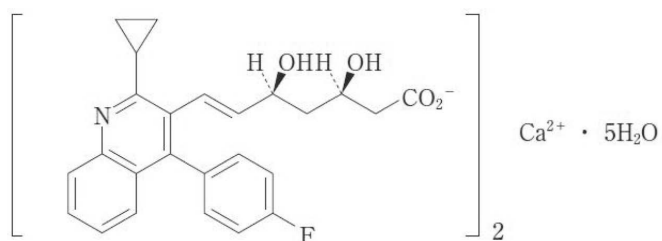
Pitavastatin Calcium Hydrate (JAN)

Pitavastatin (INN)

(3) ステム(s t e m)

高脂血症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_2\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

分子量：971.06

5. 化学名(命名法)又は本質

Monocalcium bis ({ *3R*, *5S*, *6E*) -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

溶 媒	日局表現
メタノール	溶けにくい
水 エタノール(99.5)	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¹⁾

比旋光度(20℃、D線) : +22.0 ~ +24.5° (脱水物に換算したもの 0.1 g、水/アセトニトリル混液(1 : 1)、10 mL、100 mm)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

光により分解しやすい。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法 : 「日本薬局方ピタバスタチンカルシウム水和物」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) カルシウム塩の定性反応(1)(2)(3)

有効成分の定量法 : 「日本薬局方ピタバスタチンカルシウム水和物」による
液体クロマトグラフィー










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ピタバスタチンCa錠1mg 「アメル」	フィルムコーティング錠 白色～帯黄白色	   直径：約6.1mm 厚さ：約2.7mm 質量：約85.0mg	ピタバスタチン 1 アメル
ピタバスタチンCa錠2mg 「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠 わずかに赤紫色を帯びた白色	   直径：約7.2mm 厚さ：約2.8mm 質量：約125.0mg	ピタバスタチン 2 アメル
ピタバスタチンCa錠4mg 「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠 わずかに赤紫色を帯びた白色	   直径：約8.7mm 厚さ：約3.9mm 質量：約247.0mg	ピタバスタチン 4 アメル

(3) 識別コード

IV-1-(2) 参照

表示部位：錠剤本体、PTP 包装資材

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

ピタバスタチンCa錠1mg「アメル」

1錠中、日局ピタバスタチンカルシウム水和物 1.1 mg (ピタバスタチンカルシウムとして 1.0 mg) を含有する。

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」

1 錠中、日局ピタバスタチンカルシウム水和物 2.2 mg (ピタバスタチンカルシウムとして 2.0 mg) を含有する。

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」

1 錠中、日局ピタバスタチンカルシウム水和物 4.4 mg (ピタバスタチンカルシウムとして 4.0 mg) を含有する。

添加剤

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」

D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」、錠 4mg 「アメル」

D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、酸化チタン、ケイ酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

略体・略号	化学名	構造式	根拠・由来
ラクトン体	(4R,6S)-6-[(E)-2-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinoly]ethenyl]-4-hydroxy-3,4,5,6-tetra-hydro-2H-pyran-2-one		原薬由来の分解物
3-エピ体 Ca 塩	Monocalcium bis{(3S,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinoly]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}		原薬由来の副生成物
5-エピ体 Ca 塩	Monocalcium bis{(3R,5R,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinoly]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}		原薬由来の副生成物
閉環体	(3R,5S)-5-[(8RS)-6-シクロプロピル-7,8-ジヒドロ-10-フルオロベンゾ[k]フェナントリジン-8-イル]-3,5-ジヒドロキシペンタン酸		原薬由来の分解物
5-ケト体	(3R,6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3-ヒドロキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸		原薬由来の分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾

試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔、アルミニウム袋

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2)無包装下の安定性³⁾ピタバスタチンCa錠1mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	遮光・グラシン紙分包	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
25℃、 120万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 50日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	グラシン紙分包		性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	60万lx・hr まで規格内。 120万lx・hr で純度試験規格外。

ピタバスタチンCa錠「アメル」(2mg、4mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	遮光・グラシン紙分包	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
25℃、 120万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 50日間	性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内
	グラシン紙分包		性状、溶出性、定量法、純度試験、硬度	規格内

(3)分割品の安定性

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH)において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光(33.6万lx・hr)において、純度試験が規格外となった。

1)湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	規格	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	RRT1.4：0.7%以下 個々：0.1%以下 合計：1.5%以下	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法*	95.0～105.0%	101.5	99.2	99.8	100.6

