

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「サワイ」 アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

ATORVASTATIN

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	錠5mg：1錠中日局アトルバスタチンカルシウム水和物5.42mg(アトルバスタチンとして5mg)含有 錠10mg：1錠中日局アトルバスタチンカルシウム水和物10.84mg(アトルバスタチンとして10mg)含有
一般名	和名：アトルバスタチンカルシウム水和物 洋名：Atorvastatin Calcium Hydrate
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：2011年7月15日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 発売年月日：2011年11月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2020年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	29
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	30
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	30
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	30
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	30
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	30
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	33
11. 力価	11	7. 容器の材質	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	33
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	33
1. 効能又は効果	12	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	34
2. 用法及び用量	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 臨床成績	12	14. 再審査期間	34
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	34
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	34
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	35
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	35
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	35
3. 吸収	22	XII. 参考資料	36
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	36
5. 代謝	22	2. 海外における臨床支援情報	36
6. 排泄	23	XIII. 備考	36
7. トランスポーターに関する情報	23	その他の関連資料	36
8. 透析等による除去率	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチン錠 5mg/錠10mg「サワイ」は、日局アトルバスタチンカルシウム水和物を含有するHMG-CoA還元酵素阻害剤である。

アトルバスタチンカルシウム水和物は、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⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2011年7月
上市	2011年11月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1)有効成分の苦味をマスキングしたフィルムコーティング錠である。
- 2)識別性を考慮し、錠剤本体に「アトルバ」の文字と含量を両面印字している。
- 3)アトルバスタチンはその活性代謝物とともに、コレステロール生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ競合的に阻害し、肝臓でのコレステロール生合成を抑制する。
- 4)肝細胞内コレステロール含量が低下し、LDL受容体活性が増強されることで、血中からのLDLの取り込みが増加し、血中の総コレステロール及びLDLコレステロールが低下する。
- 5)重大な副作用として、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、間質性肺炎が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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「サワイ」

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

2) 洋名

ATORVASTATIN

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

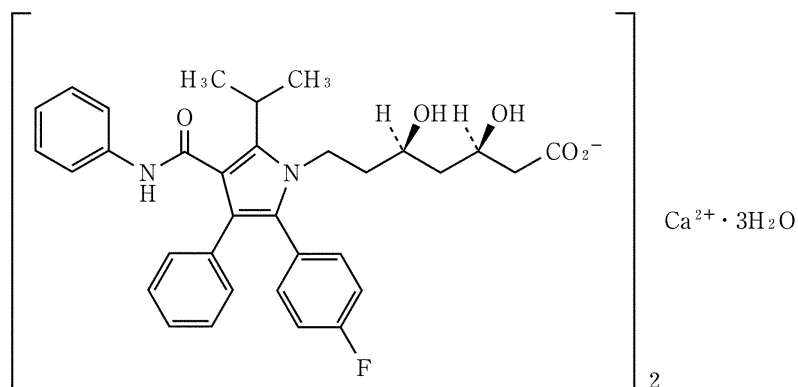
Atorvastatin Calcium Hydrate(JAN)

Atorvastatin(INN)

3) ステム

-vastatin : mevastatin系の高脂血症用剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{CaF}_2\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

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(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
344423-98-9 [Atorvastatin Calcium Hydrate]
134523-03-8 [カルシウム塩、無水物]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

2) 溶解性

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

水分：3.5～5.5% (50mg、電量滴定法)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：明確な融点は得られなかった。²⁾

5) 酸塩基解離定数

pKa=4.2³⁾

6) 分配係数

LogD=1.21 (1-オクタノール/buffer、pH7.0)³⁾

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-7～-10° (脱水物に換算したもの0.2g、ジメチルスルホキシド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に黄白色となる。

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」の確認試験に準ずる。

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) カルシウム塩の定性反応







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」の定量法に準ずる。(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

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 5.6	 約73	 2.7	ごくうすい紅色
アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 6.1	 約88	 2.9	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局アトルバスタチンカルシウム錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局アトルバスタチンカルシウム錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、15分：80%以上)

3) 識別コード

- アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」：SW アトルバ 5
- アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」：SW アトルバ 10

