

# PCI 心筋傷害に対する ピタバスタチンの予防的抑制効果の検討

中 澤 芳 夫<sup>1)</sup>      前 田 篤 慶<sup>1)</sup>  
梅 野 哲 弘<sup>2)</sup>      佐 藤 秀 俊<sup>3)</sup>  
遠 藤 昭 博<sup>4)</sup>      田 邊 一 明<sup>4)</sup>

## PREVENTION OF MYOCARDIAL INJURY WITH PITAVASTATIN BEFORE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Yoshio NAKAZAWA, et al : Shimaneken Saiseikai Gotsu General Hospital

### Abstract

**Background** : Many studies indicated statin benefits before percutaneous coronary intervention (PCI), but there is no evidence with pitavastatin treatment before PCI. The aim of our study was to investigate whether pitavastatin prevents myocardial injury after PCI in Japanese patients.

**Method** : Nineteen patients with PCI planned stable angina without previous statin treatment were enrolled in the study. Patients were entered into pitavastatin 4 mg/d administered one day before PCI (one day, n=10) or one week before PCI (one week, n=9). Troponin T (TnT) was measured at baseline, immediately and 24 hours after the procedure. Thirteen patients with PCI planned stable angina without statin was control, compared with pitavastatin treated.

**Result** : LDL cholesterol is reduced in pitavastatin treatment, especially the reduction of one week is significantly (123.8 → 84.3 mg/dL,  $p \leq 0.01$ ). TnT is no change in pitavastatin but increase in control significantly ( $p=0.0281$ ). The changes of TnT on baseline to 24 hours after the procedure is positive correlation with changes of LDL-C ( $r=0.4219$ ,  $p=0.0226$ ).

**Conclusion** : Pretreatment with pitavastatin 4 mg/d reduces procedural myocardial injury in PCI by LDL-C reduction and pleiotropic effects.

### はじめに

経皮的冠動脈形成術 (PCI) 後の脂質管理の重要性は、国内外で数多く報告されている<sup>1)~4)</sup>。「動脈

硬化性疾患予防ガイドライン2012」では、二次予防の患者に対して積極的なコレステロール管理が推奨されており、PCI後の脂質管理は、生活習慣の改善に加え、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン) が頻用されている現状がある。わが国で使用できるスタチンは現在6種類あるが、いわゆるストロングスタチン (アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン) は、マイルドスタチン (プラバスタ

- 1) 島根県済生会江津総合病院
- 2) 株式会社日立製作所笠戸事業所附属日立病院
- 3) 佐藤内科クリニック
- 4) 島根大学医学部内科学講座内科学第四

チン, シンバスタチン, フルバスタチン) に比べて強力な低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから<sup>5)</sup>, PCI後の脂質管理に用いられることが多い。

一方, PCI後に creatine kinase-MB (CK-MB) などが上昇する心筋傷害が報告されており, スタチン服用歴のない安定狭心症患者に対するPCI前7日間のアトルバスタチン投与が, PCI後の心筋傷害, 心筋梗塞発症を抑制することが報告されている (ARMYDA試験)<sup>6)</sup>。

ピタバスタチンは, LDL-C低下作用が強力な国産ストロングスタチンである。一方, ピタバスタチンとアトルバスタチンの短期間の投与における血管内皮機能を, flow-mediated vasodilation (FMD) を用いて検討した前向き研究では, その改善効果はピタバスタチンでより優れていたとの報告があり<sup>7)</sup>, 多面的効果 (プレイオトロピック効果) がスタチンの種類により異なる可能性も指摘されている。

そこで我々は, 日本人を対象とし, PCI前の短期間のピタバスタチン投与による, 心筋傷害に対する予防的抑制効果を検討した。

## 対象と方法

平成19年4月1日～平成22年3月31日に, 島根県済生会江津総合病院, 島根大学医学部附属病院において, スタチン未治療のPCI予定安定狭心症患者19名 (男性11名, 女性8名) に対して, ピタバスタチン4 mg/dayをPCI前に7日間投与する群 (7日投与群), および1日間投与する群 (1日投与群) に割り付けた。また, スタチンが投与されていない安定狭心症患者13名 (男性8名, 女性5名) をコントロール群として, ピタバスタチン投与群と比較した。

試験に参加した患者にはインフォームドコンセントを行い, 同意を得た。本試験は, 世界医師会による「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施され, 各施設の倫理委員会にて承認された。

