

# ピタバスタチン Ca・OD錠 / 錠「トローワ」 製造販売後調査の結果

東和薬品株式会社

林 訓子 逢坂 幸祐 福井 真理  
山田 信江 長谷川 寿一

---

The Result of Post-Marketing Surveys of  
PITAVASTATIN CALCIUM OD TABLETS / TABLETS “TOWA”

Kuniko HAYASHI, Kosuke OHSAKA, Mari FUKUI,  
Nobue YAMADA and Toshikazu HASEGAWA

TOWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

---

## はじめに

ピタバスタチンカルシウム（水和物）は高コレステロール血症および家族性高コレステロール血症を適応症とする HMG-CoA 還元酵素阻害薬であり、本邦では 2003 年に上市されている。東和薬品株式会社では、生物学的同等性試験を実施し、先発医薬品と同等の安全性・有効性を有するジェネリック医薬品として承認されたピタバスタチン Ca・OD 錠 1 mg/2 mg 「トローワ」およびピタバスタチン Ca 錠 1 mg/2 mg/4 mg 「トローワ」（以下、合わせて「本剤」という）を 2013 年 12 月に発売した<sup>1)2)</sup>。

しかし、先発医薬品の製造販売後調査終了後、本剤発売開始までに 6 年以上が経過しており、その間に併用薬の変化、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」（以下、ガイドライン）の設定、患者の健康に対する意識の変化等、脂質異常症を取り巻く環境は当時と比べると変化している<sup>3)</sup>。

また、日本では平均寿命の延伸による 65 歳以上の高齢者人口の増加、少子化の進行による若年人口の減少により、少子高齢化の進展が著しくなっている<sup>4)</sup>。そのため、近年の国民医療費の支出は国民所得の伸びを上回る勢いで増えており、2012 年度の国民医療費は 39 兆円を超え、10 年前と比較して 2 割近い増加となっている<sup>5)</sup>。

そこで、政府は、患者負担の軽減や医療保険財源の改善といった医療費の効率化を通じて、限られた医療費資源の有効活用を図るために、ジェネリック医薬品の使用を促進しており、平成 25 年 4 月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定された<sup>6)</sup>。このロードマップでは、安定供給、品質に対する信頼性の確保、情報提供の方策等の課題について取り組むべき内容が明示されている。さらに、情報提供に関しては「一部の医療関係者には、後発医薬品の情報が少ないことから、漠然とした不安をもっているケースもある」との課

題が記載されている。

そこで、東和薬品株式会社では、これらの国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に寄与することを目的とし、これまでにアムロジピン OD 錠 / 錠「トーワ」およびアトルバスタチン錠「トーワ」の安全性・有効性に関する調査を実施し、結果を報告している<sup>7)8)</sup>。

このたび、脂質異常症の治療を取り巻く環境の変化に対応し、ジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献するため、企業が自主的に実施する調査として、ピタバスタチン Ca・OD 錠 / 錠「トーワ」製造販売後調査を実施したので報告する。

## I. 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP)」<sup>9)</sup> および「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」<sup>10)</sup> に則り実施した。

### 1. 調査対象等

調査対象は高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症の患者で、本剤初回投与例とした。

調査施設は本剤が採用された全国の医療機関であり、文書にて契約を締結し、症例登録には中央登録方式を採用した。調査担当医師は該当症例を本剤投与開始日より14日以内に、症例登録センターへ登録票をFAXするか、もしくは医薬情報担当者に登録票を提出することで登録完了とした。

登録期間は2014年1月～8月、調査期間は2014年1月～2015年2月、標準観察期間は12週間とし、調査目標症例数は1,000例とした。

本調査は使用実態下でのプロスペクティブな調査である。

### 2. 投与方法

使用実態下での調査であるため、添付文書の用法・用量に基づき、担当医師の裁量で投与量を選択することとし、併用薬等の制限は設けなかった。

### 3. 調査項目

#### 1) 患者背景

生年月日または年齢、性別、妊娠の有無（女性のみ）、閉経状態（女性のみ）、使用理由（原疾患）、遺伝子型（家族性高コレステロール血症の場合）、原疾患の発症時期、投与開始時点の受診区分、身

長、体重、腹囲、喫煙の有無、冠動脈疾患の家族歴、脳血管疾患の家族歴、医薬品副作用歴、アレルギー歴、薬物療法以外の治療歴

なお、有効性評価における管理区分については、ガイドラインに掲載の簡易チャートを用いて集計し、上記に記載のない「家族性高コレステロール血症」、「75歳以上」、「30歳未満（男性）および40歳未満（女性）」については別途集計した。

#### 2) 医薬品の使用状況

本剤および前治療薬剤・併用薬の投与状況

#### 3) 臨床経過

投与前、投与後または投与中止時の脂質代謝検査値（LDL-C、HDL-C、総コレステロール、トリグリセライド）、糖代謝検査値（血糖、HbA1c）、腎機能検査値（血清クレアチニン、尿素窒素、尿中蛋白）、肝機能検査値（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDH）、CPK、血圧検査値（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）

なお、脂質代謝検査値のうち、non HDL-Cについては、調査票に記載された検査値より「総コレステロール - HDL-C」にて算出した。

#### 4) 有害事象

有害事象の有無、有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、その他の被疑薬または要因、経過、コメント

なお、有害事象は医薬品が投与された際におこる医療上好ましくない、あるいは意図しないすべての事象（自覚症状、疾患、臨床検査値異常変動等で因果関係の有無は問わない）とし、副作用は有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象とした。

## 4. 解析方法

解析にはSAS (version 9.3 / SAS Institute Inc.) を用いた。安全性に関する患者背景要因別の解析は、Fisherの直接確率法を用い、各種検査値の推移は、対応のあるt検定を用いた。検定の有意水準は両側5%とし、信頼係数は95%として95%信頼区間を用いた。

副作用名および有害事象名はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン17.1に基づき、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いた。

