

11 臨床藥理學(依文獻記載)

11.1 作用機轉

HMG-CoA還原酶為合成膽固醇相關的速率決定酵素，Pitavastatin可競爭性抑制該還原酶，經由對受體的競爭性而能抑制在肝臟的膽固醇合成作用，結果LDL-受體之表現增加，LDL由血液傳至肝臟中的過程因而加速，進而降低血漿總膽固醇濃度。膽固醇在肝臟的合成作用持續受抑制，更進一步降低了極低密度脂蛋白的濃度。

11.2 藥效學

在一項對174名健康受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照、四組並行、活性藥物(moxifloxacin)對照試驗中，Pitavastatin每日劑量高達16mg時(每日最大建議量的4倍)，仍未具相關臨床意義之QTc間隔延長及心跳速率變化。

11.3 藥物動力學

吸收: Pitavastatin在口服給藥後約1小時可達最高血漿濃度。每日服用單一劑量的Pitavastatin 1~24mg時，C_{max}及AUC_{0-inf}均大致隨劑量增加而等比例上升。

Pitavastatin口服液的絕對生體可用率約51%。與高脂食品(脂肪含量50%)一同服用Pitavastatin可降低Pitavastatin C_{max}至43%但未明顯減少Pitavastatin AUC。Pitavastatin的C_{max}及AUC在傍晚或早上服藥並無明顯差異。服用4mg Pitavastatin的健康受試者中，傍晚服藥者的LDL-C自基期改變之程度略高於早上服藥者。Pitavastatin在小腸吸收但在大腸吸收量極低。

分佈: 超過99%的Pitavastatin會與人體血漿的蛋白質結合，但以白蛋白及α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein)為主，且平均分佈體積約148 L。Pitavastatin及/或其代謝物與血液細胞之關聯性極微。

代謝: Pitavastatin少量由CYP2C9代謝，更少量是由CYP2C8代謝。在人體血漿中主要的代謝物為lactone，經由醣類的pitavastatin glucuronide結合尿苷5'-二磷酸酯(uridine 5'-diphosphate (UDP))葡萄糖醛酸基轉移酶(glucuronosyltransferase UGT1A3及UGT2B7)而形成。

排泄: 在7天內大約平均15%具放射性的口服劑量32mg ¹⁴C標定的Pitavastatin由尿液排出，而79%由糞便排出。平均血漿排除半衰期約為12小時。

種族: 在藥物動力學試驗中，黑人或非裔美國人之健康受試者其Pitavastatin C_{max}及AUC較白種人的健康受試者分別低21及5%。比較白種人之自願受試者及日本自願受試者的藥物動力學性質時，C_{max}及AUC並無明顯差異。

性別: 在比較男性與女性自願受試者的藥物動力學試驗中，女性的Pitavastatin C_{max}及AUC分別較高60及54%。但這不影響臨床試驗中Pitavastatin對女性的療效及安全性。

高齡者: 在一項比較健康年輕與高齡之自願受試者(≥65歲)的藥物動力學試驗中，高齡者的Pitavastatin C_{max}及AUC分別較高。分別為10及30%。但這不影響臨床試驗中Pitavastatin對高齡受試者的療效及安全性。

腎功能不全: 中度腎功能不全(腎絲球濾過率30-59 mL/min/1.73m²)及需接受血液透析的末期腎臟病的患者，其pitavastatin AUC_{0-inf}較健康受試者分別高102及86%；C_{max}亦較高，分別為60及40%。患者在服用Pitavastatin前立刻接受血液透析，在藥物動力學試驗期間則不進行血液透析。血液透析患者與健康受試者及中度腎功能不全者相較，pitavastatin的平均未結比率分別增加了33及36%。在另一藥物動力學試驗中，投與Pitavastatin 4mg單一劑量的中度腎功能不全(腎絲球濾過率15-29 mL/min/1.73m²)且未接受血液透析患者，其AUC_{0-inf}及C_{max}分別較健康受試者高36及18%。中度腎功能不全患者及健康受試者之pitavastatin的平均未結比率皆約為0.6%。輕度腎功能不全對pitavastatin暴露量的影響目前未知。

