

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠

アトルバスタチン錠5mg「Me」

アトルバスタチン錠10mg「Me」

ATORVASTATIN Tablets 5mg・10mg「Me」

剤形	フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	アトルバスタチン錠5mg「Me」： 1錠中、日局アトルバスタチンカルシウム水和物5.42 mg （アトルバスタチンとして5 mg）含有 アトルバスタチン錠10mg「Me」： 1錠中、日局アトルバスタチンカルシウム水和物10.84 mg （アトルバスタチンとして10 mg）含有			
一般名	和名：アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN） Atorvastatin（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	アトルバスタチン錠 5mg「Me」	2012年8月15日	2017年10月1日 （販売名変更による）	2012年12月14日
	アトルバスタチン錠 10mg「Me」	2012年8月15日	2017年10月1日 （販売名変更による）	2012年12月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meファルマ株式会社 販売提携： Meiji Seika ファルマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 （Me ファルマ株式会社専用ダイヤル） TEL：(0120)261-158 FAX(03)3272-2438 受付時間：9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.me-pharma.co.jp/medical/			

本IFは2020年5月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	
(1) 外観・性状	3	
(2) 溶解性	3	
(3) 吸湿性	3	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	
(5) 酸塩基解離定数	3	
(6) 分配係数	3	
(7) その他の主な示性値	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	
3. 有効成分の確認試験法	3	
4. 有効成分の定量法	3	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	4	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	
(2) 製剤の物性	4	
(3) 識別コード	4	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	4	
2. 製剤の組成	4	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	
(2) 添加物	4	
(3) その他	4	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	
7. 溶出性	7	
8. 生物学的試験法	11	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	
11. 力価	11	
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	11	
14. その他	11	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	12	
2. 用法及び用量	12	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験	12	
(4) 探索的試験	12	
(5) 検証的試験	12	
1) 無作為化並行用量反応試験	12	
2) 比較試験	12	
3) 安全性試験	12	
4) 患者・病態別試験	12	
(6) 治療的使用	12	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	12	
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した試験の概要	12	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	13	
2. 薬理作用	13	
(1) 作用部位・作用機序	13	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13	
(3) 作用発現時間・持続時間	13	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	14	
(1) 治療上有効な血中濃度	14	
(2) 最高血中濃度到達時間	14	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14	
(4) 中毒域	16	
(5) 食事・併用薬の影響	16	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	17	
2. 薬物速度論的パラメータ	17	
(1) 解析方法	17	
(2) 吸収速度定数	17	
(3) バイオアベイラビリティ	17	
(4) 消失速度定数	17	
(5) クリアランス	17	

(6) 分布容積	17	15. その他の注意	25
(7) 血漿蛋白結合率	17	16. その他	25
3. 吸収	17		
4. 分布	17	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	17	1. 薬理試験	26
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	(1) 薬効薬理試験	
(3) 乳汁への移行性	17	(「IV. 薬効薬理に関する項目」参照)	26
(4) 髄液への移行性	17	(2) 副次的薬理試験	26
(5) その他の組織への移行性	17	(3) 安全性薬理試験	26
5. 代謝	17	(4) その他の薬理試験	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	2. 毒性試験	26
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	18	(1) 単回投与毒性試験	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	(2) 反復投与毒性試験	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18	(3) 生殖発生毒性試験	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18	(4) その他の特殊毒性	26
6. 排泄	18	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	18	1. 規制区分	27
(2) 排泄率	18	2. 有効期間又は使用期限	27
(3) 排泄速度	18	3. 貯法・保存条件	27
7. トランスポーターに関する情報	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
8. 透析等による除去率	18	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	27
		(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		(患者等に留意すべき必須事項等)	27
1. 警告内容とその理由	19	(3) 調剤時の留意点について	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19	5. 承認条件等	27
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	19	6. 包装	27
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	19	7. 容器の材質	27
5. 慎重投与内容とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	9. 国際誕生年月日	28
7. 相互作用	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
(1) 併用禁忌とその理由	20	11. 薬価基準収載年月日	28
(2) 併用注意とその理由	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	28
8. 副作用	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
(1) 副作用の概要	23	14. 再審査期間	28
(2) 重大な副作用と初期症状	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(3) その他の副作用	24	16. 各種コード	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24	17. 保険給付上の注意	28
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	24	XI. 文献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	24	1. 引用文献	29
9. 高齢者への投与	24	2. その他の参考文献	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25	XII. 参考資料	
11. 小児等への投与	25	1. 主な外国での発売状況	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25	2. 海外における臨床支援情報	30
13. 過量投与	25	XIII. 備考	
14. 適用上の注意	25	その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチンは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬で、hypercholesterolemia 治療薬であり、いわゆる第三世代スタチン系医薬品といわれる¹⁾。本邦では、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対する有用性が認められている。

アトルバスタチン錠 5mg「明治」、アトルバスタチン錠 10mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年（平成 24 年）8 月に製造販売承認を取得、2012 年 12 月に薬価基準収載され、発売に至った。その後、2017 年 9 月に Meiji Seika ファルマ株式会社から Me ファルマ株式会社へ製造販売承認が承継された。承継と同時に販売名が変更され、2017 年 10 月 1 日にアトルバスタチン錠 5mg「Me」、アトルバスタチン錠 10mg「Me」として薬価収載され、同月 17 日に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する¹⁾。

②1 日 1 回投与である。(12 頁参照)

③苛酷条件（無包装、40℃75%RH）保存下 6 ヶ月までの安定性が確認されている。(5、6 頁参照)

④識別性を高める目的で、錠剤の片面に「アトルバ 5」又は「アトルバ 10」、他方の面に「アトルバ Me」とそれぞれ表示している。(4 頁参照)