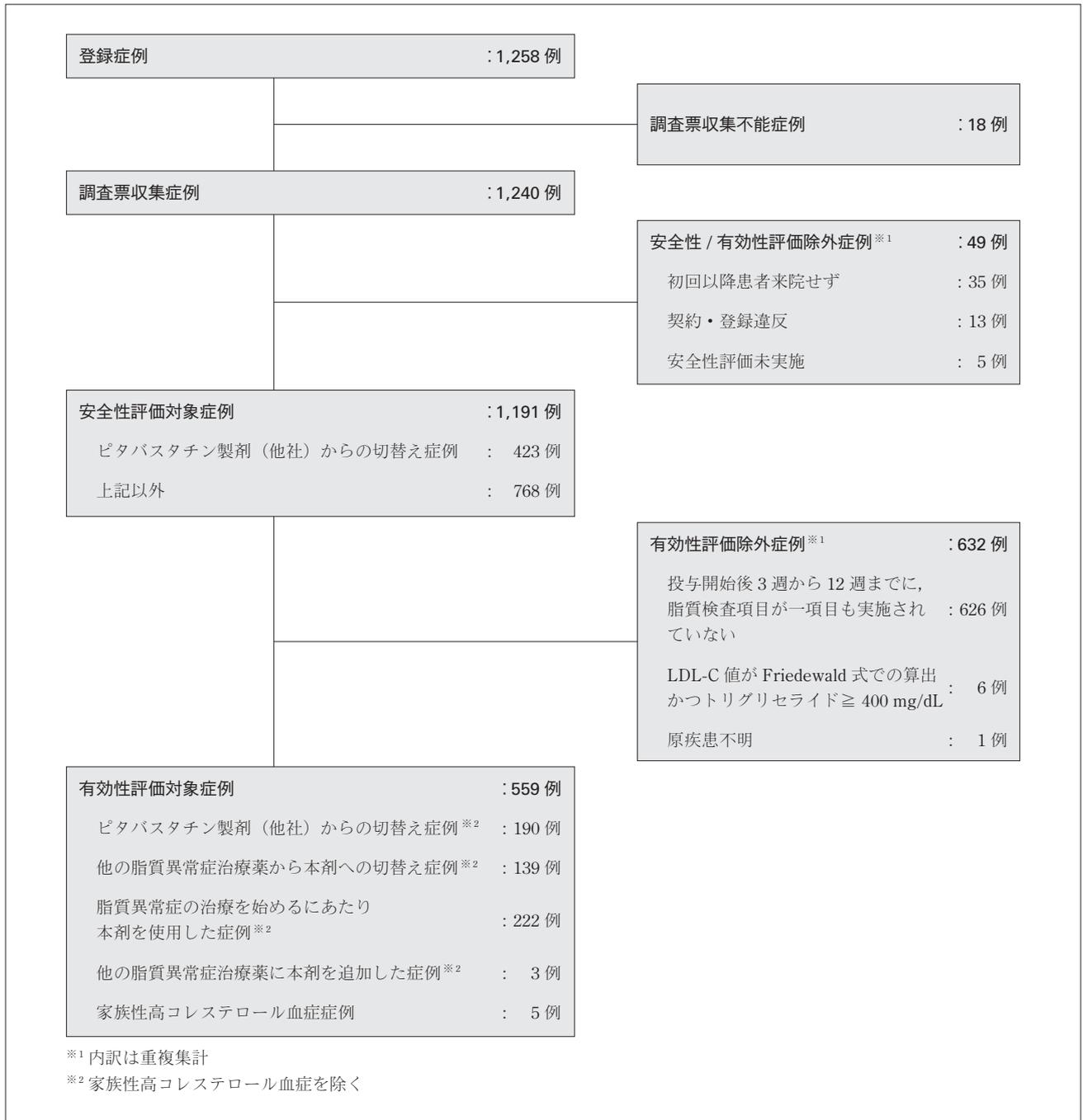


図 1 症例構成

## II. 結 果

### 1. 症例構成

全国の医療機関から 1,258 例が登録され、調査票収集不能症例 18 例を除いた 1,240 例の調査票を 166 施設から収集した。症例構成図を図 1 に示した。

集計対象症例のうち、「初回以降患者来院せず」等の 49 例を除外し、1,191 例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例から「投与開始後 3

週から 12 週までに脂質検査項目が一項目も実施されていない」等の 632 例を除いた 559 例を有効性評価対象症例とした。

### 2. 安全性

#### 1) 患者背景

安全性評価対象症例 1,191 例の患者背景は、表 1 のとおりであった。

性別では、「男性」が 462 例 (38.8%)、「女性」が 729 例 (61.2%) であり、年齢別では、「65 歳未

表1 患者背景 (安全性評価対象症例 1,191 例)

患者背景要因		症例数 (構成比%)	患者背景要因		症例数 (構成比%)
性別	男性	462 (38.8)	食事療法	なし	424 (35.6)
	女性	729 (61.2)		あり	678 (56.9)
	閉経前	31 (2.6)		不明	89 (7.5)
	閉経後	659 (55.3)	運動療法	なし	614 (51.6)
	閉経状態不明	39 (3.3)		あり	481 (40.4)
年齢	65歳未満	484 (40.6)	合併症・ 既往歴 <sup>※2</sup>	不明	96 (8.1)
	65歳以上 75歳未満	404 (33.9)		なし	208 (17.5)
	75歳以上	303 (25.4)		あり	983 (82.5)
中央値 [最小～最大] 67 [26～93] 歳			高血圧	721 (60.5)	
BMI <sup>※1</sup>	25.0未満	528 (44.3)	耐糖能異常	19 (1.6)	
	25.0以上	347 (29.1)	糖尿病	257 (21.6)	
	不明	316 (26.5)	閉塞性動脈硬化症	17 (1.4)	
中央値 [最小～最大] 24.1 [14.4～49.2]			冠動脈疾患	82 (6.9)	
喫煙	なし	925 (77.7)	脳血管疾患	58 (4.9)	
	あり	104 (8.7)	肝疾患	79 (6.6)	
	禁煙中	30 (2.5)	腎疾患	47 (3.9)	
	不明	132 (11.1)	併用薬	なし	255 (21.4)
冠動脈疾患 の家族歴	なし	773 (64.9)		あり	936 (78.6)
	あり	75 (6.3)	脂質異常症治療薬	66 (5.5)	
	不明	343 (28.8)	ピタバスタチン製剤 以外の脂質異常症に 対する前治療薬	なし	870 (73.0)
医薬品 副作用歴	なし	1,095 (91.9)	あり	321 (27.0)	
	あり	42 (3.5)	1日投与量	1 mg	451 (37.9)
	不明	54 (4.5)		2 mg	732 (61.5)
使用理由	高コレステロール血症	1,183 (99.3)		その他	8 (0.7)
	家族性高コレステロール血症	7 (0.6)	剤形 / 規格	OD錠 1 mg	241 (20.2)
	不明	1 (0.1)		OD錠 2 mg	445 (37.4)
罹病期間	1年未満	147 (12.3)		錠 1 mg	215 (18.1)
	1年以上 5年未満	225 (18.9)		錠 2 mg	287 (24.1)
	5年以上 10年未満	150 (12.6)		錠 4 mg	1 (0.1)
	10年以上	122 (10.2)		複数	1 (0.1)
	不明	547 (45.9)	不明	1 (0.1)	
中央値 [最小～最大] 1,471 [1～15,423] 日			投与時期	朝食後	491 (41.2)
投与対象	ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例	423 (35.5)		夕食後	681 (57.2)
	上記以外	768 (64.5)		その他	17 (1.4)
			不明	2 (0.2)	

※1 BMI: 体格指数 (Body Mass Index)

※2 内訳は重複集計

満」が484例 (40.6%)、「65歳以上 75歳未満」が404例 (33.9%)、「75歳以上」が303例 (25.4%)で、中央値は67歳、最高齢者は93歳であった。なお、15歳未満の小児および妊婦は含まれていなかった。

冠動脈疾患の家族歴では、家族歴「あり」が75例 (6.3%)、家族歴「なし」が773例 (64.9%)で

あった。

使用理由は高コレステロール血症に対する使用が1,183例 (99.3%)、家族性高コレステロール血症に対する使用が7例 (0.6%)であった。

投与対象については、「ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例」は423例 (35.5%)で、上記以外が768例 (64.5%)であった。

表2 副作用発現状況

	全症例	ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例	左記以外
① 調査症例数	1,191	423	768
② 副作用発現症例数 (発現率)	16 (1.34%)	3 (0.71%)	13 (1.69%)
③ 副作用発現件数	19	4	15
副作用の種類 <sup>*1</sup>	件数 [発現率 (%)]		
代謝および栄養障害	2 (0.17)	0 (0.00)	2 (0.26)
高血糖 <sup>*2</sup>	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
食欲減退	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
神経系障害	2 (0.17)	0 (0.00)	2 (0.26)
感覚鈍麻	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
傾眠	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
心臓障害	2 (0.17)	1 (0.24)	1 (0.13)
動悸	2 (0.17)	1 (0.24)	1 (0.13)
胃腸障害	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
便秘	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)
肝胆道系障害	4 (0.34)	1 (0.24)	3 (0.39)
肝機能異常	4 (0.34)	1 (0.24)	3 (0.39)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.34)	1 (0.24)	3 (0.39)
筋肉痛	4 (0.34)	1 (0.24)	3 (0.39)
臨床検査	4 (0.34)	1 (0.24)	3 (0.39)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.25)	1 (0.24)	2 (0.26)
血中クレアチニン増加	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.13)

\*1 副作用の用語は、MedDRA/J Ver.17.1の器官別大分類および基本語を使用した

\*2 使用上の注意から予測できない副作用 [予測性は最新の添付文書 (2014年12月改訂) に基づく]

合併症・既往歴を有した症例は983例 (82.5%) で、その内訳は高血圧が721例 (60.5%) で最も多く、次いで糖尿病257例 (21.6%)、冠動脈疾患82例 (6.9%) 等であった。併用薬の有無別では、併用薬「あり」は936例 (78.6%)、併用薬「なし」は255例 (21.4%) であった。

## 2) 副作用発現状況

本調査における安全性評価対象症例1,191例の副作用発現状況を表2に示した。

16例19件の副作用が発現し、副作用発現率は1.34%であった。主な副作用は、肝機能異常4例 (0.34%)、筋肉痛4例 (0.34%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例 (0.25%) であった。

使用上の注意から予測できない副作用は、高血糖の1例1件であった。

「ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症

例」における副作用は、423例中3例4件に認められ、動悸、肝機能異常、筋肉痛および血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

また、医師あるいは企業が重篤と評価した副作用は認められなかった。

## 3) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性評価対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を表3に示した。