肝功能不全: 針對健康受試者與各種程度肝功能不全的患者進行Pitavastatin分佈的比較。中度肝功能不全(Child-Pugh分級為B者)患者與健康受試者的Pitavastatin C_{max}比率為2.7，AUC_{0-inf}比率為3.8。輕度肝功能不全(Child-Pugh分級為A者)患者與健康受試者的Pitavastatin C_{max}比率為1.3，AUC_{0-inf}比率為1.6。中度、輕度肝功能不全及健康者的平均Pitavastatin t_{1/2}分別為15、10及8小時。

藥物交互作用: Pitavastatin代謝的主要途徑為經由肝臟UGTs的醣醛酸化作用，進而形成pitavastatin lactone。細胞色素cytochrome P450系統的代謝作用極少。

Warfarin: 健康受試者每日服用4mg Pitavastatin併用warfarin並未影響warfarin的穩定狀態藥效學(國際標準比[INR]及凝血酶原時間[PT])和藥物動力學性質。但服用warfarin的患者開始併用Pitavastatin進行治療後，應監測其PT及INR的變化

表2. 併用藥物對pitavastatin全身暴露量的影響

併用藥物	投藥方式	AUC變化*	C _{max} 變化*
Cyclosporine	Pitavastatin 2mg 每日一次 (QD) 共6天+第6天 cyclosporine 2mg/kg	↑ 4.6倍†	↑ 6.6倍†
Erythromycin	第4天 pitavastatin 4mg 單一劑量 + erythromycin 500mg 每日4次共6天	↑ 2.8倍†	↑ 3.6倍†
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + rifampin 600mg 每日一次 (QD) 共5天	↑ 29%	↑ 2.0倍
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + atazanavir 300mg 每日一次 (QD) 共5天	↑ 31%	↑ 60%
Darunavir/ Ritonavir	第1-5及12-16天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) + 第6-16天 darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(QD)	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/ Ritonavir	第1-5及20-24天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) + 第9-24天 lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓ 20%	↓ 4%
Gemfibrozil	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + gemfibrozil 600mg 每日二次 (BID) 共7天	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrate	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + fenofibrate 160mg 每日一次 (QD) 共7天	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次 (QD) + ezetimibe 10mg 共7天	↓ 2%	↓ 0.2%
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + enalapril 20mg 共5天	↑ 6%	↓ 7%
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + digoxin 0.25mg 共7天	↑ 4%	↓ 9%
Diltiazem LA (長效)	第1-5及11-15天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) + 第6-15天 Diltiazem LA(長效) 240mg	↑ 10%	↑ 15%
葡萄柚汁	第 3 天 Pitavastatin 2mg 單一劑量 + 葡萄柚汁共4天	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazole	第 4 天 Pitavastatin 4mg 單一劑量 + Itraconazole 每日一次200mg 共5天	↓ 23%	↑ 22%

*表示為“x倍”的數據代表合併用藥與單獨服用Pitavastatin的比率(如1倍=無變化)。以%表示的數據代表相對於單獨服用Pitavastatin的變化(如0%=無變化)。

†視為具臨床意義[見用法用量(2)及藥物交互作用(7)]

