

# 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

－高脂血症治療剤－

処方箋医薬品

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム錠

**メバロチン<sup>®</sup>錠5**

**メバロチン<sup>®</sup>錠10**

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム細粒

**メバロチン<sup>®</sup>細粒0.5%**

**メバロチン<sup>®</sup>細粒1%**

**MEVALOTIN<sup>®</sup> TABLETS, FINE GRANULES**

剤形	素錠、細粒		
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	メバロチン錠5 : 1錠中にプラバスタチンナトリウム（日局） 5mg を含有 メバロチン錠10 : 1錠中にプラバスタチンナトリウム（日局） 10mg を含有 メバロチン細粒0.5% : 1g中にプラバスタチンナトリウム（日局） 5mg を含有 メバロチン細粒1% : 1g中にプラバスタチンナトリウム（日局） 10mg を含有		
一般名	和名：プラバスタチンナトリウム（JAN） 洋名：Pravastatin Sodium（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		メバロチン錠5・細粒0.5%	メバロチン錠10・細粒1%
	製造販売承認年月日	2001年7月17日 （販売名変更による）	1991年9月4日
	薬価基準収載年月日	2001年9月7日 （販売名変更による）	1991年12月6日
	販売開始年月日	1989年10月2日	1991年12月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>		

本 IF は 2021 年 2 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（<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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	11
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	11
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	11
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	11
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	11
6. RMP の概要	2	12. その他	11
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	14
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	15
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	5	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	16
(3) 吸湿性	5	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	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	16
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	25
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	26
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	26
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	28
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	28
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	29
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	29
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	29
(3) 熱 量	7	(3) 消失速度定数	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
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	9		

(4) クリアランス .....	29	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	40
(5) 分布容積 .....	29	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	40
(6) その他 .....	29		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	29	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	41
(1) 解析方法 .....	29	1. 薬理試験 .....	41
(2) パラメータ変動要因 .....	29	(1) 薬効薬理試験 .....	41
4. 吸収 .....	29	(2) 安全性薬理試験 .....	41
5. 分布 .....	30	(3) その他の薬理試験 .....	41
(1) 血液－脳関門通過性 .....	30	2. 毒性試験 .....	41
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	30	(1) 単回投与毒性試験 .....	41
(3) 乳汁への移行性 .....	30	(2) 反復投与毒性試験 .....	42
(4) 髄液への移行性 .....	30	(3) 遺伝毒性試験 .....	42
(5) その他の組織への移行性 .....	31	(4) がん原性試験 .....	42
(6) 血漿蛋白結合率 .....	31	(5) 生殖発生毒性試験 .....	42
6. 代謝 .....	31	(6) 局所刺激性試験 .....	43
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	31	(7) その他の特殊毒性 .....	43
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	32	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	32	1. 規制区分 .....	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	32	2. 有効期間 .....	44
7. 排泄 .....	32	3. 包装状態での貯法 .....	44
8. トランスポーターに関する情報 .....	33	4. 取扱い上の注意 .....	44
9. 透析等による除去率 .....	33	5. 患者向け資材 .....	44
10. 特定の背景を有する患者 .....	33	6. 同一成分・同効薬 .....	44
11. その他 .....	33	7. 国際誕生年月日 .....	44
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	34	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 .....	44
1. 警告内容とその理由 .....	34	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 .....	45
2. 禁忌内容とその理由 .....	34	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	34	11. 再審査期間 .....	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	34	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	45
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	34	13. 各種コード .....	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	34	14. 保険給付上の注意 .....	45
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	34	<b>XI. 文 献</b> .....	46
(2) 腎機能障害患者 .....	35	1. 引用文献 .....	46
(3) 肝機能障害患者 .....	35	2. その他の参考文献 .....	47
(4) 生殖能を有する者 .....	36	<b>XII. 参考資料</b> .....	48
(5) 妊婦 .....	36	1. 主な外国での発売状況 .....	48
(6) 授乳婦 .....	36	2. 海外における臨床支援情報 .....	53
(7) 小児等 .....	36	<b>XIII. 備 考</b> .....	59
(8) 高齢者 .....	36	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 .....	59
7. 相互作用 .....	36	(1) 粉碎 .....	59
(1) 併用禁忌とその理由 .....	36	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	59
(2) 併用注意とその理由 .....	36	2. その他の関連資料 .....	59
8. 副作用 .....	36		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	37		
(2) その他の副作用 .....	37		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	40		
10. 過量投与 .....	40		
11. 適用上の注意 .....	40		
12. その他の注意 .....	40		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

三共株式会社（現：第一三共株式会社）では 1970 年当初より、コレステロールの生合成を抑制する新しい物質を微生物に求めてスクリーニングを開始し、1973 年～1978 年にかけて検索した多くの微生物の中から、強力なコレステロール生合成阻害活性物質を産生する微生物を見出した。

この物質は、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素の特異的かつ強力な拮抗阻害剤であり、構造的にも本酵素の基質である HMG-CoA の HMG 部分と類似した側鎖を持つ物質である。

微生物の探索研究と併行して誘導体の合成研究や、代謝物の検索も併せて行った結果、有効性、安全性、生産性の面から最も優れた化合物であるプラバスタチンナトリウム（メバロチン）が選択され、更に開発が進められた結果、1989 年 10 月、「メバロチン錠」、「メバロチン細粒」として、1 錠中 5mg 含有の錠剤ならびに細粒 0.5% が 1 日 2 回投与方法により上市された。その後の検討により、1 日 1 回投与の有用性も確認され、1991 年 12 月、「メバロチン錠 10」（10mg 含有）、「メバロチン細粒 1%」の発売に至った。2007 年 10 月には、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策として、「メバロチン錠」から「メバロチン錠 5」に、「メバロチン細粒」から「メバロチン細粒 0.5%」に販売名の変更を申請し、2001 年 7 月承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) コレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、血中コレステロールを速やかにかつ持続的に低下させる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) LDL レセプター活性を増強することにより、リポ蛋白代謝を改善させる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 消化管より速やかに吸収され、主にコレステロール生合成の主要臓器である肝臓、小腸において選択的に作用する（「VI.薬効薬理に関する項目」及び「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (4) 高血圧や糖尿病などの合併例、高齢者、閉経後・更年期の高脂血症患者に対し、長期にわたり優れた効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 水溶性に基づき、チトクローム P450 (CYP) を介する薬物相互作用をおこしにくい（「VII.薬物動態に関する項目」及び「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- (6) 重大な副作用として、横紋筋融解症、肝機能障害、血小板減少、間質性肺炎、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、末梢神経障害、過敏症状が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## I. 概要に関する項目

---

### 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	タイトル、参照先等
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

メバロチン®錠 5  
 メバロチン®錠 10  
 メバロチン®細粒 0.5%  
 メバロチン®細粒 1%

## (2)洋名

MEVALOTIN® TABLETS 5  
 MEVALOTIN® TABLETS 10  
 MEVALOTIN® FINE GRANULES 0.5%  
 MEVALOTIN® FINE GRANULES 1%

## (3)名称の由来

本剤はメバロン酸の生合成を阻害することから、「メバロン酸」と「一般名（プラバスタチンナトリウム）」から引用してメバロチンとした。

## 2. 一般名

## (1)和名（命名法）

プラバスタチンナトリウム（JAN）

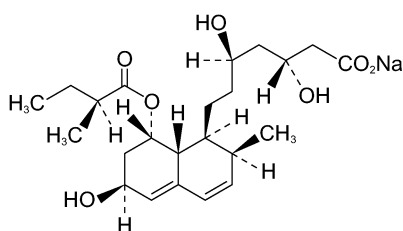
## (2)洋名（命名法）

Pravastatin Sodium（JAN）  
 pravastatin（INN）

## (3)ステム

HMG-CoA 還元酵素阻害薬：-vastatin

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NaO<sub>7</sub>

分子量：446.51

## 5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*a**R*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2*S*)-2-methylbutanoyloxy]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl] heptanoate (IUPAC)



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-514

CS-514-10

## 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～帯黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。

## (2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

## (3) 吸湿性

吸湿性である。

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 176℃（分解）

## (5) 酸塩基解離定数

pka=4.6（ $2 \times 10^{-3}$  mol/L 濃度溶液を 0.01 mol/L 塩酸で滴定）

## (6) 分配係数

水相の pH	4.5	5.0	6.0	7.0	8.0
分配係数 (log Pow)	1.47	1.26	0.52	-0.33	-0.92

Pow = (オクタノール相のプラバスタチンナトリウム濃度/水相のプラバスタチンナトリウム濃度)

## (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +153～+159°（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.1g、水、20mL、100mm）

吸光度：本品の水溶液は 239nm 付近に吸収の極大を示し、極大吸収波長における比吸光度 ( $E_{1cm}^{1\%}$ ) は約 476 である。

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 7.2～8.2 である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		室 温	18 ヶ月	褐色ガラス瓶	変化なし
苛 酷 試 験	40℃/75%RH	40℃/75%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	外観、溶状のわずかな微黄白色化。数種類の極微量の分解生成物が認められた(総量 0.2%以下)。
	温度・湿度	40℃/31%RH(開放)	6 ヶ月	褐色ガラス瓶	外観、溶状の微黄白色化。75%RH でわずかに特異なおおいが認められ、いずれの湿度でも吸湿により水分量が増加し、数種類の極微量の分解生成物が認められた(総量 0.5%以下)。
		40℃/53%RH(開放)	6 ヶ月		
		40℃/75%RH(開放)	6 ヶ月		
	温 度	50℃	12 週	褐色ガラス瓶 (密栓)	外観、溶状の微黄白色化。数種類の分解生成物が認められた(総量 0.5%以下)。また薄層クロマトグラフィーで帯状テーリング部分のわずかな増加が認められた。
		60℃	6 週		
光	室内散光	20 万 lx	ポリプロピレン袋	外観、溶状のわずかな微黄白色化。数種類の微量の分解生成物が認められた(総量 0.5%以下)。	
		40 万 lx			
		60 万 lx			
	フェードメータ照射	24 時間			

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「プラバスタチンナトリウム」による

定 量 法：日局「プラバスタチンナトリウム」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別







メバロチン錠 5：素錠

メバロチン錠 10：素錠（割線入）

メバロチン細粒 0.5%：細粒

メバロチン細粒 1%：細粒

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
メバロチン錠 5	白色			
		6.5	約 2.1	約 90
メバロチン錠 10	微紅色			
		7.5	約 2.6	約 140
メバロチン細粒 0.5%	白色	—		
メバロチン細粒 1%	微紅色	—		

## (3) 識別コード

	メバロチン錠 5	メバロチン錠 10	メバロチン細粒 0.5%	メバロチン細粒 1%
識別コード	SANKYO 231	SANKYO 232	—	—
記載場所	錠剤	錠剤	—	—

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (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	有効成分	添加剤
メバロチン錠 5	1錠中 プラバスタチンナトリウム(日局) 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン錠 10	1錠中 プラバスタチンナトリウム(日局) 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒 0.5%	1g 中 プラバスタチンナトリウム(日局) 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒 1%	1g 中 プラバスタチンナトリウム(日局) 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

## (2)電解質等の濃度

該当しない

## (3)熱 量

該当しない

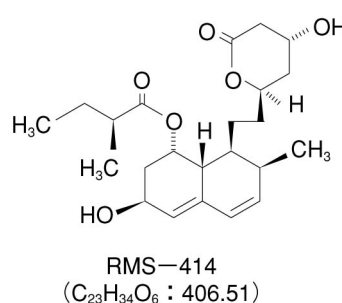
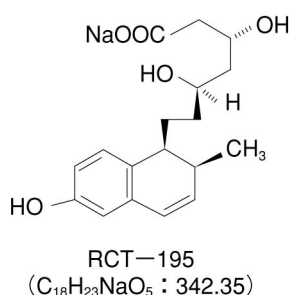
## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## (1)メバロチン錠 5

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験 <sup>注1)</sup>	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP、アルミニウム ラミネート袋、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
	25°C/60%RH	36 ヶ月	無色ガラス瓶、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
加速経時試験 <sup>注2)</sup>	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP、アルミニウム ラミネート袋	品質変化はほとんどなく安定であった。
苛酷試験 <sup>注3)</sup>	50°C/75%RH	12 週	PTP、アルミニウム ラミネート袋	含量の低下(7~8%)と類縁物質及び分解物の増加が 40°Cに比し著明になったほか、外観も白色からほとんど白色に若干変化した。
	40°C/31%RH	6 ヶ月	ガラス瓶(開放)	含量が 3~6%低下し、類縁物質が 0.5~1.9%程度増加し、その他に数種類の分解生成物のわずかな増加が認められた。外観は 53%RH 以上で白色からほとんど白色に変化した。
	40°C/53%RH			
	40°C/75%RH			
	室内散光	60 万 lx	ガラス瓶(開放)	含量がわずかに低下(1~2%)したが、その他の項目にほとんど変化を認めなかった。
フェードメータ照射	24 時間	ポリプロピレン フィルム袋	含量が 8~9%低下し、類縁物質及び分解生成物が増加し、更に外観が微黄白色に変化し、わずかに特異なおいも認められた。	

注 1) [試験項目] 外観、類縁物質、溶出試験、含量

注 2) [試験項目] 外観、溶出試験、含量

注 3) [試験項目] 性状、確認試験、類縁物質、含量。なお、加温(40°C/75%RH)試験のみ崩壊試験

#### IV. 製剤に関する項目

##### <参考情報>

無包装状態における安定性

	保存条件	保存期間	試験項目			
			性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
	スタート ( )内は承認書規格		白色の素錠	101 (95~105)	5	6
温度	40℃ (遮光気密容器)	3ヵ月	白色の素錠	1%低下	5	変化なし
湿度	25℃/75%RH (遮光、開放)	3ヵ月	白色の素錠	2%低下	3	変化なし
光	1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・h	わずかに黒ずんだ、白色の素錠	6%低下	3	変化なし

##### (2)メバロチン錠 10

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 <sup>注4)</sup>	25℃/60%RH	36ヵ月	PTP、アルミニウムラミネート袋、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
	25℃/60%RH	36ヵ月	無色ガラス瓶、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
加速経時試験 <sup>注5)</sup>	40℃/75%RH	6ヵ月	PTP、アルミニウムラミネート袋	品質変化はほとんどなく安定であった。

注4) [試験項目] 外観、類縁物質、溶出試験、含量

注5) [試験項目] 外観、溶出試験、含量

##### <参考情報>

無包装状態における安定性

	保存条件	保存期間	試験項目			
			性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
	スタート ( )内は承認書規格		片面に割線の入った微紅色の素錠	101 (95~105)	6	5
温度	40℃ (遮光気密容器)	3ヵ月	片面に割線の入った微紅色の素錠	2%低下	6	変化なし
湿度	25℃/75%RH (遮光、開放)	3ヵ月	片面に割線の入った微紅色の素錠	変化なし	3	変化なし
光	1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・h	片面に割線の入ったわずかに黒ずんだ微紅色の素錠	5%低下	4	変化なし

## (3)メバロチン細粒 0.5%

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験 <sup>注6)</sup>	25℃/60%RH	36 ヶ月	無色ガラス瓶、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
加速経時試験 <sup>注7)</sup>	40℃/75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶	品質変化はほとんどなく安定であった。
苛酷試験 <sup>注8)</sup>	40℃/31%RH	6 ヶ月	ガラス瓶(開放)	含量が 10%程度低下し、類縁物質及び分解生成物も 2~5%に増加した。
	40℃/53%RH			
	40℃/75%RH			
	室内散光	60 万 lx	ポリプロピレンフィルム袋	含量が 3~5%低下し、類縁物質も約 0.2%程度増加したのみであった。
フェードメータ照射	24 時間	ポリプロピレンフィルム袋	含量が 30%程度低下し、外観も白色からほとんど白色~微黄白色に変化し、わずかに特異なにおいも認められた。	

注6) [試験項目] 外観、粒度試験、含量

注7) [試験項目] 外観、溶出試験、粒度試験、含量

注8) [試験項目] 性状、確認試験、類縁物質、含量。なお、加温(40℃/75%RH)試験のみ粒度分布

## (4)メバロチン細粒 1%

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験 <sup>注9)</sup>	25℃/60%RH	36 ヶ月	ガラス瓶、箱	品質変化はほとんどなく安定であった。
加速経時試験 <sup>注10)</sup>	40℃/75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶	品質変化はほとんどなく安定であった。

注9) [試験項目] 外観、粒度試験、含量

注10) [試験項目] 外観、溶出試験、粒度試験、含量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

メバロチン細粒 0.5%、3g と被配合剤の 1 日投与量を混合し、秤量瓶、open にて 25°C/75%RH で 14 日間、外観（色調、吸湿変化）、含量を測定した。なお、薬剤名、会社名は試験実施当時のものである。