表3に示した項目において、「運動療法」および「その他の合併症」の有無で副作用発現率に有意差が認められた。

## 4) 各種臨床検査値の推移

安全性評価対象症例について、本剤投与前後の臨床検査値 (肝、腎など) の推移を図2～5に示した。いずれの項目も臨床問題となる変動は認められなかった。

表3 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因					患者背景要因							
患者背景要因	症例数	発現症例数	発現率 (%)	検定 (Fisher's p 値)	患者背景要因	症例数	発現症例数	発現率 (%)	検定 (Fisher's p 値)			
性別	男性	462	4	0.87	NS	合併症・既往歴	なし	208	1	0.48		
	女性	729	12	1.65			あり	983	15	1.53	NS	
	閉経前	31	0	0.00	NS	高血圧	なし	470	9	1.91		
	閉経後	659	11	1.67			あり	721	7	0.97	NS	
閉経状態不明	39	1	2.56	—	合併症	耐糖能異常	なし	1,172	16	1.37		
						あり	19	0	0.00	NS		
年齢	65歳未満	484	4	0.83	NS	糖尿病	なし	934	14	1.50		
	65歳以上75歳未満	404	5	1.24			あり	257	2	0.78	NS	
	75歳以上	303	7	2.31								
BMI	25.0未満	528	5	0.95	NS	閉塞性動脈硬化症	なし	1,174	15	1.28		
	25.0以上	347	5	1.44			あり	17	1	5.88	NS	
	不明	316	6	1.90			—					
喫煙	なし	925	13	1.41	NS	冠動脈疾患	なし	1,109	14	1.26		
	あり	104	0	0.00			あり	82	2	2.44	NS	
	禁煙	30	0	0.00			既往歴	脳血管疾患	なし	1,133	14	1.24
	不明	132	3	2.27				あり	58	2	3.45	NS
冠動脈疾患の家族歴	なし	773	9	1.16	NS	肝疾患	なし	1,112	14	1.26		
	あり	75	1	1.33			あり	79	2	2.53	NS	
	不明	343	6	1.75			—					
使用理由	高コレステロール血症	1,183	16	1.35	NS	腎疾患	なし	1,144	14	1.22		
	家族性高コレステロール血症	7	0	0.00			あり	47	2	4.26	NS	
	不明	1	0	0.00			—					
罹病期間	1年未満	147	4	2.72	NS	その他の合併症	なし	701	5	0.71		
	1年以上5年未満	225	2	0.89			あり	490	11	2.24	*	
	5年以上10年未満	150	1	0.67			併用薬	なし	255	4	1.57	
	10年以上	122	1	0.82				あり	936	12	1.28	NS
	不明	547	8	1.46			—					
投与対象	ピタバスタチン製剤(他社)からの切替え症例	423	3	0.71	NS	脂質異常症治療薬の併用	なし	1,125	15	1.33		
	上記以外	768	13	1.69			あり	66	1	1.52	NS	
食事療法	なし	424	7	1.65	NS	ピタバスタチン製剤以外の脂質異常症に対する前治療薬	なし	870	12	1.38		
	あり	678	8	1.18			あり	321	4	1.25	NS	
	不明	89	1	1.12			—					
運動療法	なし	614	13	2.12	*	1日投与量	1mg	451	4	0.89		
	あり	481	2	0.42			2mg	732	12	1.64		
	不明	96	1	1.04			その他	8	0	0.00		
					投与時期	朝食後	491	8	1.63			
						夕食後	681	8	1.17			
						その他	17	0	0.00			
						不明	2	0	0.00			

NS : 有意差なし \* : p < 0.05

3. 有効性

1) 患者背景

有効性評価対象症例 559 例の患者背景は、表 4、5 のとおりであった。

ガイドラインの簡易チャート (図 6) をもとに分

類した管理区分別では、一次予防のうちカテゴリー I が 56 例 (10.0%)、カテゴリー II が 165 例 (29.5%)、カテゴリー III が 163 例 (29.2%)、二次予防が 21 例 (3.8%) であった。

カテゴリー毎の投与前検査値、症例毎に医師が設

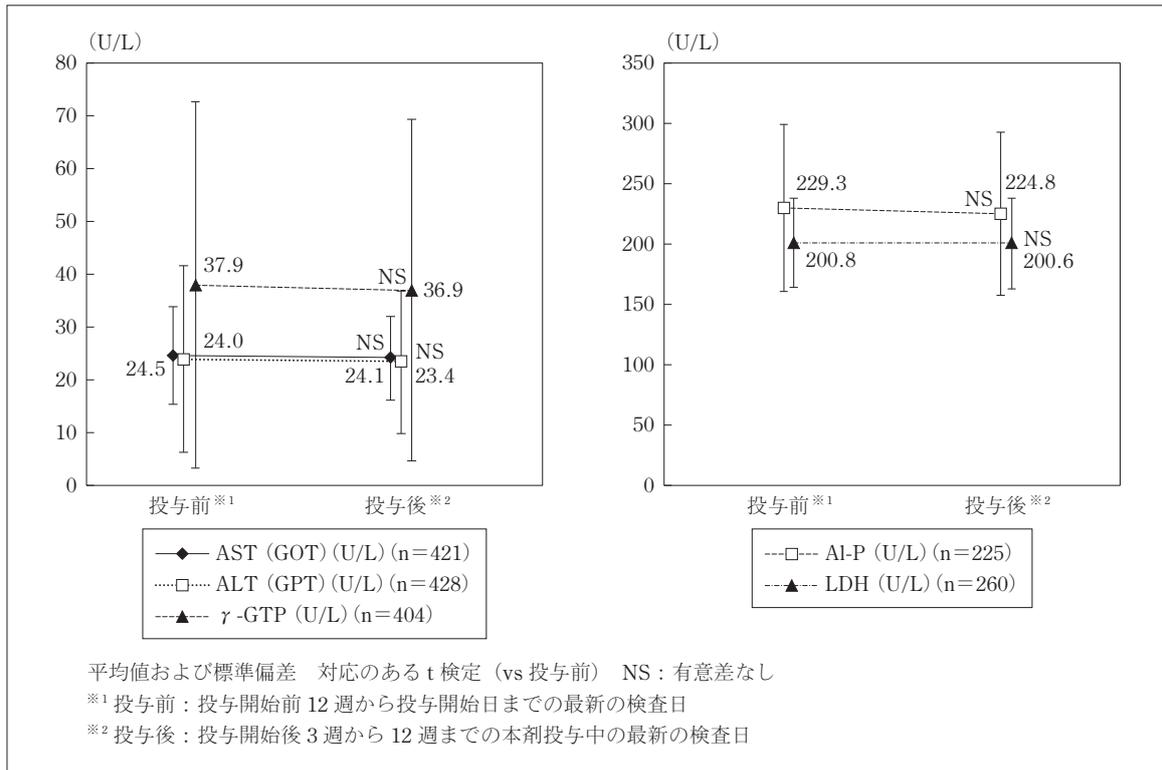


図2 肝機能検査値の推移

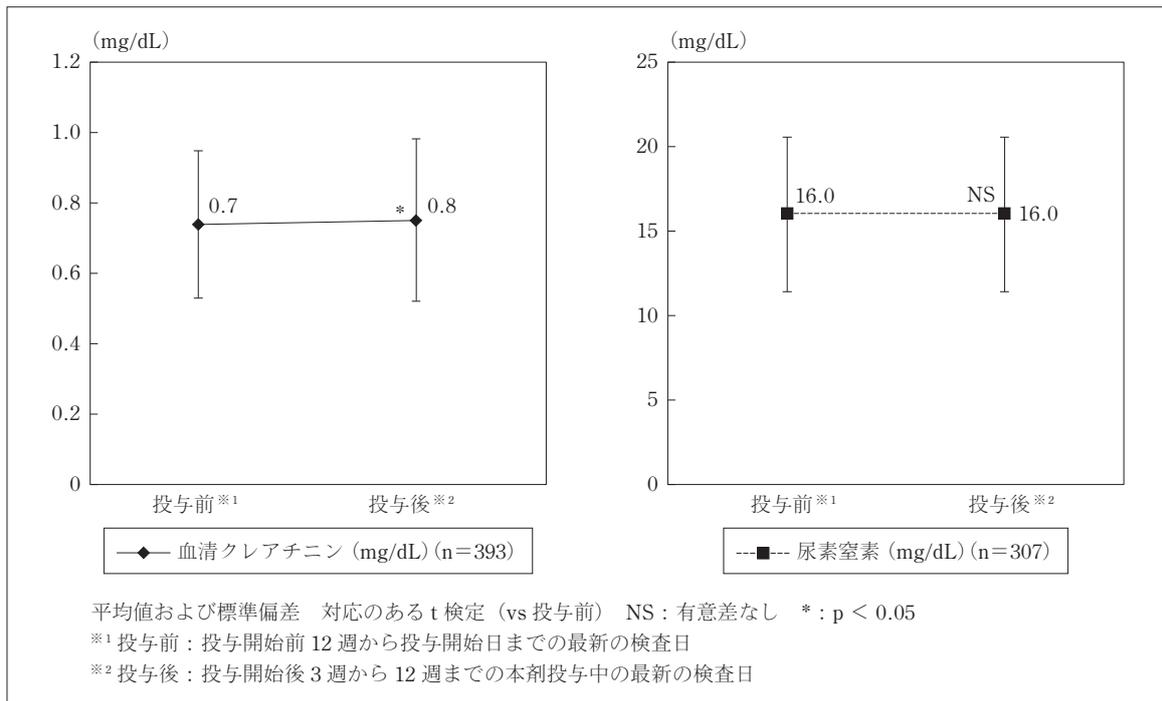


図3 腎機能検査値の推移

定した脂質管理目標値についても集計した。

なお、本調査結果における non HDL-C は、調査票に記載された検査値から「総コレステロール - HDL-C」にて算出した。

2) 投与対象毎の脂質代謝検査値の推移

- ① ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例 (家族性高コレステロール血症を除く)
- 「ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例

