

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(一部2018に準拠)

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

リピートル[®]錠 5mg

リピートル[®]錠 10mg

Lipitor[®] Tablets

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	リピートル錠 5mg : 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。 リピートル錠 10mg : 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。
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 : 2000年3月10日 薬価基準収載年月日 : 2000年5月2日 発売年月日 : 2000年5月11日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2022年11月改訂の電子化された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

—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	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	16
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 販売名.....	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	23
2. 一般名.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	27
3. 構造式又は示性式.....	2	3. 吸収.....	28
4. 分子式及び分子量.....	2	4. 分布.....	28
5. 化学名（命名法）.....	2	5. 代謝.....	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	6. 排泄.....	34
7. CAS登録番号.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	34
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率.....	34
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	35
3. 有効成分の確認試験法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	35
4. 有効成分の定量法.....	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	35
IV. 製剤に関する項目	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	35
1. 剤形.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	36
2. 製剤の組成.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	37
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	7. 相互作用.....	39
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	8. 副作用.....	44
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	49
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	10. 過量投与.....	49
7. 溶出性.....	8	11. 適用上の注意.....	49
8. 生物学的試験法.....	8	12. その他の注意.....	49
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	50
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	1. 薬理試験.....	50
11. 力価.....	8	2. 毒性試験.....	52
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	X. 管理的事項に関する項目	55
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	8	1. 規制区分.....	55
14. その他.....	8	2. 有効期間.....	55
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法.....	55
1. 効能又は効果.....	9	4. 取扱い上の注意.....	55
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	5. 患者向け資材.....	55
3. 用法及び用量.....	9	6. 同一成分・同効薬.....	55
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	7. 国際誕生年月日.....	55
5. 臨床成績.....	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	55

目次

9.	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	55
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11.	再審査期間	56
12.	投薬期間制限に関する情報	56
13.	各種コード	56
14.	保険給付上の注意	56
XI.	文献	57
1.	引用文献	57
2.	その他の参考文献	58
XII.	参考資料	59
1.	主な外国での発売状況	59
2.	海外における臨床支援情報	61
XIII.	備考	66
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	66
2.	その他の関連資料	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リピトールは、米国ワーナー・ランバート社(現 米国ファイザー社)により新規に合成された 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMG-CoA 還元酵素)阻害作用を有するアトルバスタチンの製剤である。

わが国では山之内製薬(現 アステラス製薬)とワーナー・ランバート(現 ファイザー)が共同開発し、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し優れた有用性が認められている。

動物実験において、アトルバスタチンは強力で用量依存的な血清総コレステロール、LDL-コレステロール低下作用を示した。

これらの成績に基づき、リピトールは従来の HMG-CoA 還元酵素阻害剤より強く血清コレステロールを低下させることが可能な薬剤と考えられ、欧米において臨床開発が進められた。

その結果、総コレステロール及び LDL-コレステロールを用量依存的に低下させ、優れた血清コレステロール低下作用を有する薬剤であることが確認された。

これらの成績に基づき、リピトールは世界各国で製造承認を取得し、現在 100 ヶ国以上で発売されている。(2022 年 8 月現在)

なお、有効成分であるアトルバスタチンカルシウム水和物及び製剤であるアトルバスタチンカルシウム錠は第 16 改正日本薬局方(2011)により記載された。

2021 年 8 月、アステラス製薬株式会社(販売提携：ファイザー株式会社)からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)血清総コレステロール低下率 30%、LDL-コレステロール低下率 41%、と優れた効果を示した。

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

(2)1 日 1 回 10mg 投与により、81.4%の患者を総コレステロール値で 220mg/dL*未満に、85.1%の患者を LDL-コレステロール値で 140mg/dL*未満に到達させた。

*正常値上限値 (「V. 治療に関する項目」の項参照)

(3)承認時までの臨床試験では、897 例中 78 例(8.7%)に副作用が認められた。

市販後の使用成績調査では、4,805 例中 576 例(12.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠(感)であった。また、主な臨床検査値異常変動は γ -GTP 上昇、ALT 上昇、テストステロン低下、AST 上昇、CK 上昇であった。

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。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

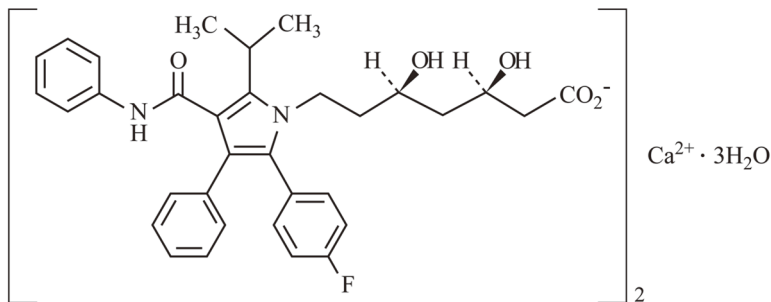
1. 販売名

- (1) 和名
リピトール錠 5mg、リピトール錠 10mg
- (2) 洋名
Lipitor Tablets
- (3) 名称の由来
脂質 Lipid から命名した。

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
抗高脂血症薬、HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

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

開発記号：CI-981、YM 548

7. CAS 登録番号

134523-03-8：カルシウム塩、無水和物
344423-98-9：カルシウム塩、水和物

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。光によって徐々に黄白色となる。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

アトルバスタチンカルシウム水和物の各種溶媒に対する溶解度 (20±1°C)

溶 媒 名	本品 1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	日局の溶解性の表現
メタノール	0.81	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1.03	溶けやすい
エタノール(99.5)	320	極めて溶けにくい
水	6900	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

相対湿度 75%及び93%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

融点測定法により、本品の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

pKa=4.2

(6) 分配係数

LogD=1.21(1-オクタノール/水系 [pH7.0、Britton-Robinson 広域緩衝液使用])

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ = 約-8° (1%ジメチルスルホキシド溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	25°C、60%RH(暗所)	ポリエチレン袋(密閉)ファイバードラム	36 箇月	変化なし	
苛酷試験	40°C(暗所)	ガラス瓶(開放)	6 箇月	ほとんど変化なし	
	温度	50°C(暗所)	ガラス瓶(開放)	6 箇月	類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
		60°C(暗所)	ガラス瓶(開放)	6 箇月	類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
		温湿度	40°C、75%RH(暗所)	ガラス瓶(開放)	6 箇月
	50°C、85%RH(暗所)		ガラス瓶(開放)	6 箇月	ほとんど変化なし
	光	25°C、白色蛍光灯 (3000lx)	シャーレ(開放)	240 万 lx 時	表面の黄変、類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
25°C、蛍光ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)		シャーレ(開放)	96 時間	表面の黄変、類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
(最大吸収波長：244～248nm)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
(標準品との比較)
- 3) カルシウム塩の定性反応(1)、(3)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

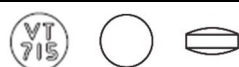
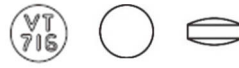
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区分：フィルムコーティング錠

性状：

販売名	色調	外形	直径	厚さ	重量
リピトール錠 5mg	ごくうすい紅色		5.6mm	2.7mm	72mg
リピトール錠 10mg	白色		6.1mm	2.7mm	88mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

リピトール錠 5mg：VT 715、リピトール錠 10mg：VT 716
(本体及び PTP 包装に表示)

(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

リピトール錠 5mg：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。

リピトール錠 10mg：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

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

	添加物
リピトール錠 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、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、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄
リピトール錠 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、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、マクロゴール、酸化チタン、タルク

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) リピトール錠 5mg、10mg の各種条件下における安定性

リピトール錠 5mg の各条件下での安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験 ¹⁾	25℃、60%RH(暗所)	PTP 包装(PTP+アルミピロー)	36 箇月	経時的に類縁物質がわずかに増加傾向(規格内)が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化なし
		プラスチックボトル(密栓)		
苛酷試験	温度	50℃(暗所)	6 箇月	分解物の増加(規格内)が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化なし
	温湿度	40℃、75%RH(暗所)		分解物のわずかな増加(規格内)が認められ、硬度の低下、水分の増加、崩壊時間の遅延も認められた。また、溶出率の低下が認められ、2 カ月以降は規格外となった。その他の試験項目はほとんど変化なし
	光	昼光色、蛍光灯 (1000lx)		シャーレ

リピトール錠 10mg の各条件下での安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験 ¹⁾	25℃、60%RH(暗所)	PTP 包装(PTP+アルミピロー)	36 箇月	経時的に類縁物質がわずかに増加傾向(規格内)が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化なし
		プラスチックボトル(密栓)		
苛酷試験	温度	50℃(暗所)	6 箇月	分解物の増加(規格内)が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化なし
	温湿度	40℃、75%RH(暗所)		分解物のわずかな増加(規格内)が認められ、硬度の低下、水分の増加、崩壊時間の遅延も認められた。また、溶出率の低下が認められ、2 カ月以降は規格外となった。その他の試験項目はほとんど変化なし
	光	昼光色、蛍光灯 (1000lx)		シャーレ

IV. 製剤に関する項目

(2) リピトール錠 5mg、10mg の無包装状態の安定性²⁾

1) 25°C、75%RH、暗所、プラスチックボトル解放

試験項目	含量	保存期間			
		試験開始時	1箇月	2箇月	3箇月
外観	5mg	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠
	10mg	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
硬度 kgf (平均値)	5mg	5.8	3.5	3.1	3.3
	10mg	6.5	3.9	3.7	4.0
溶出試験 (%) 平均値	5mg	97	100	99	92
	10mg	96	95	95	90
含量 (%) 平均値	5mg	101	100	100	100
	10mg	100	99	100	100

2) 40°C、暗所、プラスチックボトル密栓

試験項目	含量	保存期間		
		試験開始時	1箇月	3箇月
外観	5mg	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠
	10mg	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
硬度 kgf (平均値)	5mg	5.8	6.0	5.8
	10mg	6.5	6.5	6.9
溶出試験 (%) 平均値	5mg	97	96	95
	10mg	96	97	96
含量 (%) 平均値	5mg	101	100	100
	10mg	100	100	100

3) 昼光色蛍光灯、1000ルクス、シャーレ

試験項目	含量	保存期間		
		試験開始時	1箇月	2箇月
外観	5mg	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠	ごくうすい紅色のフィルムコート錠
	10mg	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
硬度 kgf (平均値)	5mg	5.8	4.8	3.7
	10mg	6.5	6.0	5.2
溶出試験 (%) 平均値	5mg	97	97	99
	10mg	96	96	97
含量 (%) 平均値	5mg	101	99	97
	10mg	100	99	97

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

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

方法：日局一般試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 75rpm

試験液 水 900mL

結果：15分間の溶出率は80%以上

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

紫外可視吸光度測定法(最大吸収波長：244～248nm)

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

- ・脱フッ素体
- ・ジフルオロ体
- ・ジアステレオマー
- ・ラクトン体

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

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

(解説)

5.1 高コレステロール血症は原発性と二次性に分類される。二次性高コレステロール血症とは、他疾患や薬剤の使用によりコレステロールが高値を示す病態で、これらは原因疾患の治療によって高コレステロール血症状態が改善するため、本剤の適応ではない。本剤投与の前に十分な検査を実施し、原発性の高コレステロール血症であることを確認した上で本剤を適用すること。

5.2 家族性高コレステロール血症(FH)のうちホモ接合体は、100万人に1人の頻度でみられるきわめて稀な遺伝性の疾患で、未治療時の総コレステロール(TC)は550mg/dL以上の高値を示し、若年で冠動脈硬化性の疾患を発症し若くして死に至る。これらの患者ではLDLの代謝に必要なLDL受容体の活性がほとんどないか、あるいは認められてもわずかであり、抗高脂血症薬を多剤併用しても薬物療法だけでは十分な効果が得られない。したがって主な治療法として、物理的に血液中のLDLを除去することでコレステロールを下げるLDL-アフェレーシスなどの対症療法が用いられている³⁾。

本剤においてもその作用機序(LDL受容体活性の増加により血中LDLの肝細胞内への取り込みを促進し、血中コレステロールを低下させる)から、薬物単独での有効性及び安全性の検討は行っていないが、LDL-アフェレーシスを施行しているFHホモ接合体の患者9例に対し、本剤10mgを4週又は8週間投与し、その後20mg(8週間)、40mg(8~20週)へと漸増投与した結果では6例でTCが-31.4~-4.9%、LDL-コレステロール(LDL-C)が-39.3~-4.6%と低下した。他の3例ではTCが1.2~15.2%、LDL-Cが3.1~11.8%増加した。このように、個々の患者により本剤に対する反応が異なることが予想される。以上のことから、FHホモ接合体の患者においては、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法と組み合わせて用いるか、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適応を考慮すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(解説)

第I相試験の結果において、投与後12時間以上にわたり、血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が維持されていた。また、本剤の吸収は摂食により吸収速度が低下したが、吸収率への影響はほとんど認められなかった(「VII. 1. (5) 食事・併用薬の影響」の項参照)。更に、海外で実施された試験結果より、本剤を1日1回朝又は夜に投与したときのバイオアベイラビリティは朝に投与した群が高かったが、LDL-C、TCの変化率は朝投与群と夜投与群でほぼ同様であった。これらを踏まえて本剤の用法を1日1回と設定した(「VII. 1. (3) 5)朝投与と夕刻投与の比較」の項参照)⁴⁾。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

後期第Ⅱ相試験では、本剤4用量(2.5mg、5mg、10mg、20mgをそれぞれ1日1回夕食後投与)による二重盲検比較試験を行った。すべての用量において、LDL-C及びTCが投与前に比べ有意な低下を認め、用量依存的であった。TCの正常化率は用量依存的に増加した。安全性について、副作用の発現率はいずれの用量でもほぼ同様の発現率であった。治験薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動発現率は、20mg/日で2.5~10mg/日に比べ若干高値を示したが、用量依存的ではなかった。これらの結果より、大部分の患者で1次予防の目標であるTC 220mg/dL未満に低下させる投与量として10mg/日以上が妥当と考えられた。

家族性高コレステロール血症(FH)では、強力な効果が必要とされることから、本剤を10mg/日から40mg/日まで漸増し投与した。FHヘテロ接合体患者対象試験では、40mg/日まで増量するにしたがって、TC及びLDL-Cの低下作用の増強がみられた。また、安全性の面でも問題がなかった。

海外で実施された肝硬変患者における薬物体内動態の検討では、血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べ、高かった。一方、腎機能低下例を対象とした薬物体内動態の検討では、健康成人と差はなかった。また、本邦で健康高齢者の薬物動態を検討したところ、若年者に比べて血漿中薬物濃度が約2倍高かったが、高齢高脂血症患者を対象にした試験において、有効性及び安全性は本剤の他試験における成績と同様であった。また、本邦で高脂血症患者を対象にした臨床試験から、TC、LDL-Cの変化率、副作用発現率や治験薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率を65歳以上と65歳未満、肝疾患の有無で層別し集計した結果、著しい差異は認められなかった。

以上より、本剤の初期用量は10mg/日が妥当であり、広範囲のTC値を示す高コレステロール血症患者に対して、用量を変更することにより治療目標に応じた血清脂質に調節することが可能と考えられた。したがって、通常の高コレステロール血症では20mg/日まで、FHでは40mg/日まで増量できるとした。また、本剤投与による反応に個体差がある可能性や、高齢者では肝機能や腎機能の生理機能の低下が考えられることから、年齢や症状により、投与量を適宜増減することもできることとした⁴⁾。

(「5. (5) 検証的試験」及び「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして10mg、1日1回であり、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20mg/日、家族性高コレステロール血症では40mg/日まで増量できる。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