選択基準として, LDL-C: 100 mg/dL以上または総コレステロール (TC): 180 mg/dL以上であり, かつ同意取得時に20歳以上であるPCI予定安定狭心症患者を登録した。なお, ピタバスタチン (商品名: リバロ錠) の禁忌項目にあてはまる患者,

ACC/AHA分類によるType C病変であった患者, 肝疾患 (ALTまたはASTが基準値上限の2.5倍以上を含む) を有する患者, 腎疾患 (血清クレアチニン値2.0 mg/dL以上を含む) を有する患者, その他主治医が適当でないと判断した患者は除外した。

身体所見, 合併症についてはPCI前に確認し, 血圧および臨床検査値 [TC, トリグリセリド (TG), 高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C), FBS, IRI, ALT, AST,  $\gamma$ GTP] についてはPCI前およびPCI翌朝に採血を行った。集中測定項目 [LPL, トロポニンT (TnT), CK-MB, hs-CRP] については, PCI前, 後およびPCI翌朝 (LPLはPCI後のみ) に採血を行い, 株式会社エスアールエルにて測定した。TnTは, 試験期間中に測定感度の変更 (0.01 ng/mLから0.0003 ng/mL) された。コントロール群はすべて感度限界0.01 ng/mLであったが, ピタバスタチン投与群の11症例目以降は, 感度限界0.0003 ng/mLであったため, 感度限界0.01 ng/mLで測定された10症例目までを抽出し, 別途解析を行うとともに, 数値が感度限界以下であった場合, 感度限界の1/2の数値 (TnT: 0.005 ng/mLもしくは0.0015 ng/mL, CK-MB: 3.5 U/L) に置き換えて検討した。

統計解析について, 少数例の検討であることと分布を考慮し, パラメトリックな手法を選択した。測定ポイントにおける検査値の変動については, ANOVA, Repeated-Measures Design, 相関関係の検討には, Pearson product-moment correlation coefficientを用いた。カテゴリカル変数の解析は,  $\chi^2$  検定を用いた。危険率5%未満を有意差ありとし, すべての結果は平均値±標準偏差で示した。

## 結 果

試験期間中, 食事, 体重などのライフスタイルの変化, 結果に影響を与えるような投与薬の変更はなかった。

### 1. 患者背景

患者背景を表1に示した。ピタバスタチン投与群, コントロール群ともに, 高血圧合併例が5割以上, 糖尿病合併例が3割以上を占めた。年齢, 性別, 高血圧合併患者数, 糖尿病合併患者数, 身長, 体重は, ピタバスタチン1日投与群, 7日投与群, コントロール群間の3群間で有意差はなかった。

表1 患者背景

	ピタバスタチン 1日投与群	ピタバスタチン 7日投与群	コントロール群	p値*
症例数	10	9	13	—
男/女	7/3	4/5	8/5	0.5158
年齢 (歳)	69.4 ± 9.6	71.3 ± 8.0	74.1 ± 7.7	0.4185
高血圧合併	6 (60.0%)	5 (55.6%)	7 (53.8%)	0.9561
糖尿病合併	4 (40.0%)	3 (33.3%)	4 (30.8%)	0.8969
身長 (cm)	157.1 ± 10.1	152.0 ± 8.3	156.8 ± 11.1	0.5399
体重 (kg)	58.1 ± 14.8	52.7 ± 5.9	58.0 ± 10.5	0.5632

\* :  $\chi^2$  検定 (性別, 高血圧合併, 糖尿病合併), ANOVA (年齢, 身長, 体重)