表3. 併用Pitavastatin對其他藥物全身暴露量的影響

併用藥物	投藥方式	AUC變化*	C _{max} 變化*	
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + atazanavir 300mg 每日一次 (QD) 共 5 天	↑ 6%	↑ 13%	
Darunavir	第1-5及12-16天Pitavastatin 4 mg 每日一次(QD) + 第6-16 darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(QD)	↑ 3%	↑ 6%	
Lopinavir	第1-5及20-24天Pitavastatin 4 mg 每日一次(QD) + 第9-24 lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓ 9%	↓ 7%	
Ritonavir	第1-5及20-24天Pitavastatin 4 mg 每日一次(QD) + 第9-24 lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓ 11%	↓ 11%	
Ritonavir	第1-5及12-16天Pitavastatin 4 mg 每日一次(QD) + 第6-16 darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(QD)	↑ 8%	↑ 2%	
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + enalapril 20mg 共 5 天	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilat	↓ 1%	↓ 1%
Warfarin	Warfarin 個人化維持劑量 (2~7mg) 共 8 天+ pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) 共 9 天	R-warfarin	↑ 7%	↑ 3%
		S-warfarin	↑ 6%	↑ 3%
Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次 (QD) + ezetimibe 10mg 共 7 天	↑ 9%	↑ 2%	
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + digoxin 0.25mg 共 7 天	↓ 3%	↓ 4%	
Diltiazem LA (長效)	第1-5及11-15天Pitavastatin 4 mg 每日一次(QD) + 第6-15天Diltiazem LA (長效) 240mg	↓ 2%	↓ 7%	
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) + rifampin 600mg 每日一次 (QD) 共 5 天	↓ 15%	↓ 18%	

*以%表示的數據代表相對於單獨服用試驗藥物的變化(如0%=無變化)。

12 非臨床毒理學(依文獻記載)

12.1 致癌性、致突變性、生殖能力受損

以pitavastatin進行92週小鼠致癌性試驗，在最大容忍劑量75mg/kg/day下，其最大全身暴露量(AUC)為臨床最大暴露量4mg/day的26倍，並未出現藥物相關的腫瘤。在92週的大鼠致癌性試驗中，經口灌以pitavastatin 1、5、25mg/kg/day後，發現在25mg/kg/day的劑量下甲状腺濾泡細胞癌的發生率顯著增加，依AUC該劑量其全身暴露量相當於人體使用4mg/day時全身暴露量的295倍。在26週的基因轉殖小鼠(Tg rasH2)致癌性試驗中，經口灌以Pitavastatin 30、75及150mg/kg/day，結果並未觀察到具臨床意義的腫瘤。

在存有或未加入代謝活化酵素的傷寒桿菌及大腸桿菌所進行的Ames試驗，小鼠單次投藥及大鼠多次投藥後的微核試驗、非程序性DNA合成試驗及大鼠的Comet assay等試驗中，Pitavastatin均不具致突變性。在染色體變異試驗中，在高劑量時觀察到染色體突變並引起較嚴重的細胞毒性。

在口服10及30mg/kg/day的劑量下，Pitavastatin並未影響雄性及雌性大鼠的生殖能力，該劑量的全身暴露量依據AUC分別為4mg/day時臨床暴露量的56及354倍。

在對兔子的生殖試驗中，給予1mg/kg/day或更高之(依據AUC為4mg/day時臨床暴露量的30倍) Pitavastatin造成雄性及雌性兔子的死亡。雖然致死原因未確定，但出現腎臟毒性(腎臟白化)的整體病徵，顯示可能局部缺血。較低劑量(人體全身暴露量的15倍)時對成年雄兔及雌兔並無明顯的毒性。然而，觀察到著床能力降低、再吸收增加、及胎兒存活率降低的現象。

12.2 動物毒性實驗及/或藥理學

中樞神經系統毒性

與本藥同類的其他數種藥物在大隻試驗時曾觀察到CNS血管病變，其特徵為周邊血管出血、水腫及血管周圍空間的單核細胞浸潤。一種化學性質相近的同類藥物導致大隻出現劑量依存性的視神經退化現象(視網膜膝狀纖維Wallerian退化現象[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])，於該劑量下，大隻血中濃度為人體服用最大建議劑量時平均血中濃度的30倍。服用Pitavastatin後並未觀察到Wallerian退化現象。大隻在服用Pitavastatin 1mg/kg/day劑量52週後可觀察到白內障及水晶體混濁的情形(依據AUC的比較值為最高人體劑量4mg/day時臨床暴露量的9倍)。

13 臨床試驗(依文獻記載)

13.1 原發性高脂血症或混合型血脂異常

劑量範圍試驗(Dose-ranging study):一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的劑量範圍試驗用以評估Pitavastatin相較於安慰劑對251名原發性高脂血症患者的療效(表4)。