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

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「サワイ」

1錠中に日局アトルバスタチンカルシウム水和物5.42mg(アトルバスタチンとして5mg)を含有する。

●アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」

1錠中に日局アトルバスタチンカルシウム水和物10.84mg(アトルバスタチンとして10mg)を含有する。

2) 添加物

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、炭酸Ca、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、マクロゴール6000を含有する。

IV. 製剤に関する項目

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、炭酸Ca、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、マクロゴール6000を含有する。

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 5 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

アトルバスタチン錠 5 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験 [※]	100.6	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

アトルバスタチン錠 5 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験 [※]	100.6	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁵⁾

アトルバスタチン錠5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3 ヶ月)
性 状	ごくうすい紅色 のフィルムコー ティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	8.8	7.3	7.1	6.2	7.1
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 [※]	100.0	99.1	97.8	99.2	98.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁶⁾

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
含 量 均 一 性 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 [※]	101.3	99.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁶⁾

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
含 量 均 一 性 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 [※]	101.3	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

3) 無包装下の安定性試験⁷⁾

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C 60%RH 3 ヶ月)
性 状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	9.3	8.4	7.2	6.6	7.2
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 [*]	100.0	100.1	99.4	98.7	99.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
^{*}：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)

該当資料なし

7. 溶出性

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、3.0、水)、75rpm (pH6.8)、100rpm (pH1.2)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更後)	
標準製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更前)	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH3.0>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm : pH6.8>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm：水>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<100rpm：pH1.2>

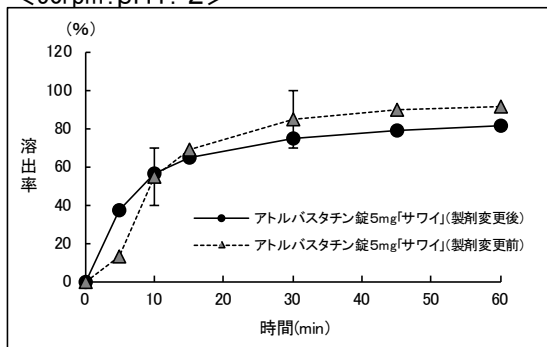
標準製剤の平均溶出率が60%（10分）及び85%（15分）付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

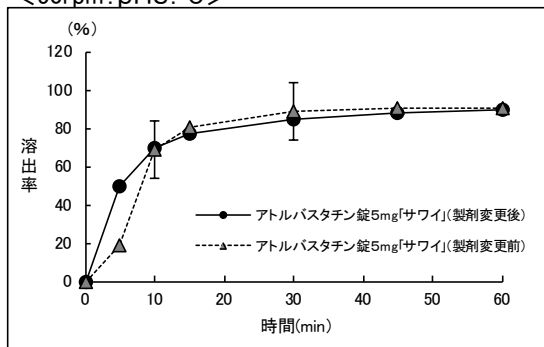
本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。

(溶出曲線)