*3回の平均値(%)

2)光(25℃、120万lx・hr^{*1}、グラシン紙分包)

試験項目	規格	開始時	16.8万lx・hr (7日目)	33.6万lx・hr (14日目)	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の分割品	変化なし	—	—	変化なし
純度試験	RRT1.4：0.7%以下 個々：0.1%以下 合計：1.5%以下	規格内	規格内	0.42 0.18(規格外) 0.6	0.50 0.20(規格外) 0.7	0.71(規格外) 0.37(規格外) 1.3
定量法 ^{*2}	95.0～105.0%	101.5	—	—	99.2	98.6

*1.1000lx、50日間

*2.3回の平均値(%)

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25°C75%RH)において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光(33.6万lx・hr)において、純度試験が規格外となった。

1)湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	規格	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	RRT1.4：0.7%以下 個々：0.1%以下 合計：1.5%以下	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法*	95.0～105.0%	100.3	101.3	100.9	101.7

*3回の平均値(%)

2)光(25°C、120万lx・hr^{*1}、グラシン紙分包)

試験項目	規格	開始時	16.8万lx・hr (7日目)	33.6万lx・hr (14日目)	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の分割品	変化なし	—	—	変化なし
純度試験	RRT1.4：0.7%以下 個々：0.1%以下 合計：1.5%以下	規格内	規格内	0.35 0.15(規格外) 0.4	0.42 0.17(規格外) 0.6	0.57 0.27(規格外) 0.9
定量法 ^{*2}	95.0～105.0%	100.3	—	—	99.2	98.6

*1.1000lx、50日間

*2.3回の平均値(%)

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⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」

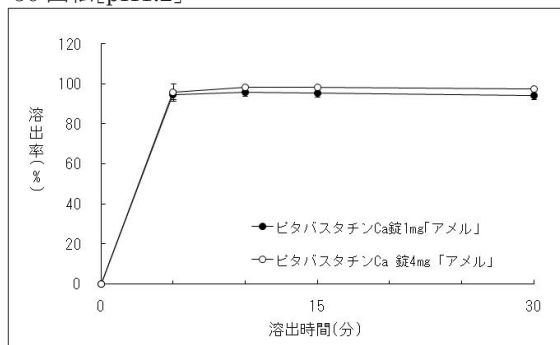
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」(試験製剤)及びピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50 回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

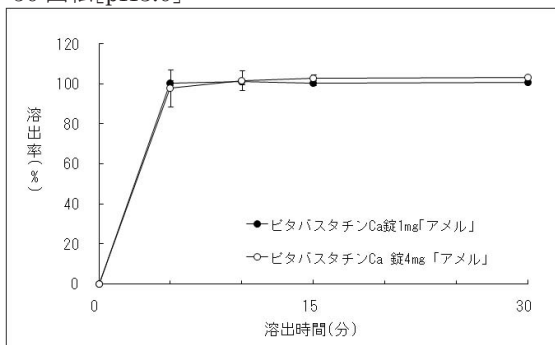
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

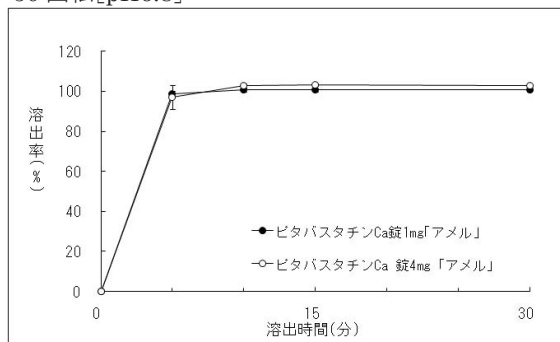
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH3.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

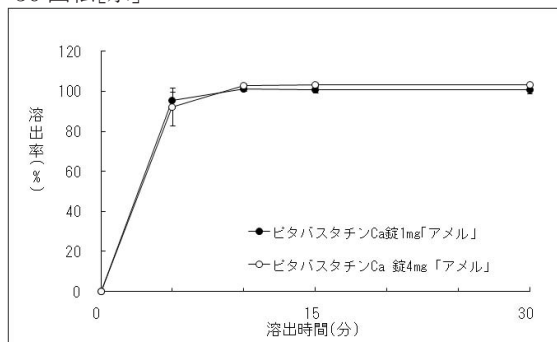


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	98.2	95.3	適合
		pH3.0	85%以上	15分	102.6	100.5	適合
		pH6.8	85%以上	15分	103.1	100.6	適合
		水	85%以上	15分	103.3	100.7	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