分類	配合薬剤名 (会社名)	外 観						メバロチン含量(%)		
		直後	1 日	2 日	3 日	7 日	14 日	直後	14 日	
	メバロチン細粒	-	-	-	-	-	-	102.4	101.0 (98.6)	
循環器 官 用 剤	強 心 剤	ジゴシン散 0.1% (中外)	-	-	-	-	-	-	103.5	97.9 (94.6)
		ネオフィリン末 (エーザイ)	-	+	++	++	++	++	103.9	98.0 (94.3)
		ノイキノン顆粒 (エーザイ)	-	-	-	-	-	-	103.9	100.7 (96.9)
	不 用 整 脈 剤	ミケラン細粒 (大塚)	-	-	-	-	-	-	104.3	100.9 (96.7)
	利 尿 剤	アルダクトン A 細粒 (サール、大日本)	-	-	-	-	-	-	101.0	101.3 (100.3)
	血 圧 降 下 剤	10%アプレゾリン散「チバ」 (ノバルティス)	-	-	-	-	-	-	101.8	99.0 (97.2)
		カプトリル細粒 (三共)	-	-	-	-	-	-	96.4	86.8 (90.0)
		セバミット細粒 (オルガン)	-	+	++	++	++	++	101.5	81.0 (79.8)
		ペルジピン散 10% (山之内)	-	-	-	-	-	-	104.7	99.1 (94.7)
	動 用 脈 硬 化 剤	シンレスタールS(50%細粒) (第一)	-	-	-	-	-	-	104.6	101.5 (97.0)
	そ の 他	セロクラール細粒 (日本ヘキスト・マリオン・ルセル)	-	-	-	-	-	-	105.2	102.1 (97.1)
		ユベラ N 細粒 (エーザイ)	-	-	-	-	-	-	101.5	101.5 (100.0)
	消 化 性 潰 瘍 用 剤	アルサルミン細粒 (中外)	-	-	-	-	-	-	99.4	100.2 (100.8)
		ガスター散 10% (山之内)	-	-	-	-	-	-	102.8	102.0 (99.2)
セルバックス細粒 10% (エーザイ)		-	-	-	-	-	-	103.3	104.4 (101.1)	
タガメット細粒 20% (藤沢)		-	-	-	-	-	-	104.3	102.5 (98.3)	
マーズレン-S顆粒 (ゼリア)		-	-	-	-	-	-	103.7	101.8 (98.2)	
ノイエルS(40%細粒) (第一)		-	-	-	-	-	-	98.0	96.1 (98.1)	
健 消 化 胃 剤	エクセラーゼ顆粒 (明治)	-	-	-	-	-	-	105.6	102.9 (97.4)	
	S・M 散 (三共)	-	-	-	-	-	-	96.3	95.9 (99.6)	
ビ タ ミ ン 剤	ハイボン細粒 10% (東京田辺)	-	-	-	-	-	-	104.9	100.8 (96.1)	
	ハイボン細粒 20% (東京田辺)	-	-	-	-	-	-	102.9	101.3 (98.4)	
	パントシン散 20% (第一)	-	-	-	-	-	-	105.1	101.6 (96.7)	
	パントシンS(50%細粒) (第一)	-	-	-	-	-	-	105.3	100.9 (95.8)	
	ピタメジン散 (三共)	-	-	-	-	+	+	100.2	98.1 (97.9)	
そ の 他	ハイゼット細粒 (大塚)	-	-	-	-	-	-	104.8	102.4 (97.7)	

\* 被配合剤単味でも同様な変化がみられる。

( )は残存率

② 外観判定基準  
 - : ほとんど変化なし  
 + : ブロックが認められる  
 ++ : 湿潤ブロックが認められる

## 9. 溶出性

## メバロチン錠 5、メバロチン錠 10

日局「プラバスタチンナトリウム錠」による

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上。)

## メバロチン細粒 0.5%、メバロチン細粒 1%

日局「プラバスタチンナトリウム細粒」による

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80%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

## 〈メバロチン錠 5〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10) 140 錠 (14 錠×10) 500 錠 (10 錠×50) 700 錠 (14 錠×50)  
1,000 錠 (10 錠×100)

(瓶：バラ) 1,000 錠

## 〈メバロチン錠 10〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10) 140 錠 (14 錠×10) 500 錠 (10 錠×50) 700 錠 (14 錠×50)  
1,000 錠 (10 錠×100)

(瓶：バラ) 500 錠

## 〈メバロチン細粒 0.5%〉

(瓶) 100g

## 〈メバロチン細粒 1%〉

(瓶) 100g

## (3)予備容量

該当しない

## (4)容器の材質

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶 : ガラス (無色)、金属キャップ

## 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

- 高脂血症
- 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

適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。  
なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

＜参考：服用時間とその理由＞

プラバスタチンナトリウムの吸収に食事の影響はないか極めて少ないと考えられたため、食間あるいは食後服用等の記載は行っていない。

### 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

メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。

### 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

##### 1) 単回投与試験<sup>1)</sup>

###### ・STEP I

健康成人男性8例に無作為に割付けメバロチン5例、プラセボ（偽薬）3例に、二重盲検試験によりメバロチン（錠）2.5、5、10、20mgを単回、メバロチン錠と識別不能なプラセボを朝食後単回経口投与した。その結果、5mg、20mg投与群の実薬投与例に各1例、投与後の好酸球の増加が認められた以外、いずれの検査にも異常はなく耐容性は良好であった。好酸球の増加は同一被験者にみられたもので投与1週後の検査では投与前値に回復した。

##### 2) 反復投与試験<sup>1)</sup>

###### ・1日2回投与試験（STEP II）

健康成人男性3例にメバロチンを1回20mg、1日2回経口投与（朝食後及び夕食後）した。その結果、いずれの検査にも異常は認められなかった。

- 1日2回7日間連続投与試験 (STEP III)

健康成人男性 10 例を無作為にメバロチン投与群 5 例、プラセボ投与群 5 例にわけ、二重盲検試験によりメバロチン投与群にメバロチン 1 回 20mg 1 日 2 回 7 日間連続経口投与 (朝食後及び夕食後) した。プラセボ投与群には STEP I に用いたプラセボを経口投与した。その結果、メバロチン投与群で投与 7 日の総コレステロール (TC)、LDL-C、アポ蛋白 B が投与前値に比し有意 ( $p < 0.05$ ) に低下し、プラセボ投与群との間に差 ( $p < 0.05$ ) がみられた。このほかには異常はみられなかった。

注) 本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1 日 10mg を 1 回または 2 回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。」である。

### (3)用量反応探索試験

- 1日5、20、40mg、4週間連続投与試験 (STEP IV) <sup>2)</sup>

投与前観察期間中に測定した TC が 220mg/dL 以上で年齢が 18~69 歳の男女の高脂血症者 41 例を対象とした。試験にはメバロチンを 5、20、40mg/日の 3 用量で 3 群にわけて投与した (1 日 2 回朝・夕食後服用)。

試験は二重盲検法で、投与期間は 4 週間、投与前後の観察期間は 2 ないし 4 週間とした。安全性の面では自覚症状、臨床検査値ともに特に問題となる所見はみられなかった。

脂質については、投与 4 週後に TC は 5mg 群で 11%、20mg 群 19%、40mg 群で 25%低下し、LDL-C はそれぞれ 17%、29%、39%低下 (TC、LDL-C ともに投与前に比し  $p < 0.01$ ) した。

また、HDL-C は各群で 5~12%増加し、トリグリセリド (TG) は 40mg 群のみ 13% (投与前に比し  $p < 0.05$ ) 低下した。

これらのことから、メバロチンの至適用量は 10~20mg/日前後と推定された。

- 一般臨床試験 <sup>3)</sup>

TC220 mg/dL 以上で年齢が 18~70 歳の男女の家族性高コレステロール血症を含む高脂血症患者を対象に 10mg/日 (1 回 5mg、1 日 2 回朝・夕食後) を 12 週間経口投与した。投与 4 週後の TC の低下が 10%未満の場合は投与 6~8 週より 20mg/日 (1 回 10mg、1 日 2 回) に増量した。投与前後の観察期間はいずれも 4 週間とした。

投与例数は単独投与が 421 例 (投与開始時 10mg/日 352 例、10mg/日以外 69 例)、併用投与 25 例であった。10mg 群、また 10→20mg 群における投与 12 週後の TC はそれぞれ 16、19%、LDL-C はそれぞれ 23、26%低下し、HDL-C はそれぞれ 9、15%増加した。TG は 10mg 群、10→20mg 群とも低下はみられなかったが、投与前 TG 値で層別した結果、投与 12 週後では投与前 TG200mg/dL 以上の群では 20%以上の低下を示した。

また副作用は主として消化器症状、発疹であり、重篤なものはなかった。臨床検査値異常は、主として AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 等の肝機能検査値の上昇、CK (CPK) の上昇であった。しかし重篤な問題となるものはなかった。

注) 本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1 日 10mg を 1 回または 2 回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。」である。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## ① 無作為化並行用量反応試験

至適用量設定試験<sup>4)</sup>

TC220mg/dL以上で年齢が18～70歳の男女の家族性高コレステロール血症を含む高脂血症患者118例を対象としてメバロチンを以下の3用量、すなわち0（プラセボ）、10mg/日（5mg/回、1日2回朝・夕食後）、20mg/日（10mg/回、1日2回朝・夕食後）で8週間、経口投与した。プラセボと実薬の識別不能性及び含量等の品質は、抜き取り検査によりコントローラーが確認し、無作為割付とキーコードの保管もコントローラーが行った。投与前後の観察期間はいずれも4週間とした。

副作用は3群いずれにもみられなかった。臨床検査値異常はAST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP等の肝機能検査値の上昇、CK（CPK）の上昇などがみられたが重篤なものはなかった。

血清脂質は、TCは投与8週後で10mg群、20mg群でそれぞれ16.1、20.5%、LDL-Cはそれぞれ23.9、29.8%低下し、またHDL-Cはそれぞれ13.4、7.8%増加した。

注）本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。」である。

## ② 比較試験

二重盲検比較試験<sup>5,6)</sup>

(1) 投与前の観察期に2回以上測定したTCが220mg/dL以上、及び/あるいはTGが150mg/dL以上である、家族性高コレステロール血症（FH）を含む高脂血症患者を対象にメバロチン10mg/日（5mg/回、1日2回食後）（144例）、又は対照薬としてクリノフィブラート600mg/日（200mg/回、1日3回）（140例）を二重盲検群間比較法にて16週間投与し本剤の有効性が確認された。本剤投与で副作用は2.9%（4例/140例）であり、主な副作用は発疹2.1%（3/140例）であった。4例（発疹3例、胸やけ1例）はいずれも投与2～6週で投薬中止し、うち2例は皮膚科治療により、ほかの2例は無処置にて回復した。なお、試験期間中胸部大動脈瘤破裂による死亡例が1例みられたが、主治医、世話人とも薬剤との因果関係なしと判断し、緊急開封は行わなかった。

臨床検査値異常は本剤投与で7.9%（11例、15件）で、主な臨床検査値異常はAST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、尿酸上昇、尿潜血陽性が各1.4%（2/140例）であった。1例に投与16週の眼底検査で眼底所見異常が認められたが、脳動脈硬化症の疑いのある症例で主治医の判定は因果関係不明であった。

効果判定症例252例における有効率はメバロチン投与群で76.2%（99/130例）、クリノフィブラート投与群で32.0%（39/122例）であり、有意にメバロチン投与群の有効性が高かった。本試験におけるメバロチン群の臨床試験成績は、投与16週でTC、TG、LDL-C、HDL-Cはそれぞれ-15.0%、-4.4%、-20.2%、+7.4%であった。また投与12週でそれぞれ-15.7%、-6.1%、-21.5%、+6.0%であった<sup>5)</sup>。

(2) 観察期に2回以上測定したTCが220mg/dL以上である、家族性高コレステロール血症を含む高脂血症患者を対象にメバロチン10mg/日（5mg/回、1日2回朝・夕食後）（175例）、又は対照薬としてプロブコール500mg/日（250mg/回、1日2回）（177例）を二重盲検群間比較法にて16週間投与した。

本剤投与で副作用は2.3%（4例/171例）に認められた。顔面に発疹、浮腫のみられた1例が治療を要した以外はいずれも症状は投薬中止によりあるいは投薬中に消失した。なお、試験期間中脳出血による死亡例が1例みられたため主治医、世話人、コントローラーと協議の上緊急開封した結果、

本剤は対照薬投与例であったが主治医、世話人とも薬剤との因果関係なしと判断した。

臨床検査値異常は本剤投与で 7.6% (13 例、19 件) であり、主な臨床検査値異常は ALT 上昇 2.3% (4/174 例) であった。本剤投与群で AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇で 1 例が投薬中止したほかはいずれも軽度で投薬は完了した。

効果判定症例 314 例における有効率はメバロチン投与群で 90.4% (141/156 例)、プロブコール投与群で 73.4% (116/158 例) であり、有意にメバロチン投与群の有効性が高かった。本試験におけるメバロチン群の臨床試験成績は、投与 16 週で TC、TG、LDL-C、HDL-C はそれぞれ -18.8%、-2.5%、-26.1%、+6.1% であった。また投与 12 週でそれぞれ -17.6%、-2.8%、-24.7%、+6.2% であった<sup>6)</sup>。

注) 本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1 日 10mg を 1 回または 2 回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。」である。

## 2) 安全性試験

長期投与試験 (全国多施設)<sup>7)</sup>

家族性高コレステロール血症患者 (FH) を含む高脂血症患者 369 例を対象にメバロチンを non-FH では 10~20mg/日 (分 2)、FH では 10~40mg/日 (分 2) の用量変更の範囲で長期投与移行後 12 ヶ月 (投与開始時より起算して 15 ヶ月) 投与して全般改善度、概括安全度、有用性の判定を行った。TC は治験開始時 (投与 12 週後) の低下が投薬期間中安定に維持され、最終安定時でも開始時とほぼ同様 20% 前後であった。LDL-C も TC 同様に推移し、最終判定時では 27~28% であった。HDL-C は投薬期間中治験開始時のレベルが維持され、最終判定時では 8~10% であった。

全期間を通して副作用は 8 例 (2.2%) 9 件、臨床検査値異常は 25 例 (6.8%) 40 件発生したが特記すべき重篤なものではなく、総合判定において、メバロチンの血清脂質に対する優れた改善効果ならびに高い安全性が評価され、その有用率は 85.9% に達した。

注) 本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1 日 10mg を 1 回または 2 回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。」である。

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療の使用

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

これまで実施された調査・試験で、論文化されたものを以下に掲げる。

調査・試験名 (症例数)	テーマ	エンドポイント/結果	文献
KLIS (3,853)	男性高脂血症患者に対し、5年投与により心血管系疾患の発症及び死亡頻度を減少できるか検討する。	心筋梗塞、冠動脈再建術の施行、心臓死、突然死、脳梗塞 【結果】メバロチン服薬状況良好群は CHD+脳梗塞で有意にイベント発症低下(27%)。	8)
PATE (665)	高齢者高脂血症患者に対するメバロチンの有効性と安全性を検討する。	虚血性心疾患、脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症などのイベント発生 【結果】メバロチン低用量群(5mg/日)に比してメバロチン通常用量群(10~20mg/日)で有意にイベント発生が低下(33%低下)。	9)
LISK (1085)	脳血管障害と心血管病の危険因子としての脂質の役割と、それに及ぼす高脂血症治療の影響の検討	狭心症・心筋梗塞の発症、脳血管障害の発症、心臓死及び突然死、総死亡 【結果】他の高脂血症治療薬に比し、メバロチンは冠動脈疾患の発症を有意に抑制した。	10)
PTCA 研究会 (105)	長期投与により冠動脈狭窄の進展が抑制されるか否かの検討 〔定量的冠動脈造影(caliper 法)〕	冠動脈狭窄の進展の抑制 【結果】日本人においてメバロチン長期投与により冠動脈狭窄の進展が抑制されるか否かを、定量的冠動脈造影(caliper 法)を用いて検討した。 メバロチン投与群 56 例、control 群 49 例を対象に登録時及び 3 年後に冠動脈造影を実施し、集中読影により正常部径、狭窄部径の測定及び狭窄率の算出を行い、PTCA 実施 3 年後における PTCA 非施行部位の冠動脈狭窄の進展抑制の程度を評価した。その結果、セグメント単位の解析、症例単位の解析のいずれにおいても、メバロチンの長期投与により冠動脈狭窄の有意な進展抑制効果が認められた。血清総コレステロール値(TC)低下率と冠動脈狭窄の間には相関傾向がみられた。これらのことから、日本人における冠動脈狭窄の進展抑制に対し、メバロチン長期投与の有用性が認められた。	11)
MEGA study (7,832)	軽度～中等度の高脂血症患者に対して、プラバスタチン投与が虚血性心疾患の一次予防に及ぼす効果を検討する。	「V. 3. (2) 5)市販後調査:MEGA Study」参照	12)

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

該当しない

(7)その他

1) 一般臨床試験<sup>3,13)</sup>・二重盲検比較試験

本剤の一般臨床試験は家族性高コレステロール血症患者 160 例を含む高脂血症患者 508 例中、効果判定症例 404 例に対し、メバロチン 10~20mg/日、1 日 1~2 回、12 週間投与により 80.0% (323/404) の有効率が得られた。血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の著明な低下がみられ、HDL-コレステロール値の上昇が認められた。また、高値のトリグリセライドに対しても低下作用が認められた。

2) 1 日 1 回朝投与と夕投与との比較<sup>14)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者 77 例中、効果判定症例 66 例に対し、メバロチン 10mg/日を 1 回朝又は夕に 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及び LDL-コレステロールは朝、夕投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ 84.4% (27/32)、91.2% (31/34) であり、両群間に有意差はなかった。