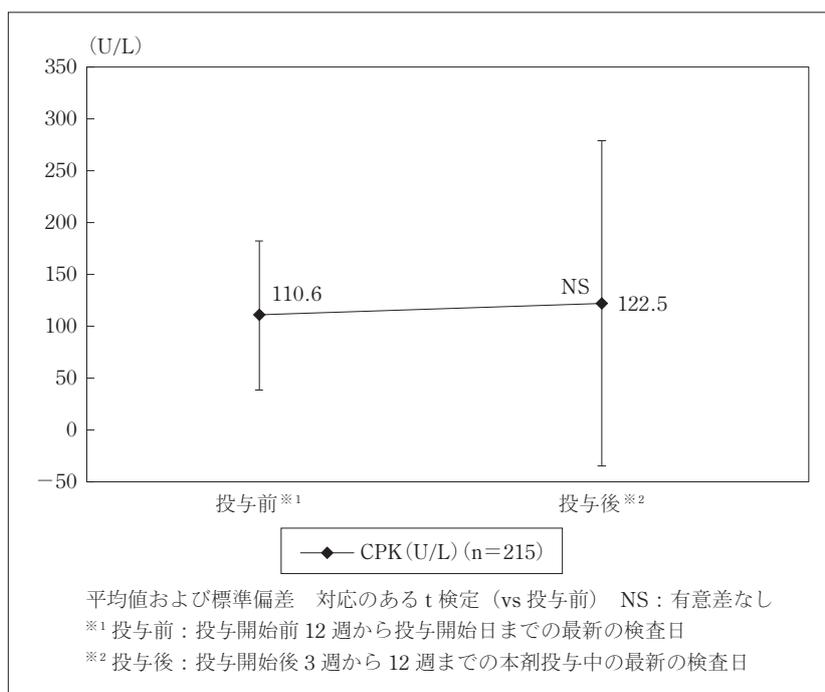


図4 CPKの推移

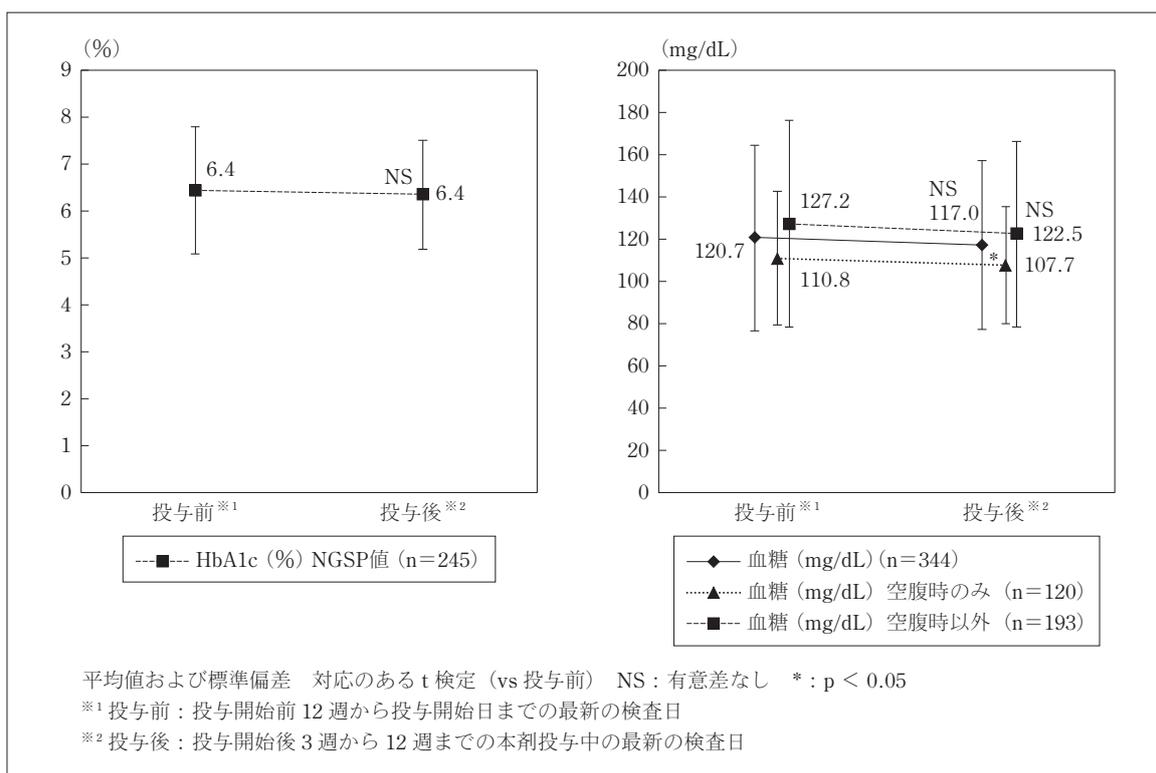


図5 糖代謝検査値の推移

(家族性高コレステロール血症を除く)」の症例数と検査値の推移を図7に示した。

投与前および投与後の LDL-C 検査値 (平均値 ± 標準偏差, 以下同) はそれぞれ 112.4 ± 30.16 mg/

dL, 106.2 ± 23.27 mg/dL であり, 切替え後も良好にコントロールされていた。HDL-C, 総コレステロール, non HDL-C, トリグリセライドについても同様の傾向が認められた。

表4 患者背景① (有効性評価対象症例 559例)

患者背景要因		症例数 (構成比%)	患者背景要因		症例数 (構成比%)
性別	男性	208 (37.2)	脂質異常症 治療薬の併用	なし	535 (95.7)
	女性	351 (62.8)		あり	24 (4.3)
	閉経前	19 (3.4)	ピタバスタチン 製剤以外の 脂質異常症に 対する前治療薬	なし	418 (74.8)
	閉経後	310 (55.5)		あり	141 (25.2)
	閉経状態不明	22 (3.9)		スタチン	133 (23.8)
年齢	65歳未満	220 (39.4)	プラバスタチン	25 (4.5)	
	65歳以上 75歳未満	195 (34.9)	シンバスタチン	10 (1.8)	
	75歳以上	144 (25.8)	フルバスタチン	2 (0.4)	
	中央値 [最小~最大] 67 [26~93]歳		アトルバスタチン	76 (13.6)	
投与対象	ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例 <sup>*1</sup>	190 (34.0)	ロスバスタチン	21 (3.8)	
	他の脂質異常症治療薬から 本剤への切替え症例 <sup>*1</sup>	139 (24.9)	陰イオン交換樹脂	0 (0.0)	
	脂質異常症の治療を始めるに あたり本剤を使用した症例 <sup>*1</sup>	222 (39.7)	小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	2 (0.4)	
	他の脂質異常症治療薬に 本剤を追加した症例 <sup>*1</sup>	3 (0.5)	フィブラート系薬剤	3 (0.5)	
	家族性高コレステロール血症 症例	5 (0.9)	ニコチン酸誘導体	0 (0.0)	
管理区分	一次予防 (カテゴリーⅠ) <sup>*2</sup>	56 (10.0)	プロブコール	2 (0.4)	
	一次予防 (カテゴリーⅡ) <sup>*2</sup>	165 (29.5)	EPA/DHA	1 (0.2)	
	一次予防 (カテゴリーⅢ) <sup>*2</sup>	163 (29.2)	その他	0 (0.0)	
	二次予防 <sup>*2</sup>	21 (3.8)	1日投与量	1mg	219 (39.2)
	家族性高コレステロール血症 <sup>*3</sup>	5 (0.9)	2mg	334 (59.7)	
	75歳以上 <sup>*3</sup>	143 (25.6)	その他	6 (1.1)	
	男性 30歳未満 <sup>*3</sup>	6 (1.1)			
女性 40歳未満					

\*1 家族性高コレステロール血症を除く

\*2 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版簡易チャート (図6参照) による管理区分

\*3 家族性高コレステロール血症, 75歳以上, 30歳未満 (男性), 40歳未満 (女性) は区分がないため, 便宜上上記のとおり分類し, 参考情報として掲載

② ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例 (家族性高コレステロール血症を除く) 以外 「他の脂質異常症治療薬から本剤への切替え症例 (家族性高コレステロール血症を除く)」, 「脂質異常症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例 (家族性高コレステロール血症を除く)」, 「他の脂質異常症治療薬に本剤を追加した症例 (家族性高コレステロール血症を除く)」, 「家族性高コレステロール血症症例」について, 症例数と検査値の推移を図8, 9および表6, 7に示した。

「脂質異常症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例 (家族性高コレステロール血症を除く)」では, HDL-Cを除く検査値に有意な低下が認められた。

### 3) 患者背景要因別の有効性

有効性評価対象症例 559例について, 患者背景要因別の有効性を表8に示した。

一次予防カテゴリーⅢのトリグリセライドを除き, 「一次予防 (カテゴリーⅠ~Ⅲ)」および「75歳以上」で, LDL-C, 総コレステロール, non HDL-C, トリグリセライドの有意な低下が認められた。

### 4) ガイドラインの脂質管理目標値に対する目標到達症例率

ガイドラインの絶対リスクによる管理区分毎の脂質管理目標値に対する目標到達症例率を図10に示した。

LDL-C値の目標到達症例率は, カテゴリーⅠが91.3%, カテゴリーⅡが87.4%, カテゴリーⅢが76.7%, 二次予防が55.6%で, 全体では82.1%で

表5 患者背景② (有効性評価対象症例 559例)

管理区分	検査項目 (mg/dL)	投与前検査値		脂質管理目標値 (医師設定)		《参考》 ガイドライン 2012の目標値
		症例数	平均値	症例数	平均値	
一次予防 (カテゴリーⅠ) <sup>※1</sup>	LDL-C	47	155.7	46	132.9	< 160
	HDL-C	46	59.6	45	44.6	≥ 40
	総コレステロール	32	249.9	42	210.3	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	30	190.9	—	—	< 190
	トリグリセライド	44	150.9	42	145.5	< 150
一次予防 (カテゴリーⅡ) <sup>※1</sup>	LDL-C	138	150.9	143	136.2	< 140
	HDL-C	131	63.2	140	45.8	≥ 40
	総コレステロール	99	244.7	122	213.8	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	93	183.1	—	—	< 170
	トリグリセライド	136	145.5	141	144.1	< 150
一次予防 (カテゴリーⅢ) <sup>※1</sup>	LDL-C	133	132.3	135	130.9	< 120
	HDL-C	133	57.8	133	45.6	≥ 40
	総コレステロール	98	221.5	120	209.9	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	95	161.3	—	—	< 150
	トリグリセライド	135	180.5	135	143.9	< 150
二次予防 <sup>※1</sup>	LDL-C	14	113.9	18	129.7	< 100
	HDL-C	12	55.8	18	46.2	≥ 40
	総コレステロール	10	195.3	16	213.4	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	8	139.9	—	—	< 130
	トリグリセライド	14	150.7	19	146.5	< 150
家族性 高コレステロール血症 <sup>※2</sup>	LDL-C	4	183.0	5	131.2	—
	HDL-C	4	56.8	5	42.4	—
	総コレステロール	2	273.5	3	213.0	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	2	212.0	—	—	—
	トリグリセライド	4	184.8	5	149.6	—
75歳以上 <sup>※2</sup>	LDL-C	112	135.6	130	132.6	—
	HDL-C	111	59.1	129	45.2	—
	総コレステロール	78	224.5	102	212.8	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	74	161.6	—	—	—
	トリグリセライド	115	143.8	129	144.5	—
男性 30歳未満 <sup>※2</sup> 女性 40歳未満	LDL-C	4	123.8	5	131.4	—
	HDL-C	3	61.3	4	47.5	—
	総コレステロール	3	208.0	5	193.4	—
	non HDL-C <sup>※3</sup>	2	118.0	—	—	—
	トリグリセライド	4	165.5	5	127.4	—

※1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版簡易チャート (図6参照) による管理区分

※2 家族性高コレステロール血症, 75歳以上, 30歳未満 (男性), 40歳未満 (女性) は区分がないため, 便宜上上記のとおり分類し, 参考情報として掲載

※3 本調査における non HDL-C はすべて (総コレステロール) - (HDL-C) により算出した

あった。

5) 症例毎に医師が設定した脂質管理目標値に対する目標到達症例率

症例毎に医師が設定した脂質管理目標値に対する目標到達症例率を図11に示した。

LDL-C 値の目標到達症例率は, カテゴリーⅠが 73.9%, カテゴリーⅡが 83.9%, カテゴリーⅢが 84.2%, 二次予防が 77.8% で, 全体では 83.5% であった。また, ガイドラインで区分はないが, 「家族性高コレステロール血症」, 「75歳以上」, 「30歳

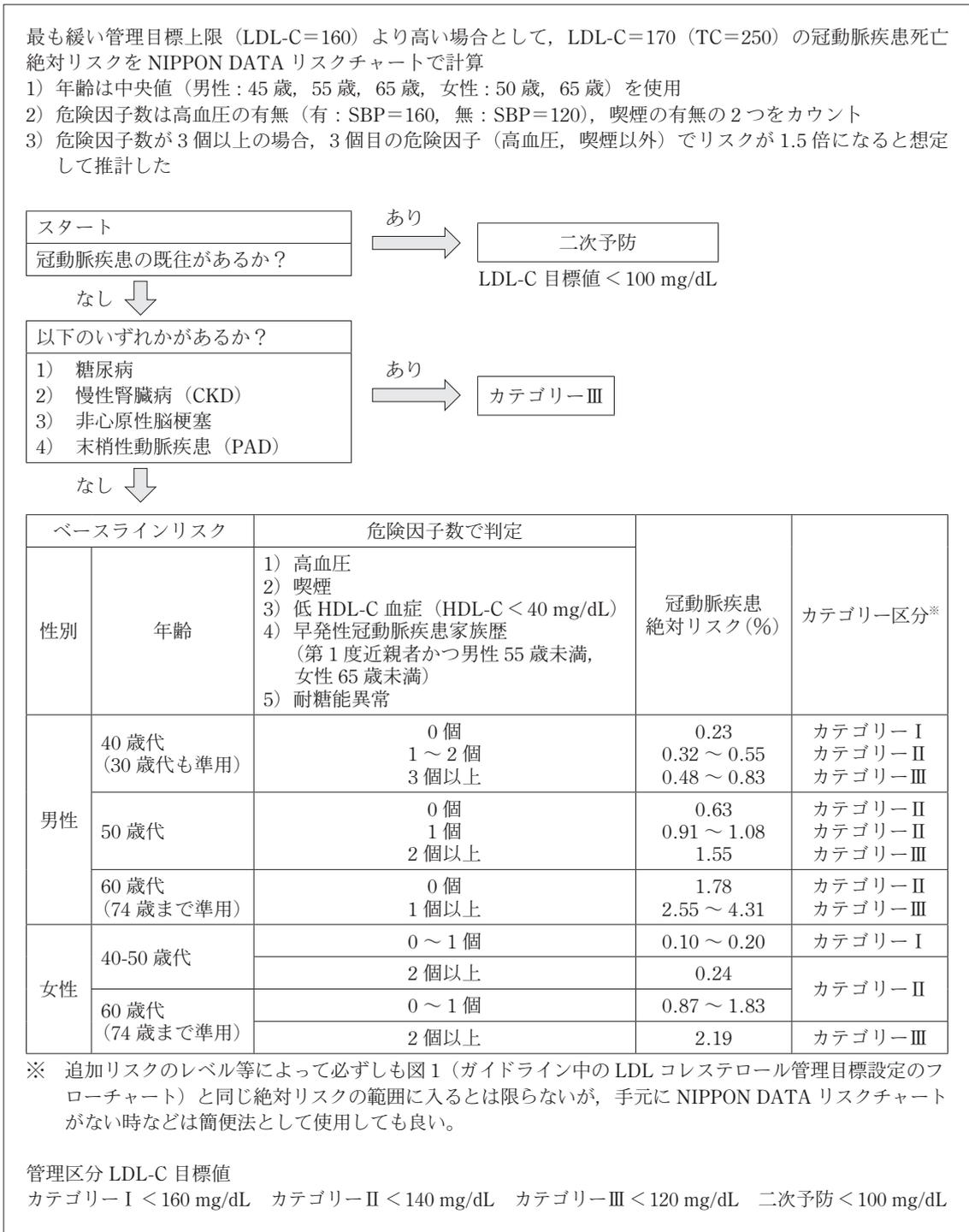


図6 性別, 年齢, 危険因子数により分類した簡易チャートと予測される冠動脈疾患絶対リスク [日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012 より]