治験区分	試験名	試験の種類	対象 (症例数)	用法・用量 (投与期間)
第Ⅰ相試験	単回投与試験	単盲検	健康成人男子 (AT : 12 例、P : 5 例)	絶食時 : 2.5、5、10、20mg(単回) 食後 : 10mg(単回)
	単回反復投与試験 (10mg、20mg)	単盲検	健康成人男子 (AT : 13 例、P : 6 例)	1 日 1 回 10、20mg (単回と 7 日間)
	単回反復投与試験 (40mg)	非盲検	男子高脂血症者 (5 例)	1 日 1 回 40mg(単回と 7 日間)
前期第Ⅱ相試験	前期第Ⅱ相試験 (プラセボ対照)	二重盲検	高脂血症患者 (AT : 91 例、P : 30 例)	1 日 1 回 プラセボ、5、10、20mg (8 週間)
	12 週投与試験	非盲検	高脂血症患者 (29 例)	1 日 1 回 10mg (治療Ⅰ期 : 12 週間) (治療Ⅰ～Ⅱ期 : 24 週間)
	後期第Ⅱ相試験 (用量設定試験)	二重盲検	高脂血症患者 (243 例)	1 日 1 回 2.5、5、10、20mg (12 週間)
	第Ⅲ相試験 (プラバスタチン対照)	二重盲検	高脂血症患者 (AT : 129 例、 PR : 134 例)	AT : 1 日 1 回 10mg PR : 1 日 1 回 10mg (12 週間)
	長期投与試験	非盲検	高脂血症患者 (311 例)	1 日 1 回 10mg(52 週間) 28 週以降は 5～20mg でも可
	高齢者投与試験	非盲検	高齢高脂血症患者 (57 例)	1 日 1 回 10mg(28 週間) 12 週以降は 5～10mg でも可
FH 対象試験	FH ヘテロ対象試験	非盲検	FH ヘテロ接合体患者 (24 例)	1 日 1 回 10→20→40mg 漸増法(各 8 週間、計 24 週間)
	FH ホモ対象試験	非盲検	FH ホモ接合体患者 (9 例)	1 日 1 回 10→20→40mg 漸増法(各 8 週間)→1 日 1 回 40mg(12 週間)(計 36 週間)
臨床薬理試験	胆汁脂質に与える影響 検討試験	非盲検	高脂血症患者 (17 例)	1 日 1 回 10mg(12 週間)
	血液凝固線溶系に及ぼす 影響検討試験	非盲検	高脂血症患者 (20 例)	1 日 1 回 10mg(28 週間) 12 週以降は 5～20mg でも可
	糖代謝に及ぼす影響検 討試験(プラセボ対照)	二重盲検	高脂血症を合併した 糖尿病患者 (AT : 26 例、P : 24 例)	AT : 1 日 1 回 10mg P : 1 日 1 回 (12 週間)

AT : アトルバスタチン、P : プラセボ、PR : プラバスタチン

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁵⁾

健康成人男子 17 例(うちプラセボ 5 例)を対象に、本剤 2.5mg、5mg、10mg 又は 20mg を空腹時単回投与した。その結果、20mg までの忍容性を確認した。また、10mg で食事の影響を確認した結果、摂食により吸収速度が低下したが、吸収率への影響はほとんど認められなかった。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

V. 治療に関する項目

2) 単回・反復投与試験 (10mg、20mg) ⁵⁾

健康成人男子 19 例(うちプラセボ 6 例)を対象に、本剤 10mg 又は 20mg の単回投与を行い、2 日間の休薬の後に 1 日 1 回朝食後、7 日間反復投与した。その結果、臨床上問題となる自他覚所見及び臨床検査値異常変動は認められず、本剤の薬理作用である総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の有意な低下が認められた。

3) 単回・反復投与試験 (40mg) ⁶⁾

前期第Ⅱ相試験の開始後に家族性高コレステロール血症などの重症高コレステロール血症患者に対しては 1 日 20mg を超える用量を投与する必要性が考えられることから、男子高脂血症者(高コレステロール血症以外の合併症のない被験者)5 例を対象に本剤 40mg の単回投与を行い、3 日間の休薬後に 1 日 1 回朝食後、7 日間反復投与試験を追加実施した。その結果、臨床上問題となる自他覚所見及び臨床検査値異常変動は認められず、40mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の忍容性を確認したことから、高コレステロール血症患者に対して最大 1 日 40mg までの投与が可能と判断した。

(3) 用量反応探索的試験

高脂血症患者 121 例を対象にプラセボ又は本剤 5mg、10mg、20mg を二重盲検群間比較法により、1 日 1 回夕食後に 8 週間投与し、血清脂質の変化の用量反応性及び安全性を検討した。その結果、プラセボ群に比し最低用量である 5mg で総コレステロール値(TC)、LDL-コレステロール値(LDL-C)及びトリグリセリド値の有意な低下並びに HDL-コレステロール値の有意な増加を認めた。また、TC 及び LDL-C は用量依存的な低下を示し、最高用量 20mg の変化率はそれぞれ-37.9%、-49.6%であった。一方、副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はプラセボ群と有意差なく、また用量依存性も認められなかった。以上より本剤 5~20mg の用量で、高脂血症患者に対する有効性及び安全性が示唆された⁷⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈高コレステロール血症〉

国内後期第Ⅱ相試験

高脂血症患者 243 例を対象に本剤 2.5mg、5mg、10mg 又は 20mg を二重盲検群間比較法により、1 日 1 回夕食後に 12 週間投与したときの、血清脂質の変化の用量反応関係及び安全性を検討することにより臨床用量を検討した。その結果、各用量群で総コレステロール値はそれぞれ 20.0%、25.0%、30.2%、33.8% と用量依存的に低下し、LDL-コレステロール値も同様に低下した(29.1~49.5%)。トリグリセリド値は 5mg 以上で 12.0~19.7%と低下し、HDL-コレステロール値は 3.2~6.1mg/dL の増加がみられた。また、総コレステロール値が正常値上限である 220mg/dL 未満まで低下した症例の割合も用量依存的に増加した。

用量 (mg)	例数	総コレステロール (%)	トリグリセリド (%)	HDL-コレステロール (Δ mg/dL)
5	51	-25.0	-19.7	3.2
10	51	-30.2	-16.7	5.2
20	52	-33.8	-12.0	6.1

用量 (mg)	例数	LDL-コレステロール (%)	総コレステロール <220mg/dL 割合(%)	LDL-コレステロール <150mg/dL 割合(%)
5	51	-32.0	56.9	74.5
10	51	-39.6	72.5	86.3
20	52	-49.5	86.5	90.4

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

V. 治療に関する項目

副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 5.0～12.1%及び 33.3～46.6%であり、臨床検査値異常変動発現率が 20mg 群でやや高かったものの、用量依存性は認められなかった。主な副作用は胃部不快感 2 例(2.5mg、10mg 各 1 例)、一般的全身症状 2 例(2.5mg、20mg 各 1 例)であった。また、重篤な副作用、臨床検査値異常変動はみられなかった⁸⁾。

比較試験

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 CI-981 (アトルバスタチン) の臨床効果⁹⁾
 – プラバスタチンを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 –

対象疾患	用法・用量
高脂血症患者	本剤 10mg : 1 日 1 回夕食後に経口投与
	プラバスタチンナトリウム 10mg : 1 日 1 回夕食後に経口投与

2) 安全性試験

長期投与試験¹⁰⁾

高脂血症患者 311 例を対象として 52 週長期投与試験を実施した。投与後 28 週間は 1 日 1 回夕食後に 10mg を投与することとし、投与後 28 週時点で 24 週までの総コレステロール値の推移及び安全性を考慮の上で 5mg 又は 20mg に投与量を変更できることとした。その結果、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値は、投与 4 週後から 52 週後までほぼ一定の値で推移し安定した脂質改善作用を示した。10mg で投与が開始された症例のうち 85.3%(232/272 例)の症例では 10mg のまま継続され、14.7%(40/272 例)の症例で投与量が変更されていた。副作用の発現率は 11.8%(34/287 例)で、関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は 41.5%(119/287 例)であったが、大部分は治験薬の継続投与可能であった。以上より、本剤を 52 週間投与した際の有効性、安全性が認められ、長期間使用できる薬剤であると考えられた。

(5) 患者・病態別試験

〈家族性高コレステロール血症〉

① 高齢者投与試験¹¹⁾

高齢高脂血症患者(65 歳以上)57 例を対象に、原則として 10mg を 1 日 1 回夕食後に 28 週間投与し、脂質改善作用(有効性)と安全性及び薬物体内動態を検討した。その結果、投与後 12 週で総コレステロール値は-28.9%、LDL-コレステロール値は-42.0%と、いずれの項目も投与前値に対して有意な改善を示し、この効果は 28 週まで持続していた。副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 5.3%(3/57 例)及び 38.6%(22/57 例)で、重篤なものはみられず、高齢者に特有の傾向はなかった。

以上より、高齢者においても初期用量は 10mg が妥当と考えられた。

② 家族性高コレステロール血症 (ヘテロ接合体) 患者対象試験¹²⁾

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例に本剤 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増し、非盲検・非比較試験にて検討した。その結果、10mg 及び 40mg で TC はそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-C はそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。副作用は 16.7%(4/24 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 41.7%(10/24 例)に認められた。主な副作用は、軟便傾向・軟便(2 例)であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

③ 家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体) 患者対象試験¹³⁾

LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、本剤 10mg を 4 週又は 8 週間投与し、その後 20mg(8 週間)、40mg(8～20 週)へと漸増、非盲検・非比較試験にて検討した。その結果、6 例で TC が-31.4～-4.9%、LDL-C が-39.3～-4.6%と低下した。他の 3 例では TC が 1.2～15.2%、LDL-C が 3.1～11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例では本剤投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の TC 及び LDL-C 低下が認められた。副作用は 11.1%(1/9 例)、

V. 治療に関する項目

関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 44.4%(4/9 例)に認められ、副作用は、右手しびれ(感)であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

④ 糖代謝に及ぼす影響検討試験¹⁴⁾

高脂血症を伴ったインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者 50 例(プラセボ群 24 例、本剤群 26 例)を対象に、プラセボと本剤 10mg/日投与における糖代謝に及ぼす影響を二重盲検法にて比較検討した。HbA1c、フルクトサミン及び 1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)の投与前後における変化を検討した結果、本剤群及びプラセボ群のいずれも有意な変動はみられず、また、両群の間に有意な差は認められなかったことから、本剤は糖代謝に対する影響はなかった。副作用は、プラセボ群、本剤群とも 5.3%(1/19 例)にみられ、臨床検査値異常変動はプラセボ群 26.3%(5/19 例)、本剤群 21.1%(4/19 例)に認められた。副作用は、プラセボ群が死亡、本剤群が胸痛であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

⑤ 血液凝固・線溶系に及ぼす影響検討試験¹⁵⁾

高脂血症患者 20 例を対象に、本剤 10mg/日を 12 週間、その後 5~20mg/日を 28 週まで投与し、血液凝固・線溶系に及ぼす影響について、非盲検・非比較試験にて検討した。凝血症検査値のうち、凝固第VII因子活性(F VIIc)及び凝固第VII因子抗原(F VIIag)で有意な低下を認め血栓形成阻止傾向がみられた。なお、副作用は認められず、臨床検査値異常変動は 31.6(6/19 例)に認められた。

⑥ 胆汁脂質に及ぼす影響検討試験¹⁶⁾

高脂血症患者 17 例を対象に、本剤 10mg/日を 12 週間投与し、胆汁脂質に及ぼす影響を検討した非盲検・非比較試験において、胆汁中コレステロール、リン脂質、総胆汁酸の濃度及び胆石形成指数に有意な変動は認められず、胆汁脂質組成の悪影響を及ぼさなかった。また、個々の症例における胆石形成指数(胆汁中コレステロール飽和度)の変化を検討したところ、コレステロール過飽和状態にあった 4 例すべてが投与後不飽和状態に改善した。副作用は 6.3%(1/16 例)、臨床検査値異常変動は 25.0(4/16 例)に認められた。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査結果

高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症の症例を評価対象とした有効率は 97.2%(4186/4307 例)であった¹⁷⁾。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床効果

1) 高脂血症患者対象試験⁸⁾

二重盲検法により実施された試験において、本剤 5~20mg を 1 日 1 回夕食後に投与した際の血清脂質値の変化率及び総コレステロール値(TC)<220mg/dL となった症例の割合(TC<220mg/dL 割合)、LDL-コレステロール(LDL-C)<150mg/dL となった症例の割合(LDL-C<150mg/dL 割合)は下記の通りである。

用量 (mg)	例数	TC(%)	TG(%)	HDL-C (Δmg/dL)	LDL-C (%)	TC<220mg/dL 割合(%)	LDL-C<150mg/dL 割合(%)
5	51	-25.0	-19.7	3.2	-32.0	56.9	74.5
10	51	-30.2	-16.7	5.2	-39.6	72.5	86.3
20	52	-33.8	-12.0	6.1	-49.5	86.5	90.4

V. 治療に関する項目

2) 家族性高コレステロール血症患者対象試験^{12,13)}

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例に本剤 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増し検討した。その結果、10mg 及び 40mg で TC はそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-C はそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。

また、LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、本剤 10mg を 4 週又は 8 週間投与し、その後 20mg(8 週間)、40mg(8~20 週)へと漸増投与した。その結果、6 例で TC が-31.4~-4.9%、LDL-C が-39.3~-4.6%と低下した。他の 3 例では TC が 1.2~15.2%、LDL-C が 3.1~11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例では本剤投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の TC 及び LDL-C 低下が認められた。

なお、上記いずれの試験においても重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

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

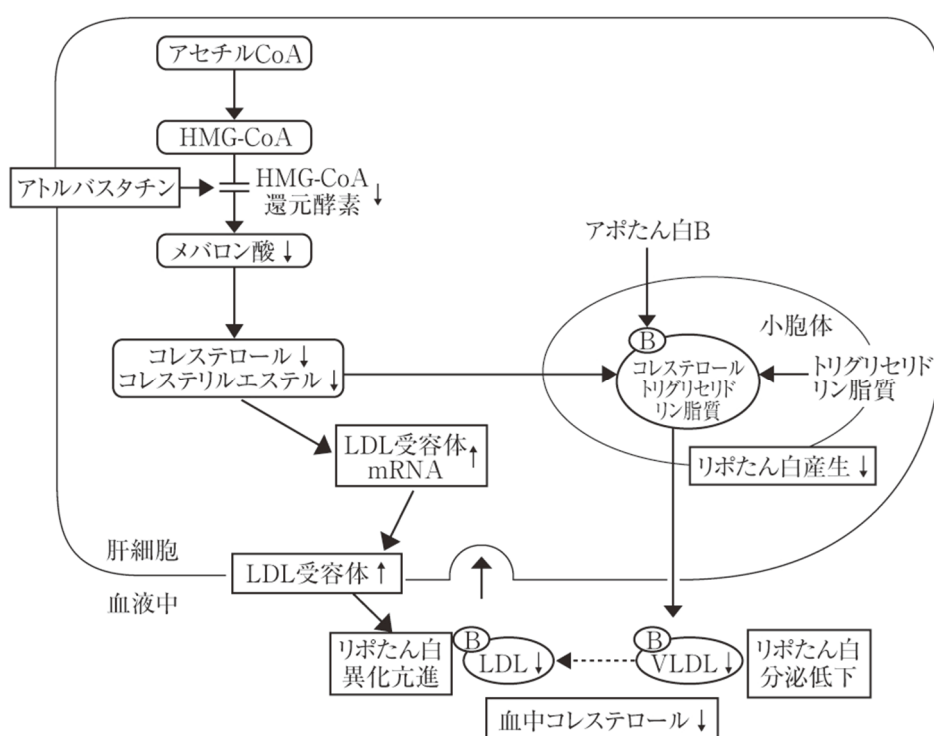
HMG-CoA 還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中コレステロール量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する¹⁸⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (*in vitro*: HepG2 細胞)¹⁹⁾

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞酵素可溶性画分において、アトルバスタチン(0.3~100nM)は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素作用を阻害し、その阻害作用は IC₅₀ 値で比較するとプラバスタチンの 5 倍、シンバスタチンとほぼ同程度であった。

アトルバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンの
HMG-CoA 還元酵素に対する阻害作用 (HepG2 細胞)

薬物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC ₅₀ 値(nM)	相対効力 [※]
アトルバスタチン	6	1.9	1
シンバスタチン	5	2.7	1
プラバスタチン	6	9.4	1/5

IC₅₀ 値は [¹⁴C] HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

※：アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (*in vitro*: ラット肝臓ミクロソーム画分)²⁰⁾

臨床におけるアトルバスタチンの主代謝物はアミド結合位置のベンゼン環の4位水酸化体(M-1)及び2位水酸化体(M-2)であった。ラット肝臓ミクロソーム画分において M-1(1~300nM)及び M-2(1~300nM)はそれぞれ濃度依存的な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった。

アトルバスタチン、M-1 及び M-2 の HMG-CoA 還元酵素阻害作用
(ラット肝臓ミクロソーム画分)

薬物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC ₅₀ 値 [個別値] (nM)	相対効力 [※]
アトルバスタチン	1	13	1
M-1	2	12[11、13]	1
M-2	2	15[11、19]	1

IC₅₀ 値は [¹⁴C] HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

※: アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

3) コレステロール合成抑制作用 (*in vitro*: ラット肝臓ミクロソーム画分)²¹⁾

2.5% コレスチラミン含有餌を 3 日間与えたラットの肝臓ミクロソーム画分において、アトルバスタチン(1~1000nM)は濃度依存的にコレステロール合成を抑制し、その抑制作用は IC₅₀ 値で比較するとプラバスタチンと同程度であった。

アトルバスタチン及びプラバスタチンのコレステロール合成阻害作用
(ラット肝臓ミクロソーム画分)