副作用は両群で発現しなかった。また、臨床検査値異常は朝投与群で 5.1% (2/39 例)、夕投与群で 10.8%

(4/37 例) であり、主な臨床検査値異常は、朝投与群で ALT 上昇 5.1% (2/39 例)、夕投与群で LDH 上昇 8.1% (3/37 例) であった。

### 3) 1 日 2 回投与と 1 回 (夕) 投与との比較<sup>15)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者 208 例中、効果判定症例 171 例に対し、メバロチン 10mg を 1 日 2 回 (5mg×2) 又は 1 日 1 回 (10mg×1) 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及び LDL-コレステロールは 1 日 2 回投与、1 日 1 回投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ 93.0% (80/86)、92.9% (79/85) であり、両群間に有意差はなかった。

副作用発現頻度は、1 日 2 回投与群で 2.3% (2/88 例) であり、1 日 1 回投与群では発現しなかった。臨床検査値異常は、1 日 2 回投与群で 3.4% (3/88 例)、1 日 1 回投与群で 4.7% (4/85 例) であり、主な臨床検査値異常は、1 日 2 回投与群で ALT 上昇 2.3% (2/88 例) であった。

### 4) 長期投与試験

家族性高コレステロール血症患者 207 例を含む高脂血症患者 484 例中、効果判定症例 417 例に対し、メバロチン 10~20mg/日、1 日 1~2 回を最長 15 ヶ月まで長期投与した結果、本剤の血清脂質に対する優れた改善効果及び安全性が認められ、その有効率は 87.5% (365/417) であった<sup>7,16)</sup>。

また、484 例のうち、家族性高コレステロール血症患者 107 例、非家族性高コレステロール血症患者 77 例に対し、最長 8 年間の追跡調査を行った結果、長期投与におけるメバロチンの有効性と安全性が確認された<sup>17,18)</sup>。

### 5) 市販後調査 : MEGA Study<sup>12)</sup>

冠動脈疾患又は脳卒中の既往のない高脂血症患者を、食事療法+メバロチン 10~20mg/日併用群又は食事療法単独群に無作為に割付けた。非盲検下で平均 5.3 年追跡した解析対象例 7,832 例において、致死性/非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死/突然死、及び冠動脈血行再建術施行のいずれかの冠動脈疾患の発症は、本剤併用群 66 例 (3.3/千人・年)、食事療法単独群 101 例 (5.0/千人・年) であり、有意差が認められた。

### 6) 血液凝固能への影響<sup>19)</sup>

高コレステロール血症患者 16 名にメバロチン 10mg/日 (分 2) を 12 週間投与し、血液凝固系への影響を検討した。その結果、血清脂質の著明な改善とともに、血小板粘着能が投与後有意に改善し、凝固・血小板系の亢進状態が改善することが認められた。

### 7) 血清ステロイドホルモンに及ぼす影響<sup>20)</sup>

50~78 歳の 11 例 (男 4、女 7 例) の高脂血症患者 (IIa5、IIb6) にメバロチンを 1 日 (10mg : 48 週、5 例、10mg : 8 週、20mg : 40 週、5 例、10mg : 4 週、20mg : 8 週、1 例) 経口投与し、経時的にホルモン動態を Radioimmunoassay 法で測定した。その結果、いずれのホルモン動態にも著変はみられなかった。なお、この間 TC は投与前値に比し 12~20%、LDL-C は 17~37%、それぞれ低下し、HDL-C では増加傾向が認められた。

### 8) 胆汁脂質に及ぼす影響<sup>21)</sup>

平均年齢 60 歳の高脂血症患者 22 例 (男 2、女 20 例) にメバロチンを 10mg/日 (20 例)、10mg/日から 20mg/日増量 (2 例) を 12 週間、分 2 で投与し、投与 13 週間前後に、空腹時の胆嚢胆汁を十二指腸ゾンデを介して採取しガスクロ法により胆汁脂質、胆汁酸分画を測定した。その結果、TC、リン脂質、総胆汁酸いずれのパラメータ (最大コレステロール溶存能) にも服薬前後で差はなく、胆石形成指数に影響は認められなかった。なお、この間、血清 TC は前値  $282.9 \pm 8.4$  から  $229.4 \pm 8.2$  mg/dL、LDL-C は  $197.3 \pm 9.7$  から  $145.3 \pm 10.0$  mg/dL にそれぞれ低下した。

### 9) 血中糖代謝に及ぼす影響<sup>22)</sup>

21~63 歳の高脂血症を伴う糖尿病患者 13 例 (男 5、女 8 例) にメバロチンを 10mg/日 (11 例)、20mg/日、30mg/日 (各 1 例) 6 ヶ月間、分 2 で経口投与し、経時的に空腹時採血をして、血糖 (酵素法)、HbA<sub>1c</sub>

(糖化ヘモグロビン) (Koenig らの方法) を測定するとともに、食餌及びスルホニルウレア剤治療中の 6 例について糖負荷試験 (75g) を行った。いずれのパラメータにも変化を認めず、耐糖能への影響は無いかきわめて少なかった。なお、この間血中 TC、LDL-C、アポ蛋白 B は著明に低下した。

10)眼科検査に及ぼす影響<sup>6, 23)</sup>

18~70 歳の高脂血症患者 11 例 (男 4、女 7 例) にメバロチン 10mg/日、効果不十分の場合 20mg/日 (10mg/日から増量) を 6~12 ヶ月 (6 ヶ月: 1 例、8 ヶ月: 2 例、12 ヶ月: 8 例) 経口投与し、投与前後に眼科検査を行った。その結果、いずれの患者にも視力の低下はなく、細隙灯検査、眼底に異常を認めなかった。なおこの間血清 TC は前値  $358 \pm 21.1 \text{mg/dL}$  から 12 ヶ月  $246 \pm 13.8 \text{mg/dL}$  に著しく低下していた<sup>23)</sup>。

52~57 歳の高脂血症患者 5 例 (男 1、女 4 例) にメバロチンの 10mg/日を 4~15 ヶ月経口投与し、視力、矯正視力、眼底検査、細隙灯検査を投与前後に行った。その結果、眼底、角膜、視力には薬剤投与による変化は認められず、水晶体にも異常はみられなかった。 (社内資料)

対照薬を用いた二重盲検群間比較試験において眼科的検査 (主に視力、細隙灯) を行った。メバロチン投与群 (10mg/日、16 週間投与) は 32 例について検査し、投与前後で正常→正常は 18 例、異常→異常は 14 例であり、正常から異常に移行した症例及び悪化した症例はなかった。対照薬投与群 (29 例) においても同様であった<sup>6)</sup>。

11) プラスマフェレーシスとメバロチンの比較<sup>24)</sup>

29~61 歳の家族性高脂血症患者 7 例 (男 5、女 2 例) にプラスマフェレーシス (double filtration 法) を行った後、メバロチンを 1 日 10~20mg (分 2) 経口投与した結果、メバロチンを投与しなかった場合の TC、LDL-C 等はいずれもプラスマフェレーシスの 7~14 日後にはプラスマフェレーシス前値に復したが、メバロチン投与によりこの時点ではこれらパラメータはいずれもプラスマフェレーシス時に近い値を維持しており、メバロチンはプラスマフェレーシスの回数を減らす効果があると推察された。

注) 本剤の高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1 日 10mg を 1 回または 2 回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。」である。

## 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 (シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物等)  
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

作用機序は、各種細胞系によるステロール生合成阻害試験、HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 還元酵素 (reductase) 阻害試験、デスモステロール生成の有無を確認する試験、ユビキノン生成阻害試験から決定された。プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成の律速となる HMG-CoA からメバロン酸の生合成に関与する酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。作用部位はコレステロール生合成の場である肝臓、小腸であり、ホルモン産生臓器を含む他の臓器での阻害は非常に弱く、高い臓器選択性が示唆されている。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質である HMG-CoA と類似構造を有するため、HMG-CoA に対する作用は拮抗的である。プラバスタチンナトリウムは、HMG-CoA 還元酵素の阻害以外、蛋白、核酸、脂肪酸の生合成に関与する酵素、薬物代謝に関与する酵素のほか、HMG-CoA lyase、Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase、aldose reductase、phospholipase A<sub>2</sub>、5-lipoxygenase、PG-cyclooxygenase 等に影響を与えず、胆汁酸及びその組成にも影響を与えない。

プラバスタチンナトリウムのコレステロール生合成阻害により、肝細胞内のコレステロール含量が低下するため LDL 受容体活性が増強し、血中から肝細胞内への LDL の取り込みが増加し血清中の LDL コレステロール値が低下する。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ラットの肝臓のミクロソームを酵素源とし、HMG-CoA (3.9mCi/mmol、23 $\mu$ mol)、プラバスタチンナトリウム、co-factor を含むリン酸緩衝液中で 37 $^{\circ}$ C、20 分間インキュベートしたのち、生成されるメバロン酸を TLC (ベンゼン:アセトン、1:1) で分離して放射能を測定した。(1Ci=3.7 $\times$ 10<sup>10</sup>Bq) また、マウス L 細胞を可溶化して得た細胞抽出物を HMG-CoA 還元酵素の酵素源 (比活性:5~15pmol/mg/min) とし、これに HMG-CoA (27mCi/mmol、30 $\mu$ M)、プラバスタチンナトリウム、co-factor を含むリン酸緩衝液中で 37 $^{\circ}$ C 2 時間インキュベートし、同様に処理して放射能を測定した。これらの結果、プラバスタチンナトリウムの HMG-CoA 還元酵素阻害活性(I<sub>50</sub>)は、ラットで 32.8ng/mL、マウス L 細胞で 7.8ng/mL であり、その K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 2.3 $\times$ 10<sup>-9</sup>M、2.12 $\times$ 10<sup>-9</sup>M であった。

ラットの肝ミクロソームを HMG-CoA 還元酵素の酵素源とし、HMG-CoA、NADPH を基質としてプラバスタチンナトリウムの阻害様式を検討した結果、HMG-CoA に対し競合型であり、NADPH に対しては非競合型であることが示された。(社内資料)

##### 2)-1 ステロール生合成阻害作用<sup>25)</sup>

###### cell-free 系

ラットの肝臓をホモジナイズしてこれを酵素源とし、プラバスタチンナトリウムと 1mM の[1-<sup>14</sup>C]酢酸 (3mCi/mmol) 又は 0.3mM の[3-<sup>14</sup>C]-HMG-CoA (3.9mCi/mmol) あるいは 0.5mM の DL-[2-<sup>14</sup>C]メバロン酸 (3mCi/mmol) を種々の co-factor を含む 0.1M リン酸緩衝液 (pH7.4) 中で 37 $^{\circ}$ C、90 分間インキュベートし、ケン化後不ケン化物を n-ヘキサンで抽出し、不ケン化物に取込まれた放射能を測定した。



## VI. 薬効薬理に関する項目

その結果、プラバスタチンナトリウムは<sup>14</sup>C-メバロン酸からの取込みを阻害しなかったが、<sup>14</sup>C-酢酸及び<sup>14</sup>C-HMG-CoAからの取込みを用量依存的に阻害し、その50%阻害濃度(I<sub>50</sub>)はそれぞれ、0.8ng/mL、0.9ng/mLと求められた。

### 細胞系

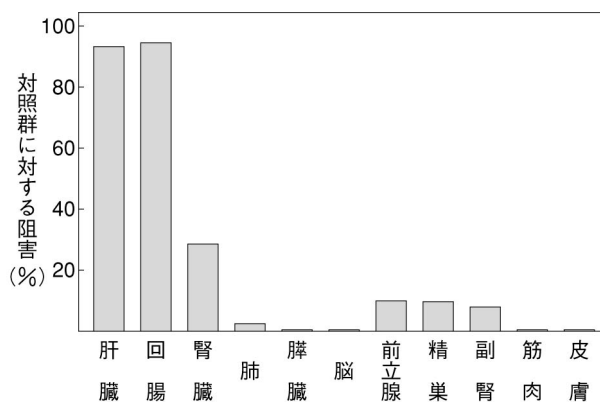
マウスL-細胞、ラット肝細胞、ラット脾細胞、ヒト線維芽細胞（正常及びFHホモ接合体）、ウサギ大動脈線維芽細胞を用い、プラバスタチンナトリウムと<sup>14</sup>C-酢酸1.3μCi/mL（50mCi/mmol）を培地に添加し、37°Cでインキュベートした後、ジギトニン沈殿ステロール中の放射能を測定した。その結果、ラット肝細胞でのI<sub>50</sub>（50%阻害濃度）は、2.2ng/mLであり、ラット脾細胞の30倍以上、その他の培養細胞の100～300倍強力であることがわかった。

各種細胞系のステロール生合成阻害作用

細胞系	阻害活性 I <sub>50</sub> (ng/mL)
マウスL細胞	600
ヒト線維芽細胞(正常)	200
〃 (ホモ接合体)	400
ラット脾細胞	70
ウサギ大動脈線維芽細胞	750
ラット肝細胞	2.2

### 臓器のステロール生合成阻害作用

1群6匹のウィスター今道系雄性ラット（体重120～130g）にプラバスタチンナトリウムを25mg/kg経口投与し、2時間後に屠殺して各臓器の切片と<sup>14</sup>C-酢酸（2～10mCi/mmol、1mM）をKrebs Ringer液中で2時間37°C下にインキュベートした後、ジギトニン沈殿性のステロール中の放射能を測定した。プラバスタチンは肝臓と小腸のステロール生合成を抑制したが、精巣、副腎等ステロイドホルモン産生臓器では抑制を示さなかった。



ラットの諸臓器のステロール生合成阻害作用

### 2)-2 ステロール以外の生体成分生合成阻害作用

#### in vitro 実験

ラット肝切片約500mgを、Krebs-Ringerリン酸緩衝液（pH7.4）2.5mLに入れ、プラバスタチンナトリウムと<sup>14</sup>C-酢酸（8mCi/mmol）60μCiを添加して37°C下に3時間インキュベートした後、HPLC法で<sup>14</sup>C-コレステロール、<sup>14</sup>C-ユビキノンを測定した。

プラバスタチンナトリウムは、0.0125～1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$  でユビキノン、コレステロールの生合成を抑制したが、いずれの濃度においてもユビキノンの抑制はコレステロールに比し弱く、 $I_{50}$  の比較ではコレステロール生合成の 1/3 であった。 (社内資料)

ユビキノン生合成に及ぼす影響

濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0	0.0125	0.125	1.25
コレステロール(%)	100	58.9	30.0	7.7
ユビキノン(%)	100	68.0	42.8	20.0
ユビキノン/コレステロール	0.97	1.12	1.38	2.50

*in vivo* 実験

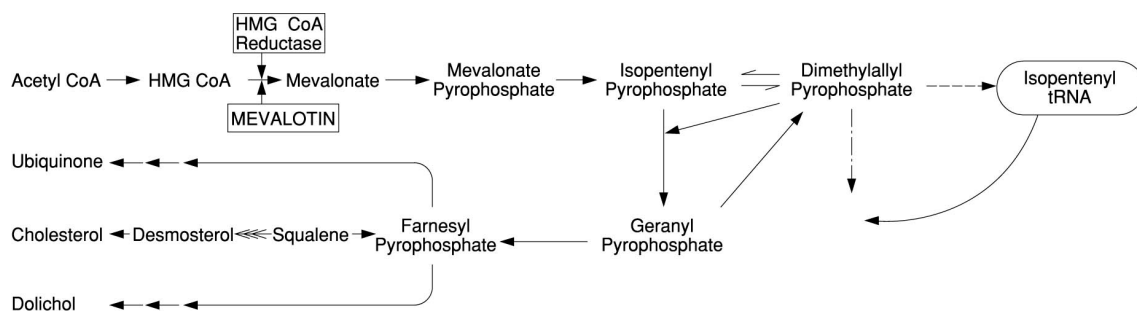
1 群 5 匹の雄性ラット (体重 200～240g) にプラバスタチンナトリウムを 1 回経口投与し、2 時間後に  $^{14}\text{C}$ -酢酸 (50mCi/mmol) を 300 $\mu\text{Ci}$  腹腔内投与 3 時間後に剖検して肝臓を摘出し、Sep-pak シリカゲルを用いてコレステロール画分とユビキノン画分とに分けた後、ジギトニン沈殿法によりコレステロールへの放射能の取り込みを、また、HPLC 法により  $^{14}\text{C}$ -ユビキノンをそれぞれ測定した。プラバスタチンナトリウムは、50、200mg/kg 投与で、ユビキノンの生合成を抑制したが、抑制度はコレステロールの生合成の抑制に比し、1/3～1/4 であった。 (社内資料)

ラット肝のユビキノン生合成に及ぼす影響 (*in vivo*)

投 与 量 (mg/kg)	コレステロール生合成 (cpm/g 蛋白)	ユビキノン生合成 (cpm/g 蛋白)	ユビキノン/コレステロール
対 照	195755 $\pm$ 76808	1492 $\pm$ 490	$7.93 \times 10^{-3}$
50	14218 $\pm$ 3748(7.3)	307 $\pm$ 85 (21)	$19.9 \times 10^{-3}$
200	5236 $\pm$ 1636(2.7)	199 $\pm$ 49 (13)	$45.6 \times 10^{-3}$

平均値 $\pm$ SD ( )は対照に対する割合%

以上の結果、プラバスタチンは以下に示すメバロン酸の推定代謝経路のうち branched pathway への影響が軽度であり、スクワレン経由のコレステロール生合成を強く阻害することが示唆された。



メバロン酸の代謝経路

## 3)-1 病態モデルにおける血漿脂質低下作用

(ラット)