表2 臨床検査値の変動

測定時期	ピタバスタチン投与群				コントロール群				ピタバスタチン PCI 前 vs コントロール PCI 前 p 値
	PCI 前	PCI 後	翌朝	p 値 (PCI 前 vs 翌朝)	PCI 前	PCI 後	翌朝	p 値 (PCI 前 vs 翌朝)	
SBP (mmHg)	139.1 ± 17.9	—	130.7 ± 13.9	0.1386	140.2 ± 25.1	—	118.8 ± 17.9	0.0329	0.8823
DBP (mmHg)	76.0 ± 13.0	—	72.1 ± 8.1	0.2971	64.6 ± 10.6	—	64.3 ± 13.6	0.9506	0.0161
FBS (mg/dL)	117.2 ± 34.9	—	102.1 ± 18.0	0.1385	—	—	—	—	—
LPL (ng/mL)	—	364.7 ± 116.5	—	—	—	—	—	—	—
クレアチニン (mg/dL)	0.86 ± 0.29	—	1.01 ± 0.24	0.2409	1.12 ± 0.77	—	1.14 ± 0.66	0.9648	0.1891
CPK (U/L)	170.8 ± 127.8	—	112.0 ± 50.5	0.4133	59.1 ± 14.5	—	153.5 ± 148.3	0.0613	0.0100
AST (U/L)	22.6 ± 6.3	—	22.6 ± 6.4	0.9965	20.7 ± 6.1	—	27.5 ± 14.6	0.1818	0.4469
ALT (U/L)	23.4 ± 10.3	—	20.6 ± 10.6	0.4229	12.6 ± 5.1	—	12.1 ± 4.7	0.7962	0.0035
$\gamma$ GTP (U/L)	48.9 ± 63.8	—	37.3 ± 45.4	0.5377	61.5 ± 60.8	—	60.3 ± 63.7	0.9623	0.6060

測定時期	ピタバスタチン1日投与群				ピタバスタチン7日投与群				1日投与 PCI 前 vs 7日投与 PCI 前 p 値 * LPL は PCI 後
	PCI 前	PCI 後	翌朝	p 値 (PCI 前 vs 翌朝)	PCI 前	PCI 後	翌朝	p 値 (PCI 前 vs 翌朝)	
SBP (mmHg)	139.5 ± 20.9	—	131.8 ± 15.7	0.3645	138.4 ± 14.0	—	129.1 ± 11.9	0.2063	0.9079
DBP (mmHg)	78.3 ± 6.9	—	73.0 ± 8.3	0.1382	72.7 ± 19.0	—	70.7 ± 8.1	0.8022	0.4024
FBS (mg/dL)	118.9 ± 31.3	—	105.4 ± 20.6	0.3094	115.2 ± 40.3	—	98.3 ± 15.3	0.3126	0.8260
LPL (ng/mL)	—	332.9 ± 72.4	—	—	—	404.4 ± 151.7	—	—	0.2051
クレアチニン (mg/dL)	0.86 ± 0.27	—	1.02 ± 0.33	0.3751	0.86 ± 0.33	—	0.99 ± 0.11	0.5042	0.9518
CPK (U/L)	168.0 ± 104.7	—	114.0	—	172.3 ± 153.4	—	111.3 ± 61.8	0.5519	0.9742
AST (U/L)	23.4 ± 6.9	—	24.1 ± 7.3	0.8425	21.6 ± 5.9	—	20.9 ± 5.2	0.7883	0.5702
ALT (U/L)	26.1 ± 7.4	—	22.0 ± 9.4	0.3024	20.4 ± 12.6	—	19.0 ± 12.2	0.8225	0.2641
$\gamma$ GTP (U/L)	65.9 ± 83.1	—	50.7 ± 57.2	0.6533	29.8 ± 24.9	—	20.5 ± 14.5	0.3790	0.2565

ANOVA

## 2. 血圧, 生化学的検査の変動

血圧および生化学的検査値 (LPL, FBS, CPK, クレアチニン, 肝機能検査値の変動) を表2にまとめた。コントロール群において, 収縮期血圧が PCI 前に比べ翌日に有意に低下していた。ピタバスタチン投与群では, PCI 前と翌日の値に変動はなかった。ピタバスタチン投与群とコントロール群の PCI 前の検査値について, 拡張期血圧, CPK, ALT において有意差があった。ピタバスタチン1日投与群

と7日投与群の PCI 前の検査値については, 群間で有意差はなかった。LPL の中央値は 346.5 ng/mL であり, ピタバスタチン1日投与群, 7日投与群間で有意差はなかった。

## 3. 血清脂質の変動

PCI 前と翌朝の血清脂質変動を図1に示す。ピタバスタチン1日投与群では TC が有意に低下し, LDL-C は低下傾向を認めた。7日投与群では TC, LDL-C が有意に低下した。TC 変化率, LDL-C 変