薬物	例数	コレステロール合成抑制作用	
		IC ₅₀ 値 [個別値] (nM)	相対効力 [※]
アトルバスタチン	3	13[3.6、9.5、25]	1
プラバスタチン	4	13[6.3、10、13、21]	1

IC₅₀ 値は [¹⁴C] 酢酸を基質としたときのコレステロール合成抑制作用曲線から求めた。

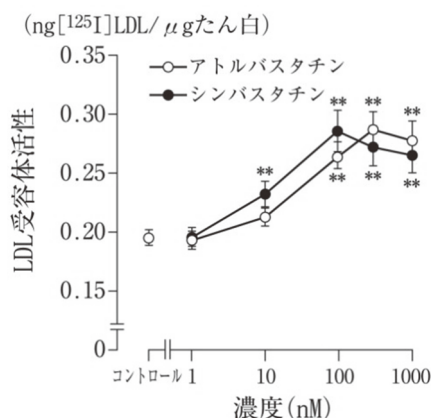
※: アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) LDL 受容体誘導作用 (*in vitro*: HepG2 細胞)²²⁾

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞を用いた試験において、アトルバスタチン(1~1000nM)は LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 300nM で 46%を示した。一方、シンバスタチン(1~1000nM)は同様に LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 100nM で 46%であった(図 1)。また、HepG2 細胞において、アトルバスタチン及びシンバスタチン(各 1000nM)は LDL 受容体 mRNA 発現量を増加させ、その増加率はそれぞれ 62%及び 74%であった(図 2)。

図 1 アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体活性に対する作用(HepG2 細胞)

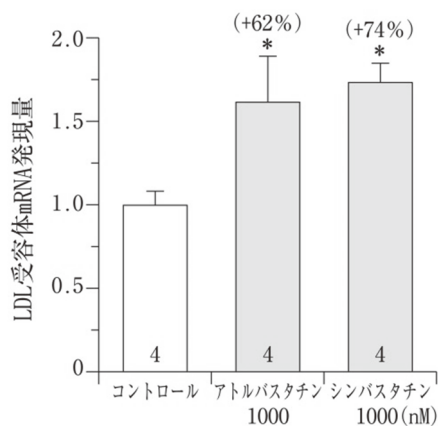


LDL 受容体活性は薬物処置後 24 時間に、細胞に対する特異的 [125I] LDL 結合・取込み量から求めた。

図の値は平均値±標準誤差を示す(n=5)。

はコントロールに対する有意差を示す(: p<0.01, Dunnett 検定)。アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体活性の最大増加率(最大活性発現濃度)は、コントロールに対してそれぞれ 46±5%(300nM)及び 46±7%(100nM)であった。

図 2 アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体 mRNA 発現量に対する作用(HepG2 細胞)



mRNA 発現量は薬物処置後 24 時間に得られた total RNA から cDNA を合成して測定し、コントロールを 1 としたときの相対活性比で示した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。()内の数字はコントロールに対する増加率を示す。*はコントロールに対する有意差を示す(*: p<0.05, Dunnett 検定)。

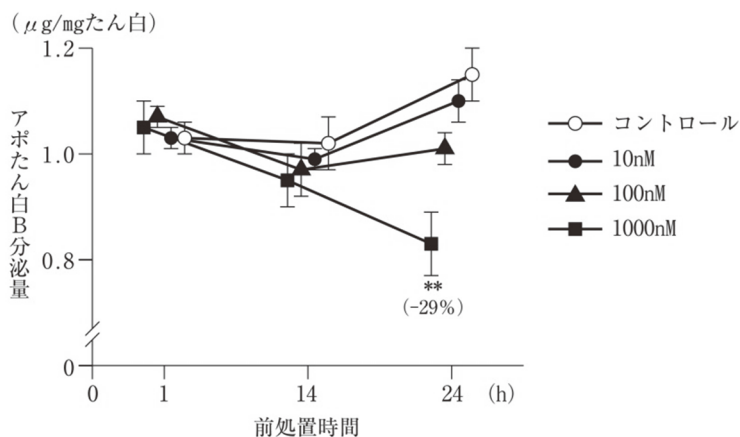
VI. 薬効薬理に関する項目

5) リポたん白分泌低下作用

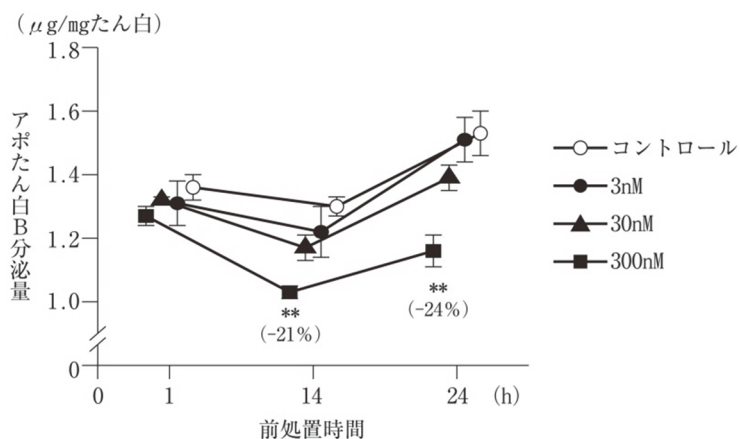
① アポたん白 B 分泌低下作用 (*in vitro*: HepG2 細胞) ²³⁾

HepG2 細胞において、アトルバスタチン(1000nM)はアポたん白 B 分泌活性に対して、処置時間依存的なアポたん白 B 分泌低下作用を示し、24 時間前処置でのみ濃度依存的かつ有意な低下作用を示した。また、同程度のコレステロール合成抑制作用を示した濃度において、シンバスタチン(300nM)はアトルバスタチンと同様の処置時間依存的なアポたん白 B 分泌低下作用を示した。

アトルバスタチンのアポたん白 B 分泌量に対する作用 (HepG2 細胞)



シンバスタチンのアポたん白 B 分泌量に対する作用 (HepG2 細胞)



アポたん白 B 量は ELISA 法により測定した。

値は 6 測定の平均値±標準誤差を示す。

()は各処置時間のコントロール値に対する変化率を示す。

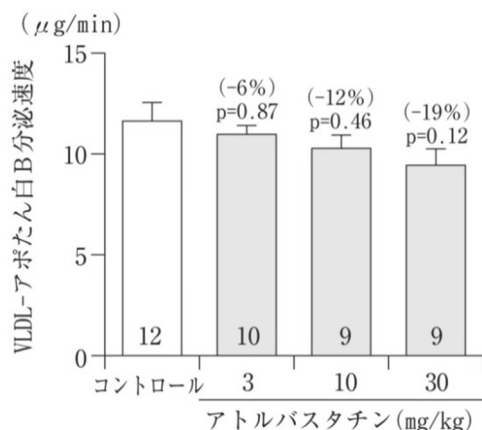
はコントロールに対する有意差を示す(: p<0.01, Dunnett 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

② アポたん白 B 分泌低下作用 (*in vivo*: 正常モルモット) ²⁴⁾

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン(3~30mg/kg)は2週間の反復経口投与により、用量依存的に VLDL-アポたん白 B 分泌速度を低下させる傾向を示し、その変化率は 19%(30mg/kg)であった。

アトルバスタチンの正常モルモットにおけるアポたん白 B 分泌速度に対する作用



アポたん白 B 分泌速度は薬物の最終投与後 4 時間に、リポたん白リパーゼを失活させるため界面活性剤 TritonWR 1339 を静脈内投与し、その後 90 分に採血し求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す。

カラム中の数字は例数を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

平均値の差の検定はコントロールに対して比較し(Dunnett 検定)、統計的な有意差が認められなかったものの、用量依存性検定(直線回帰法)では有意($p < 0.05$)であった。

③ アポたん白 B 産生速度低下作用 (*in vivo*: ミニブタ) ²⁵⁾

ミニブタにおいて、アトルバスタチン(3mg/kg)は、400mg コレステロール含有餌とともに3週間の反復経口投与により、VLDL-及び LDL-アポたん白 B 産生速度をそれぞれ 34%及び 21%低下させるとともに、VLDL-及び LDL-pool size(リポたん白量)をそれぞれ 28%及び 30%低下させた。

6) 血中コレステロール低下作用 (*in vivo*: ミニブタ) ²⁵⁾

ミニブタにおいて、アトルバスタチン(3mg/kg)は、400mg コレステロール含有餌とともに3週間の反復経口投与により、血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値をそれぞれ 16%及び 31%低下させた。

アトルバスタチンのコレステロール負荷ミニブタにおける
血漿コレステロール値に対する作用

薬物	血漿コレステロール値(mg/dL)			
	Total ^{**}	VLDL	LDL	HDL
コントロール	115±6	2.6±0.2	60±4	53±3
アトルバスタチン 3mg/kg	97±4** (-16%)	2.0±0.4 (-23%)	41±3** (-31%)	54±2 (+1%)

同腹子でかつ同一性別の動物を一組(コントロール及びアトルバスタチン投与)とする、計 6 組で実験を行った。表の値は平均値±標準誤差を示す(n=6)。()内の数字はコントロールに対する増加又は低下率を示す。

はコントロールに対する有意差を示す(: $p < 0.01$ 、対応のある Student's t 検定)。

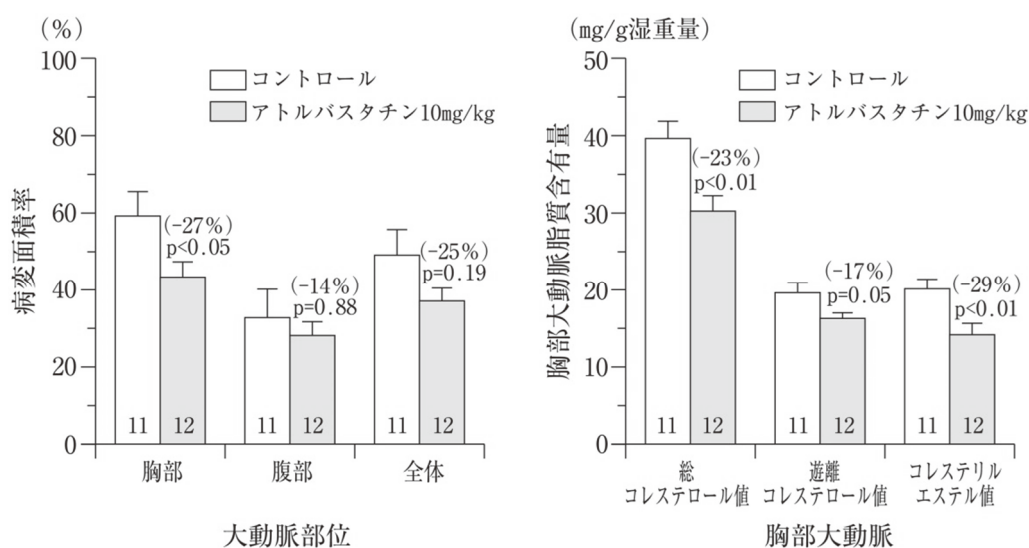
※血漿総コレステロール値を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

7) 参考：動脈硬化に及ぼす影響 (WHHL ウサギ)²⁶⁾

WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチン(10mg/kg)は32週間の反復経口投与により胸部大動脈の病変面積率を27%低下させた。本モデルにおいてアトルバスタチンは胸部大動脈中コレステロール含量を低下させ、その低下率は総コレステロール値及びコレステリルエステル値でそれぞれ23%及び29%であった(図)。また、本モデルにおいて、アトルバスタチンは冠動脈における内膜肥厚度(内膜面積/中膜面積比)、管腔狭窄率及び病変発症率を低下させる傾向を示し、その低下率はそれぞれ66%、72%及び63%であった(表)。

アトルバスタチンのWHHL ウサギにおける大動脈病変面積率及び胸部大動脈中コレステロール含量に及ぼす影響



胸部大動脈中コレステロール含量は大動脈病変面積測定後、脂質をクロロホルム/メタノール(2:1)で抽出し、酵素法により測定した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。検定はコントロールに対して比較した(Wilcoxon 順位和検定)。

アトルバスタチンのWHHL ウサギにおける冠動脈粥状硬化病変に及ぼす影響

	薬物	例数	冠動脈粥状硬化病変					全体	p値
			回旋枝	前下行枝	中隔枝	右冠動脈			
内膜肥厚度	コントロール	11	0.70±0.32	0.10±0.10	0.22±0.12	0.06±0.06	0.27±0.10	—	
	アトルバスタチン	12	0.32±0.20	病変なし	0.04±0.04	病変なし	0.09±0.05 (-66%)	0.055	
管腔狭窄率 (%)	コントロール	11	15±7	2±2	11±6	1±1	7±2	—	
	アトルバスタチン	12	6±4	病変なし	2±2	病変なし	2±1 (-72%)	0.050	
病変発症率 (%)	コントロール	11	45(5/11)	9(1/11)	27(3/11)	9(1/11)	23(10/44)	—	
	アトルバスタチン	12	25(3/12)	0(0/12)	8(1/12)	0(0/12)	8(4/48) (-63%)	0.081	

摘出した心臓を10%リン酸緩衝ホルマリン液にて冠動脈を灌流固定後、心臓の8横断ブロックを作成し、組織切片をelastica van Gieson染色して、内膜肥厚度(内膜面積/中膜面積比)及び管腔狭窄率(内膜面積/内弾性板内面積×100)を画像解析ソフトで算出した。表の値は平均値±標準誤差を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定はコントロールに対して比較した(内膜肥厚度及び管腔狭窄率: Wilcoxon 順位和検定、病変発症率: χ^2 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間²⁷⁾

5%コレスチラミン含有餌を3日間与えたラットにアトルバスタチン0.3~3mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1時間にはコレステロール合成抑制作用を示した。

2) 作用持続時間²⁷⁾

2.5%コレスチラミン含有餌を4日間与えたラットにおいて、投与後1時間におけるコレステロール合成抑制率が約80%になる用量で各薬物を投与すると、アトルバスタチン(3mg/kg)は投与後4時間までコレステロール合成抑制作用を示した。

一方、シンバスタチン(3mg/kg)及びプラバスタチン(15mg/kg)の抑制の作用は投与後2時間まで認められたが、投与後4時間では消失した。

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

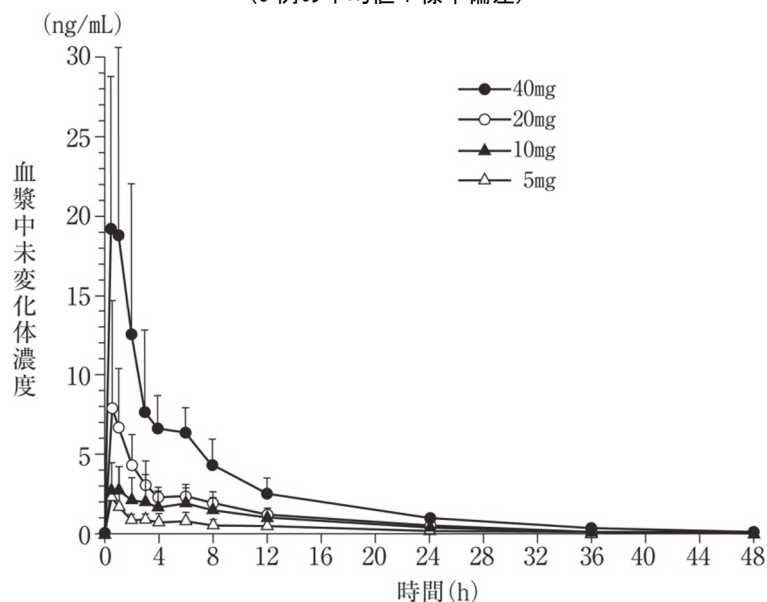
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回投与時の血中濃度²⁸⁾

健康成人男子に本剤 5、10、20 及び 40mg を絶食下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 Cmax を示した後、9.44～10.69 時間の半減期で低下した(図、表)。Cmax 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加し、Tmax は 5mg 群でやや早かったものの、半減期は変化しなかった(表)。以上のことから本剤のヒトにおける体内動態は 5～40mg の投与量範囲では線形性を示すものと考えられた。

健康成人男子に空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度
(6 例の平均値±標準偏差)



健康成人男子に空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ
(6 例の平均値±標準偏差)

投与量 (mg/man)	薬動力学パラメータ			
	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	t _{1/2} ^{**} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
5	2.64±1.36	0.6±0.2	10.60±2.91	17.33±9.29
10	3.42±1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	34.57±15.79
20	11.29±4.42	0.9±0.6	10.69±2.91	50.87±18.44
40	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	117.91±40.88