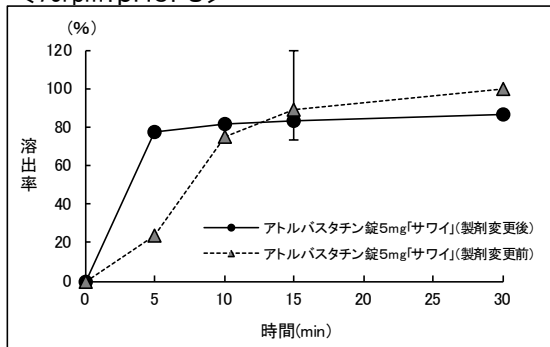
<50rpm：pH1.2>



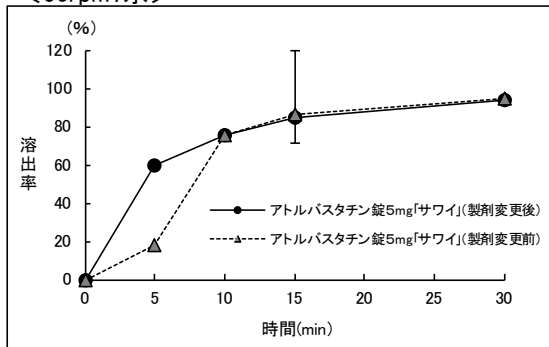
<50rpm：pH3.0>



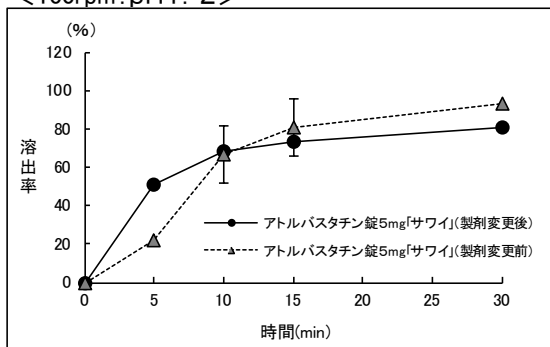
<75rpm：pH6.8>



<50rpm：水>



<100rpm：pH1.2>



([] : 判定基準の適合範囲)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」⁹⁾

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、3.0、水)、75rpm(pH6.8)、100rpm(pH3.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」(製剤変更後)	
標準製剤	アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」(製剤変更前)	

IV. 製剤に関する項目

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあった。

<50rpm : pH3. 0>

標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

<75rpm : pH6. 8>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

<100rpm : pH3. 0>

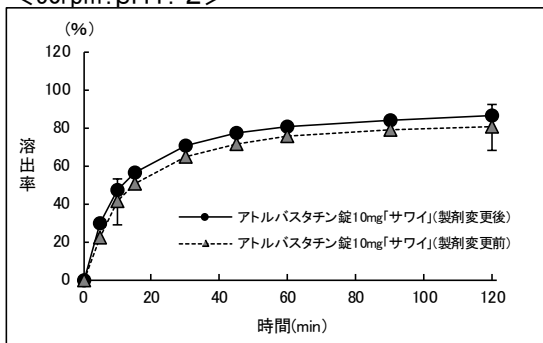
15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

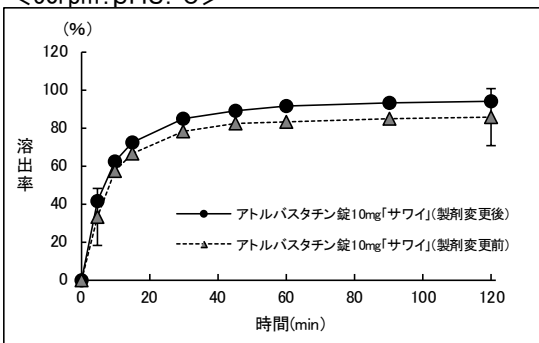
本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。

(溶出曲線)

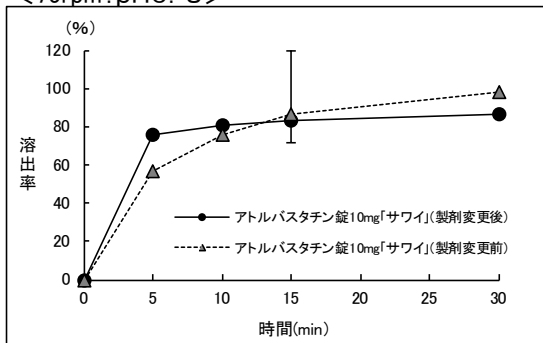
<50rpm : pH1. 2>



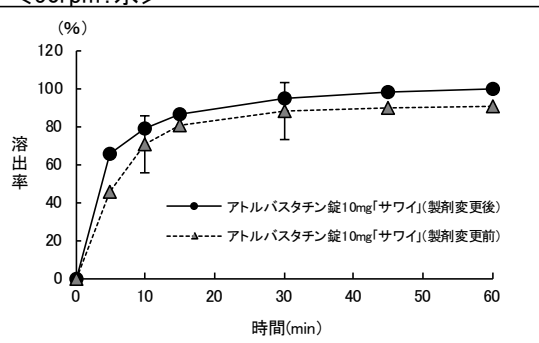
<50rpm : pH3. 0>

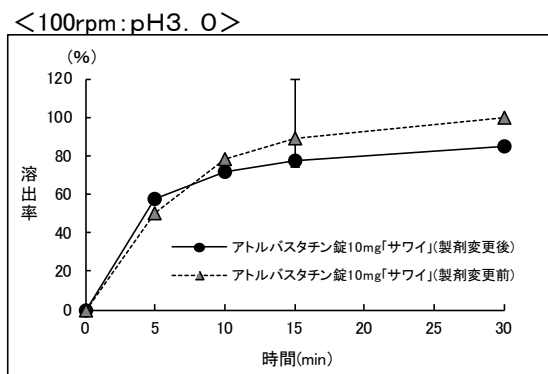


<75rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>





([] : 判定基準の適合範囲)