Pitavastatin每日一次投藥12週後，與安慰劑相較Pitavastatin 1,2,4mg組血漿中LDL-C、TC、TG及Apo-B濃度明顯降低，而HDL-C在試驗劑量範圍內有不等程度之增加。

表4.原發性高脂血症患者的藥物反應(第12週時自基期起之調整後平均%變化量)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C
安慰劑	53	-3	-2	-2	1	0
Pitavastatin 1mg	52	-32	-25	-23	-15	8
Pitavastatin 2mg	49	-36	-30	-26	-19	7
Pitavastatin 4mg	51#	-43	-35	-31	-18	5

#Apo-B的受試者為49位。

與atorvastatin之活性對照試驗(NK-104-301): 在一項針對817名原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設之第三期試驗中，比較Pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑 atorvastatin。患者先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至Pitavastatin或atorvastatin的12週治療組(表5)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則Pitavastatin對特定劑量之atorvastatin之不劣性假設將得以證實。

血脂測試結果如表5。LDL-C自基期至試驗結果時的變化率百分比方面，Pitavastatin在兩個成對比較中對atorvastatin顯示不劣性結果: Pitavastatin 2mg vs. atorvastatin 10mg及Pitavastatin 4mg vs. atorvastatin 20mg。平均治療差異(95%CI)分別為0%(-3%、3%)及1%(-2%、4%)。

表5.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對Pitavastatin及atorvastatin的藥物反應 (自基期至第12週的平均%變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 2mg 每日一次	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
Pitavastatin 4mg 每日一次	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatin 10mg 每日一次	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatin 20mg 每日一次	102	-44	-36	-33	-22	2	-41
Atorvastatin 40mg 每日一次	----- 未試驗 -----						
Atorvastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與simvastatin之活性對照試驗(NK-104-302): 在一項針對843名原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑 simvastatin。患者先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至Pitavastatin或simvastatin的12週治療組(表6)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則Pitavastatin對特定劑量之simvastatin之不劣性假設將得以證實。

血質測試結果如表6。LDL-C自基期至試驗結束時的變化率百分比方面，Pitavastatin在兩個成對比較中對simvastatin為不劣性: Pitavastatin 2mg vs. simvastatin 20mg及Pitavastatin 4mg vs. simvastatin 40mg。平均治療差異(95%CI)分別為4% (1%、7%)及1%(-2%、4%)。

表6.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對Pitavastatin及simvastatin的藥物反應 (自基期至第12週的平均%變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 2mg 每日一次	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
Pitavastatin 4mg 每日一次	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20mg 每日一次	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40mg 每日一次	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與pravastatin 針對高齡者之活性對照試驗(NK-104-306): 在一項針對942名高齡(≥65歲)原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin及HMG-CoA還原酶抑制劑pravastatin。患者先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量之Pitavastatin或pravastatin的12週治療組(表7)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則Pitavastatin被認為是對特定劑量之pravastatin具不劣性。血脂測試結果如表7。由以下兩個劑量成對比較證實，Pitavastatin較pravastatin明顯降低了LDL-C: Pitavastatin 1mg vs. pravastatin 10mg, Pitavastatin 2mg vs. pravastatin 20mg及Pitavastatin 4mg vs. pravastatin 40mg。平均治療差異(95% CI)分別為9% (6%、12%)、10% (7%、13%)及10% (7%、13%)。

表7.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對Pitavastatin及pravastatin的藥物反應 (自基期至第12週的平均%變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 1mg 每日一次	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
Pitavastatin 2mg 每日一次	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
Pitavastatin 4mg 每日一次	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pravastatin 10mg 每日一次	103	-22	-17	-15	-5	0	-20
Pravastatin 20mg 每日一次	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27
Pravastatin 40mg 每日一次	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
Pravastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與simvastatin針對冠心病風險因子≥2個之患者活性對照試驗(NK-104-304): 在一項針對351名冠心病風險因子≥2個的原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑simvastatin。患者先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至Pitavastatin或simvastatin的12週治療組(表8)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則pitavastatin對特定劑量之simvastatin之不劣性假設將得以證實。血脂測試結果如表8。Pitavastatin 4mg組的LDL-C基期至終點平均變化百分比為不劣於simvastatin 40mg組。平均治療差異(95% CI)為0%(-2%、3%)。