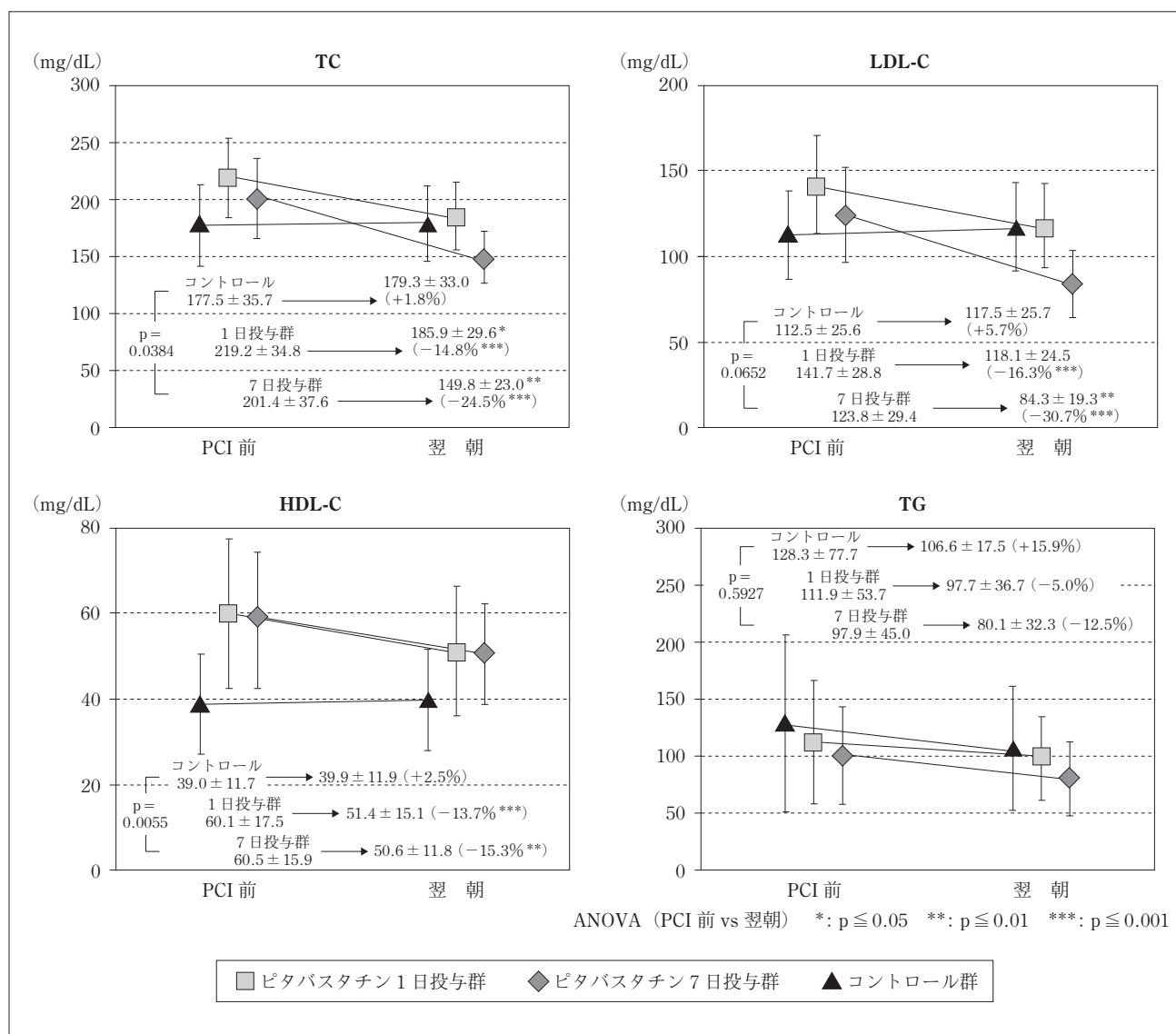


図1 脂質の変化

化率は、1日投与群、7日投与群ともに有意に低下した。7日投与群のLDL-C平均値は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」における二次予防のLDL-C管理目標値であるLDL-C 100 mg/dL未満となった。コントロール群ではTC、LDL-Cの変動は認めなかった。

HDL-C、TGは、ピタバスタチン投与群、コントロール群ともに実測値の有意な変動はなかったが、ピタバスタチン投与群でHDL-C変化率が有意に低下した。

#### 4. 心筋傷害検査値の変動

TnTの変動を図2に示す。コントロール群はPCI前から翌朝にかけて有意な上昇を認めたが、ピタバスタチン投与群では有意な変動は認めなかつ

た。感度限界がコントロール群と同じ(0.01 ng/mL)であったピタバスタチン投与群の10症例について、PCI前から翌朝にかけて値が上昇した症例、変動がなかった症例を検討すると、ピタバスタチン投与群では有意に上昇例が少なかった(表3)。