トライトン誘発高脂血症ラット

1 群 8～10 匹の体重 250g 前後のウィスター今道系雄性ラットに、トライトン WR 1339 を、400mg/kg 1 回静注投与と同時にプラバスタチンナトリウムを 2.50～3.75mg/kg 経口投与した後、プラバスタチンナトリウムのみを 6 時間毎に 3 回 (計 10～15mg/kg) 投与した後 6 時間後に屠殺して血清+肝臓中の TC (総コレステロール) を Zak-Henry 変法で測定した。対照群には溶媒として 0.5%CMC を経口投与した。プラバスタチンナトリウムは、10mg/kg で 9.2%、15mg/kg で 18.9%の TC を低下させた。 (社内資料)

トライトン誘発高脂血症ラットの TC 低下作用

用量(mg/kg)	肝+血清の TC	
	(mg/100g 体重)	減少(%)
対 照	27.6 ± 1.7	—
10	25.1 ± 1.6	9.2
対 照	26.6 ± 1.4	—
15	21.6 ± 1.3	18.9

平均値±SD

## (ウサギ)

遺伝性高脂血症ウサギ (以下 WHHL ウサギ) <sup>25)</sup>

7~12 ヶ月齢の雄性 WHHL ウサギ (各群 n=4) にプラバスタチンナトリウムを 1 日 12.5、50mg/kg (分 2)、12 日間経口投与し、血清脂質 [TC・TG は酵素法、PL (リン脂質) は湿式灰化法] を経時的に測定した。TC は投与 8 日以降いずれの投与量においても 18~28%低下した。投与前値との間に差がみられたが、休薬 4 日後には、投与前値との間に差が無くなり、かつリバウンド現象もみられなかった。PL は 50mg/kg 群でのみ、投与 12 日には 16%程度低下し、投与前値との間に差がみられたが、休薬 4 日後には差はなくなった。TG は、いずれの薬物投与群においても投与前値との間に差はみられなかった。

(社内資料)

WHHL ウサギの血清脂質低下作用

脂質	用量 (mg/kg)	投与前値 (mg/dL)	投与前値に対する割合(%)			投与前値に対する割合(%)	
			投与 4 日	投与 8 日	投与 12 日	休薬 4 日	休薬 8 日
TC	対 照	457±70	103.8±10.7	101.7±18.2	99.6±20.4	94.0±13.3	93.4± 9.7
	12.5	472±112	89.5± 5.4 <sup>a)</sup>	82.7± 5.4 <sup>c)</sup>	82.5± 5.3 <sup>c)</sup>	89.9± 3.2	90.0± 4.0
	50	483±71	89.2±14.0	81.9±13.8 <sup>b)</sup>	72.2± 9.0 <sup>c)</sup>	78.1± 7.6	85.2± 9.8
PL	対 照	408±64	99.1± 8.9	99.3± 8.5	92.7± 4.4	93.1± 9.0	90.4± 2.7
	12.5	378±45	93.3±10.4	87.6±10.8	88.3± 4.8	93.5± 5.5	87.2± 4.2
	50	399±28	95.2± 8.2	93.7± 4.4	84.4± 5.2 <sup>b)</sup>	80.0± 7.9	85.5± 3.1
TG	対 照	348±88	101.5± 6.0	108.0±13.6	108.2±12.9	106.9± 7.7	85.6±12.3
	12.5	291±72	95.7±18.8	95.0± 9.7	91.5±10.6	107.3± 8.2	76.5±10.9
	50	296±57	102.3± 4.4	113.4±14.5	107.3± 9.6	97.6± 8.6	77.8±12.7

平均値±SD a:p&lt;0.05 b:p&lt;0.01 c:p&lt;0.001

投与前値との平均値の差の t 検定

3)-2 血漿コレステロール低下作用 <sup>25)</sup>

## (ウサギ、イヌ、サル)

プラバスタチンナトリウムは経口投与により、イヌ、サル、ウサギの血清コレステロール値を用量依存的に低下させた。

4) リポ蛋白質に及ぼす作用 <sup>25, 26)</sup>

## (WHHL-ウサギ)

WHHL-ウサギにおける実験で、プラバスタチンナトリウム 50mg/kg/日経口投与で VLDL、IDL、LDL いずれの遊離及びエステル型コレステロールも低下した <sup>25, 26)</sup>。

## (ビーグル犬)

ビーグル犬における実験で、プラバスタチンナトリウムは 20mg/kg/日 35 日間経口投与で LDL-コレステロールを遊離型、エステル型とも 80%程度、VLDL-コレステロールも 50~60%低下させ、動脈硬化指数を著しく改善させた <sup>25)</sup>。

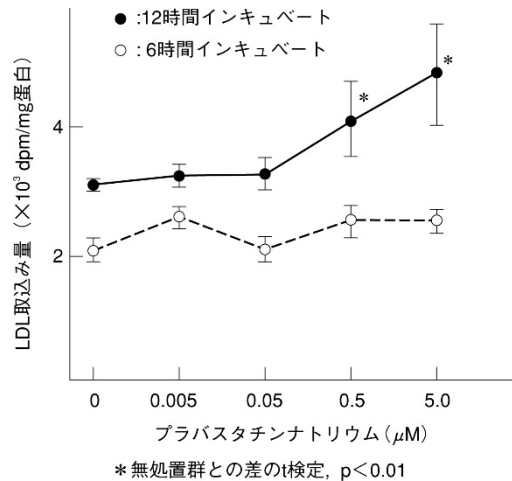
また、LDL-トリグリセライド、VLDL-トリグリセライドも、50%程度低下させた。

(社内資料)

5) LDL 受容体活性促進作用<sup>27, 28)</sup>

細胞内への LDL の取込み能に及ぼす影響

ウイスター今道系雄ラットの肝をコラゲナーゼで灌流して得た遊離肝細胞をプラバスタチンナトリウムと LDL-<sup>3</sup>H-コレステリルオレートでインキュベートした後、0.1%KOH で細胞を融解して細胞内放射能を測定した。プラバスタチンは 12 時間のインキュベートでのみ 0.5 $\mu$ M 以上の濃度で LDL の細胞内取込み能を有意に増加させた ( $p < 0.01$ )<sup>27)</sup>。



ラット肝細胞内への LDL の取込み

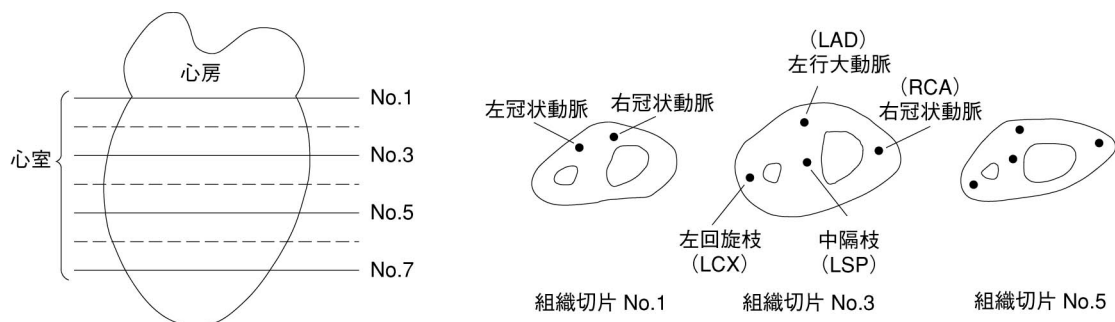
また、WHHL-ウサギ〔ヘテロ接合体 (各群 n=3)〕にプラバスタチンナトリウムを 20mg/kg 単独、及びコレステラミンとの併用で 20 日間連続経口投与した後、肝のミクロソームを用いて <sup>125</sup>I-LDL との結合能を測定した結果、プラバスタチンは単独で 12.3 $\pm$ 2.2ng/mg 蛋白、また、コレステラミンとの併用で 16.6 $\pm$ 1.7ng/mg 蛋白であり、LDL 受容体活性を増加させ (対照 9.8 $\pm$ 1.7ng/mg 蛋白)、血中 TC 及び LDL-C を低下させた<sup>28)</sup>。

6) 冠状動脈硬化病変に及ぼす影響<sup>26)</sup>

(WHHL ウサギ)

冠状動脈硬化発症進展に及ぼす影響

WHHL ウサギ (各群 n=12~13、対照群雄 3、雌 10、プラバスタチン投与群雄 1、雌 11) にプラバスタチンナトリウム 50mg/kg/日を連続 24 週間経口投与した後、剖検して四肢の指関節の黄色腫の有無を観察するとともに、大動脈 (弓部、胸部、腹部) をゼロックスに写しトレース後、病変部位を planimex-25 を用いて計測し、また、冠状動脈 [左 (冠状動脈) 前下行枝、左 (冠状動脈) 回旋枝、中隔枝、右冠状動脈] の組織標本を下図に示す部位で作成して、H・E 染色下に、顕微鏡で、Color image analyzer を用いて病変部位を測定した。なお、対照群には水を投与した。



心室の組織切片の位置と冠状動脈の分布

## VI. 薬効薬理に関する項目

プラバスタチン群の冠状動脈硬化病変の発現頻度及び狭窄度については、LCX（左回旋枝）では対照群との間に差はみられなかったが、LAD（左前下行枝）、LSP（中隔枝）、RCA（右冠状動脈）では低下、減少傾向を示し、LSP及び4枝全体では、対照群との間に差が認められた。

大動脈硬化病変は、いずれの部位においても、両群間に差はみられなかった。

WHHL ウサギの冠状動脈硬化巣発現に及ぼす影響

	用量 (mg/kg)	LAD	LCX	LSP	RCA	4本の動脈 の平均値
発現 頻度 (%)	対 照	23 (3/13)	69 (9/13)	54 (7/13)	23 (3/13)	42 (22/52)
	50	8 (1/12)	58 (7/12)	8 (1/12) <sup>a)</sup>	0 (0/12)	19 (9/48) <sup>a)</sup>
狭 窄 度 (%)	対 照	10.8±6.9 <sup>1)</sup>	31.9±9.6	28.6±8.5	7.6±5.4	19.7±4.0 <sup>2)</sup>
	50	0.5±0.5	28.0±10.0	8.1±8.1 <sup>a)</sup>	0	9.1±3.5 <sup>a)</sup>

( )は硬化巣を有する動物/観察動物 平均値±SD

頻度は $\chi^2$ 検定、狭窄度はU検定、a): $p < 0.05$

1)はウサギ1匹当たり平均狭窄度 (%)

2)はウサギ1匹1冠状動脈当たり平均狭窄度(%)、1本の動脈に病変が数個観察された場合、最も高い狭窄パーセントの病変を4本の動脈における病変部位の算出のために選んだ。

### 7) 黄色腫に及ぼす影響<sup>26)</sup>

(WHHL ウサギ)

黄色腫の発現頻度では、プラバスタチン群の後肢で低く、対照群との間に差がみられた。

WHHL ウサギの黄色腫発生に及ぼす影響

用 量 (mg/kg)	前 肢 (%)	後 肢 (%)	計 (%)
対 照	100 (26/26)	80.8 (21/26)	90.4 (47/52)
50	83.3 (20/24)	33.3 (8/24) <sup>a)</sup>	58.3 (28/48) <sup>a)</sup>

$\chi^2$ 検定 a): $p < 0.005$

( )は、黄色腫を有する動物/観察動物

なお、投薬期間中の血中リポ蛋白質中の脂質は、VLDL、IDL、LDL中のTCはそれぞれ投与直前に比し約50%低下し、血中TC、TGは対照群に比し30%、16%前後低下した。

## &lt;参考&gt;

薬理学的特徴<sup>29)</sup>

一般名	デキストラ ン硫酸	クロフィブ ラート	γ-オリザ ノール	パンテチ ン	ニコモー ル	ニセリロ ール	エラス ターゼ	クリノフィ ブラート	プロブコ ール	コレステ ラミン	プラバス タチン
総コレステロール	→	↓	↓	↓	↓	→	↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
トリグリセライド	↓	↓↓	→	↓	↓	↓	↓	↓↓	→	→	→
LDL- コレステロール	↓	↓			↓	→	→	→	↓	↓↓	↓↓↓
HDL- コレステロール	↑	↑	→	↑	↑	↑	↑	→	↓↓↓	↑	↑
IDL (β-VLDL)	↓	↓↓			↓	↓			↓		

## 判定基準

	総コレステロール	トリグリセライド	LDL-コレステロール	HDL-コレステロール
↓↓↓	15%以上の低下	30%以上の低下	20%以上の低下	10mg/dL 以上の低下
↓↓	10～15%未満の低下	20～30%未満の低下	15～20%未満の低下	6～10mg/dL 未満の低下
↓	5～10%未満の低下	10～20%未満の低下	10～15%未満の低下	3～6mg/dL 未満の低下
→	5%未満の変動	10%未満の変動	10%未満の変動	3mg/dL 未満の変動
↑	5%以上の上昇	10%以上の上昇	10%以上の上昇	3～6mg/dL 未満の上昇

## (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

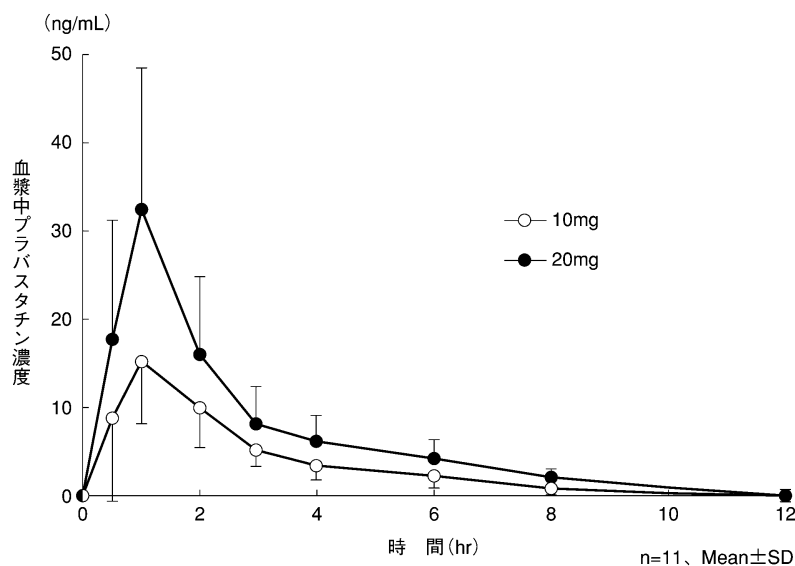
## 1) 単回投与

「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日付医薬審発第796号）を考慮し、データの見直し、変更を行った。

## ・薬物動態試験

健康成人男性 11 例に本剤 10 または 20mg を空腹時単回経口投与し、血漿中プラバスタチン濃度を LC/MS/MS 法で測定したところ、いずれの用量においても投与後速やかに上昇して投与約 1 時間後にピークとなり、その後緩やかに低下した。また本剤の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。AUC<sub>0-24</sub> は 10、20mg 投与時に平均値でそれぞれ 42.8、81.1ng・hr/mL であった。また C<sub>max</sub> も 10、20mg 投与時に平均値でそれぞれ 16.5、32.3ng/mL であった。T<sub>max</sub> は用量間で有意な差は認められなかった。

なお、本剤は肝抽出率が高いため食事摂取により肝血流量が増加した場合には肝クリアランスが変動し血漿中濃度が低くなることもあるが、脂質低下作用に影響は認められていない。



10・20mg 単回経口投与後の血漿中プラバスタチン濃度推移

## プラバスタチンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)
10	16.5 ± 6.9	1.1 ± 0.5	2.7 ± 1.0	42.8 ± 17.6
20	32.3 ± 16.0	1.1 ± 0.3	2.5 ± 0.6	81.1 ± 34.8

n=11, Mean ± SD

## &lt;参考&gt;

第 I 相試験における体内動態成績は別報<sup>30)</sup>として報告されている。

## 2) 製剤間の生物学的同等性試験

健康成人男性 8 例 (36.6±2.2 歳) に 1 週間間隔のクロスオーバー法により、メバロチン錠 (メバロチン錠 5) 及び同細粒 (メバロチン細粒 0.5%) をプラバスタチンナトリウムとして 5mg、1 回絶食下に経口投与した後、経時的に 6 時間にわたって採血して血中のプラバスタチン、RMS-416 を GC/MS 法で測定し、また、24 時間尿中への排泄量を求めた。

血中濃度の推移及び生物学的同等性の試験方法に関するガイドラインに準じた解析結果を以下に示したが、AUC<sub>0</sub><sup>6</sup>、C<sub>max</sub> のいずれにおいても製剤間に差はみられなかった。しかし最小検出力では、C<sub>max</sub>、AUC とも 20% を若干越えたが、代謝物+未変化体ではそれぞれ 19.71%、19.05% となり、製剤上問題はないと推察された。

なお、同時に測定した 24 時間尿中のプラバスタチン [細粒: 10.6±1.3(%)、錠剤: 10.0±1.4(%)]、RMS-416 [細粒: 1.0±0.4(%)、錠剤: 2.3±0.3(%)] にも製剤間に差はみられなかった。 (社内資料)