50 rpm、pH1.2

判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	95.3	97.2	1.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		93.9	-1.4		
		97.8	2.5		
		93.7	-1.6		
		94.4	-0.9		
		98.5	3.2		
		93.7	-1.6		
		95.6	0.3		
		94.2	-1.1		
		94.1	-1.2		
		97.6	2.3		
93.3	-2.0				

50 rpm、pH3.0

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	100.5	101.7	1.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		99.8	-0.7		
		103.5	3.0		
		100.7	0.2		
		99.5	-1.0		
		100.8	0.3		
		99.2	-1.3		
		101.0	0.5		
		100.3	-0.2		
		99.4	-1.1		
		100.2	-0.3		
		99.7	-0.8		

50 rpm、pH6.8

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	100.6	99.0	-1.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		100.5	-0.1		
		100.2	-0.4		
		101.3	0.7		
		101.0	0.4		
		101.4	0.8		
		101.7	1.1		
		99.9	-0.7		
		102.0	1.4		
		99.4	-1.2		
		99.9	-0.7		
		101.1	0.5		

50 rpm、水

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	100.7	100.4	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		101.5	0.8		
		102.8	2.1		
		101.7	1.0		
		100.9	0.2		
		100.3	-0.4		
		103.3	2.6		
		99.8	-0.9		
		101.3	0.6		
		97.6	-3.1		
		99.5	-1.2		
		99.7	-1.0		

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」

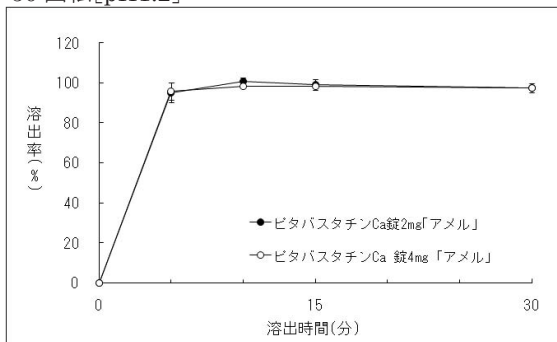
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」(試験製剤)及びピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50 回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	

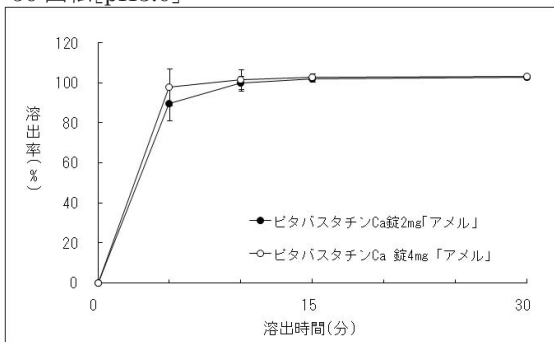
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

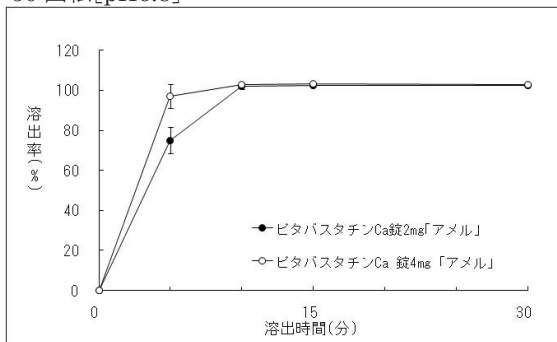
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH3.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]

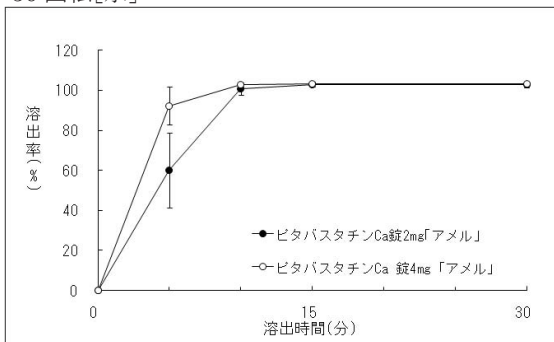


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	98.2	99.1	適合
		pH3.0	85%以上	15分	102.6	101.9	適合
		pH6.8	85%以上	15分	103.1	102.5	適合
		水	85%以上	15分	103.3	102.9	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