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」の確認試験に準ずる。(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」の定量法に準ずる。(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
 混在する可能性のある類縁物質には脱フルオロ体がある。¹⁾

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

<効能又は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10mg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20mg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10mg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40mgまで増量できる。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

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……………

HMG-CoA還元酵素阻害作用：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン等¹⁰⁾

2. 薬理作用……………

アトルバスタチンカルシウムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

アトルバスタチンはその活性代謝物とともに、コレステロール生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ競合的に阻害し、肝臓でのコレステロール生合成を抑制する。これにより、肝細胞内コレステロール含量が低下し、LDL受容体活性が増強されることで、血中からのLDLの取り込みが増加し、血中の総コレステロール及びLDLコレステロールが低下する。

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

アトルバスタチンカルシウム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

【標準製剤との比較】

【未変化体】^{11, 12)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

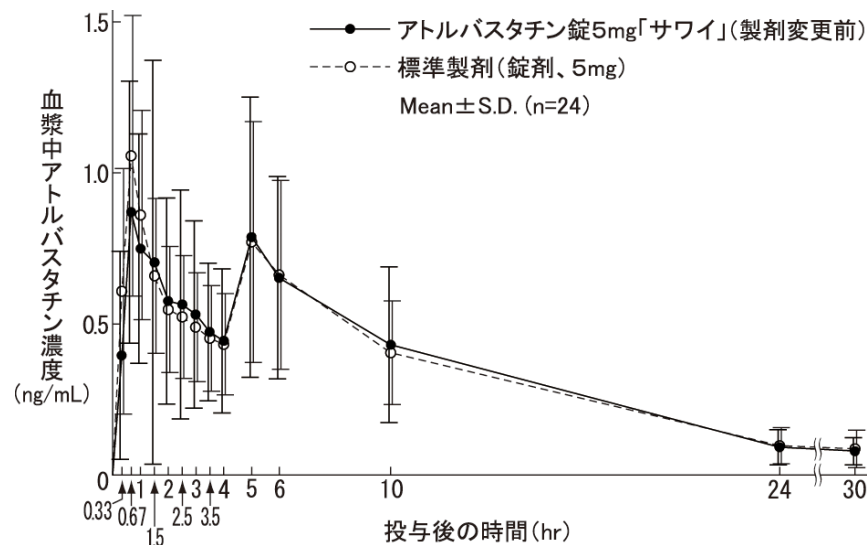
アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更前)と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠 5mg 「サワイ」(製剤変更前)	1.25±0.60	2.0±2.0	8.2±2.2	9.94±4.98
標準製剤(錠剤、5mg)	1.21±0.38	1.2±1.3	8.3±2.6	9.86±3.82

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.99)	log(0.92) ~ log(1.06)
C _{max}	log(1.00)	log(0.89) ~ log(1.12)

【代謝物(M-2体)¹²⁾

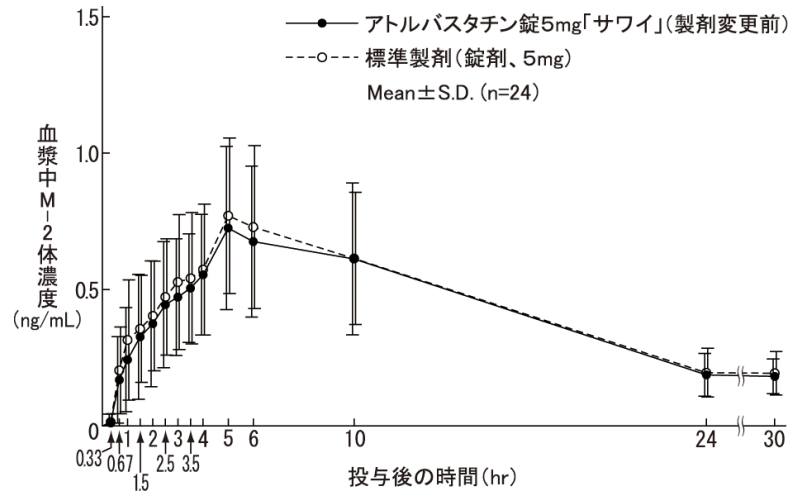
通知等 (参考)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

アトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更前)と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン代謝物(M-2体)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について、生物学的同等性試験ガイドラインに準じ、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であることが確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
アトルバスタチン錠5mg 「サワイ」(製剤変更前)	0.77±0.31	5.3±1.7	11.8±3.8	11.98±4.58
標準製剤(錠剤、5mg)	0.81±0.31	6.1±2.3	12.0±4.3	12.44±4.65

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.96)	log(0.89) ~ log(1.04)
Cmax	log(0.94)	log(0.86) ~ log(1.03)

【製剤変更前後の比較】¹²⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更前)

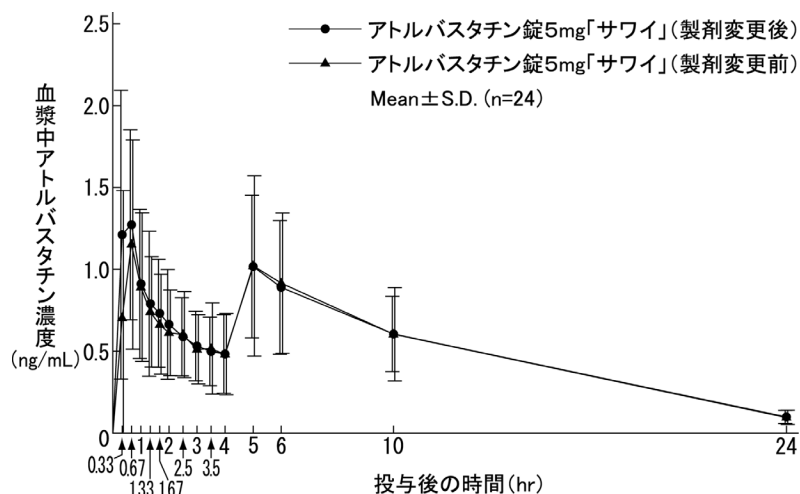
アトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更後)とアトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更前)を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠5mg 「サワイ」(製剤変更後)	1.66±0.67	1.6±2.0	6.0±1.1	12.47±4.79
アトルバスタチン錠5mg 「サワイ」(製剤変更前)	1.54±0.67	2.2±2.5	5.6±0.9	12.24±4.74

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.02)	log(0.97) ~ log(1.08)
Cmax	log(1.08)	log(0.97) ~ log(1.20)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

【標準製剤との比較】

【未変化体】^{11, 13)}

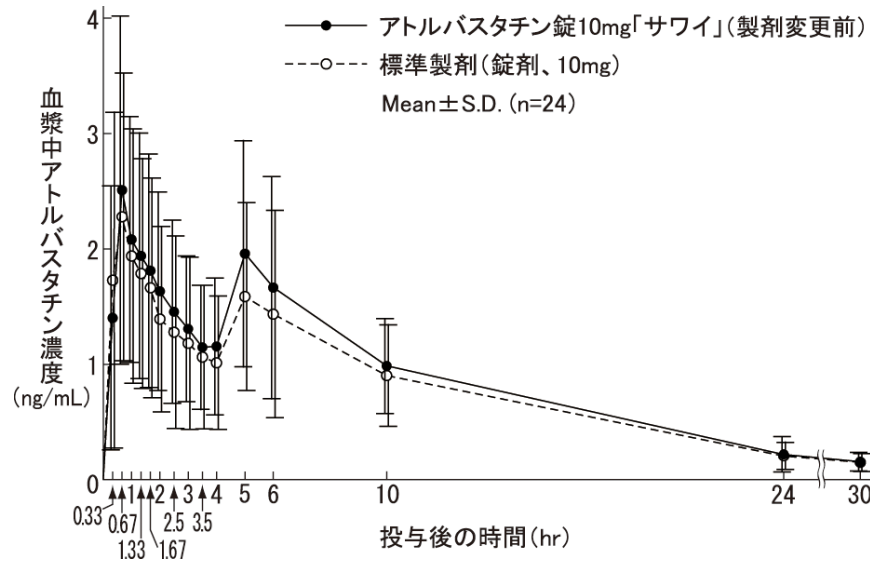
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠10mg 「サワイ」(製剤変更前)	3.05±1.20	1.2±1.3	7.2±1.7	24.44±10.86
標準製剤(錠剤、10mg)	3.03±1.22	1.3±1.4	7.5±1.4	22.08±10.52