メバロチン製剤(メバロチン錠、同細粒)の経口投与後の血中濃度

製剤	代謝物	投 与 後 の 時 間 (時間)						
		0.5	1	2	3	4	6	*AUC <sub>0</sub> <sup>6</sup>
錠	プラバスタチン	5.4±0.8	8.5±1.1	5.7±0.6	4.0±0.5	3.2±0.5	1.1±0.4	24.7±3.0
	RMS-416	2.4±0.5	4.0±0.8	1.7±0.4	0.3±0.2	0	0	6.2±1.2
細粒	プラバスタチン	5.7±1.0	8.9±1.0	6.1±0.8	4.3±0.7	3.1±0.4	1.1±0.3	26.7±3.2
	RMS-416	2.5±0.5	3.3±0.8	1.3±0.4	0.1±0.1	0	0	5.2±1.2

平均値±SE 数値は ng/mL \*ng·hr/mL

C<sub>max</sub>、AUC の分散分析

>>>プラバスタチンナトリウム AUC<<<

2×2 ラテン方格による ANOVA 表

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	F <sub>0.05</sub>
被 験 者	15	3973.380	264.39	6.437	> 2.46
群又は持込	1	66.412	66.41	0.238	< 4.6
被験者/群	14	3906.970	279.07	6.781	> 2.48
時 期	1	21.943	21.94	0.533	< 4.6
薬	1	7.125	7.13	0.173	< 4.6
残 差	14	576.145	41.15		
総 変 動	31	4578.600			

>>>プラバスタチンナトリウム C<sub>max</sub><<<

2×2 ラテン方格による ANOVA 表

変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	F <sub>0.05</sub>
被 験 者	15	474.192	31.61	9.705	> 2.46
群又は持込	1	12.625	12.63	0.333	< 4.6
被験者/群	14	461.567	32.97	10.121	> 2.48
時 期	1	0.578	0.58	0.177	< 4.6
薬	1	2.153	2.15	0.661	< 4.6
残 差	14	45.605	3.26		
総 変 動	31	522.527			



>>>BA 試験の精度<<<

プラバスタチンナトリウム AUC

パラメータ	有意水準 ( $\alpha=0.05, \beta=0.20$ )
メバロチン錠	24.71
メバロチン細粒	25.66
ANOVA 残差平均平方 ( $\sigma$ )	41.1532
サンプルサイズ (N)	26
最小検出差 ( $\Delta$ )	26.48%
両剤の BA 差 ( $\sigma$ ) 上限	5.81 (22.6%)
の 95%信頼区間 下限	-3.92 (-15.3%)

>>>BA 試験の精度<<<

プラバスタチンナトリウム  $C_{max}$

パラメータ	有意水準 ( $\alpha=0.05, \beta=0.20$ )
メバロチン錠	8.53
メバロチン細粒	9.05
ANOVA 残差平均平方 ( $\sigma$ )	3.25752
サンプルサイズ (N)	18
最小検出差 ( $\Delta$ )	21.12%
両剤の BA 差 ( $\sigma$ ) 上限	1.89 (20.9%)
の 95%信頼区間 下限	-0.85 (-9.4%)

### 3) 連続投与<sup>30)</sup>

健康成人男性 5 例に本剤を食後 1 回 20mg、1 日 2 回、7 日間連続投与した時の蓄積性について検討したところ、朝投与前の血漿中には、本剤の未変化体及び代謝物はともに検出されず、また尿中排泄パターンや回収率は投与期間中一定であった。

#### 活性代謝物の速度論的パラメータ

RMS-416 (健康成人男性 5 例、10mg 食後 1 回経口投与)

AUC : 17.9±1.8 (ng・hr/mL)

### (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

食後投与は絶食時投与に比し、AUC、 $C_{max}$  いずれにおいても若干高値を示したが、両投与間に有意な差はみられなかった。

メバロチンの吸収に及ぼす食事の影響

パラメータ 条件	AUC <sub>0</sub> <sup>6*</sup>	$C_{max}$ <sup>**</sup>	T <sub>max</sub> (時間)	* $\frac{\text{ng} \times \text{時間}}{\text{mL} \times \text{mg} / \text{体重 kg}}$
絶食	320.0±37.0	110.8±13.6	1.0±0.1	** $\frac{\text{ng}}{\text{mL} \times \text{mg} / \text{体重 kg}}$
食後	355.1±44.3	151.0±25.1	1.3±0.2	

平均値±SE

(社内資料)

グレープフルーツジュースについては、「VII.6.(2) 3)グレープフルーツジュースの影響」参照

#### 2) 併用薬の影響

該当資料なし

## 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

0.94hr<sup>-1</sup> (健康成人男性 5 例、10mg 食後 1 回経口投与) <sup>30)</sup>

## (3)消失速度定数

0.533hr<sup>-1</sup> (健康成人男性 5 例、10mg 食後 1 回経口投与) <sup>30)</sup>

## (4)クリアランス

<外国人データ>

全身クリアランス : 13.5mL/min/kg<sup>31)</sup>

腎クリアランス : 6.3mL/min/kg<sup>31)</sup>

## (5)分布容積

830.0L (健康成人男性 5 例、10mg 食後 1 回経口投与) <sup>30)</sup>

## 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

<外国人データ>

絶対的バイオアベイラビリティ <sup>31)</sup>

19.1% (血漿 AUC より算出)

<動物データ>

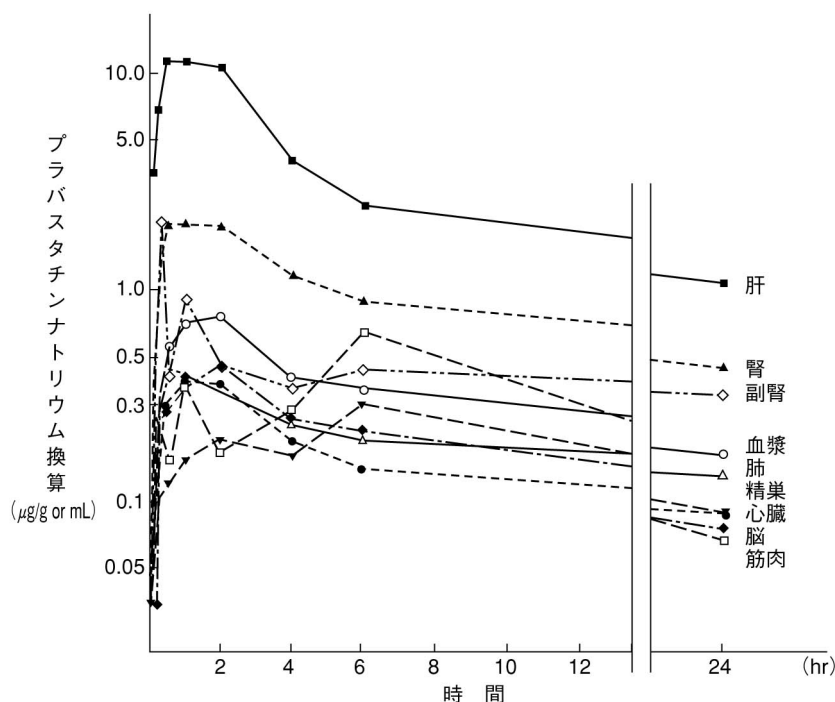
プラバスタチンナトリウムはラットにおいては主として胃、小腸上・中部から、イヌにおいては主として空腸から吸収された <sup>32)</sup>

## 5. 分布

## (1) 血液—脳関門通過性

## ＜動物データ＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プラバスタチンナトリウムを投与した時の放射活性の分布 <sup>32)</sup>



ラット脳灌流法によって求められた血液—脳関門透過係数は難透過性の蔗糖と同様であり、プラバスタチンは血液脳関門をほとんど透過しない <sup>33)</sup>。

## (2) 血液—胎盤関門通過性

## ＜動物データ＞

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -プラバスタチンナトリウムを  $20\text{mg/kg}$  経口投与したところ、母体の血漿中濃度は投与 1 時間後に最高値  $1.35\mu\text{g/mL}$  となり以後減少したが、胎児及び胎児組織は投与 1~6 時間で最高値となり、母体の最高血漿中濃度の 24~55%を示した後(胎児 1 匹当たり投与量の 0.01%)漸減し、蓄積性は認められなかった。

## (3) 乳汁への移行性

## ＜動物データ＞

分娩 12 日目の哺育中のラットに  $^{14}\text{C}$ -プラバスタチンナトリウムを  $20\text{mg/kg}$  経口投与したところ、母乳中濃度は投与 6 時間以降母体の血漿中濃度に比し高値となり、投与 24 時間後に最高値  $1.3\mu\text{g/mL}$  に達し以後減少し、投与 72 時間後には検出限界以下となった。

## (4) 髄液への移行性

## ＜外国人データ＞

脳脊髄液中には検出されなかった <sup>34)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

## &lt;動物データ&gt;

コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸等に高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖器臓器等の臓器への分布は極めて低い。

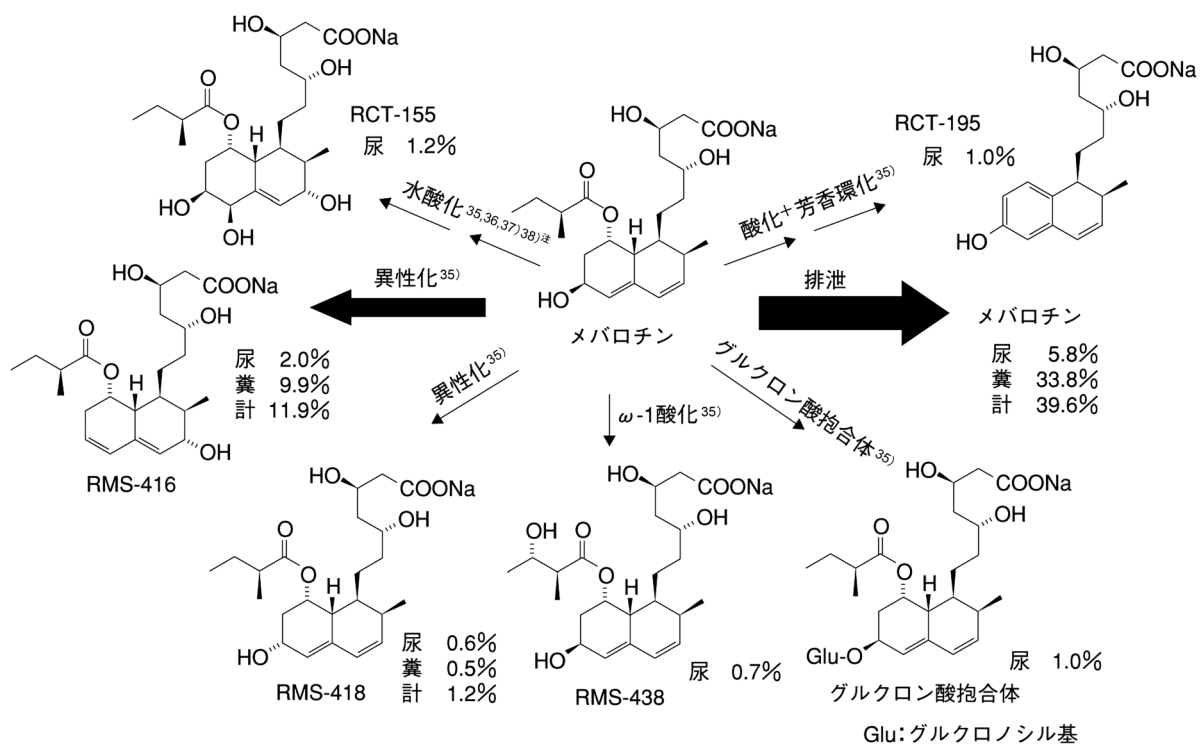
- 1) ラットに<sup>14</sup>C-プラバスタチンナトリウムを投与したところ72時間の観察期間中のいずれの時点においても、血漿中濃度に比し、肝、腎、胃及び消化管の放射能濃度は高値を示し投与4時間以降、褐色脂肪、6時間以降、副腎でそれぞれ高値を示した。(社内資料)
- 2) マルチーズ犬に<sup>14</sup>C-プラバスタチンナトリウムを投与したところ、血中濃度に比し、肝、腎の放射能が高く、肺、副腎のそれは血中濃度とほぼ同等であり、脳には脳内血液に由来すると推定される放射能のみであった。(社内資料)

## (6) 血漿蛋白結合率

健康成人6例に本剤10mgを経口投与し、投与2時間後と3時間後の血液をプールして、限外濾過法で測定した血清蛋白結合率は53.1%であった。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

メバロチンのヒトにおける代謝及び排泄<sup>35~38)</sup>

38) 注 この代謝反応は試験に用いられた<sup>14</sup>C-プラバスタチンに含まれる微量不純物に由来する可能性が示唆されている。

<外国人データ>

健康成人男性 8 例に  $^{14}\text{C}$ -プラバスタチンナトリウム 19.2mg を経口単回投与した時の尿 (0-48 時間) 及び糞 (0-96 時間) 中で、未変化体は尿中放射能の 29%、糞中放射能の 47.6% を占めていた。主な代謝物は  $3\alpha$ -iso-異性体で、尿中放射能の 10%、糞中放射能の 13.9% を占め、6-epi-異性体は尿中放射能の 2.8%、糞中放射能の 0.7% を占めていた。 $3\alpha$ -iso-異性体の HMG-CoA 還元酵素の阻害活性は弱く (プラバスタチンナトリウムの 2% の阻害活性)、6-epi-異性体はプラバスタチンナトリウムの 80% の阻害活性を有するが少量であるため、体内では未変化体が主要な活性体であると考えられる<sup>35)</sup>。

<動物データ>

ラットにおいて、プラバスタチンナトリウムは主として肝臓で酸化、異性化、抱合 (主としてグルタチオン抱合) を受けて代謝された<sup>39)</sup>。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において安定であり、チトクローム P450 の分子種である 3A4 (CYP3A4) で代謝を受けなかったとの報告がある<sup>36)</sup>。

1) CYP3A4 の代謝を受ける薬剤に対する影響<sup>40)</sup>

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、CYP3A4 の基質であると報告されているニフェジピン、メキサゾラム、テストステロンの代謝に影響を与えなかったとの報告がある。

2) CYP3A4 を阻害する薬剤の影響<sup>41, 42)</sup>

<外国人データ>

本剤の代謝は、CYP3A4 を阻害する薬剤 (イトラコナゾール<sup>41)</sup>、ジルチアゼム<sup>42)</sup>) との併用により、有意な影響を受けなかったとの報告がある。

3) グレープフルーツジュースの影響<sup>43)</sup>

CYP3A4 を阻害することが知られているグレープフルーツジュースの影響を調べた。グレープフルーツジュースの反復飲用は、本剤の薬物動態に有意な影響を与えなかったとの報告がある。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

46%<sup>31)</sup>

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物	ステロール生合成阻害活性	血中コレステロール低下作用
プラバスタチン	1	1
RMS-416	約 1/10	$\leq 1$
RMS-418	1	約 1/2
RMS-414	1/20	1

(社内資料)

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

<外国人データ>

主に糞中に排泄される<sup>35)</sup>。

また、動物実験 (ラット、イヌ、サル) ではいずれも胆汁排泄を経由した糞中排泄が主で (80%以上)、尿中排泄は 2~13% と少なく、ヒトの尿中排泄でも同様のことが認められている。

## (2)排泄率

### 1) 単回投与

「医薬品の臨床薬物動態試験について」（2001年6月1日付医薬審発第796号）を考慮し、データの見直し、変更を行った。

#### ・薬物動態試験

健康成人男性 11 例に本剤 10 又は 20mg を空腹時単回経口投与し、尿中プラバスタチン及び代謝物 RMS-416 濃度を LC/MS/MS 法で測定したところ、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は未変化体として 10.7～11.8%、代謝物の RMS-416 として 2.4～2.6%であった。

#### <参考>

第 I 相試験における体内動態成績は別報<sup>30)</sup>として報告されている。

### 2) 連続投与時の蓄積性<sup>30)</sup>

健康成人男性 5 例に本剤 20mg、1 日 2 回、7 日間連続投与し、以後経時的に採尿して尿中のプラバスタチン及び RMS-416 を GC/MS 法で測定したところ、プラバスタチン、RMS-416 はいずれも毎日それぞれ約 10%、約 3%程度排泄され、尿中排泄パターンや、回収率は投与期間中一定であった。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>44)</sup>

プラバスタチンは、OATP1B1 により門脈血から肝臓に取り込まれ、MRP2 により胆汁に排泄される。また、消化管吸収に OATP2B1 が関与しているという報告がある。

## 9. 透析等による除去率

### (1)腹膜透析

#### <参考>

CAPD 患者における薬物動態では、半減期が腎機能正常例の約 2 倍に延長していたが蓄積性は示さなかった<sup>45)</sup>。

### (2)血液透析

#### <外国人データ>

血液透析患者におけるプラバスタチン及び代謝物 RMS-416 の薬物動態学的パラメータは健康成人のそれと同様であり<sup>46)</sup>、腎機能不全患者においても有意差はみられなかった<sup>47)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 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 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 因果関係は必ずしも明らかでないが、本剤投与中過敏症を呈した症例が数例認められたので、上記のように規定した。

2.2 他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において「禁忌」となっているため、本剤も「禁忌」の項に追記して更に注意喚起することとした。