CK-MB(図3)はコントロール群では全例で測定されていない。ピタバスタチン1日投与群、7日投与群ともに、PCI前、後、翌朝の変動は有意であった(図2)。PCI前と翌朝の変動のみ検討すると、1日投与群が $6.9 \pm 2.3$  U/Lから $14.1 \pm 8.7$  U/L ( $p = 0.0203$ )と有意に上昇したが、7日投与群では $9.9 \pm 4.4$  U/Lから $11.9 \pm 6.7$  U/L ( $p = 0.4670$ )と変動はなかった。

hs-CRPについてもコントロール群では全例で測

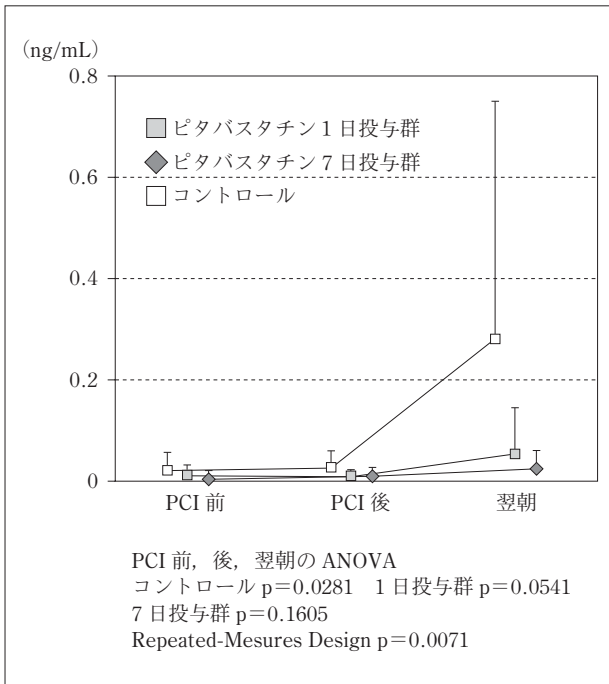


図2 TnTの変動

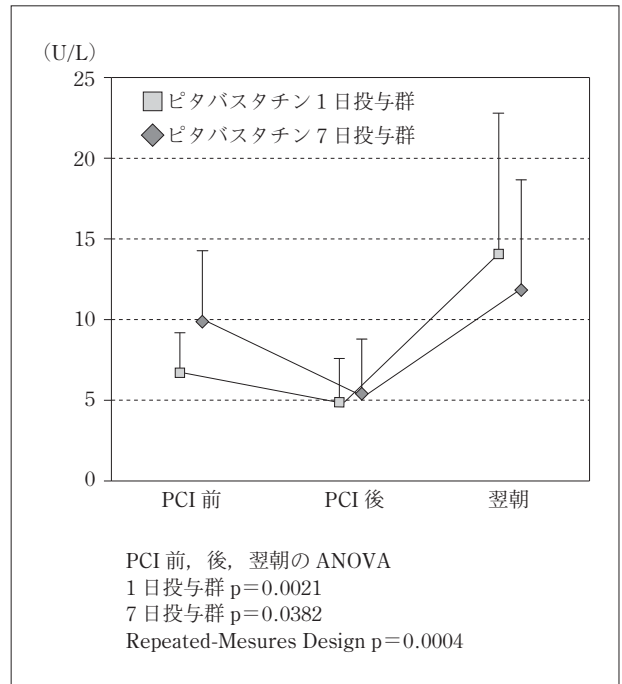


図3 CK-MB (MB値)の変動

表3 TnTの増加症例の割合

	ピタバスタチン投与 (n = 10)	コントロール (n = 13)
上昇した症例	3 (30.0%)	10 (76.9%)
変化なし症例	7 (70.0%)	3 (23.1%)

$\chi^2$  p = 0.0244 TnT 基準値 0.01

\*: 基準値以下での変動は「変化なし」とした

表内の ( ): 症例数 / 各列の全症例数 × 100

定されていない。ピタバスタチン1日投与群 (PCI前:  $0.29 \pm 0.66$  mg/dL, 後:  $0.22 \pm 0.48$  mg/dL, 翌朝:  $0.28 \pm 0.43$  mg/dL), 7日投与群 (PCI前:  $0.36 \pm 0.58$  mg/dL, 後:  $0.30 \pm 0.47$  mg/dL, 翌朝:  $0.53 \pm 0.84$  mg/dL) とともに, PCI前, 後, 翌朝にかけて有意な変動は認められなかった。