⑤PTP シートに薬効分類、含量を表示している。

⑥副作用

重大な副作用（頻度不明）として、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、過敏症、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎があらわれることがある。(22 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アトルバスタチン錠 5mg 「Me」
アトルバスタチン錠 10mg 「Me」

(2) 洋名

ATORVASTATIN Tablets 5mg 「Me」
ATORVASTATIN Tablets 10mg 「Me」

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格含量 + 「Me」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

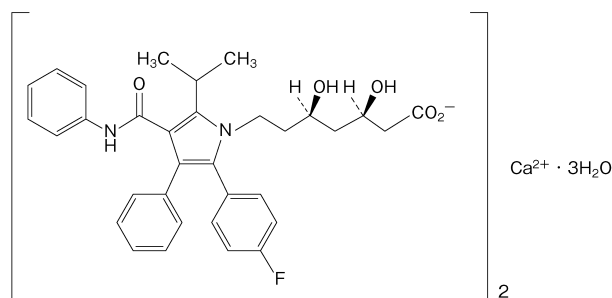
Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)
Atorvastatin (INN)

(3) ステム

antihyperlipidaemic substances, HMG CoA reductase inhibitors: -vastatin²⁾

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O
分子量: 1209.39

5. 化学名 (命名法)

Monocalcium bis{(3*R*, 5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3, 5-dihydroxyheptanoate} trihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7. CAS登録番号

344423-98-9 (Atorvastatin Calcium Hydrate)
134523-00-5 (Atorvastatin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アトルバスタチンカルシウム水和物は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
本品は光によって徐々に黄白色となる。
本品は結晶多形が認められる¹⁾。

(2) 溶解性

本品はメタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性³⁾

75%RH 及び 93%RH に 14 日間放置したところ、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点³⁾

融点測定法により融点を測定したところ、温度上昇に伴い収縮し、徐々に透明化したが、流動化せず、明確な融点は得られなかった。

(5) 酸塩基解離定数³⁾

pKa= 4.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -7 \sim -10^\circ$

(脱水物に換算したもの 0.2 g、ジメチルスルホキシド、20 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による¹⁾。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) カルシウム塩の定性反応 (1)、(3)

4. 有効成分の定量法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法による¹⁾。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径	厚さ	重量
アトルバスタチン錠 5mg「Me」	フィルム コーティ ング錠	ごく うすい 紅色	 5.6 mm	 2.6 mm	72 mg
アトルバスタチン錠 10mg「Me」	フィルム コーティ ング錠	白色	 6.1 mm	 2.8 mm	88 mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アトルバスタチン錠5mg「Me」：1錠中、日局アトルバスタチンカルシウム水和物5.42 mg
(アトルバスタチンとして5 mg) 含有

アトルバスタチン錠10mg「Me」：1錠中、日局アトルバスタチンカルシウム水和物10.84 mg
(アトルバスタチンとして10 mg) 含有

(2) 添加物

販売名	添加物
アトルバスタチン錠5mg「Me」	乳糖水和物、D-マンニトール、ショ糖脂肪酸エステル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄、カルナウバロウ
アトルバスタチン錠10mg「Me」	乳糖水和物、D-マンニトール、ショ糖脂肪酸エステル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

アトルバスタチン錠5mg「Me」^{4)、5)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (包装製品、乾燥剤/アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				製剤均一性 (判定値 ^{*3})	2.3~4.2	3.2~4.7
				溶出性 (%)	96.0~102.7	93.5~99.5
				定量試験 (対表示量%)	97.83~98.92	97.09~98.30
		バラ包装 (包装製品、乾燥剤/ポリエチレン製容器入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				製剤均一性 (判定値 ^{*3})	2.3~4.2	1.8~4.7
				溶出性 (%)	96.0~102.7	95.1~100.0
				定量試験 (対表示量%)	97.83~98.92	96.36~98.01
苛酷試験	50℃ 湿度 なりゆき	無包装	6ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	2.26
				溶出性 (%)	96.02~97.57	93.04~95.75
				含量 (対表示量%)	101.94	95.25
				硬度 (kgf) ^{*4}	9	9
	40℃ 75%RH		6ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	2.01
				溶出性 (%)	96.02~97.57	94.22~96.21
				含量 (対表示量%)	101.94	95.40
	光照射 1000 lux (25℃60%RH)		6ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	2.90
				溶出性 (%)	96.02~97.57	91.69~94.66
含量 (対表示量%)		101.94		95.06		
				硬度 (kgf) ^{*4}	9	7

*1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠

*2：日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム錠」の確認試験に適合した。

*3：日本薬局方 含量均一性試験 (判定値が15.0を超えないときは適合)

*4：参考値

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、アトルバスタチン錠5mg「Me」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。

アトルバスタチン錠10mg「Me」^{6)、7)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (包装製品、乾燥剤/アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				製剤均一性 (判定値 ^{*3})	2.4~6.4	1.7~6.9
				溶出性 (%)	95.2~104.4	93.3~101.7
				定量試験 (対表示量%)	98.18~99.44	97.44~99.43
		バラ包装 (包装製品、乾燥剤/ポリエチレン製容器入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				製剤均一性 (判定値 ^{*3})	2.4~6.4	2.6~6.1
				溶出性 (%)	95.2~104.4	94.7~102.2
				定量試験 (対表示量%)	98.18~99.44	97.50~98.96
苛酷試験	50℃ 湿度 なりゆき	無包装	6ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	2.22
				溶出性 (%)	99.18~100.77	92.53~94.01
				含量 (対表示量%)	103.14	97.08
				硬度 (kgf) ^{*4}	11	11
	40℃ 75%RH		6ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	1.88
				溶出性 (%)	99.18~100.77	92.80~97.78
				含量 (対表示量%)	103.14	98.46
				硬度 (kgf) ^{*4}	11	9
	光照射 1000 lux (25℃60%RH)		6ヵ月	性状	*1	*5
				純度試験 類縁物質 (%) ^{*4}	0.32	2.82
				溶出性 (%)	99.18~100.77	82.98~92.03
				含量 (対表示量%)	103.14	97.01
				硬度 (kgf) ^{*4}	11	8