未満 (男性) および 40 歳未満 (女性)」についても集計したところ, それぞれ 60.0%, 87.5%, 80.0% であった。

### Ⅲ. 考 察

本調査はピタバスタチン Ca・OD 錠 / 錠「トー

ワ」の使用実態の把握と合わせて安全性, 有効性ならびにそれらに影響を与える要因を把握することを目的に実施した。

本調査において, ピタバスタチン Ca・OD 錠 / 錠「トーワ」は, 他のピタバスタチン製剤から切替えた場合および新たにピタバスタチン製剤を投与した

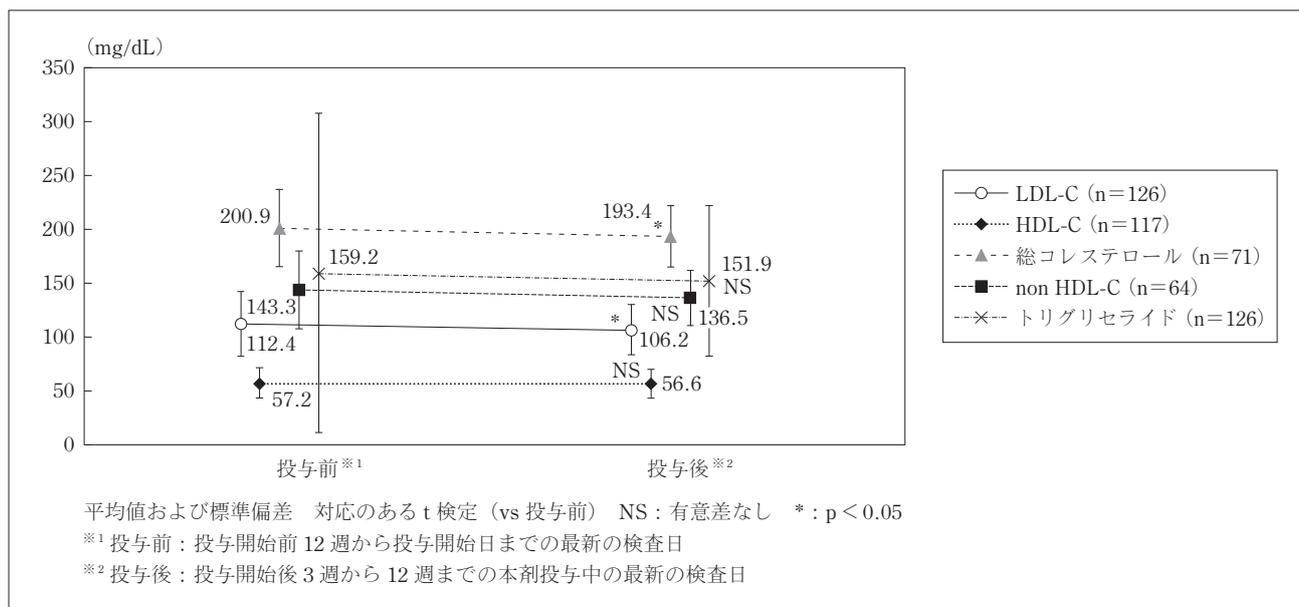


図7 脂質代謝検査値の推移 [ピタバスタチン製剤 (他社) からの切替え症例 (家族性高コレステロール血症を除く)]

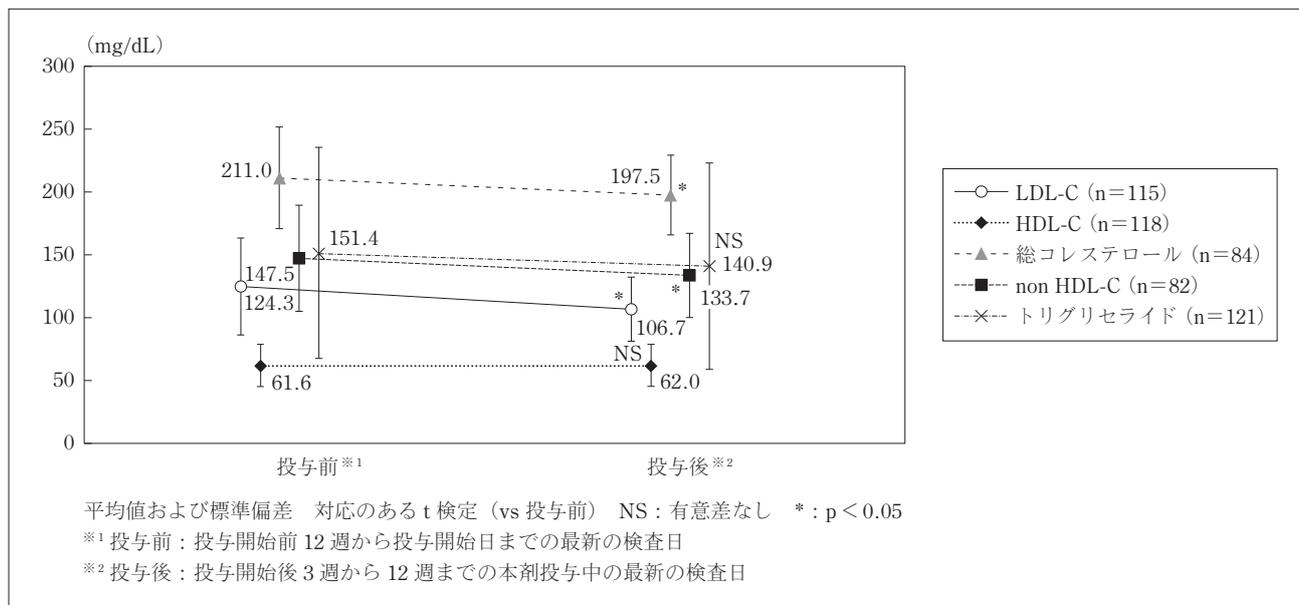


図8 脂質代謝検査値の推移 [他の脂質異常症治療薬から本剤への切替え症例 (家族性高コレステロール血症を除く)]

場合のいずれにおいても、臨床使用における安全性、有効性ともに特段の問題は認められなかった。

また 2012 年 6 月に、動脈硬化学会より「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」が発行され、絶対リスクによる脂質管理目標値の設定が導入されたことより、ガイドラインに照らし合わせた目標値およびその目標到達症例率についても検討した。

### 1. 安全性について

安全性については、本剤の全投与前例における副作用は、1,191 例中 16 例 (1.34%) に認められ、主

な副作用は肝機能異常 4 例 (0.34%)、筋肉痛 4 例 (0.34%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 (0.25%) であった。

また、スタチン投与前中に注意が必要な副作用として横紋筋融解症が挙げられる。本調査における安全性解析対象症例 1,191 例の検討において、筋骨格系の副作用は、筋肉痛 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例であり、いずれも非重篤な症例であった。合わせて、本剤投与前後の血中クレアチンホスホキナーゼの検査値について検討した結果、有

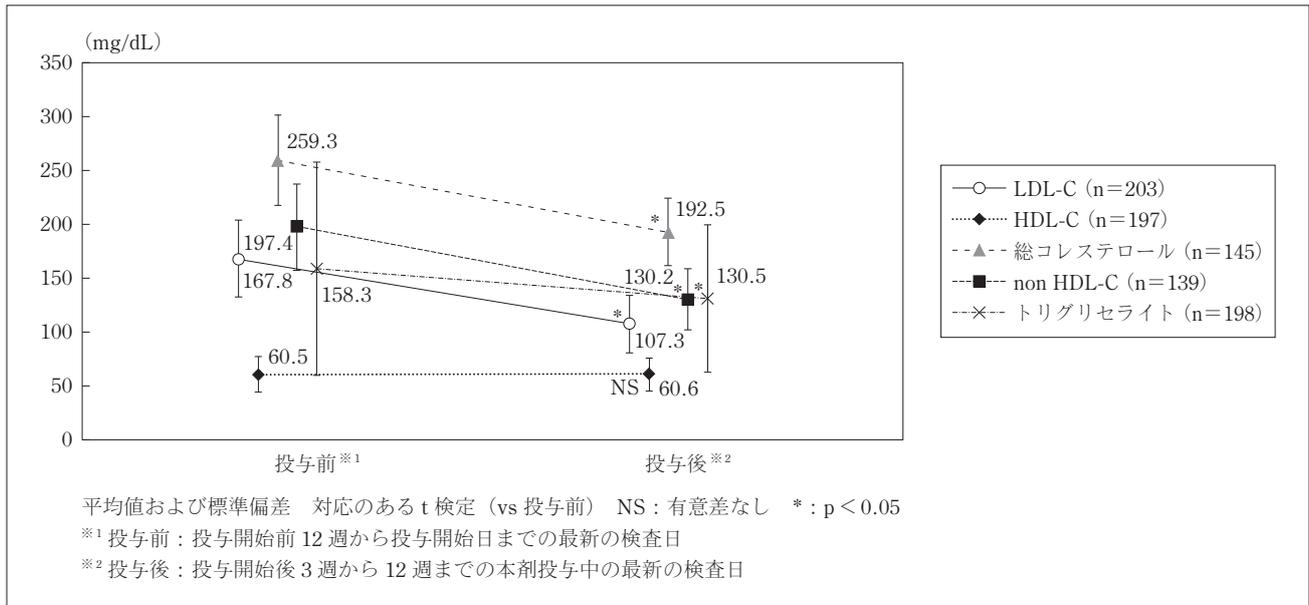


図9 脂質代謝検査値の推移 [脂質異常症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例 (家族性高コレステロール血症を除く)]

