※※ 2019年11月改訂(第8版)
※ 2018年10月改訂

日本標準商品分類番号
872189

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤
処方箋医薬品注)

日本薬局方　ピタバスタチンカルシウム錠

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

Pitavastatin Calcium Tab. 1mg MOCHIDA
Pitavastatin Calcium Tab. 2mg MOCHIDA
Pitavastatin Calcium Tab. 4mg MOCHIDA

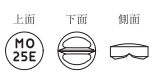
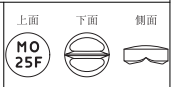
	錠1mg	錠2mg	錠4mg
承認番号	22500AMX01640000	22500AMX01641000	22600AMX00306000
薬価収載	2013年12月	2013年12月	2014年6月
販売開始	2013年12月	2013年12月	2014年6月

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注)**注意** －医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者[これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。]
3. シクロスポリンを投与中の患者[本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」の項参照)
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ピタバスタチンカルシウム錠1mg「モチダ」	ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」	ピタバスタチンカルシウム錠4mg「モチダ」
成分・含量	1錠中　日局ピタバスタチンカルシウム水和物1.1mg(ピタバスタチンカルシウムとして1mg)	1錠中　日局ピタバスタチンカルシウム水和物2.2mg(ピタバスタチンカルシウムとして2mg)	1錠中　日局ピタバスタチンカルシウム水和物4.41mg(ピタバスタチンカルシウムとして4mg)
添加物	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、ヒプロメロース、マクロゴール6000、その他1成分		
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色の割線入りフィルムコーティング錠	
外形			
直径(mm)	6.1	7.1	8.7
厚さ(mm)	2.7	3.1	4.3
重量(mg)	84	126	252
識別コード	M025D	M025E	M025F

【効能・効果】

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

※※ **(効能・効果に関連する使用上の注意)**

1. 適用の前に十分な検査を実施し、**高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
3. 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。(「小児等への投与」の項参照)
4. 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている[1]ことも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。(「副作用」「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。

※※【用法・用量】

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

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

＜参考＞

成人

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

小児

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	－	－	－
家族性高コレステロール血症	○	○	－

○：承認用法・用量あり　－：承認なし

※※ **（用法・用量に関連する使用上の注意）**

1. 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。（「慎重投与」の項参照）
2. 本剤は投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK（CPK）上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。［成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。］

【使用上の注意】

※※ 1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者［本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。］

(2) 腎障害又はその既往歴のある患者［横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。］

(3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸を投与中の患者［横紋筋融解症があらわれやすい。］（「相互作用」の項参照）

(4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者［横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。］

(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(6) 小児（「小児等への投与」の項参照）

※ 2. **重要な基本的注意**

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

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

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

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

(4) 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。

(5) 近位筋脱力、CK（CPK）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ので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）

※ 3. **相互作用**

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン サンディミュン ネオーラル	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇（Cmax 6.6倍、AUC 4.6倍）する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸		危険因子：腎障害がある場合
コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるので、コレスチラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン	併用により本剤のCmaxが2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

※ 4. **副作用**

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) 横紋筋融解症

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

2) ミオパチー

ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

3) 免疫介在性壊死性ミオパチー

免疫介在性壊死性ミオパチー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し、適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 血小板減少

血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症[注1)]	発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎 、下痢
肝臓[注2)]	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P上昇
腎臓	頻尿、BUN上昇、血清クレアチニン上昇
筋肉[注3)]	CK(CPK)上昇、筋肉痛、脱力感、筋痙攣、ミオグロビン上昇
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい、こわばり感、眠気、不眠
血液	貧血、血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化
内分泌	テストステロン低下、アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH上昇、コルチゾール上昇
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化、動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K上昇、血清P上昇、味覚異常、着色尿、脱毛

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3)横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

※※ 7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与すること。[小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。]

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等に対する使用経験はない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

(1) ピタバスタチンカルシウム錠1mg「モチダ」

ピタバスタチンカルシウム錠1mg「モチダ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日　医薬審第64号、平成18年11月24日一部改正)」に基づき、ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定されたため、生物学的に同等とみなされた[2)]。

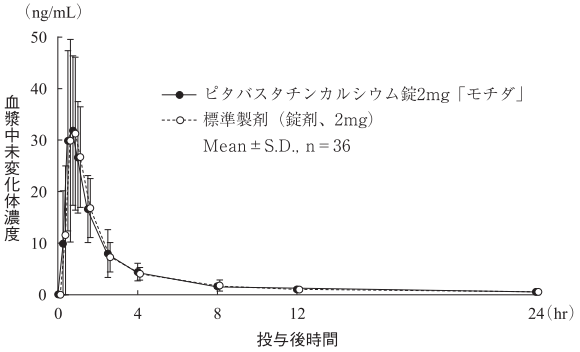
(2) ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」

ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ピタバスタチンカルシウムとして2mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90％信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[3)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」	80.6±21.9	36.3±14.2	0.9±0.7	11.0±2.6
標準製剤(錠剤、2mg)	79.7±24.9	35.0±15.7	0.8±0.5	11.0±3.3

(Mean±S.D.,n=36)



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

(3) ピタバスタチンカルシウム錠4mg「モチダ」

ピタバスタチンカルシウム錠4mg「モチダ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成12年2月

14日　医薬審第64号、平成24年2月29日一部改正)」に基づき、ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断されたため、生物学的に同等とみなされた[2]。

2. 溶出挙動

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

【薬効薬理】

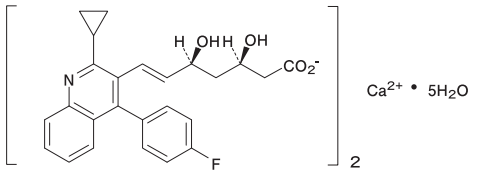
ピタバスタチンカルシウム水和物はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する[5]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物(Pitavastatin Calcium Hydrate)

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

構造式：



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

分子量：971.06

性　状：ピタバスタチンカルシウム水和物は白色～微黄色の粉末である。
本品はメタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。本品は希塩酸に溶ける。本品は結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

安定性試験

加速試験(40℃、相対湿度75％、6ヵ月)の結果、ピタバスタチンカルシウム錠1mg「モチダ」、ピタバスタチンカルシウム錠2mg「モチダ」及びピタバスタチンカルシウム錠4mg「モチダ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された[6]。

※※【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜小児の家族性高コレステロール血症＞

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

【包装】

1mg(ＰＴＰ)：100錠、500錠
　(バラ)：500錠
2mg(ＰＴＰ)：100錠、500錠
　(バラ)：500錠
4mg(ＰＴＰ)：100錠

※※【主要文献】

1) Castelli, W. P.：Am. J. Med. 76(2A), 4-12(1984)
2) 持田製薬販売社内資料(同等性溶出評価試験)
3) 持田製薬販売社内資料(生物学的同等性試験)
4) 持田製薬販売社内資料(溶出試験)
5) 第十七改正日本薬局方解説書, C－4094-4100, 廣川書店(2016)
6) 持田製薬販売社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

N12D

販　　売
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

製 造 販 売 元
持田製薬販売株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地