*1：白色のフィルムコーティング錠

*2：日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム錠」の確認試験に適合した。

*3：日本薬局方 含量均一性試験 (判定値が15.0を超えないときは適合)

*4：参考値

*5：2ヵ月目まで変化なし。3ヵ月目以降、ごくうすい青色のフィルムコーティング錠。

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、アトルバスタチン錠10mg「Me」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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

<溶出挙動における類似性>

アトルバスタチン錠 5mg 「Me」⁸⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付))

試験条件

試験方法：日局(JP15)溶出試験法 (パドル法)

試験液量：900 mL、温度：37±0.5°C

試験液： ①pH1.2 (日本薬局方の溶出試験第 1 液)

②pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8 (日本薬局方の溶出試験第 2 液)

④水

回転数：50 rpm (試験液①～④)

100 rpm(試験液②)

判定基準：試験液① (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。

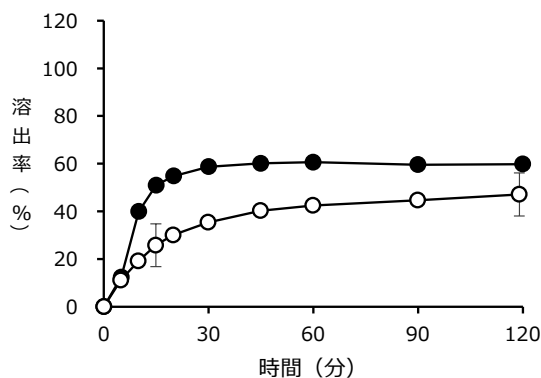
試験液② (50 rpm)、④ (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

試験液③ (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

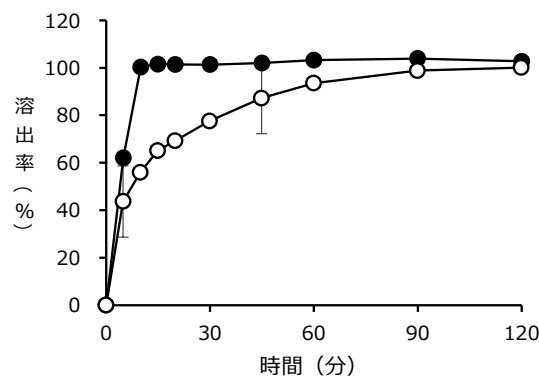
試験液② (100 rpm)：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：アトルバスタチン錠5mg 「Me」と標準製剤の各試験液における溶出挙動は下記の通りであり、両剤の溶出挙動は類似ではないと判定された。

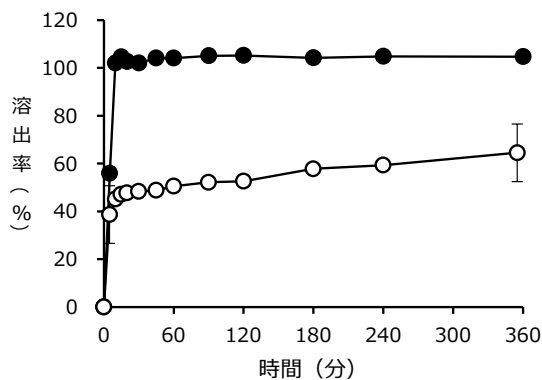
試験液①：pH1.2 (50 rpm)



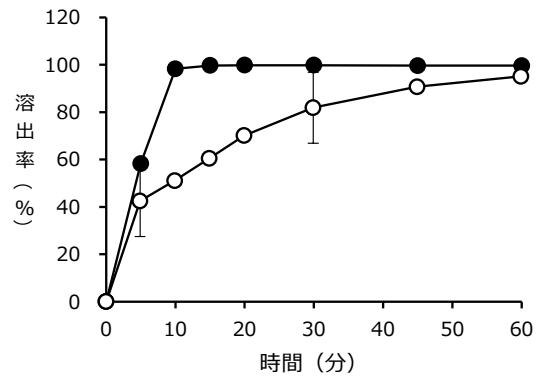
試験液②：pH5.0 (50 rpm)



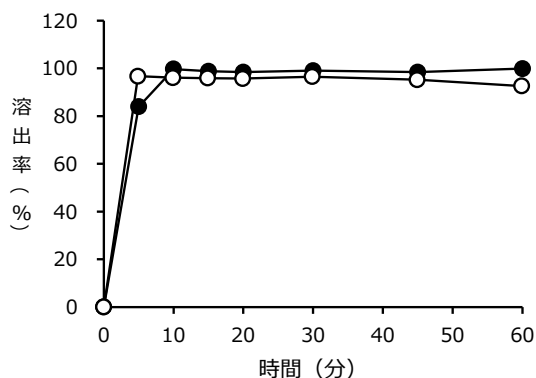
試験液③：pH6.8 (50 rpm)



試験液④：水 (50 rpm)



試験液②：pH5.0 (100 rpm)



● : アトルバスタチン錠5mg「Me」
 ○ : 標準製剤(錠剤、5mg)
 ⊕ : 判定時点における類似性判定基準範囲
 n=12

表 アトルバスタチン錠5mg「Me」の溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定時点	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定
回転数	試験液		標準製剤 (錠、5mg)	アトルバスタチン錠 5mg「Me」		
50 回転	pH1.2	15 分	25.8	51.0	32.6	不適合
		120 分	47.1	59.8		
	pH5.0	5 分	43.7	62.1	25.6	不適合
		45 分	87.2	102.0		
	pH6.8	5 分	38.7	55.9	13.7	不適合
		360 分	64.5	104.7		
水	5 分	42.5	58.3	28.1	不適合	
	30 分	81.9	99.8			
100 回転	pH5.0	15 分	95.9	98.8	—	適合