※：消失相における半減期

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

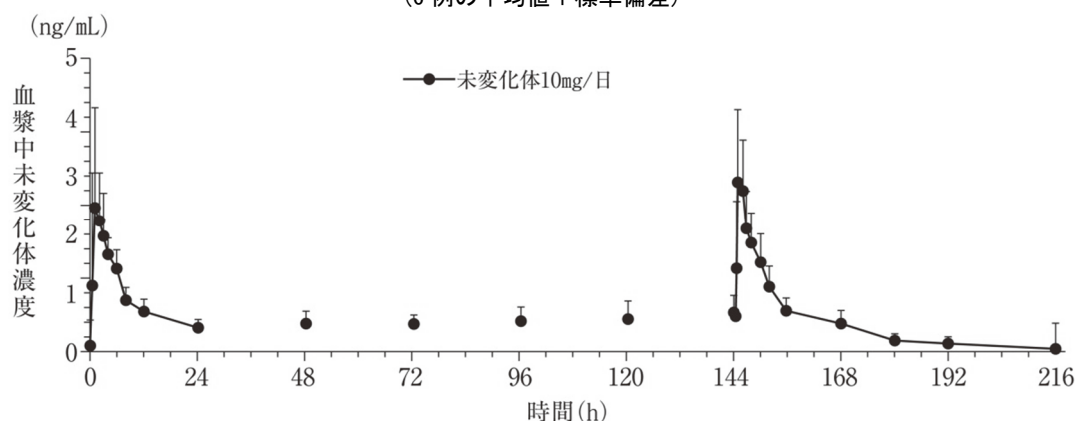
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人における反復投与時血中濃度²⁹⁾

健康成人男子に本剤 10mg(図)及び 20mg を、1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与したとき、7 日目の Cmax は 1 日目のそれぞれ 1.2 及び 1.8 倍、AUC は 0.9 及び 1.3 倍であり、高投与量で上昇傾向を示したが有意差は認められなかった(表)。また、最終投与後の半減期は 14.37 及び 12.05 時間であり、72 時間には血漿中未変化体濃度は定量限界未満に低下した。

反復投与開始後の C_{24h} は 4 日目まで投与回数に伴うわずかな上昇傾向が認められたものの、4 日目までには定常状態に達していると考えられた。

健康成人男子に 10mg、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度
(6 例の平均値±標準偏差)



健康成人男子に 10 あるいは 20mg、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの
血漿中未変化体の薬動力学パラメータ (6 例の平均値±標準偏差)

投与量 (mg/day)	投与日	薬動力学パラメータ			
		Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	半減期(h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)
10	1	2.27±1.09	1.50±0.55	11.42±3.18 ^{b)}	23.79±7.83
	7	2.64±0.94 [0.1917]	1.25±0.61	14.37±3.62	20.54±6.15 <0.1730>
20	1	6.87±2.81	2.17±0.75	10.07±0.88 ^{b)}	67.42±27.41
	7	12.48±10.16 [0.1784]	1.00±0.00	12.05±1.64	84.55±64.93 <0.3820>

[] : 対応のある t 検定における p 値

< > : 1 日目の AUC_{0-∞} 及び 7 日目の AUC_{0-24h} の対応のある t 検定における p 値

a) : 1 日目の AUC_{0-∞} 及び 7 日目の AUC_{0-24h}

b) : 半減期は投与後 6 時間から 24 時間の血漿中薬物濃度から算出した。

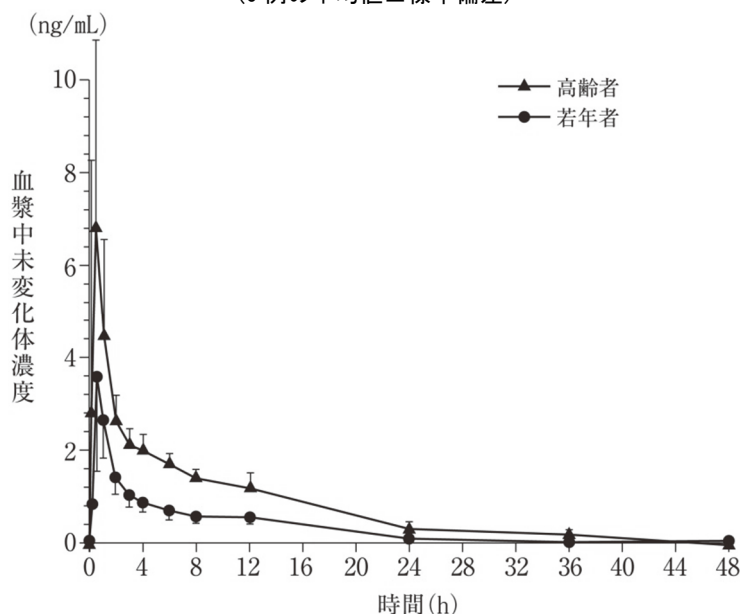
注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 高齢者における薬物動態³⁰⁾

高齢者(66～73歳)に本剤10mgを絶食下单回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、若年者(20～22歳)の約2倍の値を示した(図、表)。T_{max}及び半減期には両群間で差は認められなかった。この原因として、高齢化に伴う種々の生理学的及び生化学的変化(例えば、肝臓の縮小、肝臓への取り込みの低下、CYP3A4活性の減少、胆汁中排泄の減少等)が考えられた。

高齢者及び若年者に10mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度
(6例の平均値±標準偏差)



若年者及び高齢者に10mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の
薬動力学パラメータ(6例の平均値±標準偏差)

被験者	年齢 (歳)	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	半減期 [*] (h)
若年者	21.0±0.6	4.16±1.38	0.7±0.3	17.58±3.19	8.87±1.98
高齢者	68.3±2.7	8.57±4.27 [0.0370]	0.9±0.6 [0.4693]	39.52±5.07 [0.0000]	8.85±2.12 [0.9825]

[] : 対応のないt検定におけるp値

※ : 消失相における半減期

4) 1日1回投与と1日2回投与の比較(外国人データ)³¹⁾

海外において、健康成人に10、20あるいは40mg/日を1日1回(実薬を7:00に、プラセボを19:00に投与)又は1日2回(実薬を7:00及び19:00に投与)、2週間反復経口投与したのち引き続いて単回経口投与し、血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度を比較した。具体的には、1日2回投与時のAUC_{0-12h}を2倍して、1日1回投与時のAUC_{0-24h}と比較した。10及び20mg/日投与群におけるAUCは、1日1回投与と1日2回投与でほとんど差は認められなかった(0.8～1.0倍)が、40mg/日投与群においては1日1回投与のAUCは1日2回投与に比較して高い値(1.7倍)を示した。この原因として一度に高用量を投与したことによる活性代謝物の消失過程の飽和が推察された。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして10mg、1日1回であり、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20mg/日、家族性高コレステロール血症では40mg/日まで増量できる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 朝投与と夕刻投与の比較（外国人データ）³²⁾

同一被験者(健康成人)に 40mg を 2×2 クロスオーバー法で、1 日 1 回、朝(7:00)あるいは夕刻(18:00)に 15 日間反復経口投与したときの忍容性は良好で、朝投与と夕刻投与で差は認められなかった。血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値及びトリグリセリド値はほぼ同様の低下を示した。最終投与日の夕刻投与後の Cmax は、朝投与時より 30.6%低く、Tmax は 56.8%遅延した。また、AUC_{0-24h} は 28.9%低い値を示し、夕刻投与時の吸収速度及び吸収率は、朝投与時に比較して低下した。この原因として、夜間は胃内容物の排出速度が低下することが考えられた。

しかしながら、コレステロール生合成は夜間に活発なため、一般的に HMG-CoA 還元酵素阻害剤は朝投与時に比較して夕刻投与時により高い薬理効果が期待される。本試験でも夕刻投与時にバイオアベイラビリティは低下したものの、その効果は同等であった。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

6) 肝機能障害患者の薬物動態（外国人データ）³³⁾

肝機能正常被験者及び肝硬変患者(重症度により一般肝硬変を Child-Pugh 分類した、A:軽度、B:中度、C:重度)に本剤 10mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。健康者及び患者における忍容性は良好であった。健康者及び患者において、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値及びトリグリセリド値はほぼ同様の低下を示した。一方、患者における血漿中活性体の Cmax 及び AUC_{0-24h} は、健康者に比較して軽度患者ではそれぞれ 5.5 及び 4.4 倍に、中度患者ではそれぞれ 14.4 及び 9.8 倍に上昇した(表)。また、患者では、Tmax は 1/2 に短縮した。なお、健康者及び患者で半減期にほとんど差は認められなかった。これらの原因として、肝硬変時に認められるシャントリングにより血流中薬物が肝実質細胞に接触する割合が減少することから肝臓への取り込みが低下し、また、門脈系から体循環系へ直接入り肝臓における初回通過効果を回避することからバイオアベイラビリティの著しい上昇が認められたと考えられた。更に、肝硬変時には肝固有クリアランスの低下もきたしているため、血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が上昇したと考えられた。

肝機能正常被験者及び肝硬変患者に 10mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの 14 日目の血漿中活性体の薬動力学パラメータ

薬動力学パラメータ	肝機能正常被験者 (8 例の平均値±標準偏差)	肝硬変患者	
		軽度 (5 例の平均値±標準偏差)	中度 (3 例の平均値±標準偏差)
Cmax (ng eq/mL)	6.68±4.10	37.0±25.6	96.2±30.1
Tmax (h)	2.5±1.1	1.2±0.4	1.3±0.6
AUC _{0-24h} (ng eq・h/mL)	87.2±59.6	386±199	853±426
半減期 (h)	17.7±13.3	17.5±8.9 ¹⁾	16.6±2.17

1): 4 例の平均値±標準偏差

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7) 腎機能障害患者の薬物動態 (外国人データ)³⁴⁾

腎機能正常被験者及び腎機能障害患者に本剤 10mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。腎機能障害患者におけるアトルバスタチンの忍容性は良好であり、腎機能低下は本剤の薬物動態及び薬理作用に影響しないと考えられた。

8) トランスポーターの遺伝子多型^{35, 36)}

OATP1B1 をコードする SLCO1B1 遺伝子が c.521CC の被験者の AUC は、変異を有していない被験者 (c.521TT) より約 2.5 倍高かった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子に 10mg を食後 30 分に経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、絶食下投与に比べて、Tmax の遅延が認められるとともに Cmax が 1/2 以下に低下した(表)。食後投与時の Tmax 以降の血漿中濃度は絶食下投与の場合とほぼ同様の推移を示し、AUC_{0-∞}及び半減期は、絶食下投与のそれぞれ 91.1%及び 99.6%であった。以上のようにアトルバスタチンの吸収速度は食事により低下するものの、吸収率はほとんど食事の影響を受けなかった(表)。この原因として、摂食により胃内容排出速度が低下したため吸収部位への移行が若干遅れたことが考えられた³⁷⁾。

健康成人男子に 10mg を絶食下又は食後に経口投与したときの
血漿中未変化体の薬動力学パラメータ (12 例の平均値±標準偏差)

投与条件	薬動力学パラメータ			
	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	半減期 ¹⁾ (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
絶食下	5.33±2.62	0.79±0.45	7.75±2.22	29.08±14.43
食後	2.34±1.37* [0.0003]	1.58±1.16* [0.0412]	7.72±1.87 [0.9508]	26.49±15.38 [0.1708]

[] : 分散分析における p 値 1) : 消失相における半減期

* : 絶食下投与群に対して有意差あり(p<0.05)

(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

高齢者(65 歳以上)に本剤を投与後の CL/F は非高齢者(65 歳未満)と比べて 37.6%減少すると推定され、加齢により血漿中未変化体濃度は上昇することが示唆された³⁸⁾。

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

(外国人データ)³⁹⁾

クロスオーバー法により健康成人に、アトルバスタチンを 2.5mg/h×2h(5mg/man)単回静脈内持続投与及び 10mg 単回経口投与したときの未変化体の AUC より求めた絶対バイオアベイラビリティは 12.2%であった。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人データ)³⁹⁾

全身クリアランス：604mL/min

(6) 分布容積

(外国人データ)³⁹⁾

Vdss：565L

(7) 血漿蛋白結合率

1) 未変化体⁴⁰⁾

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、たん白結合率は 95.6～99.0%以上を示した。

2) 代謝物 (M-2)⁴¹⁾

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、たん白結合率は 96.6～98.9%以上で、未変化体とほぼ同等の値を示した。

3. 吸収

(外国人データ)⁴²⁾

胆嚢切除手術後患者に ¹⁴C-アトルバスタチンを 40mg 単回経口投与したとき、胆汁中及び尿中排泄率の和から求めた吸収率は 59.2%であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)^{43,44)}

ラットでの移行は極めて低かった。

(「(5) その他の組織への移行性」の項参照)

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1日1回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)⁴⁴⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの胎児内放射能濃度は、投与後 4 時間に最高値に達し、母体血漿中濃度の約 5%であった(表)。そのときの母体生殖組織内濃度は母体血漿中濃度の 40~70%程度であった。胎児の組織のうちでは肝臓内濃度が高かった。胎児の肝臓内濃度は緩やかに消失し、消化管に移行した。これはおそらく胆汁中排泄のためと思われた。

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの
母体組織及び胎児内放射能濃度(3 例の平均値±標準偏差)

	組織	組織内放射能濃度(ng eq/g or mL)			
		0.75h	4h	24h	72h
母 体	血 漿	38.1±18.1	38.7±1.4	2.9±0.6	ND
	血 液	43.5±19.5	35.8±1.6	3.1±0.4	ND
	大 脳	ND	ND	ND	ND
	心 臓	15.4±6.3	24.1±2.1	5.6±2.1	2.1±1.4
	肺	58.9±20.7	56.6±5.8	8.1±1.9	4.9±1.7
	肝 臓	4477.8±993.1	3206.3±808.1	1213.3±322.5	766.6±209.2
	腎 臓	113.6±49.5	94.4±10.6	23.1±2.7	7.3±2.3
	副 腎	34.3±14.5	89.7±17.0	30.9±5.1	9.4±2.1
	脾 臓	12.9±5.7	28.4±1.4	6.6±1.1	3.5±1.2
	膵 臓	14.5±6.9	19.4±2.5	4.9±2.2	2.2±1.4
	白色脂肪	4.2±2.0	13.1±1.2	5.2±1.4	4.9±4.3
	子 宮	10.3±1.4	23.8±1.9	7.3±1.6	3.0±1.7
	卵 巢	18.8±8.4	27.4±4.4	6.3±0.8	4.2±2.5
	胎 盤	10.0±3.5	15.5±0.3	3.4±0.8	ND
乳 腺	9.8±3.9	22.0±0.5	5.5±1.1	3.1±1.8	
羊 水	ND	ND	ND	ND	

	組織	組織内放射能濃度(ng eq/g or mL)			
		0.75h	4h	24h	72h
胎 児	胎 児	ND	2.1±0.4	ND	1.8±1.2
	血 液	ND	ND	ND	ND
	脳	ND	1.1±0.2	ND	ND
	心 臓	ND	ND	ND	ND
	肺	ND	1.8±0.3	ND	0.8±0.8
	肝 臓	2.4±1.3	11.7±1.0	7.3±1.5	7.6±2.4
	腎 臓	ND	ND	ND	ND
	消化管	ND	2.2±0.2	2.3±0.6	11.3±5.3

ND：検出限界未満

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)⁴⁴⁾

哺育中のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中濃度は血漿中濃度に匹敵し、持続性であった(表 1、2)。この乳汁を摂取した哺乳児の肝臓に低濃度の放射能が検出され(0.4~2.3ng eq/g)、乳汁中放射能の一部が消化管吸収されることが示唆された。

表 1 分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの乳汁、血液及び血漿中放射能濃度(3 例の平均値±標準偏差)

時間 (h)	放射能濃度(ng eq/mL)		
	乳汁	血液	血漿
0.75	6.5±5.1	27.4±17.3	25.9±14.7
2	10.0±6.0	16.5±10.9	17.1±6.5
4	15.4±5.8	7.9±2.3	12.6±0.6
6	12.9±1.6	ND	7.9±1.5
8	12.5±2.3	ND	6.6±1.3
24	3.3±1.2	ND	ND
72	ND	ND	ND

ND：検出限界未満

表 2 分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの薬動力学パラメータ(3 例の平均値±標準偏差)

試料	薬動力学パラメータ			
	Tmax (h)	Cmax (ng eq/mL)	AUC _{0-∞} (ng eq · h/mL)	半減期 ^{a)} (h)
血液	0.75±0.0	27.4±17.3	106.2 ^{b)}	2.0 ^{b)}
血漿	0.75±0.0	25.9±14.7	148.5±18.6	4.9±2.4
乳汁	6.0±2.0	17.1±3.9	240.8±60.2	7.8±3.7

a)：消失相における半減期

b)：2 例の平均値

(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

<参考>(ラット)^{43,44)}

ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの放射能は、本剤の主作用部位である肝臓に特異的に集積し、最高値を示した投与後 4 時間では血漿中放射能濃度の 130 倍を示した。