50 rpm、pH1.2

判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	99.1	103.3	4.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		99.7	0.6		
		99.9	0.8		
		98.0	-1.1		
		101.6	2.5		
		99.9	0.8		
		97.9	-1.2		
		93.6	-5.5		
		101.1	2.0		
		98.9	-0.2		
		97.2	-1.9		
		97.9	-1.2		

50 rpm、pH3.0

判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	101.9	102.3	0.4	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		101.9	0.0		
		98.6	-3.3		
		104.0	2.1		
		103.9	2.0		
		101.3	-0.6		
		102.7	0.8		
		102.0	0.1		
		100.0	-1.9		
		102.3	0.4		
		101.5	-0.4		
		101.9	0.0		

50 rpm、pH6.8

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	102.5	102.2	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		102.4	-0.1		
		102.2	-0.3		
		102.5	0.0		
		102.8	0.3		
		102.8	0.3		
		102.8	0.3		
		103.0	0.5		
		102.6	0.1		
		102.4	-0.1		
		102.4	-0.1		
		102.1	-0.4		

50 rpm、水

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15分	102.9	102.1	-0.8	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		103.3	0.4		
		103.2	0.3		
		103.3	0.4		
		101.3	-1.6		
		102.9	0.0		
		101.5	-1.4		
		104.1	1.2		
		102.3	-0.6		
		101.6	-1.3		
		104.9	2.0		
		103.8	0.9		

ピタバスタチン Ca錠 4mg 「アメル」

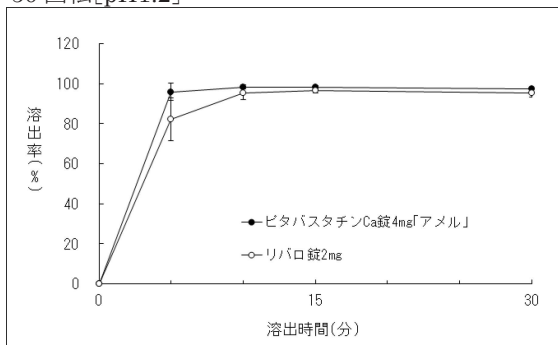
「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日付 医薬審発第783号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ピタバスタチン Ca錠 4mg 「アメル」及びリバロ錠 2mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法			
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃			
回転数	50回転、100回転			
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液		
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液		
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液		
	水	日本薬局方 精製水		
判定基準	回転数	試験液	判定	
	50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水		試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	100	pH6.8		

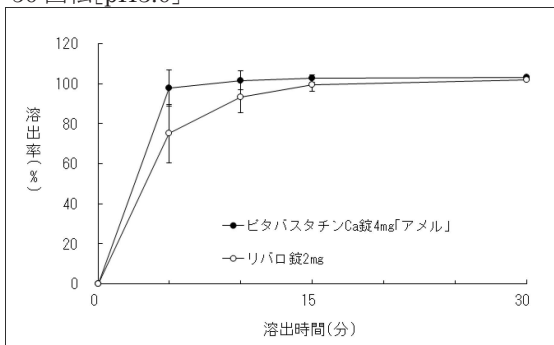
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

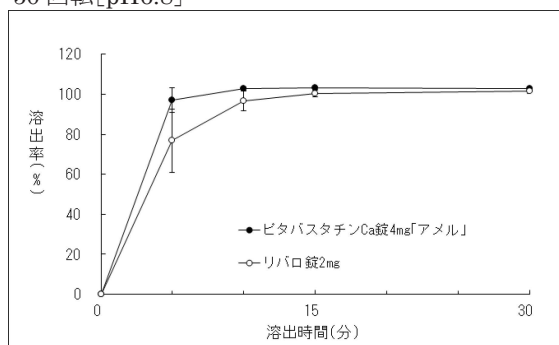
50回転[pH1.2]