(n=12)

アトルバスタチン錠 10mg 「Me」⁹⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付))

試験条件

試験方法：日局(JP15)溶出試験法 (パドル法)

試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

試験液： ①pH1.2 (日本薬局方の溶出試験第1液)
②pH5.0 (薄めたMcIlvaineの緩衝液)
③pH6.8 (日本薬局方の溶出試験第2液)
④水

回転数：50 rpm (試験液①～④)

100 rpm(試験液②)

判定基準：試験液① (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。

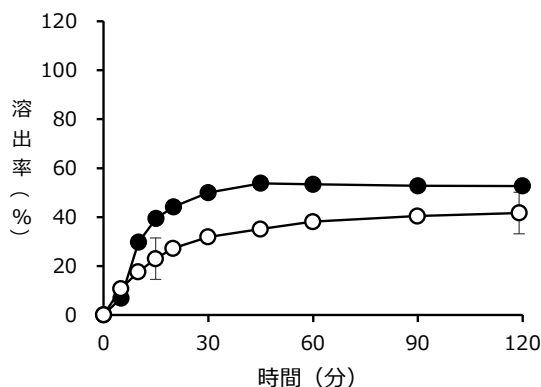
試験液② (50 rpm)、④ (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

試験液③ (50 rpm)：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

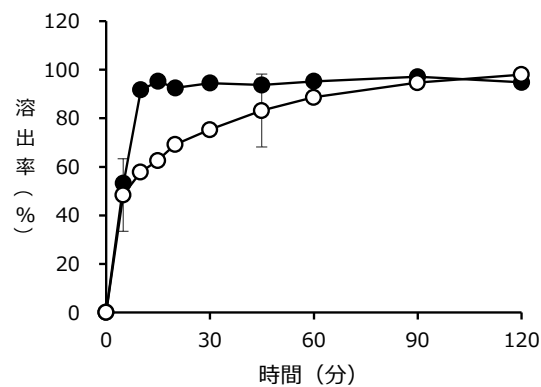
試験液② (100 rpm)：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：アトルバスタチン錠10mg 「Me」と標準製剤の各試験液における溶出挙動は下記の通りであり、両剤の溶出挙動は類似ではないと判定された。

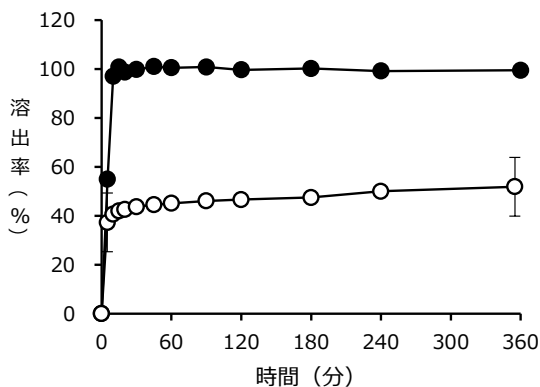
試験液①：pH1.2(50 rpm)



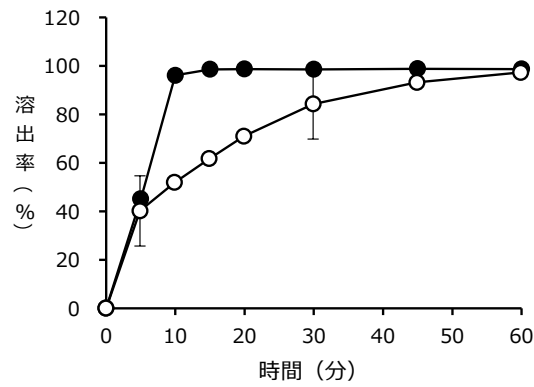
試験液②：pH5.0(50 rpm)



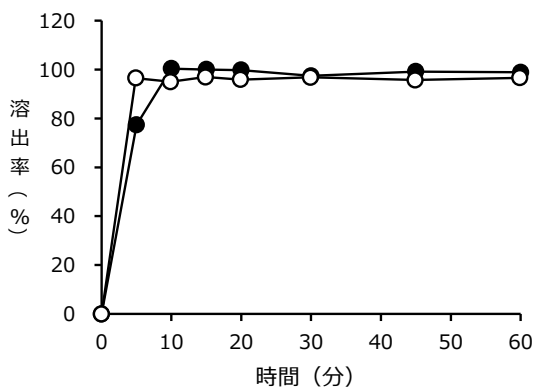
試験液③：pH6.8(50 rpm)



試験液④：水(50 rpm)



試験液②：pH5.0(100 rpm)



● : アトルバスタチン錠10mg「Me」
 ○ : 標準製剤(錠剤、10 mg)
 ⊕ : 判定時点における類似性判定基準範囲
 n=12

表 アトルバスタチン錠10mg「Me」の溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定時点	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定
回転数	試験液		標準製剤 (錠、10mg)	アトルバスタチン錠 10mg「Me」		
50 回転	pH1.2	15 分	23.0	39.4	38.9	不適合
		120 分	41.7	52.7		
	pH5.0	5 分	48.4	53.2	-	適合
		45 分	83.2	93.7		
	pH6.8	5 分	37.3	55.0	12.5	不適合
		360 分	51.9	99.5		
	水	5 分	40.2	45.1	-	適合
		30 分	84.3	98.6		
100 回転	pH5.0	15 分	96.9	100.0	-	適合

(n=12)