この時点で副腎(血漿中濃度の 3 倍)、腎臓、褐色脂肪、肺及び甲状腺に血漿中濃度より高濃度の分布が認められたが、その他の組織内濃度は血漿中濃度と同等以下であった。その後各組織内放射能濃度は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織で検出限界未満であり、放射能の認められた組織でも最高濃度の 0.3~11%に減少した。投与後 168 時間では肝臓に最高濃度の 0.8%の放射能が認められた。ラットに 1mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの投与後 4 時間における組織内放射能濃度は肝臓をはじめとしてほとんどの組織で 7 日目までに定常状態に達した。また、21 回投与後の 24 時間値を初回投与時と比較すると、血液、腎臓、脾臓、皮膚及び胃では 3.0~4.1 倍に、大腸を除く他の組織では 1.7~2.8 倍に上昇した。初回投与時に検出限界未満であった組織にも、7 回投与後以降低濃度(1.4~23.7ng eq/g or mL)の放射能が検出された。なお、小脳を除く中枢神経系の組織は投与期間中、いずれも検出限界未満であった。

最終投与後の組織内放射能濃度は投与後 72 時間まで速やかな消失を示したが、それ以降の消失は緩やかであった。最終投与後 7 日目には脾臓に最高濃度の 37%、白色脂肪、大動脈、血液及び腎臓に 16~26%の放射能が残留していたが、他の組織での濃度は最高濃度の 11%以下あるいは検出限界未満であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

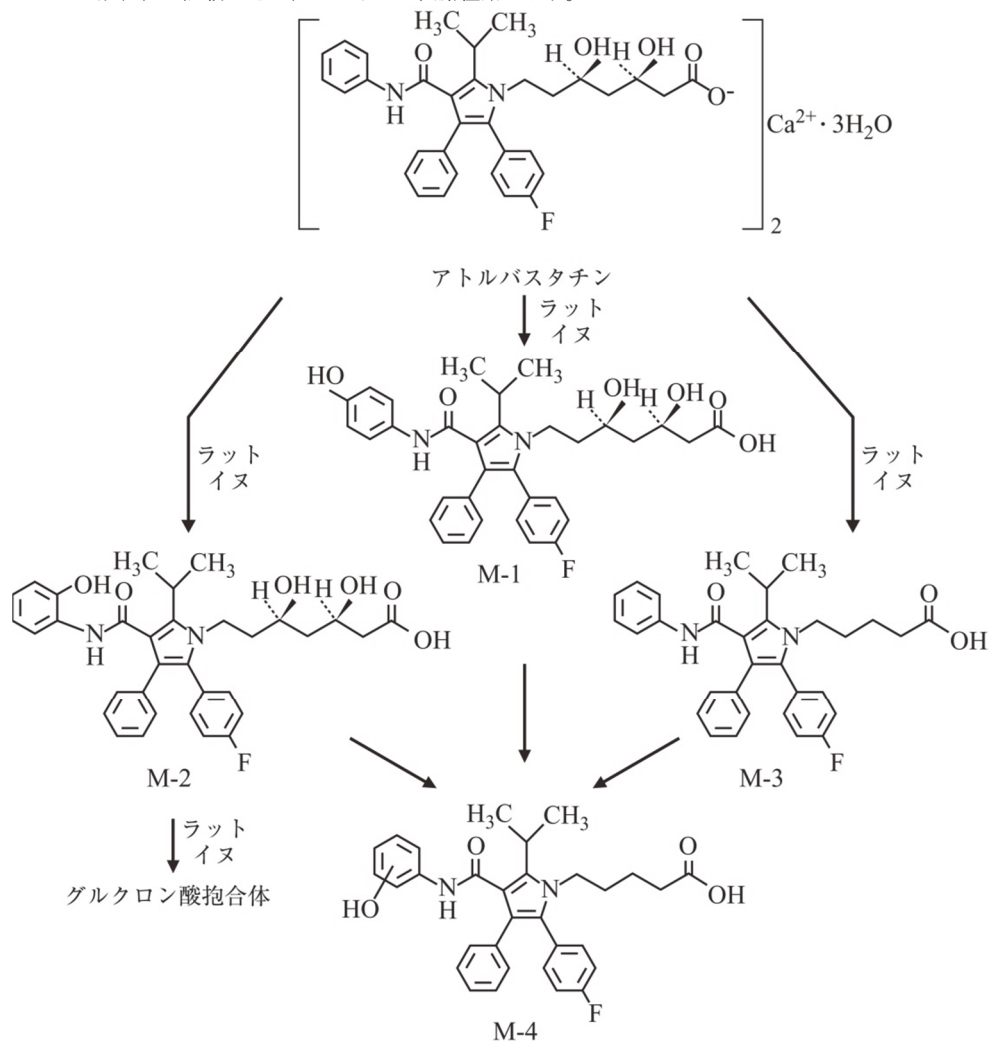
アトルバスタチンはヒト肝及び小腸マイクロソームで代謝され、主として M-1 及び M-2 が生成した。ヒト肝マイクロソーム系における M-1 及び M-2 生成の K_m 値はほとんど差がなかったが、M-2 の V_{max} 値は M-1 と比較して 7.6 倍高く、*in vivo* で M-2 が血漿中主代謝物であることと一致した⁴⁵⁾。

<参考>(ラット、イヌ)

雌雄ラット及び雌性イヌに ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したときの放射能の大部分は胆汁中に排泄される。この胆汁を用いて未変化体のほかに 5 種類の代謝物が同定された。

本剤は主としてアミド結合位置のベンゼン環の 4 位及び 2 位水酸化(それぞれ M-1 及び M-2)、 β -酸化-脱水還元(M-3)及びその両者(M-4)と 2 位水酸化に続くグルクロン酸抱合により代謝されることが示された(図)。また、雌雄ラットにおいて投与後 24 時間までの胆汁中 M-2 のグルクロン酸抱合体、M-1、M-2 及び未変化体を分離定量した結果、雄ではそれぞれ投与量の 5.08%、14.1%、7.54%、9.53%、雌ではそれぞれ 4.95%、17.8%、8.62%、10.2%に相当し、胆汁中代謝物組成に性差は認められなかった⁴⁶⁾。

ラット及びイヌに ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したときの推定代謝経路
動物種の記載はその種における主代謝経路を示す。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

各種ヒトチトクローム P450 発現系を比較した結果、M-1 及び M-2 の生成には CYP3A4 が代謝活性を示した。また、CYP3A4 の阻害薬であるガストデンは M-1 及び M-2 両者の生成をいずれも 90%阻害し、エチニルエストラジオールは両者の生成を 60%阻害した⁴⁵⁾。

(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

臨床におけるアトルバスタチンの主代謝物はアミド結合位置のベンゼン環の 4 位水酸化体(M-1)及び 2 位水酸化体(M-2)であった。

<参考>(ラット)

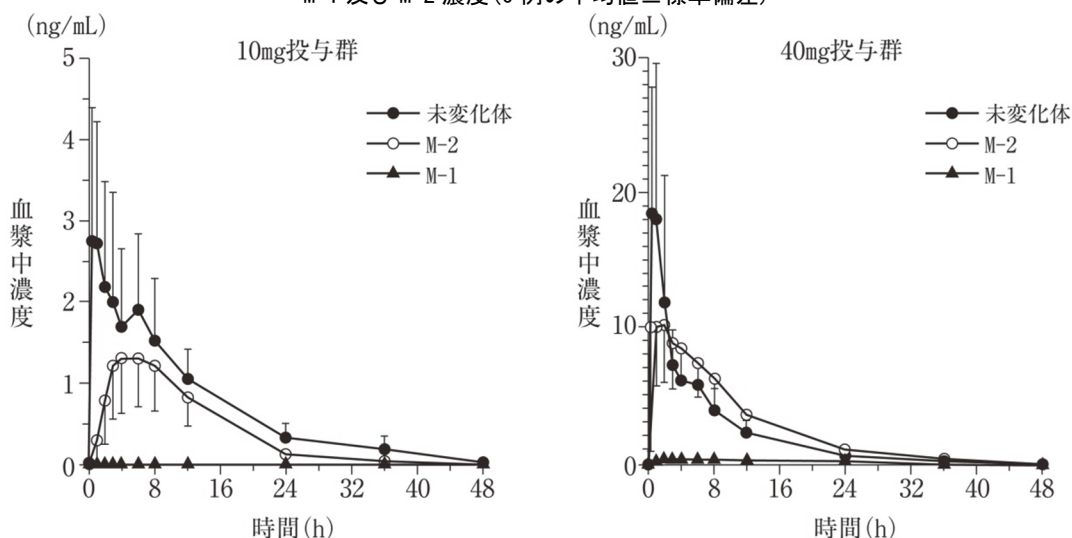
ラット肝臓ミクロソーム画分において、M-1(1~300nM)及び M-2(1~300nM)は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった²⁰⁾。(「Ⅵ. 2. (2)2)代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用」の項参照)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

投与量依存性試験(本剤 10mg 及び 40mg 単回経口投与群)の血漿を用いて、活性代謝物 M-1 及び M-2 の血漿中濃度を測定した。10mg 投与後の血漿中 M-1 濃度は、すべての時点で検出限界未満であり、40mg 投与後も 48 時間まで低い濃度が維持された(図、表)。一方、10 及び 40mg 投与群の血漿中 M-2 濃度は、投与後それぞれ 6.2 及び 1.5 時間で Cmax に達し、8.0 及び 8.7 時間の半減期で消失した(表)。このときの Cmax 及び AUC_{0-48h} は、10mg から 40mg への投与量の 4 倍増加に対して、それぞれ 8.6 及び 7.0 倍に増加した(表)。これらの原因として、投与量の増加に伴う消失過程の飽和が考えられた。また、M-2 は未変化体に匹敵する AUC を示すことから薬理効果の発現に寄与しており、それは高投与量でより大きいと考えられた²⁸⁾。

健康成人男子に 10 あるいは 40mg を空腹時経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 及び M-2 濃度 (6 例の平均値±標準偏差)



健康成人男子に 10 あるいは 40mg を空腹時経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 及び M-2 の薬動力学パラメータ (6 例の平均値±標準偏差)

投与量 (mg)	分析対象	薬動力学パラメータ			
		Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	半減期 ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
10 ^{b)}	未変化体	3.42±1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	34.57±15.79
	M-2	1.39±0.65	6.2±3.4	8.00±2.13 ^{c)}	19.23±10.49 ^{d)}
40	未変化体	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	117.91±40.88
	M-1	0.57±0.33	4.3±2.7	— ^{e)}	11.91±7.75 ^{d)}
	M-2	11.94±3.81	1.5±0.8	8.71±1.59	134.03±43.79 ^{d)}

- a) : 消失相における半減期
- b) : 10mg 投与群では血漿中 M-1 濃度はすべての時点で検出限界未満(<0.20 あるいは 0.40ng/mL)となった。
- c) : 5 例の平均値±標準偏差
- d) : AUC_{0-48h}
- e) : 消失半減期は算出不可能であった。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

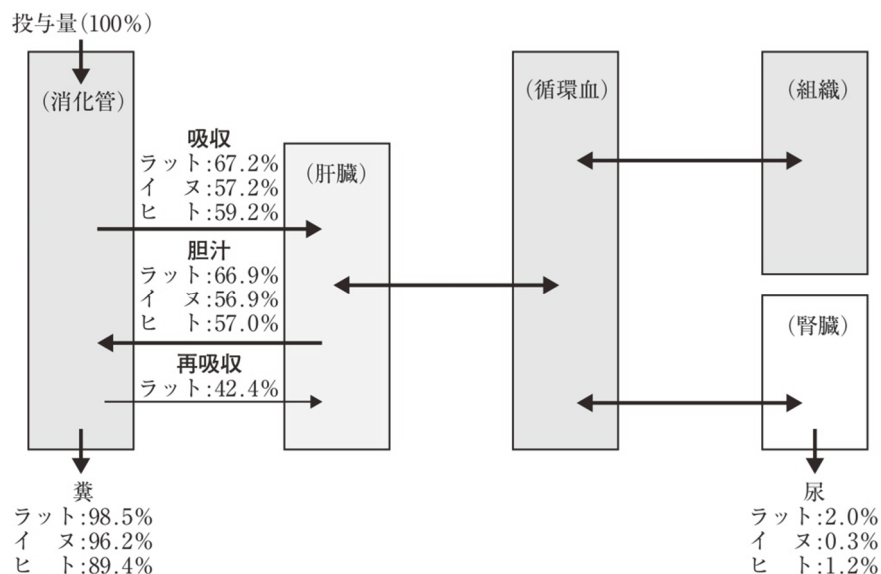
(1) 排泄部位及び経路

主要排泄経路は胆汁排泄を介した糞中であると考えられる。

(外国人データ)

健康成人に ^{14}C -アトルバスタチンを 20mg 経口投与したとき、投与した放射能は尿中に 1.2%⁴⁷⁾、糞中に 89.4%排泄された⁴⁸⁾。胆嚢切除手術後患者における胆汁中排泄率は 57.0%であった⁴²⁾。

アトルバスタチンの生体内動態



(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(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

アトルバスタチンはトランスポーターの P-糖蛋白質(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)及び有機アニオントランスポーター(OATP)1B1/1B3 の基質である^{49~53)}。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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、肝癌、黄疸 [9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]
- 2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

- 2.1 一般的留意事項として設定した。本剤による発疹等の過敏症の既往がある場合、過敏症状が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。
- 2.2 海外臨床試験において、肝硬変患者での本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康者に比べて AUC で 4.4～9.8 倍に上昇したという報告がある。また、中度の肝硬変患者のうち総ビリルビンが 3.0mg/dL を超える患者において、AUC は健康人や他の肝硬変患者に比べ著しくかけ離れていた。なお、黄疸は血清ビリルビン値が 3.0～3.5mg/dL 以上より現れると報告されている⁵⁴⁾。したがって、肝代謝能が低下していると考えられる患者では、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、本剤の作用部位は主に肝臓であり、肝臓において代謝されることから肝障害を悪化させるおそれがある。海外の添付文書等を参考に重篤な肝障害と考えられる「急性肝炎、慢性肝炎の増悪、肝硬変、肝癌、黄疸」のような患者は禁忌と設定している。
- 2.3 本剤の動物実験において、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、胎児の骨格奇形がみられたとの報告がある。更に、ヒトにおいて、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を、妊娠 3 ヶ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ので妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること。
また、ラットで乳汁中への移行が報告されていることから、授乳中の患者にも本剤の投与を避けること。
- 2.4 C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル・ピブレンタスビル(400mg・120mg)とアトルバスタチンを併用した薬物相互作用臨床試験で、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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。[11.1.3 参照]
- 8.4 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うこと。[11.1.5 参照]
- 8.5 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うこと。[11.1.7 参照]

(解説)

- 8.1 高コレステロール血症は虚血性心疾患の原因となる重要な病態であり、高コレステロール血症を治療することにより虚血性心疾患の発症が予防され、またその進展が抑制されることが明らかにされている⁵⁾。高コレステロール血症と診断された場合には、まず第一に高コレステロール血症治療の基本である食事療法や運動療法を含めた生活改善を十分に行い、それだけでは効果が不十分な場合にのみ薬物による治療を開始すること。
また、高コレステロール血症の他に虚血性心疾患の危険因子と考えられている高血圧や喫煙等のリスクファクターの軽減についても十分考慮することが重要である。
- 8.2 高コレステロール血症の治療は、適切なコレステロール値を長期間維持することが重要であるため、投与中は血中脂質値の検査を定期的に行い、本剤の効果を確認することが必要である。患者によっては本剤に反応しない場合もあり、効果が認められない場合には、本剤の投与を中止し他薬剤への変更を考慮する等、本剤が漫然と投与されることがないように十分に注意すること。
- 8.3 本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能に影響を与える可能性がある。また、一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤では肝に関する副作用が知られている。発売後、「劇症肝炎」が集積された。肝炎の中でも劇症肝炎は急激に悪化することから、早期発見と対処をはかるために初期に発現する症状として「悪心・嘔吐、倦怠感」を記載し、患者がこれらの症状を自覚した場合には、本剤の服用を中止し主治医に連絡するように指導することを記載した。また、本剤の承認時までの国内における臨床試験においても、肝障害、肝機能障害、AST、ALT、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇等が発現していることから、肝機能検査を定期的に行い、肝機能を確認することが重要であるため設定している。検査の間隔については類薬や海外添付文書等を参考に設定した。
- 8.4 「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照
- 8.5 市販後調査において高血糖、糖尿病の症例が集積されたため記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