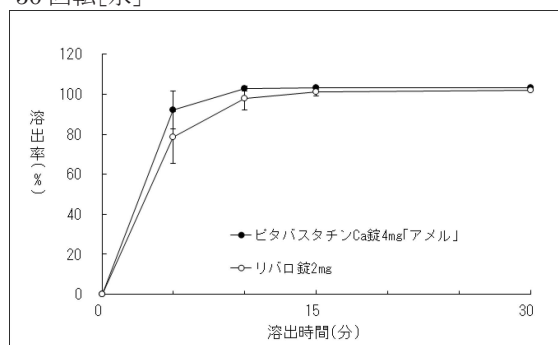
50回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

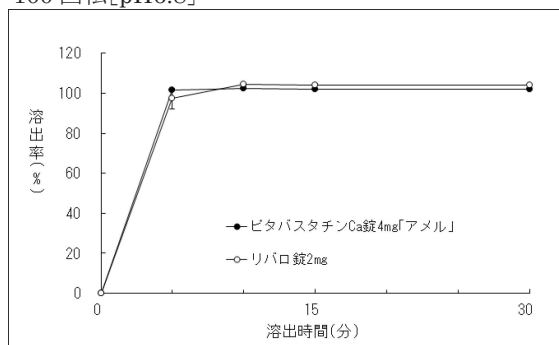


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	96.5	98.2	適合
		pH3.0	85%以上	15分	99.6	102.6	適合
		pH6.8	85%以上	15分	100.4	103.1	適合
		水	85%以上	15分	101.2	103.3	適合
	100	pH6.8	85%以上	15分	104.2	102.2	適合

(2) 溶出規格

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。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」	1 mg	50 rpm	水	15 分	85%以上
ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」	2 mg	50 rpm	水	15 分	85%以上
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	4 mg	50 rpm	水	15 分	85%以上

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 Ca 錠 1mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

＜ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

140 錠[14 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

＜ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ

	10 錠シート (mm)	14 錠シート (mm)
ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」	31×83	31×113
ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」	31×83	31×113
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	42×98	—

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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⁵⁾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。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。[9.7.1 参照]

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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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

国内長期投与試験(成人)〈効能共通〉

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⁶⁾。

国内長期投与試験(成人)〈家族性高コレステロール血症〉

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⁷⁾。

(5) 患者・病態別試験

国内第Ⅲ相試験(小児)〈家族性高コレステロール血症〉

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⁸⁾。

(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

「V.5.(6) 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」の項参照

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

製造販売後調査等

特定使用成績調査(小児)〈家族性高コレステロール血症〉

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。女兒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 $-23.2 \pm 21.6\%$ 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⁹⁾。

(7) その他

国内総合臨床成績(成人)〈効能共通〉

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¹⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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^{11,12)} (*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¹³⁾ (モルモット)。

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¹³⁾ (モルモット)。

3) 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 IC₅₀ 値は 6.8nM であった¹⁴⁾ (*in vitro*)。

4) 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¹¹⁾ (*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¹⁴⁾ (ラット)。

5) 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^{13,14)} (モルモット、イヌ)。

6) 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¹⁵⁾ (*in vitro*)。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¹⁶⁾ (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

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¹⁷⁾。

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)

	Tmax (hr)	Cmax (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)

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¹⁷⁾。

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)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (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)

3) 生物学的同等性試験

ピタバスタチンカルシウム製剤であるピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 20 例 (1 群 10 例) に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。¹⁸⁾

治験デザイン	「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 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にピタバスタチンカルシウムとして 4 mg 含有するピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」 1 錠又は 1 錠中にピタバスタチンカルシウムとして 2 mg 含有するリバロ錠 2mg 2 錠を水 150 mL と共に単回経口投与した。 投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。
採血時	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 15、30、45 分、1、1.5、2、4、6、12 及び 30 時間後の 11 時点とした。 採血量は 1 回につき 7 mL とした。
分析法	LC/MS/MS 法