### 5. 心筋傷害検査値と血清脂質の関係

ピタバスタチン投与群における心筋傷害検査値の抑制作用のメカニズムに関して検討するため, 血清脂質の変化との相関を検討した。その結果, PCI前, 翌朝のLDL-C変化量とTnT変化量に正の相関を認めた (図4:  $r = 0.4219$ ,  $p = 0.0226$ )。CK-MB, hs-CRPと血清脂質値との間に相関関係は認められなかった。

### 6. 安全性

副作用, 臨床的に問題となる検査値の変動は認め

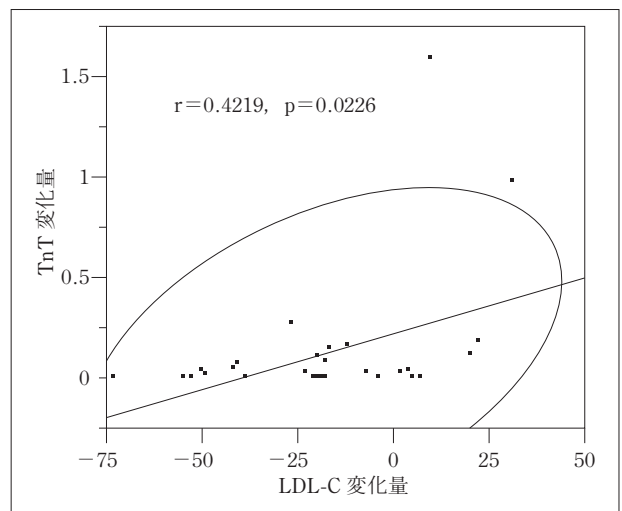


図4 TnTと脂質の関係

られなかった。

## 考 察

PCI後のトロポニンI, CK-MBなどの心筋傷害に関係する検査値の上昇は, 心筋梗塞再発と関係し, アトルバスタチンの短期間のPCI前投与が, 心筋傷害の抑制と心筋梗塞の再発を抑制するとの報告があるが<sup>6)</sup>, その抑制メカニズムは十分には明らかではなく, 脂質改善作用や直接的な抗炎症作用などのプレイオトロピック効果の関連性が指摘されている。

ピタバスタチンは、アトルバスタチンと同等のLDL-C改善効果を有する<sup>5)</sup>ほか、アトルバスタチンと比較し長期間にわたりHDL-Cを改善するとの報告があり<sup>8)</sup>、脂質プロファイル改善作用に特徴を有する。また、抗炎症作用などのプレイオトロピック効果も基礎的、臨床的検討で報告されており<sup>7,8)</sup>、血管内皮機能を比較した前向きな検討では、FMDの2週後、4週後の改善作用は、アトルバスタチンより強かった<sup>8)</sup>。一方、PCI後の心筋傷害抑制効果は、これまで検討されていなかった。

今回の検討では、ピタバスタチンによるPCI後の心筋傷害抑制効果を、PCIの1日前投与、7日前投与、コントロール群で比較検討した。血清脂質改善作用についての、ピタバスタチン4mg投与後、短期間における報告は少ない。治験時の報告では、健康成人男子にピタバスタチン4mg/日を投与したところ、2日目より有意にLDL-Cが低下した<sup>9)</sup>。今回の検討では、1日投与群において、PCI前から翌日のLDL-C平均値が16.3%低下し、PCI後(服用後3日目)では、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」における二次予防のLDL-C管理目標値(100mg/dL未満)に近い値まで管理できた。7日投与群では、LDL-C平均値が30.7%低下し、7割以上の患者が管理目標値に到達した。HDL-Cは、ピタバスタチン投与群で平均値に有意な変動はなかったものの、変化率は有意に低下した。一方、コントロール群のHDL-C平均値、変化率には有意差がなかった。これは、PCI前のHDL-C平均値が、ピタバスタチン投与群(60.3±16.3mg/dL)がコントロール群(39.0±11.7mg/dL)より、有意に高値であったためと考えられる。

心筋傷害のマーカーであるTnTは、ピタバスタチン投与群で、PCI翌朝の上昇が有意に抑制された。またCK-MBも、基準値以上となる症例がほとんどなかった。今回の症例のPCI後の心筋傷害が軽度であった可能性もあるが、1日投与群と比べ、7日投与群のPCI前から翌朝への上昇が有意に抑制されており、7日前からのピタバスタチン投与は、PCI後の心筋傷害抑制効果が期待できると思われる。hs-CRPは症例毎の変動が大きく、傾向がつかめなかった。