糖尿病を悪化させることがある。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・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
- ・アルコール中毒の患者

[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 市販後調査において高血糖、糖尿病の症例が集積されたため記載した。

9.1.2 欧州規制当局(EMA)の委員会である CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)の改訂勧告に基づき、厚生労働省から指示をうけて記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。 [11.1.1 参照]

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

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 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。 [10.2、11.1.1 参照]

(解説)

9.2.1 欧州規制当局(EMA)の委員会である CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)の改訂勧告に基づき、厚生労働省から指示をうけて記載した。腎障害は、HMG-CoA 還元酵素に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つとされており、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ため記載した。

9.2.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つとして腎機能障害があり、また HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用時に横紋筋融解症があらわれやすくなることも知られている⁵⁶⁾。更に、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者においてフィブラート系薬剤との併用により横紋筋融解症が特にあらわれやすいことが報告されている⁵⁷⁾ことから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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、肝癌、黄疸

投与しないこと。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。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1に該当する患者を除く）

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。[16.6.2 参照]

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由 2.2」及び「Ⅶ. 1. (3) 6肝機能障害患者の薬物動態」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.3 参照]

(解説)

本剤の動物実験において、出生児数の減少及び出生児の生存、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^{58,59)}。更に、妊娠ラットにおいて本剤投与後わずかながら胎児への移行性も確認されており⁴⁴⁾、海外においても HMG-CoA 還元酵素阻害剤は全て使用禁止とされている。ヒトの妊娠中の使用経験では、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤と硫酸デキストロアンフェタミンを併用した女性で、その産児に重篤な先天性骨奇形、気管食道瘻及び肛門閉鎖が認められた1例が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 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。[2.3 参照]

(解説)

ラットにおいて乳汁中への移行が認められているため設定した。(「Ⅶ. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.1、16.6.3 参照]

(解説)

欧州規制当局(EMA)の委員会である CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)の改訂勧告に基づき、厚生労働省から指示をうけて記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(解説)

相互作用の記載に関する安全対策課事務連絡(平成 12 年 12 月 25 日付)に基づき記載した。平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知にて公示された「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に基づき、「相互作用」の項に有機アニオントランスポーター(OATP)1B1/1B3 の基質である旨を追記した。併せて、P-糖蛋白質(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である旨も追記した。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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) [2.4 参照]	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。

(解説)

【グレカプレビル・ピブレンタスビル】

C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル・ピブレンタスビル(400mg・120mg)とアトルバスタチンを併用した薬物相互作用臨床試験で、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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート 等 [9.2.2、11.1.1 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 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：フィブレート系薬剤と 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 [11.1.1 参照]		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 [11.1.1 参照]	1)筋肉痛、脱力感、CK 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

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
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 [11.1.1 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 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 CYP3A 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。
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。
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(Cmax：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(Cmax：-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(Cmax：-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 Cmax：+9.9%、AUC _{0-24h} ：+3.6%、CLr：129→128mL/min、80mg 投与で Cmax：+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(Cmax：+24%、AUC _{0-24h} ：+28%)及びエチニルエストラジオール(Cmax：+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

(解説)

【フィブラート系薬剤】

単独投与でも横紋筋融解症を発現することが知られているが、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用時には横紋筋融解症発現が高くなることも知られている⁵⁶⁾。この相互作用の機序はよく解っていない⁵⁷⁾。併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状の発現、CK 上昇、また血中及び尿中ミオグロビンの変動に特に注意する必要がある。

また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時に横紋筋融解症を発現した症例の多くは腎機能障害患者であることから、腎機能障害は横紋筋融解症の危険因子の1つと考えられている⁵⁶⁾。更に、これら危険因子が重複する患者、すなわち腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者で HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤とを併用している場合に、特に横紋筋融解症が現れやすいことが報告されており、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における本剤とフィブラート系薬剤の併用については、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書の記載に合わせ⁵⁷⁾、2000年3月承認時より、本剤でも同様に「原則禁忌」、「原則併用禁忌」に記載し注意喚起していた。

一般社団法人日本動脈硬化学会より「HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)とフィブラート系薬剤の併用に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出されたことを受け、平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会(平成30年9月25日開催)において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるスタチンとフィブラート系薬剤の併用に関する注意喚起について審議が行われた。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」等に注意喚起を移行することが適切であると判断されたため、「原則併用禁忌」から「併用注意」に改訂した。「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」としての記載は削除されたが、投与時に必要な注意事項に変更はないため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に対して本剤を投与する際には、引き続き慎重に併用すること。

(「6. (2) 腎機能障害患者 9. 2. 2」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 1」の項参照)

【ニコチン酸製剤】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある⁶⁰⁾。併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状の発現、CK 上昇、また血中及び尿中ミオグロビンの変動に特に注意する必要がある。

また、高用量により肝機能を障害し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の胆汁中排泄を低下させることが考えられている⁶¹⁾。

【シクロスポリン】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある⁶⁰⁾。併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状の発現、CK 上昇、また血中及び尿中ミオグロビンの変動に特に注意する必要がある。ヒトにおけるアトルバスタチンの主な代謝は肝臓で行われ、チトクローム P-4503A4(CYP3A4)の関与が明らかにされている。シクロスポリンは CYP3A4 により代謝されるため、同じく CYP3A4 で代謝される本剤の代謝を競合阻害する可能性がある⁶¹⁾。

更に、アトルバスタチンは OATP1B1 の基質、シクロスポリンは OATP1B1 の阻害剤であるため本剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。

【イトラコナゾール】(外国人データ)⁶²⁾

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状の発現、CK 上昇、また血中及び尿中ミオグロビンの変動に特に注意する必要がある。

対象：健康成人 10 例(男性 5 例、女性 5 例) [21～35 歳]

方法：イトラコナゾール(200mg)あるいはプラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目に本剤 40mg を経口投与後、更に投与後 24 時間にイトラコナゾール(200mg)あるいはプラセボを経口投与

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

結果：併用により本剤の AUC_{0-72h} 及び消失半減期($t_{1/2}$)がそれぞれ 3.2 倍増加及び 2.9 倍遅延($p < 0.001$)したが、 C_{max} に影響は認められなかった。一方、併用により M-2 の C_{max} 及び AUC_{0-72h} が対照群のそれぞれ約 1/6 及び 2/5 に減少した($p < 0.01$)。また、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の AUC_{0-72h} は 1.6 倍上昇した($p < 0.001$)。イトラコナゾールによる本剤の初回通過効果阻害により、血漿中主代謝物である M-2 濃度が減少し、未変化体濃度が上昇したと考えられた。

【エリスロマイシン】(外国人データ)

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。併用する場合には、筋肉痛、脱力感等の自覚症状の発現、CK 上昇、また血中及び尿中ミオグロビンの変動に特に注意する必要がある。

対象：健康成人 12 例(男性 4 例、女性 8 例) [22~57 歳]

方法：エリスロマイシン 500mg を 1 日 4 回、11 日間経口投与し、その投与開始後 8 日目に本剤 10mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与

結果：併用による本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇(C_{max} : +37.9%、 $AUC_{0-\infty}$: +32.5%)が認められた。相互作用発現機序として、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。

【クラリスロマイシン】(外国人データ)

対象：健康成人 12 例(男性 4 例、女性 8 例) [21~42 歳]

方法：本剤 10mg を 1 日 1 回、8 日間経口投与し、その投与開始後 6 日目にクラリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回、3 日間経口投与

結果：併用による本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇(C_{max} : +55.9%、 AUC_{0-Last} : +81.8%) が認められた。相互作用発現機序として、クラリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。

【HIV プロテアーゼ阻害剤】(外国人データ)

対象：健康成人 32 例 [18~55 歳]

方法：本剤単独及び本剤とメシル酸ネルフィナビル 2,500mg を併用にて、それぞれ 14 日間クロスオーバー法にて経口投与

結果：併用により血漿中アトルバスタチン濃度が上昇(C_{max} : +122%、 AUC : +74%)した。相互作用機序として、メシル酸ネルフィナビルによる CYP3A4 の阻害作用が考えられた。

【グラゾプレビル】

併用時に本剤の血漿中薬物濃度が上昇した(C_{max} : 5.66 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.00 倍)との報告がある。

【レテルモビル】

抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるレテルモビル(販売名：プレバイミス)の「併用注意」の項にアトルバスタチンの記載があり、本剤併用時に本剤の血漿中薬物濃度が上昇した(C_{max} : 2.17 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.29 倍)との報告がある。

【グレープフルーツジュース(GFJ)】(外国人データ)⁶³⁾

対象：健康成人 12 例(男性 6 例、女性 6 例) [19~27 歳]

方法：200mL の GFJ(2 倍濃縮)を 1 日 3 回 2 日間飲み、3 日目に本剤 40mg を 200mL の GFJ で服用し、30 分後及び 1.5 時間後に 200mL の GFJ を飲む

結果：併用により本剤の C_{max} は変化しなかったが、 AUC が 2.5 倍に上昇した。

なお、GFJ には本剤の薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する成分が含まれていることが知られている。

【エファビレンツ】(外国人データ)⁶⁴⁾

対象：健康成人 14 例

方法：エファビレンツ 600mg を 11 日間投与した症例に本剤 10mg とエファビレンツ 600mg を 4 日間併用

結果：併用により本剤の C_{max} が 12%、 AUC が 43%低下した。

なお、エファビレンツは本剤の薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することが知られている。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【リファンピシン】(外国人データ)⁶⁵⁾

対象：健康成人 10 例(男性 6 例、女性 4 例) [18～31 歳]

方法：リファンピシン 600mg 1 日 1 回 5 日間投与し、6 日目(5 日目投与 17 時間後)に本剤 40mg を経口投与

結果：併用により本剤の C_{max} が 40%、AUC が 80%低下した。

なお、リファンピシンは本剤の薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することが知られている。

【ベキサロテン】

皮膚 T 細胞性リンパ腫治療薬であるベキサロテンと本剤併用時に本剤の AUC が 50%低下したとの報告がある⁶⁶⁾。

【陰イオン交換樹脂】(外国人データ)

対象：高脂血症患者 313 例

方法：本剤 40mg を 1 日 1 回及びコレステロール 10g を 1 日 2 回、又は本剤 80mg を 1 日 1 回、1 年間経口投与

結果：併用により血漿中平均 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度は低下(-26%)したものの、LDL-コレステロール、総コレステロール及びアポ B 低下作用は、本剤単独投与時(80mg/日、1 日 1 回)と同等であり、VLDL-コレステロールの低下作用は本剤単独投与でより顕著であった。

【ジゴキシン】

1)(外国人データ)⁵⁰⁾

対象：健康成人男性 11 例 [27～53 歳]

方法：ジゴキシン 0.25mg/day 及び本剤 80mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与

結果：併用によりジゴキシンの定常状態における血漿中濃度の上昇(C_{max} : +20.0%、AUC_{0-24h} : +14.8%、CLr : 160→149mL/min)が認められた。相互作用機序として、本剤によるジゴキシンの P-糖たん白質を介した排出の抑制が示唆されている。併用投与時の忍容性は良好であった。

2)(外国人データ)⁵⁰⁾

対象：健康成人 11 例(男性 6 例、女性 5 例) [32～53 歳]

方法：ジゴキシン 0.25mg/day 及び本剤 10mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与

結果：併用によるジゴキシンの定常状態における薬動力学パラメータ(C_{max} : +9.9%、AUC_{0-24h} : +3.6%、CLr : 129→128mL/min、尿中排泄量 : +6.4%)に有意な影響は認められなかった。

【経口避妊薬】(外国人データ)

対象：健康成人(女性 16 例) [20～39 歳]

方法：ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールを含有する Ortho-Novum T/35[®] 1 錠を 1 日 1 回、21 日間×3 月経周期及びアトルバスタチン 40mg を 1 日 1 回、22 日間経口投与

結果：併用によりノルエチンドロン(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。この原因として、アトルバスタチン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た。併用投与時の忍容性は良好であった。

注)本剤の承認されている高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する用法及び用量は、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、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 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症、ミオパチー(いずれも頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 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。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 の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2 参照]

11.1.2 免疫介在性壊死性ミオパチー(頻度不明)

近位筋脱力、CK 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。

11.1.3 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.4 過敏症(頻度不明)

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。

11.1.5 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症(いずれも頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.6 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(いずれも頻度不明)

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.7 高血糖、糖尿病(いずれも頻度不明)

[8.5 参照]

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

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。

(解説)

11.1.1 横紋筋融解症、ミオパチー

一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤では横紋筋融解症を含むミオパチーがあらわれることが知られている。ミオパチーとは筋障害の総称であり、これには CK が軽度上昇する軽症のものから、腎不全を伴う重症のものまで含まれ、そのうち特に重症なものとして横紋筋融解症がある。横紋筋融解症は、同時に急性腎不全を併発することが多く、これには急激に大量のミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられる。危険因子としてはフィブラート系薬剤や免疫抑制剤、ニコチン酸製剤、アゾール系抗真菌薬、エリスロマイシンとの併用により、横紋筋融解症があらわれやすくなることが知られている(「7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)。横紋筋融解症を発現した症例の多くは腎機能障害患者であり、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ことから、腎機能障害は HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の危険因子の 1 つと考えられている⁵⁵⁾。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の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、横紋筋融解症が発症した場合には、適正な補液を行って利尿を保ち、アシドーシスの補正につとめることが急性腎不全の発症予防の上で重要である⁶⁷⁾。

11.1.2 免疫介在性壊死性ミオパチー

2012 年 10 月米国食品医薬品局(FDA : Food and Drug Administration)は、まれに HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等の特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した「免疫性壊死性ミオパチー」の報告があることから、米国の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を改訂するよう指示した。国内においては、米国での添付文書改訂や文献報告等を参考に、2013 年 4 月に「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」の項に記載した。その後の市販後において、本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤と因果関係を否定できない国内症例が集積されたこ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

とから、「免疫性壊死性ミオパチー」を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとした。なお、「免疫性壊死性ミオパチー」は、2017年3月にMedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集)掲載用語が「免疫性壊死性ミオパチー」から「免疫介在性壊死性ミオパチー」に変更されたことから、添付文書の記載を変更した。

11.1.3 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能に影響を与える可能性がある。また、一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤では肝に関する副作用が知られている。

本剤の承認時までの国内における臨床試験においても、肝障害、肝機能障害、AST、ALT、 γ -GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇等が発現しているため、肝機能検査を定期的に行い、肝機能を確認することが重要であるため設定している。また、検査の間隔については類薬や海外添付文書等を参考に設定した。異常がみとめられた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

発売後、「劇症肝炎」が集積されたため、その早期発見と対処をはかるために初期に発現する症状として「悪心・嘔吐、倦怠感」を記載した。また、肝炎の中でも劇症肝炎は急激に悪化することから、患者がこれらの症状を自覚した場合には、本剤の服用を中止し主治医に連絡するように指導することを記載した(「5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照)。

11.1.4 過敏症

海外において、血管神経浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹等の過敏症状の警告があることから設定した。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。

11.1.5 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症

無顆粒球症、汎血球減少症は市販後において、発現症例が集積したため記載した。血小板減少症は海外における報告があることから記載した。

11.1.6 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

海外において、症例の報告があることから設定した。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。

11.1.7 高血糖、糖尿病

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照

11.1.8 間質性肺炎

欧州規制当局によりスタチン系薬剤使用患者での間質性肺炎の発現リスクについて注意喚起がなされたことにより国内においても間質性肺炎の報告状況が当局によって検討された結果、スタチン系薬剤全般での注意喚起が必要と判断されたことから記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚		そう痒感、発疹、皮疹、発赤	脱毛症、光線過敏、皮膚乾燥、皮膚亀裂、爪の障害
血液			血小板減少、白血球減少、貧血
肝臓	AST上昇、ALT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、嘔吐、下痢、胃炎、軟便、嘔気、口内炎、胸やけ、便秘、胃不快感、腹痛、心窩部痛(心窩部の疼痛)、腹部膨満感	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、食欲不振、消化不良、悪心、口渇、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器		咳	
筋骨格系	CK上昇		痙攣、筋炎、筋肉痛、血中ミオグロビン上昇、無力症、関節痛、頸・肩のこり、胸痛、背部痛、こわばり感、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)	勃起障害、四肢しびれ(感)、眠気、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		脳梗塞、肺炎、頭痛、全身倦怠(感)、帯状疱疹	浮腫(顔面・四肢等)、動悸、頻脈、味覚異常、頻尿、排尿困難、着色尿、熱感、発熱

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用及び臨床検査値異常変動一覧表

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	897	4,805	5,702
副作用等の発現症例数	78**	576	—
副作用等の発現件数	106**	891	—
副作用等の発現症例率	8.70%**	11.99%	—

