

■貯 法■：室温保存(開封後は湿気を避けて保存のこと)
 ■使用期限■：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

承認番号	錠10mg	22100AMX02065000
	錠20mg	22100AMX02067000
	錠30mg	22100AMX02066000
薬 価	収 載	2009年11月
販 売	開 始	2009年11月

HMG-CoA還元酵素阻害剤

●処方箋医薬品^{注)}

フルバスタチン錠10^{mg}「三和」

フルバスタチン錠20^{mg}「三和」

フルバスタチン錠30^{mg}「三和」

FLUVASTATIN

(フルバスタチンナトリウム錠)

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)重篤な肝障害のある患者[本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (3)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)

■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

■用法・用量■

フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。
 なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日60mgまで増量できる。

■組成・性状■

1.組成

フルバスタチン錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		フルバスタチンナトリウム
フルバスタチン錠10mg「三和」	1錠中	10.53mg(フルバスタチンとして10mg)
フルバスタチン錠20mg「三和」	1錠中	21.06mg(フルバスタチンとして20mg)
フルバスタチン錠30mg「三和」	1錠中	31.59mg(フルバスタチンとして30mg)

添加物として、D-マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クロスポビドン、ステアリン酸Ca、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三酸化鉄を含有する。

2.製剤の性状

(1)フルバスタチン錠10mg「三和」は淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FLV10	5.6	2.7	66.0

(2)フルバスタチン錠20mg「三和」は淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FLV20	6.6	3.8	129.0

(3)フルバスタチン錠30mg「三和」は淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FLV30	7.6	4.6	193.0

■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)アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者[本剤は主に肝臓において作用し、また代謝され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[HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。]
 - (3)次に掲げる患者又は状態[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- ※※ 1)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 2)甲状腺機能低下症の患者
 3)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
 4)薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
 5)感染症
 6)外傷後、日の浅い患者
 7)重症な代謝、内分泌障害及び電解質異常
 8)コントロール困難なてんかんの患者
- (4)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

- (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)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、運動療法等の非薬物療法を行い、十分な効果が認められない場合のみ投与すること。また、非薬物療法は本剤投与中も継続すること。更に高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
- (3)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。

※※(4)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。

(5)肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後12週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

※※※(6)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)抗体陽性性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。(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)

※※3.相互作用

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。	共に横紋筋融解症の報告がある。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
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 エリスロマイシン		危険因子：腎障害患者
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。	機序は解明されていない。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等	コレステラミンとの併用により本剤の血中濃度が低下したとの報告があるのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。なお、他の陰イオン交換樹脂剤についても本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤が陰イオン交換樹脂に吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。
ベザフィブラート	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。
シメチジン ラニチジン オメプラゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤による肝代謝酵素阻害作用及び胃内pHの変化による影響が考えられる。
フルコナゾール ホスフルコナゾール エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤は主にCYP2C9で代謝されるため、これらの薬剤のCYP2C9阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCに変化は認められなかったが、最高血中濃度が上昇したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	機序は解明されていない。

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、ミオパチー：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、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、筋炎を含むミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、脱力感や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

※※※2)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。

3)肝機能障害：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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)過敏症状：ループス様症候群、血管炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止すること。

5)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

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度不明	
皮膚	発疹、痒痒感、蕁麻疹、湿疹、脱毛、光線過敏
消化器	胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感、嘔吐、口内炎、口渇、痔炎
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、LAPの上昇、コリンエステラーゼ上昇
腎臓	BUN、血清クレアチニンの上昇、頻尿
筋肉	CK(CPK)上昇、筋肉痛、脱力感
精神神経系	めまい、頭痛、睡眠障害、知覚異常(しびれ等)
血液	白血球減少、貧血、血小板減少、好酸球増多
その他	倦怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇、関節痛、発熱、動悸、味覚異常、浮腫、胸内苦悶感、ほてり、勃起不全

5.高齢者への投与

- (1)高齢者では生理機能が低下していることがあるので、副作用が発現した場合には副作用の程度と有効性を勘案し、減量するなどの適切な処置を行うこと。
- (2)高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があるので慎重に投与すること。

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。また、動物実験(ラット)での周産期投与試験(3mg/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報告されている。]
- (2)授乳婦には投与しないこと。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

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、更には穿孔を起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

- (1)動物実験(イヌ)で長期大量(24mg/kg以上を6ヵ月間、16mg/kgを2年間)経口投与により白内障が認められたとの報告がある。
- (2)海外において、本剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

■薬物動態■

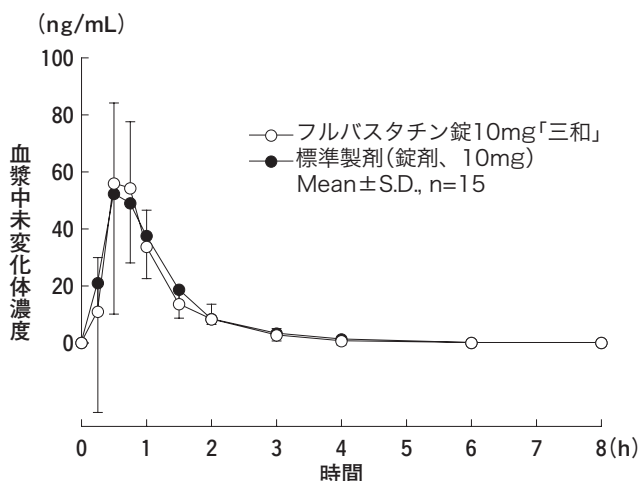
1.生物学的同等性試験

(1)フルバスタチン錠10mg「三和」¹⁾

フルバスタチン錠10mg「三和」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(フルバスタチンとして10mg)健康成人男子15例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、C_{max})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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
フルバスタチン錠 10mg「三和」	59.5±17.3	63.0±25.0	0.63±0.27	0.65±0.25
標準製剤 (錠剤、10mg)	65.3±25.2	68.0±44.7	0.73±0.29	0.80±0.71