ピタバスタチンによるTnT、CK-MB改善作用のメカニズムについて、LDL-C変化量とTnT変化量

に正の相関が認められたことから、TnT改善にピタバスタチンのLDL-C低下作用が関与していると考えられる。CK-MBはLDL-Cとの相関が認められなかったが、これはコントロール群のデータがないことも影響したと考えられる。1日投与群と比べ、7日投与群のPCI前から翌朝への上昇が有意に抑制されていることから、LDL-C低下作用が関与している可能性も否定できない。ARMYDA試験<sup>6)</sup>では、アトルバスタチンによるPCI後のCK-MB、トロポニンIの抑制作用のメカニズムについて、抗炎症作用や血管内皮機能改善作用を挙げている。急性冠症候群合併高コレステロール血症患者にピタバスタチン4mgを投与した検討では、1週間後にhs-CRPが有意に改善したとの報告があるが<sup>10)</sup>、今回の検討では、ピタバスタチン投与前後で変動がなく、ピタバスタチンの短期的投与による抗炎症作用が心筋傷害抑制に与える効果は小さい可能性がある。血管内皮機能改善作用の検討は今回行っていないが、高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチン2mg/日投与群とアトルバスタチン10mg/日投与群による短期的な血管内皮機能改善作用を、FMDを用いて検討した前向き研究では、2週間後のFMDの改善効果はピタバスタチン投与群が優れており、アトルバスタチンより優れたピタバスタチンのプレイオトロピック効果も指摘されていることから<sup>7)</sup>、今回のPCI後心筋傷害抑制作用に、ピタバスタチンの血管内皮機能改善作用やその他のプレイオトロピック効果が寄与している可能性がある。

安全性に関して、試験期間中、ピタバスタチン投与による副作用や臨床的に問題となる検査値の変動は認められなかった。スタチンの安全性に関しては、脂質改善作用や今回の心筋傷害抑制作用などの有効性ととも重要な点である。ピタバスタチンについては、日本人約20,000人を対象とした大規模な長期特別調査が国内実施され、その52週時の集計報告でも安全性が確認されている<sup>11)</sup>。また、ピタバスタチンは薬物代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)による代謝をほとんど受けないという特徴を持つ<sup>12)</sup>ため、CYPを阻害、誘導する薬剤、CYPで代謝される薬剤と併用しやすい利点がある。

今回の検討結果から、ピタバスタチンのPCI前投与は、LDL-C改善および心筋傷害抑制の観点か

らも有用であると思われる。

## 文 献

- 1) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285** (3) : 1711-8.
- 2) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350** (5) : 1495-504.
- 3) Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, et al: Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010; **210** (2) : 497-502.
- 4) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al; JAPAN-ACS Investigators: Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; **54** (4) : 293-302.
- 5) Teramoto T: The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. *Expert Opin Pharmacother* 2012; (6) : 859-65.
- 6) Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators: Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; **110** (6) : 674-8.
- 7) Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Wakayama K, Nada T, Morishita S, et al: Comparisons of short-and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol* 2008; **125** (1) : 136-8.
- 8) Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwaru K, Biro S, Yamamoto K, et al: A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther* 2008; **30** (6) : 1089-101.
- 9) 中谷矩章, 上馬場和夫, 武部雅人, 小島順司: 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 NK-104 (ピタバスタチン) の第 I 相臨床試験—健康成人男子志願者を対象とした単回および 7 日間反復経口投与試験—. *臨床医薬* 2001; **17** (6) : 741-66.
- 10) Lee SH, Chung N, Kwan J, Kim DI, Kim WH, Kim CJ, et al: Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2007; **29** (11) : 2365-73.
- 11) Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y: A Large-scale, Long-term, Prospective Post-marketing Surveillance of Pitavastatin (LIVALO® Tablet) — LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study — . *Jpn Pharmacol Ther* 2008; **36** (8) : 709-31.
- 12) 中谷矩章, 立野政雄, 中村 幹, 小島順司: NK-104 の高齢者における薬物動態試験—高齢者および非高齢者における NK-104 反復経口投与時の薬物動態の検討—. *臨床医薬* 2001; **17** (6) : 957-70.