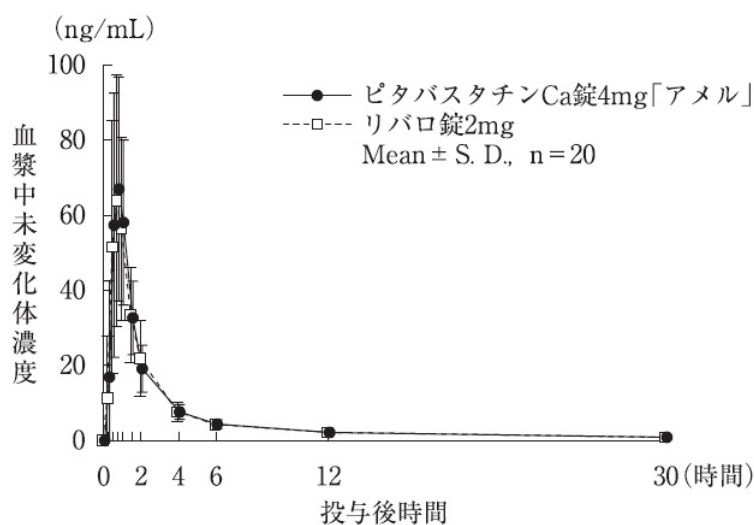
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→30) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	163.71±44.94	74.31±32.38	0.79±0.23	11.07±1.60
リバロ錠 2mg	163.20±46.05	72.27±30.13	0.88±0.39	11.05±1.73

(Mean±S.D.,n=20)

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。

	AUC _(0→30)	Cmax
2 剤間の対数変換値の差	log(1.0081)	log(1.0300)
90%信頼区間	log(0.9497)～log(1.0700)	log(0.8991)～log(1.1798)



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。

(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

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 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¹⁷⁾。

2) シクロスポリン併用時の薬物動態

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 Cmax で 6.6 倍、AUC で 4.6 倍に上昇した¹⁹⁾。

3) フィブラート系薬剤併用時の薬物動態

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²⁰⁾。

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

0.063917±0.009561 (hr⁻¹)

(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

該当資料なし

<参考>

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 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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

(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

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²¹⁾(*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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、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^{22, 23)}。

<参考：動物>

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^{24, 25)}(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)。

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²¹⁾(*in vitro*)。

<参考>薬物代謝酵素に与える影響

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^{21, 26)}。

(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

該当資料なし

7. 排泄

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¹⁷⁾。

<参考：動物>

ピタバスタチンの主たる排泄経路は糞中排泄であった²⁵⁾(ラット、イヌ)。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験

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²⁷⁾。

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

(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Cmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した²⁸⁾。

(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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

(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⁸⁾。

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

注) 投与8週時又は12週時に測定

平均値±標準偏差(n=7)

(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²²⁾。

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]

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。

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]

(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]

(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]

(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 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。[2.4 参照]

(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]

(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)。

(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(Cmax6.6 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
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン [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]	併用により本の Cmax が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

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。

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。

(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、ALP 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	
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	

	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
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

該当資料なし

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

該当資料なし

(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：処方箋医薬品（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

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

20. 取扱い上の注意

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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ピタバスタチン Ca 錠「アメル」を服用される方へ（「VIII.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・錠 2mg・錠 4mg、リバロ OD 錠 1mg・OD 錠 2mg（興和株）

同効薬：シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、ロスバスタチンカルシウム

7. 国際誕生年月日

2003年7月17日

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 Ca 錠 1mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01704	2013年12月13日	2013年12月13日
ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01705	2013年12月13日	2013年12月13日
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01706	2013年12月13日	2013年12月13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

用法及び用量変更：

2013年12月3日：用法から「夕食後投与」の制限を解除

用法及び用量追加：

2019年11月13日：「家族性高コレステロール血症」に対する10歳以上の小児の用法・用量を追加

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 Ca 錠 1mg 「アメル」	2189016F1010	2189016F1095	122763501	622276301
ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」	2189016F2016	2189016F2091	122764201	622276401
ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」	2189016F3012	2189016F3071	122765901	622276501