(Mean±S.D., n=15)



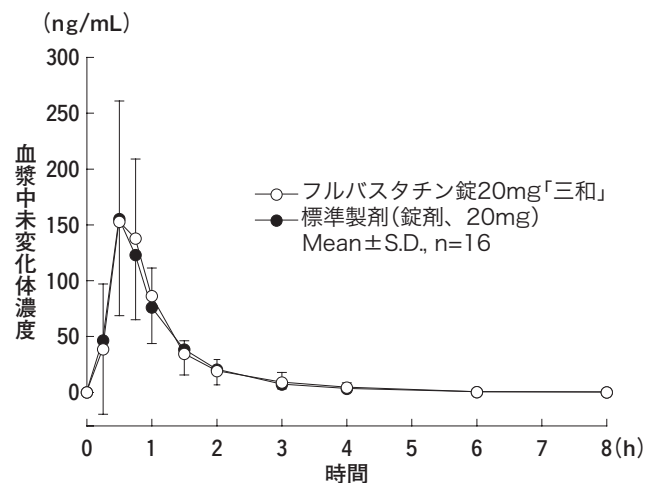
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2)フルバスタチン錠20mg「三和」²⁾

フルバスタチン錠20mg「三和」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(フルバスタチンとして20mg)健康成人男子16例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、C_{max})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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
フルバスタチン錠 20mg「三和」	161.7±49.4	173.2±84.4	0.72±0.39	0.83±0.22
標準製剤 (錠剤、20mg)	155.7±44.1	171.5±80.1	0.69±0.27	0.82±0.22

(Mean±S.D., n=16)



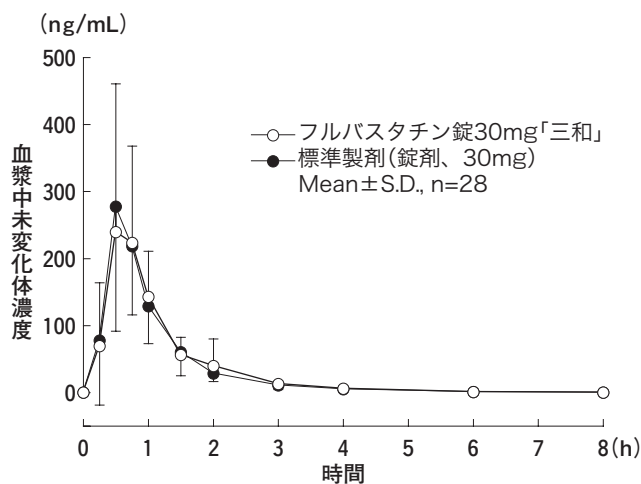
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)フルバスタチン錠30mg「三和」³⁾

フルバスタチン錠30mg「三和」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(フルバスタチンとして30mg)健康成人男子28例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、C_{max})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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
フルバスタチン錠 30mg「三和」	267.2±109.2	296.8±195.3	0.73±0.31	0.92±0.27
標準製剤 (錠剤、30mg)	262.6±102.8	294.2±174.6	0.63±0.24	0.95±0.29

(Mean±S.D., n=28)



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。

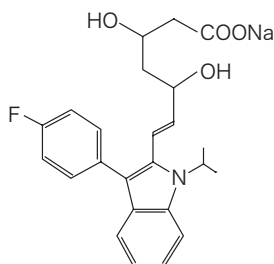
■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Fluvastatin Sodium フルバスタチンナトリウム
 化学名：(±)-(3*RS*,5*SR*,6*E*)-Sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate

分子式：C₂₄H₂₅FNNaO₄

分子量：433.45

構造式：



性状：本品は淡黄色～淡黄褐色の粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

本品は光によって徐々に黄色となる。

本品は吸湿性である。

■取扱い上の注意■

安定性試験⁴⁻⁶⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、フルバスタチン錠10mg「三和」、フルバスタチン錠20mg「三和」及びフルバスタチン錠30mg「三和」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。

■包装■

フルバスタチン錠10mg「三和」：100錠(PTP10錠×10)

フルバスタチン錠20mg「三和」：100錠(PTP10錠×10)

フルバスタチン錠30mg「三和」：100錠(PTP10錠×10)

■主要文献■

- 1)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠10mg「三和」生物学的同等性試験)
- 2)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠20mg「三和」生物学的同等性試験)
- 3)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠30mg「三和」生物学的同等性試験)
- 4)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠10mg「三和」安定性試験)
- 5)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠20mg「三和」安定性試験)
- 6)シオノケミカル株式会社 社内資料(フルバスタチン錠30mg「三和」安定性試験)

■文献請求先■

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下さい。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地

TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

販売元
 株式会社 三和化学研究所
 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

製造販売元
 シオノケミカル株式会社
 東京都中央区八重洲2丁目10番10号

RJ-8

PQM61301