<公的溶出規格への適合性> ¹⁰⁾、¹¹⁾

アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 及びアトルバスタチン錠 10mg 「Me」 は、日本薬局方医薬品各条に定められたアトルバスタチンカルシウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件

回転数：75 rpm

試験液：水、900 mL

溶出規格：15 分間の溶出率は 80%以上である。

試験結果：アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 の溶出率は 96.0%~102.7%、アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の溶出率は 95.2%~104.4%であり、いずれの製剤も溶出規格に適合していることが確認された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アトルバスタチンカルシウム錠」の確認試験による¹⁾。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「アトルバスタチンカルシウム錠」の定量法による¹⁾。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の純度試験には以下の記載がある。

アトルバスタチンに対する相対保持時間約0.8に検出される類縁物質（脱フルオロ体）は0.3%以下であり、この類縁物質以外に検出される個々の類縁物質はそれぞれ0.1%以下である。また類縁物質の総計は1%以下である。USP、EPには4種の類縁物質が規定されている。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

2. 用法及び用量

・高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。

・家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40 mgまで増量できる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群¹²⁾

HMG-CoA還元酵素阻害剤

(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

コレステロール生合成の律速段階となるHMG-CoA還元酵素を可逆的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール生合成を抑制する¹³⁾。その結果、肝細胞内でのコレステロールが減少し、LDL受容体発現が増加することにより、血中LDL量が低下する¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{15)、16)}

＜生物学的同等性試験＞

アトルバスタチン錠5mg「Me」、アトルバスタチン錠10mg「Me」:

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付))

アトルバスタチン錠5mg「Me」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (アトルバスタチンとして5 mg)、又はアトルバスタチン10mg「Me」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (アトルバスタチンとして10 mg)、健康成人男子に水200 mLとともに絶食単回経口投与してLC/MS/MS法に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。その結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された(図1～2、表1)。また、アトルバスタチンの血漿中主活性代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化体(M-2)の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータを比較したところ、両剤で同様の結果であった(図3～4、表2)。