※：承認時の臨床検査値異常変動(関連性を否定できないもの)を含まない。

副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
感染症および寄生虫症			
帯状疱疹	2(0.22)	0	2(0.04)
肝膿瘍	0	1(0.02)	1(0.02)
肺炎	1(0.11)	0	1(0.02)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1(0.11)	7(0.15)	8(0.14)
代謝および栄養障害			
食欲不振	0	3(0.06)	3(0.05)
糖尿病	0	1(0.02)	1(0.02)
耐糖能障害	0	2(0.04)	2(0.04)
高血糖	0	1(0.02)	1(0.02)
食欲減退	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
精神障害			
不眠症	4(0.45)	2(0.04)	6(0.11)
神経過敏	0	1(0.02)	1(0.02)
神経系障害			
脳梗塞	1(0.11)	0	1(0.02)
浮動性めまい	2(0.22)	8(0.17)	10(0.18)
異常感覚	0	1(0.02)	1(0.02)
味覚異常	0	1(0.02)	1(0.02)
頭痛	3(0.33)	16(0.33)	19(0.33)
感覚減退	0	2(0.04)	2(0.04)
感覚減退(四肢のしびれ)	4(0.45)	4(0.08)	8(0.14)
末梢性ニューロパシー	0	1(0.02)	1(0.02)
傾眠	1(0.11)	0	1(0.02)
振戦	0	1(0.02)	1(0.02)
視野欠損	0	1(0.02)	1(0.02)
口の錯感覚	0	2(0.04)	2(0.04)
眼障害			
眼の障害	0	1(0.02)	1(0.02)
眼痛	1(0.11)	0	1(0.02)
眼瞼下垂	1(0.11)	0	1(0.02)
霧視	0	1(0.02)	1(0.02)
硝子体浮遊物	1(0.11)	0	1(0.02)
眼瞼そう痒症	1(0.11)	0	1(0.02)
耳および迷路障害			
耳鳴	1(0.11)	1(0.02)	2(0.04)
心臓障害			
心房細動	0	1(0.02)	1(0.02)
動悸	0	2(0.04)	2(0.04)
血管障害			
ほてり	0	2(0.04)	2(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	3(0.33)	0	3(0.05)
鼻出血	0	1(0.02)	1(0.02)

*：MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

**：MedDRA PT に該当する用語がないため承認申請資料に準じて記載した。

副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
胃腸障害			
腹部膨満	2(0.22)	5(0.10)	7(0.12)
腹痛	2(0.22)	1(0.02)	3(0.05)
上腹部痛	3(0.33)	6(0.12)	9(0.16)
便秘	3(0.33)	3(0.06)	6(0.11)
下痢	5(0.56)	5(0.10)	10(0.18)
消化不良	3(0.33)	5(0.10)	8(0.14)
鼓腸	2(0.22)	0	2(0.04)
出血性胃潰瘍	0	1(0.02)	1(0.02)
胃炎	2(0.22)	0	2(0.04)
びらん性胃炎	0	1(0.02)	1(0.02)
歯肉痛	1(0.11)	0	1(0.02)
歯肉腫脹	1(0.11)	0	1(0.02)
歯肉炎	0	1(0.02)	1(0.02)
腸管閉塞	0	1(0.02)	1(0.02)
口唇乾燥	0	1(0.02)	1(0.02)
悪心	3(0.33)	15(0.31)	18(0.32)
口腔内不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
胃不快感	5(0.56)	6(0.12)	11(0.19)
口内炎	2(0.22)	2(0.04)	4(0.07)
舌変色	0	1(0.02)	1(0.02)
嘔吐	2(0.22)	3(0.06)	5(0.09)
心窩部不快感	1(0.11)	0	1(0.02)
口の感覚鈍麻	1(0.11)	0	1(0.02)
口の感覚鈍麻(舌しびれ)	1(0.11)	0	1(0.02)
肝胆道系障害			
胆石症	1(0.11)	0	1(0.02)
胆嚢障害	1(0.11)	0	1(0.02)
肝機能異常	1(0.11)	68(1.42)	69(1.21)
脂肪肝	1(0.11)	0	1(0.02)
肝障害	1(0.11)	11(0.23)	12(0.21)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	1(0.11)	0	1(0.02)
紅斑	3(0.33)	2(0.04)	5(0.09)
そう痒症	3(0.33)	6(0.12)	9(0.16)
紫斑	0	1(0.02)	1(0.02)
発疹	5(0.56)	20(0.42)	25(0.44)
皮膚亀裂	1(0.11)	0	1(0.02)
蕁麻疹	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1(0.11)	1(0.02)	2(0.04)
背部痛	2(0.22)	4(0.08)	6(0.11)
筋痙攣	0	5(0.10)	5(0.09)
筋力低下	0	1(0.02)	1(0.02)
筋痛	1(0.11)	24(0.50)	25(0.44)
頸部痛	1(0.11)	0	1(0.02)
四肢痛	1(0.11)	4(0.08)	5(0.09)
関節周囲炎	0	1(0.02)	1(0.02)
筋骨格硬直	1(0.11)	5(0.10)	6(0.11)
四肢不快感	1(0.11)	0	1(0.02)

再審査期間：2000年3月10日～2006年3月9日

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
腎および尿路障害			
着色尿	0	1(0.02)	1(0.02)
血尿	0	1(0.02)	1(0.02)
腎障害	0	1(0.02)	1(0.02)
腎機能障害	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
生殖系および乳房障害			
閉経後出血	1(0.11)	0	1(0.02)
全身障害および投与局所様態			
無力症	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
胸痛	1(0.11)	3(0.06)	4(0.07)
顔面浮腫	0	4(0.08)	4(0.07)
異常感	0	1(0.02)	1(0.02)
倦怠感	4(0.45)	9(0.19)	13(0.23)
粘膜浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
末梢性浮腫	0	4(0.08)	4(0.07)
疼痛(筋肉痛、関節痛)	1(0.11)	2(0.04)	3(0.05)
腫脹	1(0.11)	0	1(0.02)
圧痛	1(0.11)	0	1(0.02)
口渇	0	2(0.04)	2(0.04)
臨床検査			
白血球数増加	7(0.78)	13(0.27)	20(0.35)
白血球数減少	3(0.33)	5(0.10)	8(0.14)
赤血球数増加	4(0.45)	3(0.06)	7(0.12)
赤血球数減少	5(0.56)	10(0.21)	15(0.26)
ヘモグロビン増加	1(0.11)	2(0.04)	3(0.05)
ヘモグロビン減少	7(0.78)	6(0.12)	13(0.23)
ヘマトクリット増加	7(0.78)	3(0.06)	10(0.18)
ヘマトクリット減少	5(0.56)	5(0.10)	10(0.18)
血小板数増加	0	2(0.04)	2(0.04)
血小板数減少	3(0.33)	2(0.04)	5(0.09)
好中球数増加	2(0.22)	0	2(0.04)
好中球数減少	2(0.22)	0	2(0.04)
リンパ球数増加	2(0.22)	0	2(0.04)
リンパ球数減少	2(0.22)	0	2(0.04)
単球数増加	1(0.11)	0	1(0.02)
単球数減少	1(0.11)	0	1(0.02)
好酸球数増加	5(0.56)	0	5(0.09)
好塩基球数増加	1(0.11)	0	1(0.02)
尿中蛋白陽性	0	7(0.15)	7(0.12)
尿蛋白変動**	6(0.67)	0	6(0.11)
尿中ブドウ糖陽性	0	2(0.04)	2(0.04)
尿糖変動**	9(1.00)	0	9(0.16)
尿ウロビリノーゲン変動**	2(0.22)	0	2(0.04)
尿中ビリルビン増加	1(0.11)	0	1(0.02)
尿潜血変動**	4(0.45)	0	4(0.07)
尿沈渣：白血球数変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	86(9.59)	88(1.83)	174(3.05)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ増加	71(7.92)	55(1.14)	126(2.21)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
肝酵素上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	110(12.26)	93(1.94)	203(3.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	40(4.46)	32(0.67)	72(1.26)
血中乳酸脱水素酵素増加	21(2.34)	50(1.04)	71(1.25)
血中乳酸脱水素酵素減少	2(0.22)	0	2(0.04)

副作用等の種類*	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	54(6.02)	105(2.19)	159(2.79)
血中ビリルビン増加	9(1.00)	7(0.15)	16(0.28)
血中ビリルビン減少	2(0.22)	0	2(0.04)
抱合ビリルビン増加	5(0.56)	0	5(0.09)
血中アミラーゼ増加	18(2.01)	5(0.10)	23(0.40)
血中アミラーゼ減少	2(0.22)	1(0.02)	3(0.05)
血中コリンエステラーゼ増加	29(3.23)	0	29(0.51)
血中アルブミン増加	1(0.11)	0	1(0.02)
総蛋白増加	5(0.56)	0	5(0.09)
総蛋白減少	4(0.45)	1(0.02)	5(0.09)
血中コレステロール減少	0	1(0.02)	1(0.02)
アルブミン・グロブリン比増加	5(0.56)	0	5(0.09)
アルブミン・グロブリン比減少	1(0.11)	0	1(0.02)
血中尿素増加	11(1.23)	13(0.27)	24(0.42)
血中クレアチニン増加	3(0.33)	9(0.19)	12(0.21)
血中尿酸増加	7(0.78)	11(0.23)	18(0.32)
血中尿酸減少	1(0.11)	0	1(0.02)
血中ブドウ糖増加	35(3.90)	18(0.37)	53(0.93)
グリコヘモグロビン増加	18(2.01)	12(0.25)	30(0.53)
血中ナトリウム増加	6(0.67)	0	6(0.11)
血中ナトリウム減少	1(0.11)	0	1(0.02)
血中カリウム増加	14(1.56)	2(0.04)	16(0.28)
血中カリウム減少	0	4(0.08)	4(0.07)
血中クロール増加	2(0.22)	0	2(0.04)
血中クロール減少	3(0.33)	0	3(0.05)
血中カルシウム減少	4(0.45)	0	4(0.07)
血清鉄増加	3(0.33)	0	3(0.05)
血清鉄低下	20(2.23)	0	20(0.35)
血清鉄変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
血中リン増加	2(0.22)	0	2(0.04)
遊離トリヨードチロン減少	6(0.67)	0	6(0.11)
遊離トリヨードチロン変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
遊離サイロキシン増加	3(0.33)	0	3(0.05)
遊離サイロキシン減少	4(0.45)	0	4(0.07)
遊離サイロキシン変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15(1.67)	0	15(0.26)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9(1.00)	0	9(0.16)
血中コルチゾール増加	6(0.67)	0	6(0.11)
血中コルチゾール減少	3(0.33)	0	3(0.05)
血中テストステロン増加	1(0.11)	0	1(0.02)
血中テストステロン減少	58(6.47)	5(0.10)	63(1.10)
血中テストステロン変動**	2(0.22)	0	2(0.04)
血中コルチコトロピン増加	16(1.78)	0	16(0.28)
血中コルチコトロピン減少	9(1.00)	0	9(0.16)
血中コルチコトロピン変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
血中アルドステロン増加	4(0.45)	0	4(0.07)
血中アルドステロン減少	12(1.34)	0	12(0.21)
血中アルドステロン変動**	1(0.11)	0	1(0.02)
血圧上昇	1(0.11)	0	1(0.02)
体重減少	0	1(0.02)	1(0.02)

*：MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

**：MedDRA PT に該当する用語がないため承認申請資料に準じて記載した。

再審査期間：2000年3月10日～2006年3月9日

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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

アトルバスタチンは自発運動量減少を示したが、その他の中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿生殖器系、血液系、神経筋及びステロイドホルモン濃度に対して顕著な影響を及ぼさなかった。アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位水酸化体(M-2)は中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系及び消化器系に影響を及ぼさなかったが、一過性に尿量及び尿中 K^+ 排泄量を減少させた(ラット、イヌ、マウス、モルモット)⁶⁸⁾。

アトルバスタチンの一般薬理試験成績(その1)

試験項目	動物 (例数)	試験方法・実験条件	投与 経路	試験成績	
中枢 神経 系	一般症状	ラット (5)	Irwin の方法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なく、300mg/kg で軽度の腹筋緊張低下
	睡眠時間	マウス (10)	ペントバルビタール投与(iv)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	体温	ラット (6)	直腸温	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	誘発痙攣	マウス (20)	電撃刺激(50Hz、0.2sec)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
		マウス (10)	ペンテトラゾール持続注入(iv)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	疼痛反応	マウス (10)	Tail pinch 法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
		マウス (10)	酢酸 writhing 法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	脳波	ラット (4)	ツボクラリン不動化 大脳新皮質及び海馬脳波	ig	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	自発運動量	ラット (8)	Automex [®]	po	10mg/kg で影響なく、30 及び 100mg/kg で自発運動量減少
筋力	ラット (6)	Traction 試験	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし	
協調運動	ラット (6)	回転棒試験	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし	
呼吸 循環 器 系	呼吸数、血圧、 心拍数、血流量 及び心電図	イヌ (4)	ウレタン及び α クロラロス麻酔下 ノルエピネフリン昇圧及びアセチル コリン降圧(iv)	ig	30 及び 100mg/kg で影響なし
	摘出気管	モルモット (6)	静止張力 ヒスタミン収縮	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び 10 ⁻⁵ M で影響なし
	摘出心房	モルモット (6)	左心房経壁刺激(1Hz、5msec、5V) 収縮力	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び 10 ⁻⁵ M で影響なし
		モルモット (6)	右心房自動収縮頻度 イソプロテレノールによる陽性変力 及び陽性変時作用	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び 10 ⁻⁵ M で影響なし
摘出大動脈	ラット (6)	静止張力 ノルエピネフリン収縮	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び 10 ⁻⁵ M で影響なし	

ig：胃内投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

アトルバスタチンの一般薬理試験成績(その2)

試験項目		動物 (例数)	試験方法・実験条件	投与 経路	試験成績
自律 神 経 系	摘出回腸	モルモット (6)	静止張力 アセチルコリン及び塩化バリウム収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
	摘出胃	ラット(6)	静止張力 セロトニン収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
	摘出輸精管	モルモット (6)	静止張力 下腹神経刺激 (50Hz、5msec、30V)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
		モルモット (6)	ノルエピネフリン収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
消化 器 系	胃液分泌	ラット (6)	単回投与 胃液量、総酸度	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
		ラット (6)	8日間反復投与 胃液量、総酸度	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
	消化管 輸送能	マウス (10)	単回投与 炭末輸送	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
		マウス (10)	8日間反復投与 炭末輸送	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
	胆汁分泌	ラット (6)	胆汁分泌量	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
泌 尿 生 殖 器 系	尿排泄	ラット (6)	0.1%食塩水負荷 尿量、尿中電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)量、 浸透圧、pH	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
	摘出子宮	ラット (6)	非妊娠(発情間期) 自動収縮力、収縮頻度	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
		ラット (6)	非妊娠(発情期) オキシトシン収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
		ラット (6)	妊娠(15日目) 自動収縮力、収縮頻度	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
血 液 系	血小板凝集	ラット (6)	ADP及びコラーゲンによる凝集	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
	血液凝固	ラット (6)	プロトロンビン時間、活性化部分トロ ンボプラスチン時間、トロンビン時間	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
	溶血性	ラット (6)	溶血開始点、最大溶血点、溶血終了点 の浸透圧、溶血帯	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
そ の 他	摘出横隔膜 神経筋	ラット (6)	横隔神経及び横隔膜刺激(0.2Hz、 50msec)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 及び10 ⁻⁵ Mで影 響なし
	ステロイド ホルモン	ラット (6)	単回投与 血清中テストステロン及びコルチコ ステロン濃度	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし
		ラット (6)	8日間反復投与 血清中テストステロン及びコルチコ ステロン濃度	po	10、30及び100mg/kgで影 響なし

(4) その他の薬理試験
該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法、期間	投与量(mg/kg)	主たる試験成績
ラット ⁶⁹⁾	経口、単回	200、1000、5000	LD ₅₀ : >5000mg/kg。
イヌ ⁷⁰⁾	経口、漸増投与	10→20→40→80→ 150→200→300→ 400 と増量	300mg/kg 以上で嘔吐、下痢、血便、体重・摂餌量減少、肝臓炎、胆嚢炎、腸に病理組織学的変化、ALT 上昇。

