

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α1-酸性糖蛋白(α1-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連性極微。代謝：Pitavastatin少量由CYP2C9代謝，更少部份是由CYP2C8代謝。在人體血漿中主要的代謝物為lactone，經由酯類的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%具放射性的口服單劑32 mg 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/1.73 m²）及需接受血液透析的末期腎臟病的病人，其pitavastatin AUC_{0-∞}較健康受試者分別高102及86%；C_{max}亦較高，分別為60及40%。病人在服用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。血液透析病人與健康受試者和中度腎功能不全者相較，pitavastatin的平均末結合比率分別增加了33及36%。

在另一藥物動力學試驗中，授予pitavastatin 4mg單一劑量的重度腎功能不全（腎絲球濾過率15-29 mL/min/1.73 m²）且未接受血液透析病人，其AUC_{0-∞}及C_{max}分別較健康受試者高36及18%。重度腎功能不全病人及健康受試者之pitavastatin的平均末結合比率皆約為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病人進行Pitavastatin分佈的比較。中度肝功能不全（Child-Pugh分級為B者）病人與健康受試者的pitavastatin C_{max}比率為2.7，AUC_∞比率為3.8。輕度肝功能不全（Child-Pugh分級為A者）病人與健康受試者的pitavastatin C_{max}比率為1.3，AUC_∞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的醯糖酸化作用，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4 mg 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的病人開始併用pitavastatin進行治療後，應監測其PT及INR的變化。

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 (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)+ fenofibrate160mg 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【見用法用量及藥物交互作用】

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 4mg 每 日 一 次 (QD)+ 第 6-16 天 darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次 (QD)	↑ 3%	↑ 6%
Lopinavir	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)	↓ 9%	↓ 7%
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)	↓ 11%	↓ 11%
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)	↑ 8%	↑ 2%

Enalapril	Pitavastatin 4mg 每 日 一 次 (QD)+ enalapril 20m 共 5 天	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
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)+ezetimide 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 4mg 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）。

【**非臨床毒理學**】(參考文獻)

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 75 mg/kg/day 下，其最大全身暴露量 (AUC) 為臨床最大暴露量 4 mg/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 25 mg/kg/day 的劑量下甲狀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 4 mg/day 時全身暴露量的 295 倍。

在 26 週的基因轉殖小鼠 (Tg rasH2) 致癌試驗中，經口灌以 Pitavastatin 30、75 及 150 mg/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。

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犬隻試驗時曾觀察到 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 1 mg/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 4 mg/day 時臨床暴露量的 9 倍）。

【**臨床試驗**】(參考文獻)

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 名原發性高脂血症病人的療效（表 4）。Pitavastatin 每日一次投藥 12 週後，與安慰劑相較 Pitavastatin 1, 2, 4 mg 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。

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-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。

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病人的隨機、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。病人先進入 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 自基期至試驗結束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 2 mg vs. atorvastatin 10 mg 及 Pitavastatin 4 mg vs. atorvastatin 20 mg。平均治療差異 (95% CI) 分別為 0% (-3%、3%) 及 1% (-2%、4%)。

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病人的隨機、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。病人先進入 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 2 mg vs. simvastatin 20 mg 及 Pitavastatin 4 mg vs. simvastatin 40 mg。平均治療差異 (95% CI) 分別為 4% (1%、7%) 及 1% (-2%、4%)。

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病人的隨機、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。病人先進入 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%)。

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 針對冠心症風險因子≥ 2 個之病人活性對照試驗 (NK-104-304)：在一項針對 351 名冠心症風險因子≥ 2 個的原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、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。病人先進入 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 4 mg 組的 LDL-C 基期至終點平均變化百分比為不劣於 simvastatin 40 mg 組。平均治療差異 (95% CI) 為 0% (-2%、3%)。

表 8. 冠心症風險因子≥ 2 個的原發性高脂血症病人及混合性血脂異常病人對 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 -----						

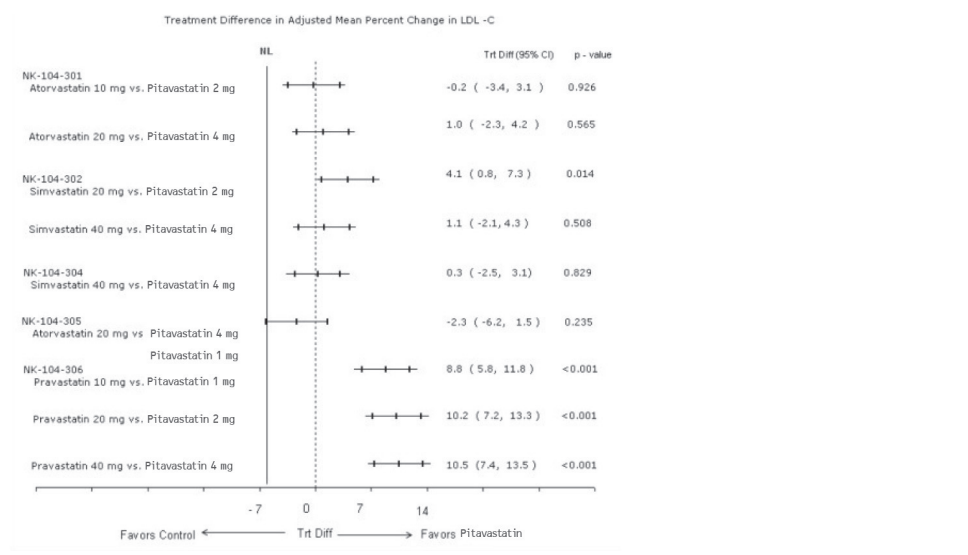
與 atorvastatin 針對第二型糖尿病病人的活性對照試驗 (NK-104-305)：在一項針對 410 名合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣效性假設第三期試驗中，比較 Pitavastatin 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 Atorvastatin。病人先進入 6 到 8 週的廓清 / 飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量的 Pitavastatin 或 atorvastatin 的 12 週治療組。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95% 信賴區間 (CI) 下限大於 -6%，則 pitavastatin 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病人對 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	274	-41	-32	-28	-20	7	-36

每日一次							
Atorvastatin 20mg	36	-43	-34	-32	-27	8	-40
每日一次							
Atorvastatin 40mg	未試驗						
每日一次							
Atorvastatin 80mg	未試驗						
每日一次							

上述第三期試驗中，Pitavastatin 及活性對照成份在 LDL-C 自基期變化量的療效差異彙整於圖 1。
圖 1. 調整後 LDL-C 平均變化百分比的治療差異



NL：不劣性假設限制

2. 高膽固醇血症【日本臨床試驗 Study NK-104-11 結果】

臨床效果

以高膽固醇血症病人（包括家族性高膽固醇血症病人）為對象的臨床試驗（雙盲試驗），每日一次於晚餐後口服 Pitavastatin 2mg 或 pravastatin 10mg，為期 12 週，共計 236 例病例中，證實本藥有改善血清脂質的效果。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 150 mg/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%)。

【賦形劑】

Lactose Monohydrate, L-HPC (LH-11), Sodium Bicarbonate, HPMC 606, FD&C Yellow No.6, Magnesium Stearate, Polyethylene Glycol 6000, Titanium Dioxide, Carnauba Wax.

【包裝、儲存條件】

包裝：2～1000 錠 Alu-Alu 鋁箔盒裝、PTP 鋁箔盒裝。

儲存條件：保存於 25℃ 以下。

衛部藥製字第 059398 號



synmosa

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號
製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠
製造廠址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號