表6 脂質代謝検査値の推移 [他の脂質異常症治療薬に本剤を追加した症例 (家族性高コレステロール血症を除く)]

	症例数	投与前 <sup>※1</sup> (平均値 ± 標準偏差)	投与後 <sup>※2</sup> (平均値 ± 標準偏差)	対応のある t 検定 (p 値)
LDL-C (mg/dL)	3	127.7 ± 36.56	87.7 ± 46.61	NS
HDL-C (mg/dL)	3	62.7 ± 3.06	72.7 ± 9.87	NS
総コレステロール (mg/dL)	2	219.0 ± 43.84	200.0 ± 55.15	NS
non HDL-C (mg/dL)	2	155.0 ± 41.01	125.0 ± 42.43	NS
トリグリセライド (mg/dL)	3	129.7 ± 28.01	102.3 ± 31.50	NS

NS: 有意差なし

※<sup>1</sup> 投与前: 投与開始前 12 週から投与開始日までの最新の検査日

※<sup>2</sup> 投与後: 投与開始後 3 週から 12 週までの本剤投与中の最新の検査日

表7 脂質代謝検査値の推移 [家族性高コレステロール血症症例]

	症例数	投与前 <sup>※1</sup> (平均値 ± 標準偏差)	投与後 <sup>※2</sup> (平均値 ± 標準偏差)	対応のある t 検定 (p 値)
LDL-C (mg/dL)	4	183.0 ± 67.22	111.3 ± 16.19	NS
HDL-C (mg/dL)	4	56.8 ± 9.54	60.0 ± 14.45	NS
総コレステロール (mg/dL)	2	273.5 ± 70.00	176.5 ± 16.26	NS
non HDL-C (mg/dL)	2	212.0 ± 56.57	121.0 ± 2.83	NS
トリグリセライド (mg/dL)	4	184.8 ± 148.22	138.3 ± 61.90	NS

NS: 有意差なし

※<sup>1</sup> 投与前: 投与開始前 12 週から投与開始日までの最新の検査日

※<sup>2</sup> 投与後: 投与開始後 3 週から 12 週までの本剤投与中の最新の検査日

有意差は認められなかった。

患者背景要因別の副作用発現状況においては、「運動療法」および「その他の合併症」の有無で有意差が認められた。「運動療法なし」の全症例が「合併症あり」の症例であり、それらの中には副作

用と関連があると考えられる疾患が含まれていた。また、「運動療法なし」の13例のうち11例で併用薬が投与されており、それらの併用薬の添付文書には発現した副作用が記載されているものが多く認められた。さらに、「その他の合併症あり」の全症例

表8 患者背景要因別の有効性

管理区分	検査項目 (mg/dL)	症例数	投与前 <sup>※1</sup> (平均値±標準偏差)	投与後 <sup>※2</sup> (平均値±標準偏差)	変化率 (平均値±標準偏差)	対応のある t検定 (p値)
一次予防 (カテゴリーⅠ)	LDL-C	47	155.7±40.00	111.9±28.83	-24.6±22.22	*
	HDL-C	46	59.6±9.82	59.5±11.80	-0.2±11.78	NS
	総コレステロール	31	249.0±44.49	198.2±30.71	-18.7±15.10	*
	non HDL-C	29	190.2±43.06	137.5±34.19	-25.2±20.62	*
	トリグリセライド	44	150.9±79.42	129.1±69.09	-8.4±30.87	*
一次予防 (カテゴリーⅡ)	LDL-C	138	150.9±44.40	109.4±24.05	-22.1±25.63	*
	HDL-C	131	63.2±16.58	63.6±16.88	1.2±12.31	NS
	総コレステロール	94	244.9±50.33	200.4±30.71	-15.9±16.77	*
	non HDL-C	90	183.2±47.55	136.6±26.14	-21.7±21.72	*
	トリグリセライド	136	145.5±76.37	132.4±76.16	-0.4±46.19	*
一次予防 (カテゴリーⅢ)	LDL-C	132	132.4±39.21	103.2±25.09	-16.8±25.52	*
	HDL-C	133	57.8±17.14	58.3±16.11	2.1±12.19	NS
	総コレステロール	95	222.2±43.18	192.2±28.62	-10.8±18.61	*
	non HDL-C	92	161.7±46.82	132.0±29.31	-12.8±25.94	*
	トリグリセライド	135	180.5±163.61	160.0±78.63	5.5±50.65	NS
二次予防	LDL-C	14	113.9±33.87	101.1±25.71	-8.1±19.54	NS
	HDL-C	11	55.6±10.72	56.3±12.38	1.5±12.91	NS
	総コレステロール	10	195.3±34.54	178.6±19.38	-6.6±15.28	NS
	non HDL-C	7	136.3±44.18	122.0±22.86	-5.9±19.49	NS
	トリグリセライド	14	150.7±92.08	123.1±46.35	-6.9±32.11	NS
家族性 高コレステロール 血症	LDL-C	4	183.0±67.22	111.3±16.19	-31.6±31.03	NS
	HDL-C	4	56.8±9.54	60.0±14.45	7.3±30.60	NS
	総コレステロール	2	273.5±70.00	176.5±16.26	-34.1±10.93	NS
	non HDL-C	2	212.0±56.57	121.0±2.83	-41.0±14.41	NS
	トリグリセライド	4	184.8±148.22	138.3±61.90	15.1±110.02	NS
75歳以上	LDL-C	112	135.6±43.68	106.0±26.38	-16.5±24.21	*
	HDL-C	111	59.1±14.66	58.6±14.39	0.9±20.71	NS
	総コレステロール	70	225.6±47.97	188.6±34.04	-14.1±17.53	*
	non HDL-C	68	162.5±45.54	126.5±31.07	-18.1±22.42	*
	トリグリセライド	115	143.8±72.39	127.2±60.87	-6.1±35.60	*
男性 30歳未満 女性 40歳未満	LDL-C	4	123.8±27.66	110.3±13.53	-6.7±26.69	NS
	HDL-C	3	61.3±22.23	50.3±6.81	-13.9±16.98	NS
	総コレステロール	2	217.5±50.21	204.5±2.12	-3.3±23.30	NS
	non HDL-C	1	134.0± —	161.0± —	20.1± —	—
	トリグリセライド	4	165.5±133.86	172.3±79.44	57.0±118.24	NS

NS: 有意差なし \* : p &lt; 0.05

※<sup>1</sup> 投与前: 投与開始前12週から投与開始日までの最新の検査日※<sup>2</sup> 投与後: 投与開始後3週から12週までの本剤投与中の最新の検査日

に併用薬が投与されており、各症例に発現した副作用はそれらの併用薬の添付文書にも記載のあるものが多く認められた。

上記より、「運動療法」および「その他の合併症」の有無で認められた有意差はこれらの患者背景の要因が原因のひとつであると推察され、新たな対

応が必要となる傾向は認められなかった。

以上の内容は、これまでに報告されているピタバスタチン製剤の使用成績調査結果<sup>11)</sup>と比べて副作用発現状況および発現傾向が著しく異なるものではなかった。