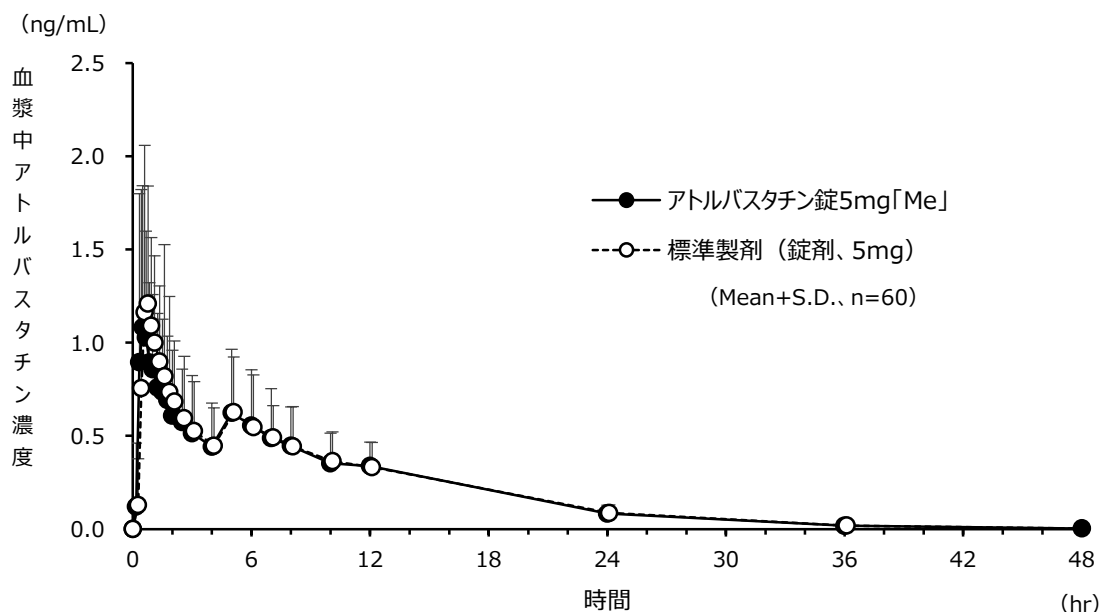


図1 5 mg 錠投与時の血漿中アトルバスタチン濃度推移

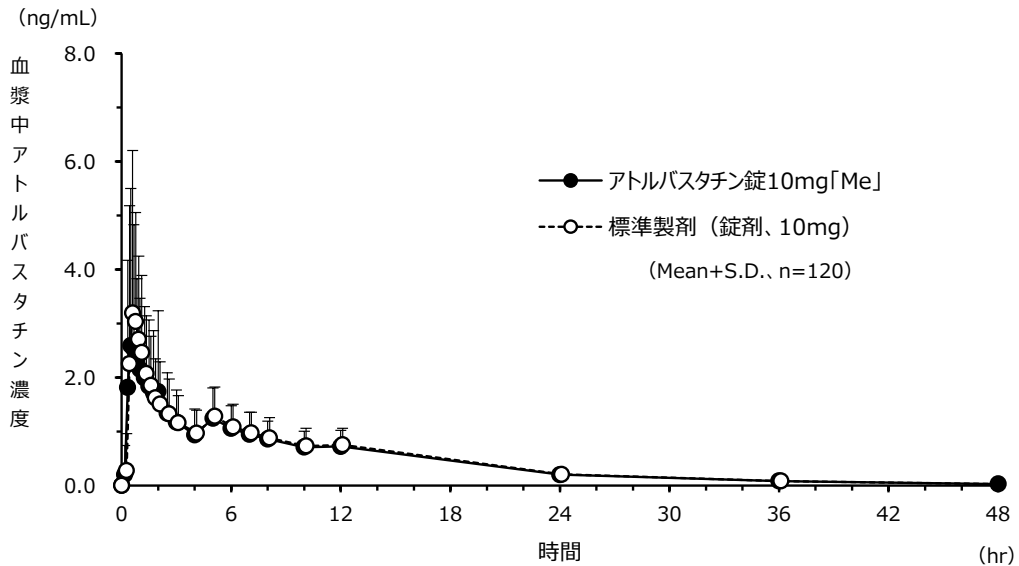


図2 10 mg 錠投与時の血漿中アトルバスタチン濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

薬剤名	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトルバスタチン錠 5mg「Me」	60	9.372±3.67	1.67±1.05	1.1±1.1	7.5±2.4
標準製剤 (錠剤、5mg)	60	9.584±3.85	1.54±0.81	0.9±0.7	7.4±1.6
アトルバスタチン錠 10mg「Me」	120	21.05±7.61	4.83±2.60	1.3±1.0	9.1±2.7
標準製剤 (錠剤、10mg)	120	21.85±7.78	4.33±2.77	1.0±0.9	9.0±2.7

(Mean±S. D.)

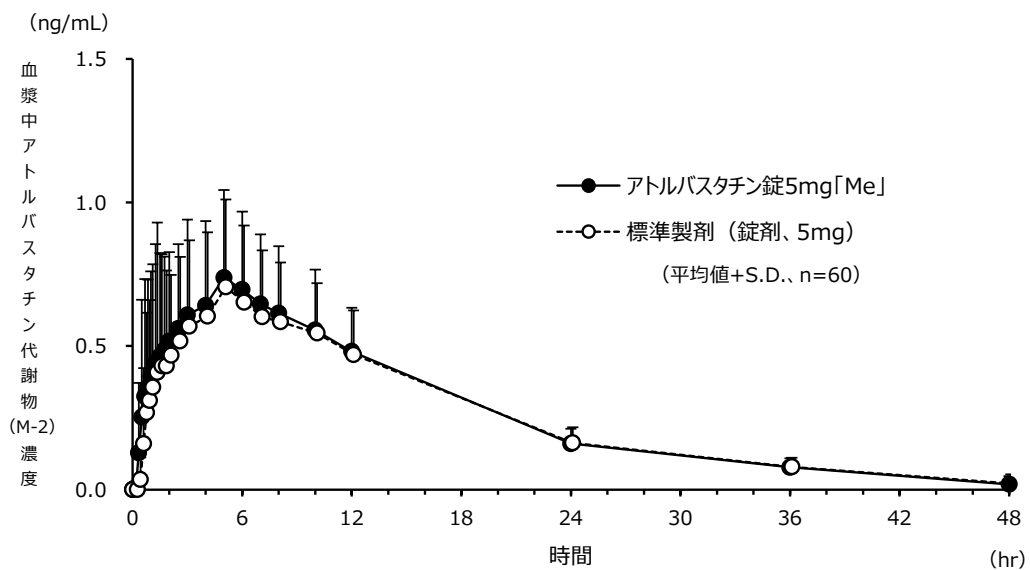


図3 5 mg 錠投与時の血漿中アトルバスタチン代謝物 (M-2) 濃度推移

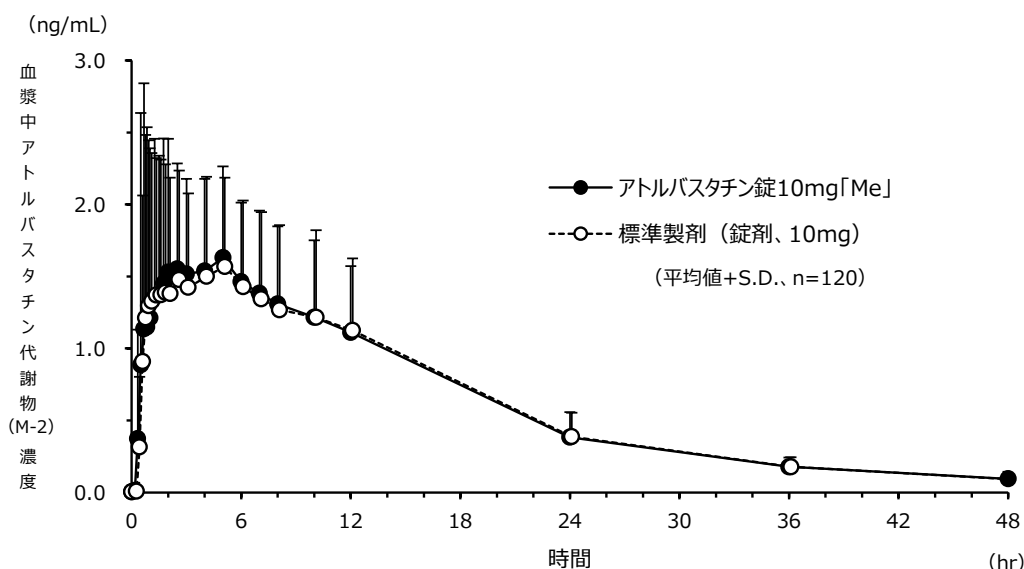


図4 10 mg 錠投与時の血漿中アトルバスタチン代謝物（M-2）濃度推移

表2 血漿中アトルバスタチン代謝物（M-2）の薬物動態パラメータ

薬剤名	被験者数	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトルバスタチン錠 5mg 「Me」	60	12.62±4.27	0.86±0.42	4.9±2.3	10.2±2.6
標準製剤 (錠剤、5 mg)	60	12.24±4.17	0.81±0.50	5.4±2.5	10.4±2.9
アトルバスタチン錠 10mg 「Me」	120	29.87±11.17	2.70±1.71	2.4±2.2	11.2±2.3
標準製剤 (錠剤、10 mg)	120	29.64±11.84	2.25±1.18	3.2±2.6	11.3±2.6

(Mean±S. D.)