### 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」参照

### 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」参照

### 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 あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。

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

### 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 甲状腺機能低下症の患者

横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

##### 9.1.2 遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者

横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

##### 9.1.3 薬剤性の筋障害の既往歴のある患者

横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

##### 9.1.4 アルコール中毒の患者

本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

解説：

9.1.4 本剤の主な作用部位が肝臓で、作用機序が酵素阻害によること、大量投与時に毒性試験で肝機能障害がみられたこと、治療中臨床生化学的検査値の異常が低頻度ながら認められたこと等から、上記のように規定した。

欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) の医薬品委員会 (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) の、スタチン系薬剤の筋障害に関する調査報告において CPMP は、治療を開始する前の注意事項としては「横紋筋融解症をおこしやすい患者には慎重投与とし、腎機能障害のある患者、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、アルコール中毒者及び高齢者には、スタチンによる治療を開始する前に CK (CPK) 値を測定すべきである。」との内容を欧州の添付文書情報に記載することを勧告している。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎機能検査値異常のある患者

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。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られた場合は直ちに投与を中止すること。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。[10.2 参照]

#### 9.2.2 腎機能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。[9.8 参照]

解説：

9.2.1 平成 11 年に厚生省医薬安全局安全対策課において、ベザフィブラート製剤の「使用上の注意」について検討され、原則禁忌とする改訂指示が出されたことから、使用上の注意に「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項を設けていた。その後、平成 30 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会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スタチンとフィブラートの併用に関する注意喚起について審議され、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」等に注意喚起を移行することが適切であると判断されたため、原則禁忌を解除し重要な基本的注意へ記載した。

9.2.2 1 年以上の長期投与中に慢性腎不全の増悪が認められたとの報告がある。腎機能障害患者に長期連用した場合、長時間高濃度が維持されることにより横紋筋融解症や、ミオグロビン血症・尿症を惹起し、腎機能を更に悪化させたとも考えられる。したがって重篤な腎機能障害又はその既往歴のある患者に投与する場合は定期的に血液検査を行うなど慎重に投与する必要があると考え、注意を喚起することとした。

## (3)肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者

本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝機能障害を悪化させるおそれがある

解説：

9.3.1 「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」9.1.4 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。他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠 3 ヶ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2.2 参照]

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、慎重に投与すること。[9.2.2 参照]

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(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 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	両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。 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
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸	上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	機序は不明である。 危険因子：重篤な腎機能障害のある患者

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

<b>11.1 重大な副作用</b>	
<b>11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）</b>	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機能障害があらわれることがある。
<b>11.1.2 肝機能障害（頻度不明）</b>	黄疸、著しい AST・ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
<b>11.1.3 血小板減少（頻度不明）</b>	紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。
<b>11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）</b>	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。
<b>11.1.5 ミオパチー（頻度不明）</b>	
<b>11.1.6 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）</b>	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、投与中止後も持続する例が報告されている。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。
<b>11.1.7 末梢神経障害（頻度不明）</b>	
<b>11.1.8 過敏症状（頻度不明）</b>	ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

## (2) その他の副作用

<b>11.2 その他の副作用</b>			
	1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、そう痒、蕁麻疹	紅斑、脱毛、光線過敏、湿疹
消化器		胃不快感、下痢、腹痛、	嘔気・嘔吐、便秘、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇
腎臓			BUN 上昇、血清クレアチニン上昇
筋肉 <sup>注)</sup>	CK 上昇		筋脱力、筋肉痛、筋痙攣
精神神経系			めまい、頭痛、不眠
血液			血小板減少、貧血、白血球減少
その他		尿酸値上昇、尿潜血	耳鳴、関節痛、味覚異常、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅
注) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性がある。			

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 副作用発現率

	承認時迄 の調査	使用成績 調査の累計 〔平成元年10月1日～ 平成7年3月30日〕	合計
副作用検討症例数	1,734例	9,403例	11,137例
副作用発現症例数	152例	192例	344例
副作用発現症例率	8.77%	2.04%	3.09%
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
〔皮膚・皮膚付属器官障害〕	〔13 (0.75)〕	〔12 (0.13)〕	〔25 (0.22)〕
湿疹様皮膚炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	1 (0.06)	4 (0.04)	5 (0.04)
そ痒	0	2 (0.02)	2 (0.02)
そ痒感	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.03)
発疹	10 (0.58)	2 (0.02)	12 (0.11)
皮膚疹	0	2 (0.02)	2 (0.02)
皮膚乾燥	1 (0.06)	0	1 (0.01)
〔筋・骨格系障害〕	0	〔1 (0.01)〕	〔1 (0.01)〕
筋痙直	0	1 (0.01)	1 (0.01)
〔中枢・末梢神経系障害〕	〔8 (0.46)〕	〔4 (0.04)〕	〔12 (0.11)〕
手足のこわばり	1 (0.06)	0	1 (0.01)
冷感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
頭重感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
頭痛	2 (0.12)	2 (0.02)	4 (0.04)
四肢しびれ感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢痙直	2 (0.12)	0	2 (0.02)
頭のふらつき	1 (0.06)	0	1 (0.01)
〔視覚障害〕	〔1 (0.06)〕	0	〔1 (0.01)〕
眼底出血	1 (0.06)	0	1 (0.01)
〔精神障害〕	〔1 (0.06)〕	〔3 (0.03)〕	〔4 (0.04)〕
眠気	0	2 (0.02)	2 (0.02)
不眠	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
〔消化管障害〕	〔23 (1.33)〕	〔23 (0.24)〕	〔46 (0.41)〕
嘔気	3 (0.17)	2 (0.02)	5 (0.04)
嘔吐	0	2 (0.02)	2 (0.02)
下痢	6 (0.35)	2 (0.02)	8 (0.07)
軟便	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
空腹感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口渇	1 (0.06)	0	1 (0.01)
胸やけ	2 (0.12)	4 (0.04)	6 (0.05)
食欲低下	1 (0.06)	0	1 (0.01)
舌痛	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腹痛	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.03)
胃痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃もたれ感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃重圧感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
胃不快感	8 (0.46)	3 (0.03)	11 (0.10)
心窩部不快感	3 (0.17)	0	3 (0.03)
心窩部痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部不快感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
便秘	1 (0.06)	3 (0.03)	4 (0.04)
腹部膨満感	0	1 (0.01)	1 (0.01)

	承認時迄 の調査	使用成績 調査の累計 〔平成元年10月1日から 平成7年3月30日〕	合計
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
〔肝臓・胆管系障害〕	〔49 (2.82)〕	〔78 (0.83)〕	〔127 (1.14)〕
AST(GOT)上昇	32 (1.85)	24 (0.26)	56 (0.50)
ALT(GPT)上昇	32 (1.85)	32 (0.34)	64 (0.57)
γ-GTP上昇	18 (1.04)	15 (0.16)	33 (0.30)
血清ビリルビン上昇	3 (0.17)	6 (0.06)	9 (0.08)
肝機能異常	0	7 (0.07)	7 (0.06)
肝機能悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	0	16 (0.17)	16 (0.14)
肝障害	0	5 (0.05)	5 (0.04)
〔代謝・栄養障害〕	〔45 (2.60)〕	〔74 (0.79)〕	〔119 (1.07)〕
ALP上昇	8 (0.46)	7 (0.07)	15 (0.13)
LDH上昇	11 (0.63)	21 (0.22)	32 (0.29)
CK(CPK)上昇	24 (1.38)	37 (0.39)	61 (0.54)
血糖上昇	0	2 (0.02)	2 (0.02)
尿酸上昇	6 (0.35)	8 (0.09)	14 (0.13)
血清カリウム低下	2 (0.12)	2 (0.02)	4 (0.04)
低クロール血症	1 (0.06)	0	1 (0.01)
低ナトリウム血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
総蛋白上昇	0	2 (0.02)	2 (0.02)
総蛋白減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
〔内分泌障害〕	〔1 (0.06)〕	0	〔1 (0.01)〕
乳房腫大(男性)	1 (0.06)	0	1 (0.01)
〔呼吸器障害〕	〔1 (0.06)〕	〔1 (0.01)〕	〔2 (0.02)〕
咽頭異和感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
咳・痰	1 (0.06)	0	1 (0.01)
咳	0	1 (0.01)	1 (0.01)
〔白血球・網内系障害〕	〔14 (0.81)〕	〔4 (0.04)〕	〔18 (0.16)〕
顆粒球増多	1 (0.06)	0	1 (0.01)
好酸球増多	5 (0.29)	0	5 (0.04)
白血球減少	4 (0.23)	2 (0.02)	6 (0.05)
白血球増加	4 (0.23)	2 (0.02)	6 (0.05)
〔血小板・出血凝血障害〕	〔1 (0.06)〕	〔2 (0.02)〕	〔3 (0.03)〕
血小板増加	1 (0.06)	0	1 (0.01)
凝固時間短縮	0	2 (0.02)	2 (0.02)
〔泌尿器系障害〕	〔11 (0.63)〕	〔9 (0.10)〕	〔20 (0.18)〕
血中クレアチニン上昇	1 (0.06)	5 (0.05)	6 (0.05)
血尿	3 (0.17)	0	3 (0.03)
蛋白尿	0	1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白陽性	2 (0.12)	0	2 (0.02)
BUN上昇	4 (0.23)	6 (0.06)	10 (0.09)
頻尿	2 (0.12)	0	2 (0.02)
〔一般的全身障害〕	〔11 (0.63)〕	〔5 (0.05)〕	〔16 (0.14)〕
顔面浮腫	2 (0.12)	0	2 (0.02)
胸部不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腰痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)
背部痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)
倦怠(感)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
全身倦怠感	4 (0.23)	2 (0.02)	6 (0.05)
顔面潮紅	0	1 (0.01)	1 (0.01)
のぼせ感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
脱力感〔下肢〕	2 (0.12)	0	2 (0.02)

〔再審査申請資料より〕

## 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

＜参考：海外添付文書の過量投与に関する記載<sup>注)</sup>＞

現在まで、プラバスタチン過量投与の経験は限られている。もし過量投与が生じた場合には、検査所見をモニタリングし対症療法を行い、必要に応じて維持的処置を実施すること。

注) 米国の添付文書 PRAVACHOL (pravastatin sodium) Tablets : Bristol-Myers Squibb Company (2020年10月)

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

15.2.1 SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（10・30・100mg/kg/日混餌投与 24ヵ月間）において、100mg/kg/日投与群（最大臨床用量の250倍）の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。

15.2.2 イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（12.5・50・200mg/kg/日 5週 経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日 13週 経口）において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている<sup>48)</sup>。

## 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」参照

(2)安全性薬理試験<sup>49)</sup>

一般薬理について、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ及びヒト血液を用いて検討を行った。

- ・ 300mg/kg（十二指腸内投与）により軽度の血圧低下と心拍数増加をもたらし、ノルアドレナリン昇圧を抑制した（イヌ）。
- ・ 300mg/kg（経口投与）により縮瞳をもたらした（マウス）。
- ・ 300mg/kg（経口投与）により交感神経節前線維刺激による瞬膜の収縮を抑制した（ネコ）。

プラバスタチンナトリウムは、自律神経系に軽度の影響を与えたが、これらの反応はいずれも 100mg/kg では認められなかった。また、300mg/kg あるいは 10<sup>-3</sup>g/mL までの濃度で、その他の中枢神経、呼吸・循環器系及び自律神経系、平滑筋及び消化器系、腎機能、血液系、各種の酵素系等に影響を及ぼさなかった。

## (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<sup>50)</sup>

マウス・ラット

1 群雌雄各 10 例の RFVL 系マウス、フィッシャー系ラットにプラバスタチンナトリウムを単回投与し、14 日間観察した。

1) LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物	性	LD <sub>50</sub> (経口)
マウス	雄	10,590
	雌	8,939
ラット	雄	>12,000
	雌	>12,000

## 2) 中毒症状

マウス

経口投与：投与後 45 分～3 時間から動作緩慢、呼吸不整、眼瞼下垂が雌雄の全投与群に、投与後 3～6 時間から流涙が 7,940mg/kg 以上の雄群と 9,530mg/kg 以上の雌群にみられた。これらの症状は投与後 24 時間以降回復に向かい、流涙、眼瞼下垂は投与後 24 時間～2 日にかけて回復し、動作緩慢、呼吸不整は投与後 4～9 日にかけて回復した。また軟便、下痢が雌雄の全投与群で投与 24 時間にのみみられた。死亡例は上記所見のほかふらつき歩行、尿による腹部汚濁を呈し投与後 1 日～8 日にかけて認められた。

ラット

経口投与：軟便・下痢が 12,000mg/kg 雌雄群に投与後 1～3 時間より、6,000mg/kg 雌雄群に投与後 24 時間よりみられたが、投与後 2 日にはいずれの群でも回復した。

## (2)反復投与毒性試験

動物種	投与方法・期間	投与量	結果
ラット (雌雄・フィッシャー系)	13 週間 経口投与 並びに 4 週間休薬 <sup>51)</sup>	0.8・4・20・100・500mg/kg/日	500mg/kg/日 で血液生化学的検査値の変化(総コレステロール、A/G 比の増加等)、肝、下垂体重量の増加がみられた。4 週間の休薬で回復した。無影響量は 100mg/kg/日と推察した。
	5 週間 経口投与 並びに 4 週間休薬	4・20・100・500mg/kg/日	500mg/kg/日 で血液生化学的検査値の変化(総コレステロール、ALP の増加等)がみられた。無影響量は 100mg/kg/日と推察した。
	26 週間 経口投与 並びに 4 週間休薬	0.8・4・20・100mg/kg/日	100mg/kg/日 まで著変はみられなかった。
	52 週間 経口投与	20・100・500mg/kg/日	100mg/kg/日 以上で血液生化学的検査値の変化(総蛋白の減少、総コレステロールの増加等)、肝に細胞変質巣や泡沫細胞の出現頻度の増加、500mg/kg/日 で ALP の増加、甲状腺・肝・腎・脾重量の増加等がみられた。無影響量は 20mg/kg/日と推察した。
イヌ (雌雄・ビーグル犬)	13 週間 経口投与	12.5・25・50・100mg/kg/日	100mg/kg/日 で血液生化学的検査・尿検査の変化(尿量増加、尿比重の低下、ALT(GPT)、ALP の増加等)、脳の微小血管に漏出性出血がみられ、無影響量は 50mg/kg/日と推察した。
	5 週間 経口投与	12.5・50・200mg/kg/日	200mg/kg/日 で一般状態の変化(痙攣・肢部強直、失禁等)、血液生化学的検査値の変化(AST(GOT)、ALP の増加、尿蛋白陽性化等)、脳の微小血管に漏出性出血等がみられ、無影響量は 50mg/kg/日と推察した。
	104 週間経口投与 <sup>52)</sup>	2・5・12.5・25mg/kg/日	25mg/kg/日 まで著変はみられず、無影響量は 25mg/kg/日と推察した。
サル	5 週間 経鼻胃内投与 <sup>53)</sup>	50・100・200・400mg/kg/日	100mg/kg/日 で一般状態の変化(軟便、下痢等)、血液生化学的検査値の変化(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、BUN、総ビリルビンの増加等)、肝・腎重量の増加、肝細胞の肥大、腎尿細管上皮の変性等がみられ、無影響量は 50mg/kg/日と推察した。
	52 週間 経口投与	4・10・25mg/kg/日	25mg/kg/日 まで著変はみられず、無影響量は 25mg/kg/日と推察した。

(社内資料)

(3)遺伝毒性試験<sup>54)</sup>

復帰突然変異試験 (*in vitro*)、染色体異常試験 (*in vitro*)、小核試験 (マウス)、優性致死試験 (マウス) で特に異常所見はみられなかった。

## (4)がん原性試験

SD 系ラットに、プラバスタチンナトリウムを 24 ヶ月混餌投与した実験で、100mg/kg/日投与群 (最大臨床用量の 250 倍) の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。

フィッシャー系ラットでは最高投与量の 40mg/kg/日 で雌雄いずれも腫瘍の発生は認められていない。また、B6C3F<sub>1</sub>系雌雄マウス (最高 20mg/kg/日、18 ヶ月) 及び CD-1 系雌雄マウス (最高 100mg/kg/日、24 ヶ月) ではいずれも腫瘍の発生は認められていない。

## (5)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>55)</sup> (Segment I)

(ラット 20・100・500mg/kg/日、雄：交配前 9 週間、交配期間 2 週間、雌：交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで経口)

生殖能に影響はなく、胚・胎児に対する致死、催奇形性及び発育抑制は認められなかった。親動物に対する一般毒性的な無影響量及び親動物の生殖に対する無影響量ならびに次世代の発生に対する無影響量は、いずれも 500mg/kg より大きいと推察された。

**2) 器官形成期投与試験<sup>56,57)</sup> (Segment II)**

(ラット 4・20・100・500・1000mg/kg 日、妊娠 7 日目から 17 日目まで経口及びウサギ 12.5・25・50mg/kg/日、妊娠 6 日目から 18 日目まで経口)

ウサギ 50mg/kg/日投与群で母動物の摂餌抑制が認められたのみで、妊娠の維持、分娩、哺育能に影響はなく、胚・胎児に対しても致死、催奇形性作用及び発育抑制作用は認められなかった。ラットの親動物に対する一般毒性的な無影響量及び親動物の生殖に対する無影響量ならびに次世代 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) の発生に対する無影響量は、いずれも 1000mg/kg より大きいと推察された。また、ウサギでは親動物に対する一般毒性的な無影響量は 25mg/kg であり、親動物の生殖及び次世代の発生に対する無影響量はいずれも 50mg/kg より大きいと推察された。