一方、「ピタバスタチン製剤(他社)からの切替

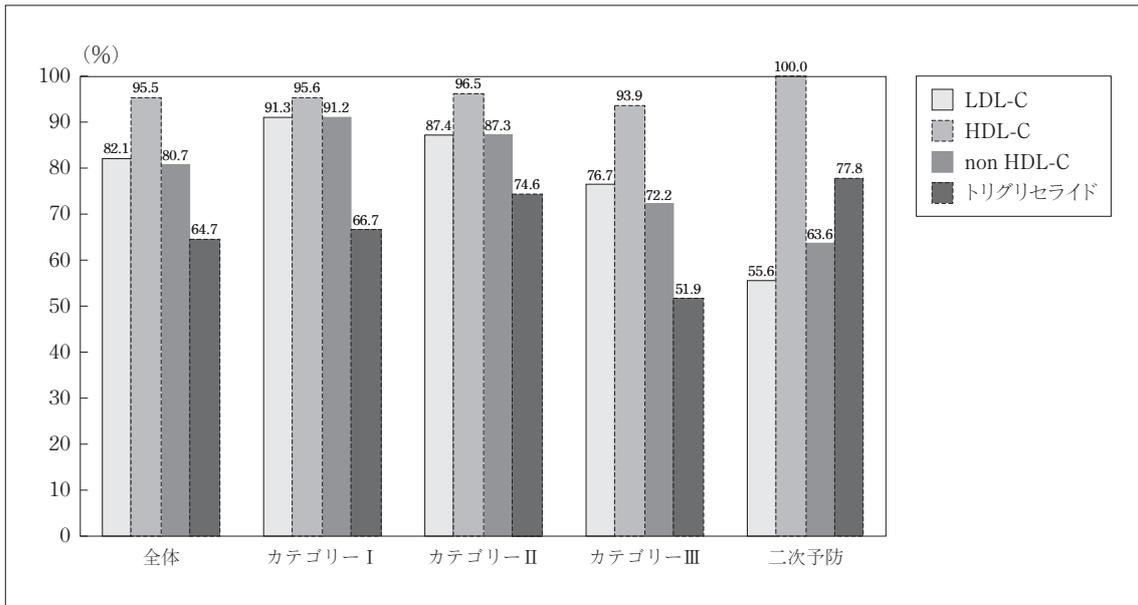


図 10 ガイドラインの脂質管理目標値に対する目標到達症例率

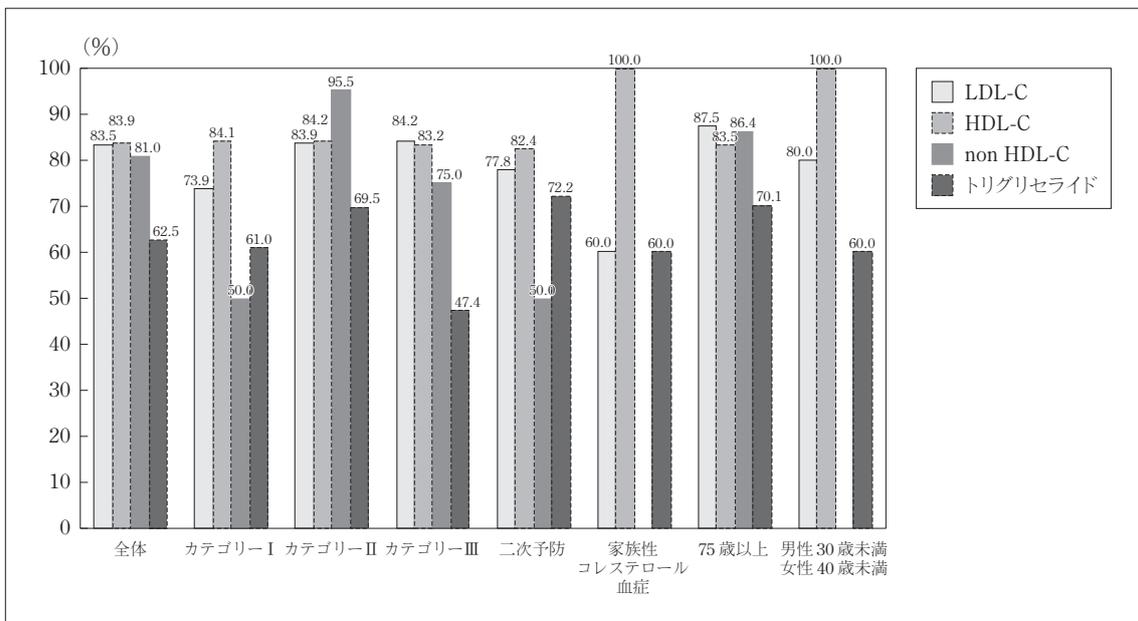


図 11 症例毎に医師が設定した脂質管理目標値に対する目標到達症例率

え症例」における副作用は、3例（0.71%）に認められ、動悸、肝機能異常、筋肉痛および血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、重篤な副作用は認められなかった。

また、動脈硬化性疾患において、脂質異常症は最も重要な危険因子ではあるが、その管理は他の疾患と併せて包括的に行うことが求められている<sup>3)</sup>。そこで本調査では、本剤投与前後の各種臨床検査値への影響について確認するため、肝機能検査値、腎機能検査値、糖代謝検査値について検討した結果、血

清クレアチニンおよび血糖（空腹時のみ）の投与前後の検査値で有意差が認められた。しかし、いずれの臨床検査値も変化量は小さく、新たな対応が必要となる問題点は認められなかった。

## 2. 有効性について

本調査では臨床現場での使用実態を把握するため、症例毎の脂質管理目標値についても調査した。LDL-C 目標値の管理区分毎の集計では、一次予防のカテゴリー I およびカテゴリー II では、ガイドラインに記載された管理目標値よりも厳しく目標値が

設定されていたが、一次予防のカテゴリⅢおよび二次予防では管理目標値を上回っていた。

また、投与対象区分毎に検討した結果、「ピタバスタチン製剤（他社）からの切替え症例（家族性高コレステロール血症を除く）」では切替え後も良好なコントロールが認められた。

一方、「脂質異常症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例（家族性高コレステロール血症を除く）」では、本剤投与開始後に脂質代謝検査値の有意な低下が認められた。

ガイドライン記載の脂質管理目標値に対する目標到達症例率に加え、医師が症例毎に設定した目標値に対する目標到達症例率を算出することにより、目標とする数値に対する本剤の有効性を確認した。概ね設定されたLDL-C目標値に対する目標到達症例率は良好であり、本調査においても本剤はLDL-Cを良好にコントロールできることが確認できた。

#### IV. ま と め

ピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」は、先発医薬品との生物学的同等性等を確認し、2013年12月に発売している。販売後に実施した約1,000例の本調査結果においても、安全性および有効性の面で新たな対応が必要となる問題点はなく有用であることが確認できた。

本調査結果が国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献することができれば幸甚である。

#### 利 益 相 反

本調査は、東和薬品株式会社が、調査票記入に伴う報酬の支払、実施計画書立案、データ収集と統計解析を実施した。医学アドバイザーの滋慶医療科学大学院大学学長、大阪大学名誉教授 武田 裕先生には、東和薬品株式会社からの委託に基づき、本調査全般に関して専門医の立場からの指導、助言を頂いた。林 訓子、逢坂幸祐、福井真理、山田信江、長谷川寿一は、東和薬品株式会社の社員である。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」製造販売後調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

#### 引 用 文 献

- 1) 信岡史将, 他: ピタバスタチンCa錠1mg「トーワ」、ピタバスタチンCa錠2mg「トーワ」およびピタバスタチンCa錠4mg「トーワ」の生物学的同等性. 新薬と臨床 **62**: 1716-1731, 2013.
- 2) 高野和彦, 他: ピタバスタチンCa・OD錠1mg「トーワ」およびピタバスタチンCa・OD錠2mg「トーワ」の生物学的同等性. 新薬と臨床 **62**: 1696-1714, 2013.
- 3) 一般社団法人日本動脈硬化学会 編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.
- 4) 内閣府: 平成27年版 高齢社会白書. [http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/zenbun/27pdf\\_index.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/zenbun/27pdf_index.html) (参照2015-07-16)
- 5) 厚生労働省: 平成24年度 国民医療費の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/12/dl/kekka.pdf> (参照2015-07-16)
- 6) 厚生労働省: 「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について: 平成25年4月5日. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fratt/2r9852000002z7it.pdf> (参照2015-07-16).
- 7) 東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部: アムロジピンOD錠「トーワ」/錠「トーワ」の使用成績調査の結果—安全性・有効性・OD錠「トーワ」の服薬感—. 医学と薬学 **65**: 243-259, 2011.
- 8) 福井真理, 他: アトルバスタチン錠「トーワ」の製造販売後調査の結果. 医学と薬学 **70**: 79-100, 2013.
- 9) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令: 平成16年12月20日, 厚生労働省令第171号.
- 10) 医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドライン: 平成17年10月27日, 薬食審査発第1027001号.
- 11) 栗原雄司, 他: ピタバスタチン(リバロ<sup>®</sup>錠)大規模プロスペクティブ調査—使用成績調査の結果報告—. 薬理と治療 **35**: 9-40, 2007.