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, ピタバスタチンカルシウム水和物(2016)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験
- 5) Castelli WP. : *Am.J.Med.*, 76 (2A) ,4 (1984) (PMID : 6702862) (D-001181)
- 6) 寺本民生他.: *臨床医薬*. 2001; 17: 885-913 (D-001199)
- 7) 馬淵宏他.: *臨床医薬*. 2001; 17: 915-43 (D-001200)
- 8) 国内第Ⅲ相試験(リバロ錠: 2015年6月26日承認、CTD2.7.6.3) (D-001192)
- 9) 大竹明他.: *日本小児科学会雑誌*. 2020; 124: 1499-508 (D-001201)
- 10) 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) (D-001198)
- 11) Morikawa S, et al.: *J Atheroscler Thromb*. 2000; 7: 138-44 (PMID : 11480454) (D-001202)
- 12) 中川俊次他.: *薬理と治療*. 2001; 29: 51-7 (D-001203)
- 13) Suzuki H, et al.: *Atherosclerosis*. 1999; 146: 259-70 (PMID : 10532682) (D-001204)
- 14) Aoki T, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1997; 47: 904-9 (PMID : 9296275) (D-001205)
- 15) 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)) (D-001206)
- 16) Kitahara M, et al.: *Jpn J Pharmacol*. 1998; 77: 117-28 (PMID : 9681568) (D-001207)
- 17) 中谷矩章他.: *臨床医薬*. 2001; 17: 741-66 (D-001182)
- 18) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 19) 蓮沼智子他.: *臨床医薬*. 2003; 19: 381-9 (D-001193)
- 20) Mathew P.: *診療と新薬*. 2003; 40: 779-85 (D-001194)
- 21) Fujino H, et al.: *薬物動態*. 1999; 14: 415-24 (D-001184)
- 22) 中谷矩章他.: *臨床医薬*. 2001; 17: 957-70 (D-001187)
- 23) 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)) (D-001188)
- 24) Kojima J, et al.: *Biol Pharm Bull*. 1999; 22: 142-50 (PMID : 10077432) (D-001185)
- 25) Fujino H, et al.: *薬物動態*. 1999; 14: 79-91 (D-001186)
- 26) 薬物代謝酵素における薬物相互作用(リバロ錠: 2003年7月17日承認、申請資料概要へ.5. (2) .1) (D-001195)
- 27) Hirano M, et al.: *Drug Metab Dispos*. 2006; 34: 1229-36 (PMID : 16595711) (D-001196)
- 28) 再審査報告書: 製造販売後臨床試験(リバロ錠: 2013年12月19日再審査結果公表) (D-001189)
- 29) 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)) (D-001190)
- 30) 森治樹他.: *臨床医薬*. 2003; 19: 371-9 (D-001191)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{※1}	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	100.9	99.6	99.0	99.0

※1：RRT1.4：0.7%以下、個々：0.1%以下、合計：1.5%以下

※2：3回の平均値(%)

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{※1}	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 ^{※2}	95.0～105.0%	101.5	100.2	100.3	100.1

※1：RRT1.4：0.7%以下、個々：0.1%以下、合計：1.5%以下

※2：3回の平均値(%)

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	わずかに赤紫色を帯びた白色の割線入りフィルムコーティング錠	わずかに赤紫色を帯びた白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{※1}	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 ^{※2}	95.0 ~ 105.0%	100.3	101.2	101.2	100.7

※1：RRT1.4：0.7%以下、個々：0.1%以下、合計：1.5%以下

※2：3 回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ピタバスタチン Ca 錠 1mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

患者用指導箋

ピタバスタチン Ca 錠「アメル」を服用される方へ

共和薬品工業株式会社

ピタバスタチン Ca 錠「アメル」は、血液中のコレステロールを減らすお薬です。

このお薬は、筋肉に対する副作用としてごくまれに「横紋筋融解症(おうもんきんゆうかいしょう)*」*が起こることが知られています。

次のような症状がみられた場合には、横紋筋融解症の可能性があるので直ちに服用をやめて、すぐに主治医の先生または薬剤師の先生にご相談ください。

筋肉が痛い 手足の力がはいらぬ
 尿の色が濃い(赤褐色になる)

*「横紋筋融解症(おうもんきんゆうかいしょう)」とは：筋肉が障害され、筋肉痛や脱力などの症状があらわれ、筋の成分(ミオグロビン)が血液中に流れ出る病気です。赤褐色の尿がみられることがあり、放っておくと腎不全(腎臓の機能が低下し尿が出にくくなる)になることもあります。

(裏面に続く)

患者さんによっては、このお薬の服用中に肝臓の働きが低下することがあります。

次のような症状がみられた場合には、服用をやめてすぐに主治医の先生にご相談ください。

吐き気、嘔吐(おうと) 体がだるい
 食欲不振 白目や皮膚が黄色くなる

このお薬を飲みはじめたときは、12 週までの間に 1 回以上肝機能検査を受けてください。また、それ以降は定期的(半年に 1 回など)に肝機能検査を受けてください。

副作用はどんなお薬にもありますが、早期に発見し適切な処置を行えば大事に至ることはほとんどありません。

また、他にもこのお薬を服用してから体調が思わしくないなど、いつもと変わったことにお気づきのときは、先生にご相談ください。

2013.12 作成