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.11)	log(1.06) ~ log(1.15)
C _{max}	log(1.03)	log(0.91) ~ log(1.16)

【代謝物(M-2体)】⁽³⁾

通知等 (参考)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

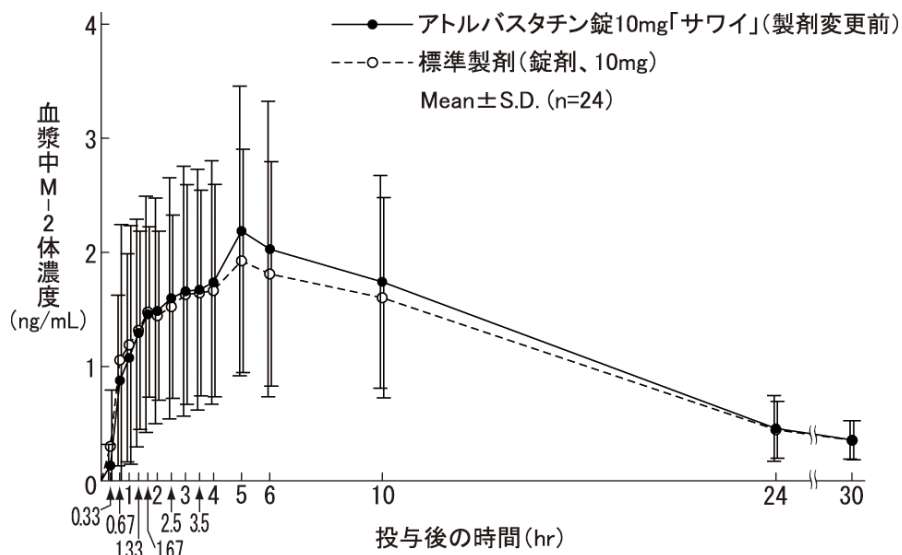
アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン代謝物(M-2体)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について、生物学的同等性試験ガイドラインに準じ、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であることが確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠10mg 「サワイ」(製剤変更前)	2.35±1.28	4.6±2.5	9.0±1.7	34.57±18.62
標準製剤(錠剤、10mg)	2.23±1.11	4.7±3.4	9.1±1.9	32.52±16.11

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.04)	log(0.99) ~ log(1.09)
C _{max}	log(1.05)	log(0.96) ~ log(1.14)

【製剤変更前後の比較】¹³⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)

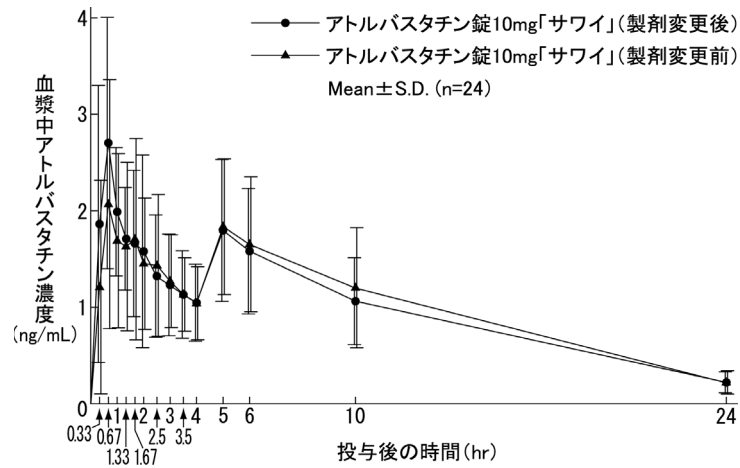
アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更後)とアトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)を健康成人男子にそれぞれ1錠(アトルバスタチンとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中アトルバスタチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更後)	3.34 ± 1.30	1.8 ± 1.7	6.5 ± 1.2	23.51 ± 7.88
アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)	3.00 ± 0.97	1.7 ± 1.6	6.2 ± 1.0	24.48 ± 9.72