**3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>58)</sup> (Segment III)**

(ラット 10・100・1000mg/kg/日、妊娠 17 日目から分娩 21 日目まで経口)

親動物の 1000mg/kg で体重、摂餌量が一時期軽度に低下した以外、妊娠の継続、出産及び哺育能に影響はなく、出生児の生後発育にも異常は認められなかった。親動物に対する一般毒性的な無影響量は 100mg/kg であり、親動物の生殖及び次世代の発生に対する無影響量はいずれも 1000mg/kg より大きいと推察された。

**(6)局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7)その他の特殊毒性****抗原性試験**

モルモットの FCA 併用皮下投与で間接血球凝集反応に極めて低い抗体価が 1 例にみられ、モルモット及びウサギの FCA 併用皮下投与で、遅延型皮膚反応に軽度陽性が各 1 例にみられたのみで、抗原性試験 (モルモット・ウサギ・マウス) の各種免疫学的検査において単独投与では陽性反応は認めていない。

(社内資料)



## 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：該当しない

### 2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 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：

「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

### 7. 国際誕生年月日

1989年3月31日（日本）

### 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
メバロチン錠5 <sup>注1)</sup>	2001年7月17日 (販売名変更による)	21300AMZ00549	2001年9月7日	1989年10月2日
メバロチン錠10	1991年9月4日	20300AMZ00671	1991年12月6日	1991年12月6日
メバロチン細粒0.5% <sup>注2)</sup>	2001年7月17日 (販売名変更による)	21300AMZ00548	2001年9月7日	1989年10月2日
メバロチン細粒1%	1991年9月4日	20300AMZ00672	1991年12月6日	1991年12月6日

注1) 旧販売名：メバロチン錠、承認年月日：1989年3月31日

注2) 旧販売名：メバロチン細粒、承認年月日：1989年3月31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

用法及び用量変更年月日：1991年9月4日

「1日10mgを2回に分け経口投与」から

「1日10mgを1回または2回に分け経口投与」に用法・用量を変更。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2007年10月3日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

10年（1989年3月31日～1999年3月30日）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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	HOT（13桁）番号	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）	レセプト電算処理 システム用コード
メバロチン 錠5	1034646010204（PTP100錠） 1034646010303（PTP140錠） 1034646010205（PTP500錠） 1034646010302（PTP700錠） 1034646010206（PTP1,000錠） 1034646010102（瓶1,000錠）	2189010F1039	2189010F1039	610454085
メバロチン 錠10	1034653010201（PTP100錠） 1034653010302（PTP140錠） 1034653010203（PTP500錠） 1034653010301（PTP700錠） 1034653010204（PTP1,000錠） 1034653010101（瓶500錠）	2189010F2027	2189010F2027	612180265
メバロチン 細粒0.5%	1034622010102（瓶100g）	2189010C1032	2189010C1032	610454084
メバロチン 細粒1%	1034639010101（瓶100g）	2189010C2020	2189010C2020	612180264

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 中谷矩章ほか：臨床医薬 1988;4(1):25-43
- 2) 中谷矩章ほか：臨床医薬 1988;4(2):167-189
- 3) 中谷矩章ほか：臨床医薬 1988;4(2):201-227
- 4) 齋藤 康ほか：臨床医薬 1987;3(12):1445-1472
- 5) 八杉忠男ほか：臨床評価 1988;16(2):211-249
- 6) 五島雄一郎ほか：医学のあゆみ 1988;146(13):927-955
- 7) 山本 章ほか：臨床医薬 1988;4(3):409-437
- 8) The Kyushu Lipid Intervention Study Group : J Atheroscler Thromb 2000;7(2):110-121 (PMID:11426582)
- 9) Ito H, et al. : J Atheroscler Thromb 2001;8(2):33-44 (PMID:11770708)
- 10) Sasaki S, et al. : Circ J 2002;66(1):47-52 (PMID:11999665)
- 11) 由井芳樹ほか：心臓 2001;33(1):15-24
- 12) Nakamura H, et al. : Lancet 2006;368(9542):1155-1163 (PMID:17011942)
- 13) 中谷矩章ほか：臨床医薬 1991;7(4):745-769
- 14) 中谷矩章ほか：臨床医薬 1990;6(9):1803-1828
- 15) 松沢佑次ほか：臨床評価 1991;19(1):47-92
- 16) 齋藤 康ほか：臨床医薬 1991;7(4):771-797
- 17) 馬淵 宏、五島雄一郎：Geriatric Medicine 1996;34(3):339-362
- 18) 中谷矩章、五島雄一郎：Geriatric Medicine 1996;34(3):363-379
- 19) 和田英夫ほか：臨床医薬 1988;4(11):2149-2160
- 20) 井藤英喜：臨床医薬 1988;4(3):395-407
- 21) 梶山梧朗ほか：臨床医薬 1988;4(2):191-200
- 22) 芳野 原ほか：糖尿病 1988;31(5):385-391
- 23) 塩 宏：臨床医薬 1988;4(6):1041-1050
- 24) 本間康彦ほか：内科 1988;62(6):1137-1143
- 25) Tsujita Y, et al. : Biochim Biophys Acta 1986;877(1):50-60 (PMID:3636158)
- 26) Watanabe Y, et al. : Biochim Biophys Acta 1988;960(3):294-302 (PMID:3132979)
- 27) Saito Y, et al. : Arzneimittelforschung 1988;38(2):251-253 (PMID:3130840)
- 28) Kita T, et al. : Drugs Affecting Lipid Metabolism 1987:251-254 (Springer-Verlag Berlin, Heidelberg)
- 29) 五島雄一郎：日本医事新報 1988;No.3359:3-8
- 30) 笹原邦広ほか：臨床医薬 1988;4(1):45-65
- 31) Singhvi SM, et al. : Br J Clin Pharmacol 1990;29(2):239-243 (PMID:2106337)
- 32) Komai T, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1992;17(2):103-113 (PMID:1425808)
- 33) 辻 彰、玉井郁巳：Prog Med 1998;18(5):951-956
- 34) Botti RE, et al. : Clin Neuropharmacol 1991;14(3):256-261 (PMID:1906375)
- 35) Everett DW, et al. : Drug Metab Dispos 1991;19(4):740-748 (PMID:1680649)
- 36) 石神未知、山添 康：Prog Med 1998;18(5):972-980
- 37) Ishigami M, et al. : Pharm Res 2001;18(5):622-631 (PMID:11465417)
- 38) Ishigami M, et al. : Drug Metab Dispos 2001;29(3):282-288 (PMID:11181496)

- 39) Muramatsu S, et al. : *Xenobiotica* 1992;22(5):487-498 (PMID:1413864)
- 40) Tsujita Y, et al. : *Annu Rep Sankyo Res Lab (Sankyo Kenkyusho Nenpo)* 1997;49:1-61
- 41) Neuvonen PJ, et al. : *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(3):332-341 (PMID:9542477)
- 42) Azie NE, et al. : *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(4):369-377 (PMID:9797793)
- 43) Fukazawa I, et al. : *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(4):448-455 (PMID:15025743)
- 44) 杉山雄一 : *薬理と治療* 2011;39(11):939-945
- 45) 横山啓太郎ほか : *透析会誌* 1993;26(7):1251-1254
- 46) Gehr TWB, et al. : *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53(2):117-121 (PMID:9403282)
- 47) Halstenson CE, et al. : *J Clin Pharmacol* 1992;32(2):124-132 (PMID:1613121)
- 48) 社内資料 : 亜急性毒性試験 (イヌ)
- 49) 小林晋作ほか : *応用薬理* 1987;34(5):417-430
- 50) 平野光一ほか : *薬理と治療* 1987;15(12):4949-4956
- 51) 木村邦男ほか : *薬理と治療* 1987;15(12):4957-4973
- 52) Tarumi C, et al. : *J Toxicol Sci* 1989;14(Suppl 1):85-101 (PMID:2509726)
- 53) Manabe S, et al. : *J Toxicol Sci* 1989;14(Suppl 1):57-83 (PMID:2509725)
- 54) Hirano K : *薬理と治療* 1987;15(12):5013-5027
- 55) 棚瀬久雄、広瀬高一 : *薬理と治療* 1987;15(12):4975-4982
- 56) 棚瀬久雄、広瀬高一 : *薬理と治療* 1987;15(12):4983-4994
- 57) 棚瀬久雄ほか : *薬理と治療* 1987;15(12):5005-5011
- 58) 棚瀬久雄、広瀬高一 : *薬理と治療* 1987;15(12):4995-5004
- 59) Pitt B, et al. : *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1133-1139 (PMID:7594023)
- 60) Crouse JR, et al. : *Am J Cardiol* 1995;75(7):455-459 (PMID:7863988)
- 61) de Groot E, et al. : *Am J Cardiol* 1995;76(9):40C-46C (PMID:7572685)
- 62) Jukema JW, et al. : *Circulation* 1995;91(10):2528-2540 (PMID:7743614)
- 63) Salonen R, et al. : *Am J Cardiol* 1995;76(9):34C-39C (PMID:7572684)
- 64) Salonen R, et al. : *Circulation* 1995;92(7):1758-1764 (PMID:7671358)
- 65) Shepherd J, et al. : *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-1307 (PMID:7566020)
- 66) Sacks FM, et al. : *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-1009 (PMID:8801446)
- 67) Tonkin AM : *Am J Cardiol* 1995;76(9):107C-112C (PMID:7572678)
- 68) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group : *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-1357 (PMID:9841303)

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店  
医療用医薬品品質情報集 No. 27 2007, 日本公定書協会

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

主な販売国は以下のとおりである。

米国、英国、オーストラリア、イタリア、スペイン、スイス等

(2020年3月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 [PRAVACHOL (pravastatin sodium) Tablets : Bristol-Myers Squibb Company, 2020年10月]	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Therapy with lipid-altering agents should be only one component of multiple risk factor intervention in individuals at significantly increased risk for atherosclerotic vascular disease due to hypercholesterolemia. Drug therapy is indicated as an adjunct to diet when the response to a diet restricted in saturated fat and cholesterol and other nonpharmacologic measures alone has been inadequate.</p> <p><b>1.1 Prevention of Cardiovascular Disease</b></p> <p>In hypercholesterolemic patients without clinically evident coronary heart disease (CHD), PRAVACHOL (pravastatin sodium) is indicated to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· reduce the risk of myocardial infarction (MI).</li> <li>· reduce the risk of undergoing myocardial revascularization procedures.</li> <li>· reduce the risk of cardiovascular mortality with no increase in death from non-cardiovascular causes.</li> </ul> <p>In patients with clinically evident CHD, PRAVACHOL is indicated to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· reduce the risk of total mortality by reducing coronary death.</li> <li>· reduce the risk of MI.</li> <li>· reduce the risk of undergoing myocardial revascularization procedures.</li> <li>· reduce the risk of stroke and stroke/transient ischemic attack (TIA).</li> <li>· slow the progression of coronary atherosclerosis.</li> </ul> <p><b>1.2 Hyperlipidemia</b></p> <p>PRAVACHOL is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· as an adjunct to diet to reduce elevated total cholesterol (Total-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB), and triglyceride (TG) levels and to increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb).<sup>1</sup></li> <li>· as an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated serum TG levels (Fredrickson Type IV).</li> <li>· for the treatment of patients with primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) who do not respond adequately to diet.</li> <li>· as an adjunct to diet and lifestyle modification for treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) in children and adolescent patients ages 8 years and older if after an adequate trial of diet the following</li> </ul>

findings are present:

- a. LDL-C remains >190 mg/dL or
- b. LDL-C remains >160 mg/dL and:

- there is a positive family history of premature cardiovascular disease (CVD) or
- two or more other CVD risk factors are present in the patient.

### 1.3 Limitations of Use

PRAVACHOL has not been studied in conditions where the major lipoprotein abnormality is elevation of chylomicrons (Fredrickson Types I and V).

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 General Dosing Information

The patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving PRAVACHOL and should continue on this diet during treatment with PRAVACHOL [see *NCEP Treatment Guidelines for details on dietary therapy*].

### 2.2 Adult Patients

The recommended starting dose is 40 mg once daily. If a daily dose of 40 mg does not achieve desired cholesterol levels, 80 mg once daily is recommended. PRAVACHOL can be administered orally as a single dose at any time of the day, with or without food. Since the maximal effect of a given dose is seen within 4 weeks, periodic lipid determinations should be performed at this time and dosage adjusted according to the patient's response to therapy and established treatment guidelines.

### 2.3 Patients with Renal Impairment

In patients with severe renal impairment, a starting dose of 10 mg pravastatin daily is recommended. Although the PRAVACHOL 10 mg tablets are no longer available, pravastatin 10 mg tablets are available.

### 2.4 Pediatric Patients

#### Children (Ages 8 to 13 Years, Inclusive)

The recommended dose is 20 mg once daily in children 8 to 13 years of age. Doses greater than 20 mg have not been studied in this patient population.

#### Adolescents (Ages 14 to 18 Years)

The recommended starting dose is 40 mg once daily in adolescents 14 to 18 years of age. Doses greater than 40 mg have not been studied in this patient population.

Children and adolescents treated with pravastatin should be reevaluated in adulthood and appropriate changes made to their cholesterol-lowering regimen to achieve adult goals for LDL-C [see *Indications and Usage (1.2)*].

### 2.5 Concomitant Lipid-Altering Therapy

PRAVACHOL may be used with bile acid resins. When administering a

	<p>bile-acid-binding resin (e.g., cholestyramine, colestipol) and pravastatin, PRAVACHOL should be given either 1 hour or more before or at least 4 hours following the resin. [See <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>.]</p> <p><b>2.6 Dosage in Patients Taking Cyclosporine</b> In patients taking immunosuppressive drugs such as cyclosporine concomitantly with pravastatin, therapy should begin with 10 mg of pravastatin sodium once-a-day at bedtime and titration to higher doses should be done with caution. Most patients treated with this combination received a maximum pravastatin sodium dose of 20 mg/day. In patients taking cyclosporine, therapy should be limited to 20 mg of pravastatin sodium once daily [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i> and <i>Drug Interactions (7.1)</i>]. Although the PRAVACHOL 10 mg tablets are no longer available, pravastatin 10 mg tablets are available.</p> <p><b>2.7 Dosage in Patients Taking Clarithromycin</b> In patients taking clarithromycin, therapy should be limited to 40 mg of pravastatin sodium once daily [see <i>Drug Interactions (7.2)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Pravastatin Sodium 10 mg Tablets : Accord Healthcare Limited, 2019 年 5 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Hypercholesterolaemia</p> <p>Treatment of primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet, when response to diet and other non-pharmacological treatments (eg. exercise, weight reduction) is inadequate.</p> <p>Primary prevention</p> <p>Reduction of cardiovascular mortality and morbidity in patients with moderate or severe hypercholesterolaemia and at high risk of a first cardiovascular event, as an adjunct to diet (see section 5.1).</p> <p>Secondary prevention</p> <p>Reduction of cardiovascular mortality and morbidity in patients with a history of myocardial infarction or unstable angina pectoris and with either normal or increased cholesterol levels, as an adjunct to correction of other risk factors (see section 5.1).</p> <p>Post transplantation</p> <p>Reduction of post transplantation hyperlipidaemia in patient receiving immunosuppressive therapy following solid organ transplantation (see sections 4.2, 4.5 and 5.1).</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Prior to initiating Pravastatin Tablets, secondary causes of hypercholesterolaemia should be excluded and patients should be placed on a</p>

	<p>standard lipid-lowering diet, which should be continued during treatment.</p> <p>Pravastatin sodium is administered orally once daily preferably in the evening with or without food.</p> <p><b>Hypercholesterolaemia:</b> The recommended dose range is 10-40 mg once daily. The therapeutic response is seen within a week and the full effect of a given dose occurs within four weeks, therefore periodic lipid determinations should be performed and the dosage adjusted accordingly. The maximum daily dose is 40 mg.</p> <p><b>Cardiovascular prevention:</b> In all preventive morbidity and mortality trials, the only studied starting and maintenance dose was 40 mg daily.</p> <p><b>Dosage after transplantation:</b> Following organ transplantation a starting dose of 20 mg per day is recommended in patients receiving immunosuppressive therapy (see section 4.5). Depending on the response of the lipid parameters, the dose may be adjusted up to 40 mg under close medical supervision (see section 4.5).</p> <p><b>Children and adolescents (8-18 years of age) with heterozygous familial hypercholesterolaemia:</b> The recommended dose range is 10-20 mg once daily between 8 and 13 years of age as doses greater than 20 mg have not been studied in this population and 10-40 mg daily between 14 and 18 years of age (for children and adolescent females of child-bearing potential see section 4.6; for results of the study see section 5.1).</p> <p><b>Elderly patients:</b> There is no dose adjustment necessary in these patients unless there are predisposing risk factors (see section 4.4).</p> <p><b>Renal or hepatic impairment:</b> A starting dose of 10 mg a day is recommended in patients with moderate or severe renal impairment or significant hepatic impairment. The dosage should be adjusted according to the response of lipid parameters and under medical supervision.</p> <p><b>Concomitant therapy:</b> The lipid lowering effects of pravastatin sodium on total cholesterol and LDL-cholesterol are enhanced when combined with a bile acid-binding resin (e.g. colestyramine, colestipol). Pravastatin sodium should be given either one hour before or at least four hours after the resin (see section 4.5).</p> <p>For patients taking ciclosporin with or without other immunosuppressive medicinal products, treatment should begin with 20 mg of pravastatin sodium once daily and titration to 40 mg should be performed with caution (see section 4.5).</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。