表8.冠心病風險因子≥2個的原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對Pitavastatin及simvastatin的藥物反應 (自基期至第12週的平均%變化)

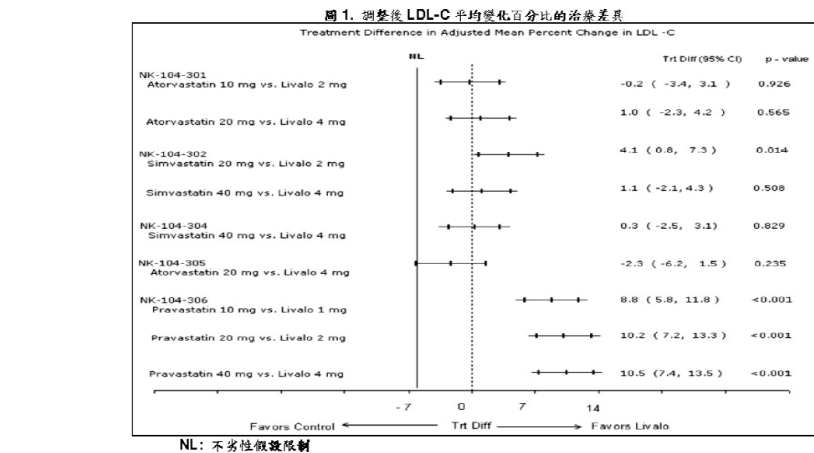
治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4mg 每日一次	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatin 40mg 每日一次	118	-44	-34	-31	-15	5	-39
Pravastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與atorvastatin針對第二型糖尿病患者的活性對照試驗(NK-104-305): 在一項針對410名合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑atorvastatin。患者先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量的Pitavastatin或atorvastatin的12週治療組。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則 pitavastatin對特定劑量之atorvastatin之不劣性假設將得以證實。血脂測試結果如表9。LDL-C自基期變化量的治療差異(95% CI)為-2% (-6.2%、1.5%)。兩治療組在LDL-C方面無顯著差異。然而，CI下限為-6.2%，略為超過-6%的不劣性假設限制，因此未達到不劣性目標。

表9.合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常患者對Pitavastatin及atorvastatin的藥物反應 (自基期至第12週的平均%變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4mg 每日一次	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20mg 每日一次	136	-43	-34	-32	-27	8	-40
Atorvastatin 40mg 每日一次	----- 未試驗 -----						
Atorvastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

上述第三期試驗中，Pitavastatin及活性對照成分在LDL-C自基期變化量的療效差異彙整於圖1。



13.2 高膽固醇血症【日本臨床試驗Study NK-104-11結果】

臨床結果

以高膽固醇血症患者(包括家族性高膽固醇血症患者)為對象的臨床試驗(雙盲試驗)，每日1次於晚餐後口服Pitavastatin 2mg或pravastatin 10mg，為期12週，共計236例病例中，證實本藥有改善血脂品質的效果。口服12週後，總膽固醇減少28%(pravastatin組減少14%)，LDL-C減少38%(pravastatin組減少18%)。三酸甘油酯值150mg/dL以上的病例，口服本藥後其三酸甘油酯較口服前減少約23%(pravastatin組減少20%)。

14 包裝、儲存條件

14.1 包裝

2-1000錠HDPE塑膠瓶裝；瓶內附乾燥劑。

2-1000錠PVC/PVDC鋁箔盒裝。

14.2 儲存條件

保存方法: 請儲存於25℃以下，小孩不易取得之乾燥處。

使用期限: 如外盒標示之有效日期。

製造廠: 友霖生技醫藥股份有限公司

地址: 雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號

藥商: 友霖生技醫藥股份有限公司

地址: 雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號