(Mean ± S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.98)	log(0.93) ~ log(1.03)
Cmax	log(1.09)	log(0.96) ~ log(1.24)

血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

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

該当資料なし

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

12%¹⁴⁾

4) 消失速度定数

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(アトルバスタチンとして5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹²⁾

0.120 ± 0.019 hr⁻¹

VII. 薬物動態に関する項目

- アトルバスタチン錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(アトルバスタチンとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹³⁾
0.111±0.022hr⁻¹

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

95.6%~99.0%以上¹⁾

3. 吸収

VII. -1. -3) 参照

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

<参考>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ヵ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。

3) 乳汁への移行性

<参考>ラットで乳汁中への移行が報告されている。

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

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

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

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII. - 1. -3) 参照

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主な排泄経路：糞中

2) 排泄率

尿中排泄率：< 2 %¹⁴⁾

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、アトルバスタチンの血漿中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)他社の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. -1. 参照

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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 ネルフィナビルメシル酸塩 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、ネルフィナビルメシル酸塩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。
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(Cmax：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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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%、CL _r : 129→128mL/min、80mg投与でC _{max} : +20.0%、AUC _{0-24h} : +14.8%、CL _r : 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

- 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、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

2) その他の副作用

		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

	頻度不明
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、HbA1c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、带状疱疹、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

副作用

1) 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Cmax、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

- 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ヵ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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 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

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、更には穿孔をお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

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

アトルバスタチンカルシウムの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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
VIII. -10. 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

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

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

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

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

該当しない


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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

アトルバスタチン錠「サワイ」
を服用される患者さんへ

アトルバスタチン錠「サワイ」は、コレステロールの合成を抑えることで、血液中のコレステロールを減らすお薬です。
このお薬の副作用として、ごくまれに「横紋筋融解症」という筋肉の障害が起きることが知られています。下のような症状がみられましたら服用をやめ、すぐに主治医に相談してください。



筋肉が痛い

このような症状に気づいたら、すぐに主治医に相談してください。

尿が赤褐色になる

手足の脱力

(裏面につづく)

沢井製薬株式会社

「横紋筋融解症」以外にも、肝臓の副作用があらわれることがあります。次のような症状がみられましたら服用を中止し、すぐに主治医の診察を受けてください。

- 吐き気がする
- 吐いた
- 全身がだるい
- 皮膚や白目が黄色くなる

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。
また、他にもお薬を服用して体調がおかしいと感じたら、すぐに主治医にご相談ください。

GU230001PV02 2011年12月作成 ④40

注) 当説明書は変更・改訂される場合があります。

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「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、140錠(14錠×10)

バラ：500錠

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、140錠(14錠×10)、
700錠(14錠×50)

バラ：500錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リピトール錠 5mg/錠10mg

同効薬：HMG-CoA還元酵素阻害作用：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン等¹⁰⁾

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX01085000

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX01086000

11. 薬価基準収載年月日

2011年11月28日

X. 管理的事項に関する項目

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……………

品名	HOT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「サワイ」	120984601	2189015F1015	622098401
アトルバスタチン 錠10mg「サワイ」	120985301	2189015F2054	622098501

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) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十八改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021, C-195-C-201.
 - 2) 日本薬剤師研修センター編, 第十八改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2021, じほう, 2021, p. 28-29.
 - 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 506-507.
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アトルバスタチン錠5mg「サワイ」
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アトルバスタチン錠5mg「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アトルバスタチン錠5mg「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
 - 10) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/7/28 アクセス)
 - 11) 陶易王他, 診療と新薬, 48(9), 849(2011).
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アトルバスタチン錠5mg「サワイ」
 - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
 - 14) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン 薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 2466.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