<p>4. 効能又は効果</p> <p>○高脂血症</p> <p>○家族性高コレステロール血症</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。</p>
--

<参考> 海外での大規模臨床試験

試験名 (症例数)	対象 (投与期間)	目的	結果	論文
PLAC-I (408例)	冠動脈疾患の既往のある高脂血症患者 (3年)	冠動脈硬化及び心血管イベントに対する抑制効果の検討(定量的冠動脈造影法)	冠動脈硬化の進展抑制;最小内径で40% (p=0.04) 致死性+非致死性心筋梗塞抑制率:60% (p≤0.05) 病変部に含まれるLDL-Cの減少によるプラークの安定化が機序として考えられた。	59)
PLAC-II (151例)	冠動脈疾患を有する高脂血症患者 (3年)	頸動脈硬化及び心血管イベントに対する抑制効果の検討(Bモード超音波断層法)	頸動脈の内膜・中膜壁肥厚の変化(mm/年)抑制率:54% (p=0.02) 心血管イベント発生抑制率:60% (p=0.09) 心血管イベント発生+総死亡抑制率:61% (p=0.04)	60)
REGRESS (885例)	冠動脈疾患の既往のある高脂血症患者 (2年)	冠動脈硬化及び心血管イベントに対する抑制効果の検討(定量的冠動脈造影法)	平均冠動脈内径の変化(mm/年):0.1(プラセボ)→0.06(プラバスタチン) (p=0.019) 冠動脈最小血管内径の変化(mm/年):0.09(プラセボ)→0.03(プラバスタチン) (p=0.001) 心血管イベント非発生率(%):81%(プラセボ)→89%(プラバスタチン) (p=0.002)	61) 62)
KAPS (447例)	大部分が冠動脈疾患を有しない高脂血症患者 (3年)	頸動脈硬化及び心血管イベントに対する抑制効果の検討(超音波法)	総頸動脈肥厚の変化(mm/年)抑制率:66% (p<0.02) 大腿動脈ではアテローム性硬化の進行に関してプラバスタチンによる有意な治療効果は認められなかった。	63) 64)
WOS又はWOSCOPS (6,595例)	冠動脈疾患をもたない中等症の高脂血症患者 (平均4.9年)	冠動脈疾患初発抑制効果の検討	冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞抑制率:31% (p<0.001) 非致死性心筋梗塞抑制率:31% (p<0.001) 冠動脈死及びその疑い:33%低下 (p=0.042) 全心血管死抑制率:32% (p=0.033) 冠動脈造影実施率:31%低下 (p=0.007) 血行再建術施行率:37%低下 (p=0.009) 総死亡抑制率:22% (p=0.051)	65)
CARE (4,159例)	心筋梗塞の既往があり、総コレステロールが平均的レベルの患者 (5年)	冠動脈疾患再発抑制効果の検討	冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞抑制率:24% (p=0.003) 脳卒中抑制率:31% (p=0.03) 試験前のLDL-C値別による解析では150mg/dL以上及び125~150mg/dLの患者で心血管イベントがそれぞれ35% (p=0.008)、26%(p<0.001)低下。	66)
LIPID (9,014例)	心筋梗塞又は入院を伴う不安定狭心症の既往のある患者 (平均6.1年)	冠動脈疾患再発抑制効果の検討	冠動脈疾患死抑制率:24% (p<0.001) 総死亡抑制率:22% (p<0.001) 冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞抑制率:24% (p<0.001) 脳卒中抑制率:19% (p=0.048)	67) 68)

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリア分類）

	分 類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D (Pravachol : Arrow Pharma Pty Ltd, 2018 年 6 月)	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.

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 [PRAVACHOL (pravastatin sodium) Tablets : Bristol-Myers Squibb Company, 2020 年 10 月]	<p><b>4 CONTRAINDICATIONS</b></p> <p><b>4.3 Pregnancy</b> Atherosclerosis is a chronic process and discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hypercholesterolemia. Cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential components for fetal development (including synthesis of steroids and cell membranes). Since statins decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, they are contraindicated during pregnancy and in nursing mothers. PRAVASTATIN SHOULD BE ADMINISTERED TO WOMEN OF CHILDBEARING AGE ONLY WHEN SUCH PATIENTS ARE HIGHLY UNLIKELY TO CONCEIVE AND HAVE BEEN INFORMED OF THE POTENTIAL HAZARDS. If the patient becomes pregnant while taking this class of drug, therapy should be discontinued immediately and the patient apprised of the potential hazard to the fetus [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p><b>4.4 Lactation</b> Pravastatin is present in human milk. Because statins have the potential for serious adverse reactions in nursing infants, women who require PRAVACHOL treatment should not breastfeed their infants [see <i>Use in Specific Populations(8.2)</i>].</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p>Risk Summary</p> <p>PRAVACHOL is contraindicated for use in pregnant woman because of the potential for fetal harm. As safety in pregnant women has not been established and there is no apparent benefit to therapy with PRAVACHOL during pregnancy, PRAVACHOL should be immediately discontinued as soon as pregnancy is recognized [see <i>Contraindications (4.3)</i>]. Limited published data on the use of PRAVACHOL in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of major congenital malformations or miscarriage. In animal reproduction studies, no evidence of fetal malformations was seen in rabbits or rats exposed to 10 times to 120 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 80 mg/day. Fetal skeletal abnormalities, offspring mortality, and developmental delays occurred when pregnant rats were administered 10 times to 12 times the MRHD during organogenesis to</p>

	<p>parturition [see <i>Data</i>]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><i>Data</i></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Limited published data on pravastatin have not shown an increased risk of major congenital malformations or miscarriage.</p> <p>Rare reports of congenital anomalies have been received following intrauterine exposure to other statins. In a review of approximately 100 prospectively followed pregnancies in women exposed to simvastatin or lovastatin, the incidences of congenital anomalies, spontaneous abortions, and fetal deaths/stillbirths did not exceed what would be expected in the general population. The number of cases is adequate to exclude a <math>\geq 3</math> to 4-fold increase in congenital anomalies over the background incidence. In 89% of the prospectively followed pregnancies, drug treatment was initiated prior to pregnancy and was discontinued at some point in the first trimester when pregnancy was identified.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Embryofetal and neonatal mortality was observed in rats given pravastatin during the period of organogenesis or during organogenesis continuing through weaning.</p> <p>In pregnant rats given oral gavage doses of 4, 20, 100, 500, and 1000 mg/kg/day from gestation days 7 through 17 (organogenesis) increased mortality of offspring and increased cervical rib skeletal anomalies were observed at <math>\geq 100</math> mg/kg/day systemic exposure, 10 times the human exposure at 80 mg/day MRHD based on body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>).</p> <p>In other studies, no teratogenic effects were observed when pravastatin was dosed orally during organogenesis in rabbits (gestation days 6 through 18) up to 50 mg/kg/day or in rats (gestation days 7 through 17) up to 1000 mg/kg/day. Exposures were 10 times (rabbit) or 120 times (rat) the human exposure at 80 mg/day MRHD based on body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>).</p> <p>In pregnant rats given oral gavage doses of 10, 100, and 1000 mg/kg/day from gestation day 17 through lactation day 21 (weaning), increased mortality of offspring and developmental delays were observed at <math>\geq 100</math> mg/kg/day systemic exposure, corresponding to 12 times the human exposure at 80 mg/day MRHD, based on body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>).</p> <p>In pregnant rats, pravastatin crosses the placenta and is found in fetal tissue at 30% of the maternal plasma levels following administration of a single dose of 20 mg/day orally on gestation day 18, which corresponds to exposure 2 times the MRHD of 80 mg daily based on body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>). In lactating rats, up to 7 times higher levels of pravastatin are present in the breast milk than in the maternal plasma, which corresponds to exposure 2 times the MRHD of 80 mg/day based on body surface area (<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>).</p>
--	---

	<p><b>8.2 Lactation</b></p> <p>Risk Summary</p> <p>Pravastatin use is contraindicated during breastfeeding [see <i>Contraindications (4.4)</i>]. Based on one lactation study in published literature, pravastatin is present in human milk. There is no available information on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with PRAVACHOL.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Contraception:</p> <p><i>Females</i></p> <p>PRAVACHOL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PRAVACHOL.</p>
<p>英国の SPC (Pravastatin Sodium 10 mg Tablets : Accord Healthcare Limited, 2019 年 5 月)</p>	<p><b>4.Clinical particulars</b></p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Pregnancy and lactation (see section 4.6).</p> <p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b></p> <p><b>Pregnancy:</b> Pravastatin is contraindicated during pregnancy and should be administered to women of childbearing potential only when such patients are unlikely to conceive and have been informed of the potential risk. Special caution is recommended in adolescent females of childbearing potential to ensure proper understanding of the potential risk associated with pravastatin therapy during pregnancy. If a patient plans to become pregnant or becomes pregnant, the doctor has to be informed immediately and pravastatin should be discontinued because of the potential risk to the foetus.</p> <p><b>Lactation:</b> A small amount of pravastatin is excreted in human breast milk, therefore pravastatin is contraindicated during breastfeeding (see section 4.3).</p>

本邦における本剤の使用上の注意「2.禁忌」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

**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 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]

**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。他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠 3 ヶ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]

## 9.6 授乳婦

投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。 [2.2 参照]

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [PRAVACHOL (pravastatin sodium) Tablets : Bristol-Myers Squibb Company, 2020年10月]	<p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.4 Endocrine Function</b>            In a placebo-controlled study of 214 pediatric patients with HeFH, of which 106 were treated with pravastatin (20 mg in the children aged 8-13 years and 40 mg in the adolescents aged 14-18 years) for 2 years, there were no detectable differences seen in any of the endocrine parameters (ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol [girls] or testosterone [boys]) relative to placebo. There were no detectable differences seen in height and weight changes, testicular volume changes, or Tanner score relative to placebo.</p> <p><b>6 ADVERSE REACTIONS</b></p> <p><b>6.4 Pediatric Patients</b>            In a 2-year, double-blind, placebo-controlled study involving 100 boys and 114 girls with HeFH (n=214; age range 8-18.5 years, 53%female, 95% Caucasians, &lt;1% Blacks, 3% Asians, 1% Other), the safety and tolerability profile of pravastatin was generally similar to that of placebo. [See <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>, <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>, and <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>.]</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b>            The safety and effectiveness of PRAVACHOL in children and adolescents from 8 to 18 years of age have been evaluated in a placebo-controlled study of 2 years duration. Patients treated with pravastatin had an adverse experience profile generally similar to that of patients treated with placebo with influenza and headache commonly reported in both treatment groups. [See <i>Adverse Reactions (6.4)</i>.] <b>Doses greater than 40 mg have not been studied in this population.</b> Children and adolescent females of childbearing potential should be counseled on appropriate contraceptive methods while on pravastatin therapy [see <i>Contraindications (4.3)</i> and <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. For dosing information [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].</p> <p>Double-blind, placebo-controlled pravastatin studies in children less than 8 years of age have not been conducted.</p> <p><b>12 CLINICAL PHARMACOLOGY</b></p> <p><b>12.3 Pharmacokinetics</b>  <b>Pediatric:</b> After 2 weeks of once-daily 20 mg oral pravastatin administration, the geometric means of AUC were 80.7 (CV 44%) and 44.8 (CV 89%) ng*hr/mL for children (8-11 years, N=14) and adolescents (12-16 years, N=10), respectively. The corresponding values for C<sub>max</sub> were 42.4 (CV 54%) and 18.6 ng/mL (CV 100%) for children and adolescents, respectively. No conclusion can</p>

be made based on these findings due to the small number of samples and large variability. [See *Use in Specific Populations (8.4)*]

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.6 Pediatric Clinical Study

A double-blind, placebo-controlled study in 214 patients (100 boys and 114 girls) with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), aged 8 to 18 years was conducted for 2 years. The children (aged 8-13 years) were randomized to placebo (N=63) or 20 mg of pravastatin daily (N=65) and the adolescents (aged 14-18 years) were randomized to placebo (N=45) or 40 mg of pravastatin daily (N=41). Inclusion in the study required an LDL-C level >95<sup>th</sup> percentile for age and sex and one parent with either a clinical or molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia. The mean baseline LDL-C value was 239 mg/dL and 237 mg/dL in the pravastatin (range: 151-405 mg/dL) and placebo (range: 154-375 mg/dL) groups, respectively.

Pravastatin significantly decreased plasma levels of LDL-C, Total-C, and ApoB in both children and adolescents (see Table 10). The effect of pravastatin treatment in the 2 age groups was similar.

**Table 10: Lipid-Lowering Effects of Pravastatin in Pediatric Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Least-Squares Mean % Change from Baseline at Month 24 (Last Observation Carried Forward: Intent-to-Treat)<sup>a</sup>**

	Pravastatin 20mg (Aged 8-13 years) N=65	Pravastatin 40mg (Aged 14-18 years) N=41	Combined Pravastatin (Aged 8-18 years) N=106	Combined Placebo (Aged 8-18 years) N=108	95% CI of the Difference Between Combined Pravastatin and Placebo
<b>LDL-C</b>	-26.04 <sup>b</sup>	-21.07 <sup>b</sup>	-24.07 <sup>b</sup>	-1.52	(-26.74, -18.86)
<b>TC</b>	-20.75 <sup>b</sup>	-13.08 <sup>b</sup>	-17.72 <sup>b</sup>	-0.65	(-20.40, -13.83)
<b>HDL-C</b>	1.04	13.71	5.97	3.13	(-1.71, 7.43)
<b>TG</b>	-9.58	-0.30	-5.88	-3.27	(-13.95, 10.01)
<b>ApoB (N)</b>	-23.16 <sup>b</sup> (61)	-18.08 <sup>b</sup> (39)	-21.11 <sup>b</sup> (100)	-0.97 (106)	(-24.29, -16.18)

<sup>a</sup> The above least-squares mean values were calculated based on log-transformed lipid values.

<sup>b</sup> Significant at p≤0.0001 when compared with placebo.

The mean achieved LDL-C was 186 mg/dL (range: 67-363 mg/dL) in the pravastatin group compared to 236 mg/dL (range: 105-438mg/dL) in the placebo group.

The safety and efficacy of pravastatin doses above 40 mg daily have not been studied in children. The long-term efficacy of pravastatin therapy in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.

英国の SPC  
(Pravastatin Sodium  
10 mg Tablets : Accord  
Healthcare Limited,  
2019 年 5 月)

## 4. Clinical particulars

### 4.2 Posology and method of administration

**Children and adolescents (8-18 years of age) with heterozygous familial hypercholesterolaemia:** The recommended dose range is 10-20 mg once daily between 8 and 13 years of age as doses greater than 20 mg have not been studied in this population and 10-40 mg daily between 14 and 18 years of age (for children and adolescent females of child-bearing potential see section 4.6; for results of the study see section 5.1).

### 4.4 Special warnings and precautions for use

	<p>In children before puberty, the benefit/risk of treatment should be carefully evaluated by physicians before treatment initiation.</p> <p><b>5. Pharmacological properties</b></p> <p><b>5.1 Pharmacodynamic properties</b></p> <p><b>Clinical efficacy:</b></p> <p><i>Children and adolescents (8-18 years of age):</i></p> <p>A double-blind placebo-controlled study in 214 paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia was conducted over 2 years. Children (8-13 years) were randomised to placebo (n = 63) or 20 mg of pravastatin daily (n = 65) and the adolescents (aged 14-18 years) were randomised to placebo (n = 45) or 40 mg of pravastatin daily (n = 41). Inclusion in this study required one parent with either a clinical or molecular diagnosis of familial hypercholesterolaemia. The mean baseline LDL-C value was 239 mg/dl (6.2 mmol/l) and 237 mg/dl (6.1 mmol/l) in the pravastatin (range 151-405 mg/dl [3.9-10.5 mmol/l]) and placebo (range 154-375 mg/dl [4.0-9.7 mmol/l]). There was a significant mean percent reduction in LDL-C of -22.9% and also in total cholesterol (-17.2%) from the pooled data analysis in both children and adolescents, similar to demonstrated efficacy in adults on 20 mg of pravastatin.</p> <p>The effects of pravastatin treatment in the two age groups was similar. The mean achieved LDL-C was 186 mg/dl (4.8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1.7-9.4 mmol/l]) in the pravastatin group compared to 236 mg/dl (6.1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2.7-11.3 mmol/l]) in the placebo group. In subjects receiving pravastatin, there were no differences seen in any of the monitored endocrine parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (girls) or testosterone (boys)] relative to placebo. There were no developmental differences, testicular volume changes or Tanner score differences observed relative to placebo. The power of this study to detect a difference between the two groups of treatment was low.</p> <p>The long-term efficacy of pravastatin therapy in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><b>Populations at risk:</b></p> <p><u>Paediatric subject:</u> Mean pravastatin <math>C_{max}</math> and AUC values for paediatric subjects pooled across age and gender were similar to those values observed in adults after a 20 mg oral dose.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<b>9.7 小児等</b>	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
----------------	------------------------

## 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

#### (1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は弊社医薬情報担当者又は下記参照）

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

### 2. その他の関連資料

その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>



〔文献請求先及び問い合わせ先〕

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL:0120-189-132