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。

以下の報告がある¹⁾。

健康成人男子に5、10、20及び40 mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後0.6～0.9時間に最高血漿中濃度を示した後、9.4～10.7時間の半減期で低下した。最高血漿中濃度及びAUCは投与量に比例して増加し、最高血漿中濃度到達時間及び半減期はほぼ一定であり、本薬の体内動態はこの投与量の範囲では線形性を示すと考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与し、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は、高コレステロール血症では1日20 mgまで増量でき、家族性高コレステロール血症では1日40 mgまで増量できる。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

以下の報告がある¹⁾。

健康成人に本薬10 mgを絶食下及び食後に単回経口投与した結果、本薬の吸収速度は食事により低下するものの、吸収率はほとんど影響を受けなかった。

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モーメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

$k_{el} (\text{hr}^{-1})$: 0.100 ± 0.028 (5 mg錠単回経口投与時)¹⁵⁾
 0.082 ± 0.020 (10 mg錠単回経口投与時)¹⁶⁾

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

以下の報告がある¹⁾。

ヒト血漿タンパク結合率は95.6~99.0%以上である。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、主に肝臓において作用し代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

以下の報告がある¹⁾。

健康成人に本薬10及び40 mgを単回経口投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体（M-1）及び2位の水酸化体（M-2）が確認され、血漿中主活性代謝物はM-2であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある¹⁾。

健康成人に¹⁴C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く（<2%）、糞中に未変化体、M-1及びM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%、11.7%及び18.2%排泄された。更に、¹⁴C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の43.7～70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体のほかにM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝臓、黄疸 [肝硬変患者において、本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUC で 4.4～9.8 倍）臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、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]
- (4) グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者 [本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、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 [横紋筋融解症の報告例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の悪化が認められている。]
- 3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者 [一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）]
- 4) 糖尿病の患者 [糖尿病を悪化させることがある。]
- 5) 甲状腺機能低下症の患者、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、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 [横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- 6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 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を行い、更に運動療法や高血圧、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考慮すること。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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）抗体陽性等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。（「重大な副作用」の項参照）
- 5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。

7. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

1) [併用禁忌]（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル （マヴィレット）	グレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）との併用により、アトルバスタチンのAUCが8.28倍、Cmaxが22.0倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルのOATP1B1/1B3及びBCRP阻害、ピブレンタスビルのOATP1B1及びBCRP阻害に基づく作用によるものと考えられている。

(2) 併用注意とその理由

[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	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロビン上昇 を特徴とし、急激な腎機能悪化を 伴う横紋筋融解症があらわれや すいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA還元酵素阻害剤との副作 用誘発性の相加作用が示唆され ている。 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
ニコチン酸製剤 ニセリトロール 等		機序：ニコチン酸製剤とHMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発 性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン 等	1) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロビン上昇 を特徴とし、急激な腎機能悪化を 伴う横紋筋融解症があらわれや すいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用によ り、本剤のAUC _{0-24h} が8.7倍に上昇 したとの報告がある。	機序：1) シクロスポリンとHMG- CoA還元酵素阻害剤との副作用誘 発性の相加作用、2) シクロスポリ ンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤 の代謝・胆汁中排泄に対する競合 阻害に基づく相互作用、3) シクロ スポリンによる本剤の肝への取 り込み阻害に基づく相互作用が 示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等 エリスロマイシン	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロビン上昇 を特徴とし、急激な腎機能悪化を 伴う横紋筋融解症があらわれや すいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエ リスロマイシンのCYP3A1に対する 阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な 上昇 (Cmax:+55.9%、AUC _{0-Tlast} ： +81.8%) がみられた。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4に対する阻害作用が考え られている。
HIVプロテアーゼ阻 害剤 ロピナビル・リト ナビル メシル酸ネルフィ ナビル 等	ロピナビル・リトナビルとの併用 により本剤のAUCが5.88倍、メシ ル酸ネルフィナビルとの併用に より本剤のAUCが約1.7倍に上昇 するとの報告がある。	機序：これらの薬剤によるCYP3A4 の阻害が考えられている。

[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
グラゾプレビル	グラゾプレビル (200mg) との併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した (C _{max} :5.66倍、AUC _{0-∞} :3.00倍) との報告がある。	機序:グラゾプレビルによる腸管のCYP3A及びBCRPの阻害が考えられている。
レテルモビル	レテルモビルとの併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した (C _{max} :2.17倍、AUC _{0-∞} :3.29倍) との報告がある。	機序:レテルモビルによるCYP3A、OATP1B1/1B3及びBCRPの阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース1.2L/日との併用により、本剤のAUC _{0-72h} が約2.5倍に上昇したとの報告がある。	機序:グレープフルーツジュースによるCYP3A4の阻害が考えられている。
エファビレンツ	本剤の血漿中薬物濃度が低下した (C _{max} :-12%、AUC _{0-24h} :-43%) との報告がある。	機序:エファビレンツによるCYP3A4の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与17時間後に本剤を投与したところ本剤の血漿中薬物濃度が低下した (C _{max} :-40%、AUC:-80%) との報告がある。	機序:リファンピシンによるCYP3A4の誘導が考えられている。
ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤のAUC が約50%低下したとの報告がある。	機序:ベキサロテンによるCYP3A4の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	本剤の血漿中薬物濃度が約25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序:これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害(吸着)に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する(本剤10mg投与でC _{max} :+9.9%、AUC _{0-24h} :+3.6%、CLr:129→128mL/min、80mg投与でC _{max} :+20.0%、AUC _{0-24h} :+14.8%、CLr:160→149mL/min) ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序:本剤によるジゴキシンのP-gpを介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン -エチニルエスト ラジオール	ノルエチンドロン (C _{max} :+24%、AUC _{0-24h} :+28%) 及びエチニルエストラジオール (C _{max} :+30%、AUC _{0-24h} :+19%) の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序:本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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、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、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な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劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸：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：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑤無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。
- ⑥中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑦高血糖、糖尿病：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認めら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。
- ⑧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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
種類\頻度	頻度不明
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、爪の障害
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害
消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ、膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器	咳
筋骨格系	CK(CPK)上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、痙攣、無力症、関節痛、胸痛、筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
感覚器	異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視
精神神経系	めまい、不眠（症）、四肢しびれ（感）、眠気、勃起障害、健忘症、抑うつ、悪夢
内分泌	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	グルコース上昇、HbA _{1c} 上昇、血清鉄低下、低血糖症
腎臓	K 上昇、BUN 上昇、血中クレアチニン増加、血尿
その他	頭痛、全身倦怠（感）、浮腫（顔面・四肢等）、脳梗塞、肺炎、帯状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感、頻脈、頻尿、排尿困難、発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

重大な副作用（頻度不明）

- ④過敏症：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では、副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では、生理機能が低下しており、本剤のC_{max}、AUC_{0-∞}は高齢者で増加することがある。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(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]

妊婦、産婦、授乳婦への投与

- 1) **妊婦等**：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。〔動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕
- 2) **授乳婦**：授乳婦には投与しないこと。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

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。（使用経験が少ない。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。〕

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : アトルバスタチン錠 5mg「Me」 処方箋医薬品^{注)}
アトルバスタチン錠 10mg「Me」 処方箋医薬品^{注)}
有効成分 : アトルバスタチンカルシウム水和物 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (外箱に最終年月表示) (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

貯法 : 室温保存 (「取扱い上の注意」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

開封後は、湿気を避けて保存すること。
使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照。
・くすりのしおり : 有り
・患者向け医薬品ガイド : 有り
・患者指導箋 : 有り (「Ⅸ. 備考 その他の関連資料」の項参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アトルバスタチン錠5mg「Me」 :

PTP包装 : 100錠 (10錠×10シート)、140錠 (14錠×10シート)、500錠 (10錠×50シート)
バラ包装 (ボトル入) : 300錠

アトルバスタチン錠10mg「Me」 :

PTP包装 : 100錠 (10錠×10シート)、140錠 (14錠×10シート)、500錠 (10錠×50シート)
バラ包装 (ボトル入) : 300錠

7. 容器の材質

アトルバスタチン錠5mg「Me」、アトルバスタチン錠10mg「Me」

PTP包装

PTPシート : ポリプロピレン、アルミニウム
ピロー : ポリエチレン、アルミニウム
バンド : ポリプロピレン
外箱 : 紙

バラ包装

ボトル : ポリエチレン
キャップ : ポリエチレン
キャップ用パッキン : ポリエチレン
外箱 : 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リピトール錠[®]5mg、リピトール錠[®]10mg

同効薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム

9. 国際誕生年月日

1996年11月³⁾

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アトルバスタチン錠5mg「Me」	2012年8月15日	22400AMX01166000
アトルバスタチン錠10mg「Me」	2012年8月15日	22400AMX01167000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アトルバスタチン錠5mg「Me」	2017年10月1日
アトルバスタチン錠10mg「Me」	2017年10月1日

(アトルバスタチン錠5mg・10mg「明治」：2012年12月14日)

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
アトルバスタチン錠5mg「Me」	121806002	2189015F1236	622180602
アトルバスタチン錠10mg「Me」	121807702	2189015F2232	622180702

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書 2016 廣川書店
- 2) The use of stems in the selection of international Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018(Stem Book 2018)(World Health Organization)
- 3) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 2016 財団法人日本薬剤師研修センター
- 4) アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 の安定性に関する資料 (社内資料)
- 5) アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 6) アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の安定性に関する資料 (社内資料)
- 7) アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料)
- 8) アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 9) アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 10) アトルバスタチン錠 5mg 「Me」 の溶出性 (日本薬局方溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 11) アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の溶出性 (日本薬局方溶出試験) に関する資料 (社内資料)
- 12) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2020/5/13 アクセス)
- 13) グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第11版 廣川書店 : 75, 2007
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 第11版 廣川書店 : 1183, 2007
- 15) アトルバスタチン錠5mg 「Me」 の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 16) アトルバスタチン錠 10mg 「Me」 の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)

2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・ 医薬品の承認申請について 薬食発第0331015号(平成17年3月31日)
- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)
- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日)
- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審第1124004号(平成18年11月24日)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

その他の関連資料


患者指導箋（表面）

※Meファルマ株式会社 医療用ホームページからダウンロードしてご活用ください。

meiji
明治グループ

アトルバスタチン錠「Me」を服用されている方へ


血液中のコレステロールを減らすお薬です。



アトルバスタチン5mg Me
Meファルマ

アトルバスタチン アトルバスタチン
5mg meiji 5mg

5mg (10錠シート)



アトルバスタチン10mg Me
Meファルマ

アトルバスタチン アトルバスタチン
10mg meiji 10mg

10mg (10錠シート)

このお薬を飲むときの注意点

このお薬は、ごくまれに筋肉の副作用である「横紋筋融解症」おうもんきんゆうかいしょうが起こることがあります。次のような症状がみられたら、すぐに服用を中止して医師または薬剤師にご相談ください。

- ！ 筋肉が痛い
- ！ 手足に力が入らない
- ！ 尿の色が濃い(赤褐色になる)

副作用はどんなお薬にもありますが、早期に発見し適切な処置をおこなえば、大事に至ることはほとんどありません。

裏面の注意事項も必ずお読みください。▶▶▶

Meファルマ株式会社

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

販売提携

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16