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
亜急性毒性	ラット ⁷¹⁾	経口、13 週 (+休薬 4 週)	5、20、70、125、 175、225	175mg/kg 以上で死亡、AST・ALT・LDH・CK 上昇、骨格筋壊死、肝細胞壊死。125mg/kg 以上の雄で体重増加抑制、AST・ALT の上昇、肝細胞異型・壊死、胆管過形成、前胃部粘膜角化亢進。休薬で回復(肝組織変化を除く)。無毒性量は雄で 5mg/kg、雌で 20mg/kg。
	イヌ ⁷⁰⁾	経口、13 週	10、40、80 (* : 開始後 14 日 間は 80bid)	40mg/kg 以上で軟・粘液便、水晶体のたん 白・グルコース・カリウム減少。80mg/kg で 体重減少。無毒性量 10mg/kg。
	イヌ ⁷⁰⁾	経口、12 週(1~2 週ずつ漸増投与)	80→100→120→ 140→160→180 →200→220→ 240→280→320 と増量	100mg/kg 以上で軟便、血便、下痢。 7 週(180mg/kg)、11 週(280mg/kg)、12 週 (320mg/kg)に瀕死屠殺。280mg/kg 屠殺例で 脳に出血・変性・好中球浸潤、視神経の空 胞形成。
慢性毒性	ラット ⁷²⁾	経口、52 週 (26 週中間検査)	5、70、125	70mg/kg 以上で肝細胞異型、肝臓重量増加。 125mg/kg の雄で体重増加抑制、摂餌量減少。 雌雄で前胃粘膜角化亢進・棘細胞増生。 無毒性量 5mg/kg。
	イヌ ⁷²⁾	経口、104 週 (52 週中間検査) (52 週投与後 12 週 間休薬群)	10、40、120	120mg/kg で雄 2 例瀕死屠殺。 屠殺例では骨格筋の変性、大腸出血、十二指 腸潰瘍など。40mg/kg 以上で AST・ALT・ Al-P・CK(筋肉由来)の上昇、水晶体のグル コース減少、肝臓に胆汁鬱滞、胆管過形成。 無毒性量 10mg/kg。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
生殖・発生	ラット ⁷³⁾ (雄 ICH-A)	経口、雄に交配前 11週+6週	20、100、175	100mg/kg以上で体重増加抑制、摂餌量減少。 その他は影響みられず。 無毒性量は雄一般毒性は20mg/kg、生殖能は 175mg/kg以上。
	ラット ⁷³⁾ (雌 ICH-A)	経口、雌に交配前 15日～妊娠7日	20、100、225	225mg/kgで体重増加抑制、死亡、その他は 影響みられず。 無毒性量は母動物は100mg/kg、生殖能・初 期胚発生は225mg/kg以上。
	ラット ⁶⁷⁾ (ICH-C)	経口、雌に妊娠 6日～15日	10、100、300	300mg/kgで体重増加抑制、摂餌量減少、胚 吸収。着床後死亡率増加、胎児体重減少、催 奇形性なし。無毒性量は母動物、胎児とも 100mg/kg。
	ウサギ ⁶⁷⁾ (ICH-C)	経口、雌に妊娠 6日～18日	10、50、100	50mg/kg以上で死亡、無便・軟便、体重増加 抑制。100mg/kgで胎児体重減少、着床後死 亡率の増加。50mg/kg以下で催奇形性なし。 無毒性量は母動物、胎児とも10mg/kg。
	ラット ⁶⁶⁾ (ICH-B)	経口、雌に妊娠 7日～授乳20日	20、100、225	225mg/kgで死亡、一般状態悪化、体重増加 抑制、摂餌量減少、死産・出産児死亡増加。 100mg/kg以上でF ₁ 出生児の生存率低下、低 体重、身体的・行動・機能発達の遅延。F ₁ 生殖能、F ₂ には影響なし。無毒性量は母動物 は100mg/kg、次世代に対しては20mg/kg。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁷⁴⁾

動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
マウス IgE	経口、週3回 計9回	感作：25 μ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
マウス PHA		感作：25 μ g/匹 羊赤血球：0.74mg/mL	陰性
モルモット ASA	経口、週3回 計9回	感作：400 μ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
モルモット PCA		感作：400 μ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
モルモット PHA		感作：400 μ g/匹 羊赤血球：0.74mg/mL	陰性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 遺伝毒性⁷⁵⁾

試験項目	動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
変異原性	ネズミチフス菌、 大腸菌復帰突然変異	非代謝活性化法	312.5-5000 μ g/plate	陰性
		代謝活性化法		陰性
	CHL 細胞染色体異常	非代謝活性化法	50-300 μ g/mL	陰性
		代謝活性化法	100-300 μ g/mL	陰性
マウス小核	経口、単回	1、2500、5000	陰性	

3) がん原性⁷⁶⁾

試験項目	動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
がん原性	マウス	経口、104 週	100、200、400	400mg/kg 雄で肝細胞腺腫、雌で肝細胞癌の有意な増加。
	ラット	経口、104 週	10、30、100	がん原性なし。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リピトール錠 5mg、リピトール錠 10mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：アトルバスタチンカルシウム水和物

2. 有効期間

使用期限：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP 品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。
ボトル品は乾燥剤で品質保持をはかっているため、蓋を開けたままにしないこと。

PTP 包装の取扱いに関する注意は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照
劇症肝炎については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り
患者向医薬品ガイド：有り
その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
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、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレステラミン、コレステミド

7. 国際誕生日

1996年11月21日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号
リピトール錠 5mg	2000年3月10日	21200AMZ00158
リピトール錠10mg	2000年3月10日	21200AMZ00159

販 売 名	薬価基準収載年月日
リピトール錠 5mg	2000年5月2日
リピトール錠10mg	2000年5月2日

販 売 名	販売開始年月日
リピトール錠 5mg	2000年5月11日
リピトール錠10mg	2000年5月11日

9. 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査>

結果公表年月日：2010年3月24日

内 容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間：2000年3月10日～2006年3月9日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 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	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システムコード
リピトール錠 5mg	112560302	2189015F1023	2189015F1023	610443013
リピトール錠 10mg	112561002	2189015F2020	2189015F2020	610443014

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：リピトール錠の長期保存試験結果
- 2) 社内資料：リピトール錠 5 mg 及び 10 mg の安定性試験結果（無包装状態）
- 3) 馬淵 宏：家族性高コレステロール血症. 南江堂. P4. 13. 22-24. 104-115. 1991.
- 4) 社内資料：用法・用量およびその設定根拠
- 5) 中谷 矩章 他：臨床医薬. 14(9)：1559-1584, 1998.
- 6) 中谷 矩章 他：臨床医薬. 14(9)：1585-1600, 1998.
- 7) 中村 治雄 他：Progress in Medicine. 18(7)：1671-1689, 1998.
- 8) 中村 治雄 他：Progress in Medicine. 18(7)：1690-1723, 1998.
- 9) 中村 治雄 他：Progress in Medicine. 18(9)：2251-2300, 1998.
- 10) 中村 治雄 他：Progress in Medicine. 19(9)：2123-2160, 1999.
- 11) 大内 尉義 他：Geriatric Medicine. 36(8)：1187-1207, 1998.
- 12) 山村 卓 他：臨床医薬. 14(11)：2031-2054, 1998.
- 13) 社内資料：ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者・臨床試験
- 14) 田中 明 他：新薬と臨床. 47(8)：1230-1248, 1998.
- 15) 社内資料：高脂血症患者・血液凝固・線溶系に及ぼす影響
- 16) 田妻 進 他：臨床医薬. 14(12)：2163-2177, 1998.
- 17) 駒野 直子 他：Progress in Medicine. 25(1)：131, 2005.
- 18) 社内資料：作用機序
- 19) 船津 敏之 他：薬理と治療. 26(9)：1435-1441, 1998.
- 20) 社内資料：ラット・代謝物の薬理作用
- 21) 社内資料：ラット肝臓ミクロソームにおけるコレステロール合成抑制作用
- 22) 船津 敏之 他：薬理と治療. 26(9)：1443-1450, 1998.
- 23) 社内資料：コレステロール合成抑制作用の持続時間とアポ蛋白 B 分泌抑制作用の関連性
- 24) 角田 裕俊 他：薬理と治療. 26(9)：1461-1468, 1998.
- 25) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 17(11)：2589-2600, 1997.
- 26) 荒井 幸規 他：薬理と治療. 26(9)：1475-1486, 1998.
- 27) 社内資料：コレステラミン負荷ラットにおけるコレステロール合成抑制作用
- 28) 大石 紫満子 他：薬理と治療. 26(8)：1253-1266, 1998.
- 29) 大石 紫満子 他：薬理と治療. 26(8)：1279-1293, 1998.
- 30) 大石 紫満子 他：薬理と治療. 26(8)：1295-1305, 1998.
- 31) 社内資料：1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較
- 32) Cilla, D. D. Jr. et al. : J. Clin. Pharmacol. 36(7)：604-609, 1996.
- 33) 社内資料：健康成人及び肝機能障害患者・薬物動態
- 34) Stern, R. H. et al. : J. Clin. Pharmacol. 37(9)：816-819, 1997.
- 35) Pasanen, M. K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 82(6)：726-733, 2007.
- 36) He, Y. J. et al. : Clin. Chim. Acta. 405(1-2)：49-52, 2009.
- 37) 大石 紫満子 他：薬理と治療. 26(8)：1267-1277, 1998.
- 38) 社内資料：母集団薬物動態解析による加齢の影響の検討
- 39) 社内資料：血漿中未変化体濃度
- 40) 根本 裕之 他：薬理と治療. 26(8)：1229-1240, 1998.
- 41) 社内資料：アトルバスタチン血漿蛋白結合試験
- 42) 社内資料：健康成人・薬物動態（胆汁中排泄に関する単回投与試験）
- 43) 根本 裕之 他：薬理と治療. 26(7)：1133-1145, 1998.
- 44) 根本 裕之 他：薬理と治療. 26(7)：1147-1164, 1998.
- 45) 社内資料：ヒトミクロソーム・代謝
- 46) 社内資料：代謝経路
- 47) 社内資料：健康成人・薬物動態（反復投与後のヒト糞中代謝物の同定）

X I. 文献

- 48) 社内資料：健康成人・薬物動態（反復投与後の物質収支代謝試験）
- 49) Amundsen, R. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 38(9) : 1499-1504, 2010.
- 50) Boyd, R. A. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 40(1) : 91-98, 2000.
- 51) Wu, X. et al. : *Pharm. Res.* 17(2) : 209-215, 2000.
- 52) Li, J. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 39(7) : 1196-1202, 2011.
- 53) Vildhede, A. et al. : *Drug Metab. Dispos.* 42(7) : 1210-1218, 2014.
- 54) 石井 裕正 他：肝疾患診療マニュアル. 診療と治療社(日本医師会編). S82. 1999.
- 55) 日本動脈硬化学会 高脂血症診療ガイドライン検討委員会：動脈硬化. 25 : 1-34. 1997.
- 56) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報. No.112. 1992.
- 57) 日本公定書協会発行：Drug Safety Update(医薬品安全対策情報). No. 80. 1999年7月.
- 58) Henck, J. W. et al. : *Toxicological Sciences.* 41 : 88-99, 1998.
- 59) Dostal, L. A. et al. : *Teratology.* 50 : 387-394, 1994.
- 60) Tobert, J. A. : *Am. J. Cardiol.* 62 : 28J-34J. 1988.
- 61) 濱田 潤 他：月刊薬事. 38(3) : 713-721, 1996.
- 62) Kantola, T. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 64 : 58-65, 1998.
- 63) Lilja, J. J. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 66(2) : 118-127, 1999.
- 64) Gerber, J. G. et al. : *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 39(3) : 307-312, 2005.
- 65) Backman, J. T. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 78(2) : 154-167, 2005.
- 66) Wakelee, H. A. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69(2) : 563-571, 2012
- 67) 副島 明典 他：日本臨床. 49(6) : 1310-1317, 1991.
- 68) 島田 瞭 他：薬理と治療. 26(6) : 961-980, 1998.
- 69) 社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験
- 70) Walsh, K. M. et al. : *Toxicologic Pathology.* 24(4) : 468-476, 1996.
- 71) 社内資料：ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験
- 72) 社内資料：ラットにおける52週間反復経口投与毒性試験
- 73) Dostal, L. A. et al. : *Fundamental and Applied Toxicology.* 32 : 285-292, 1996.
- 74) 松尾 弘也 他：薬理と治療. 26 : 953-960, 1998.
- 75) Ciaravino, V. et al. : *Mutation. Research.* 343 : 95-107, 1995.
- 76) 社内資料：マウスにおける104週間がん原性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年8月現在、アトルバスタチンは100カ国以上で発売されている。

なお、米国ワーナー・ランバート社(現 米国ファイザー社)は1996年6月にFDAにNDAを提出し、本剤が家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者及び難治性の高コレステロール血症患者に対する有効性を示したことから、優先審査が認められ、半年後の1996年12月に承認された。

本邦における効能又は効果、及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 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。

米国における承認状況

会社名	Division of Pfizer Inc.
販売名	LIPITOR®
剤形・規格	10, 20, 40, and 80mg tablets
承認年月	1996年12月
効能又は効果	<p>LIPITOR is an HMG-CoA reductase inhibitor indicated as an adjunct therapy to diet to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduce the risk of MI, stroke, revascularization procedures, and angina in adult patients without CHD, but with multiple risk factors. • Reduce the risk of MI and stroke in adult patients with type 2 diabetes without CHD, but with multiple risk factors. • Reduce the risk of non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke, revascularization procedures, hospitalization for CHF, and angina in adult patients with CHD. • Reduce elevated total-C, LDL-C, apo B, and TG levels and increase HDL-C in adult patients with primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia. • Reduce elevated TG in adult patients with hypertriglyceridemia and primary dysbetalipoproteinemia. • Reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). • Reduce elevated total-C, LDL-C, and apo B levels in pediatric patients, 10 years to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) after failing an adequate trial of diet therapy. <p><u>Limitations of Use:</u> LIPITOR has not been studied in <i>Fredrickson</i> Types I and V dyslipidemias.</p>
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • Dose range: 10 to 80 mg once daily. • Recommended start dose: 10 or 20 mg once daily. • Patients requiring large LDL-C reduction (>45%) may start at 40 mg once daily. • Pediatric patients with HeFH: starting dose: 10 mg once daily; dose range: 10 to 20 mg/day for patients 10 years to 17 years of age.

(2020年11月)

X II. 参考資料

英国における承認状況

会社名	Upjohn UK Limited
販売名	Lipitor™
剤形・規格	Film-coated tablets : 10, 20, 40 and 80mg
承認年月	1996年11月
効能又は効果	<p><u>Hypercholesterolaemia</u> Lipitor is indicated as an adjunct to diet for reduction of elevated total cholesterol (total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, and triglycerides in adults, adolescents and children aged 10 years or older with primary hypercholesterolaemia including familial hypercholesterolaemia (heterozygous variant) or combined (mixed) hyperlipidaemia (Corresponding to Types IIa and IIb of the Fredrickson classification) when response to diet and other nonpharmacological measures is inadequate. Lipitor is also indicated to reduce total-C and LDL-C in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.</p> <p><u>Prevention of cardiovascular disease</u> Prevention of cardiovascular events in adult patients estimated to have a high risk for a first cardiovascular event, as an adjunct to correction of other risk factors.</p>
用法及び用量	<p><u>Posology</u> The patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving Lipitor and should continue on this diet during treatment with Lipitor. The dose should be individualised according to baseline LDL-C levels, the goal of therapy, and patient response. The usual starting dose is 10 mg once a day. Adjustment of dose should be made at intervals of 4 weeks or more. The maximum dose is 80 mg once a day.</p> <p><i>Primary hypercholesterolaemia and combined (mixed) hyperlipidaemia</i> The majority of patients are controlled with Lipitor 10 mg once a day. A therapeutic response is evident within 2 weeks, and the maximum therapeutic response is usually achieved within 4 weeks. The response is maintained during chronic therapy.</p> <p><i>Heterozygous familial hypercholesterolaemia</i> Patients should be started with Lipitor 10 mg daily. Doses should be individualised and adjusted every 4 weeks to 40 mg daily. Thereafter, either the dose may be increased to a maximum of 80 mg daily or a bile acid sequestrant may be combined with 40 mg atorvastatin once daily.</p> <p><i>Homozygous familial hypercholesterolaemia</i> Only limited data are available. The dose of atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia is 10 to 80 mg daily. Atorvastatin should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.</p> <p><i>Prevention of cardiovascular disease</i> In the primary prevention trials the dose was 10 mg/day. Higher doses may be necessary in order to attain (LDL-) cholesterol levels according to current guidelines.</p> <p><i>Renal impairment</i> No adjustment of dose is required.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> Lipitor should be used with caution in patients with hepatic impairment. Lipitor is contraindicated in patients with active liver disease.</p> <p><i>Co-administration with other medicines</i> In patients taking the hepatitis C antiviral agents elbasvir/grazoprevir or letermovir for cytomegalovirus infection prophylaxis concomitantly with atorvastatin, the dose of atorvastatin should not exceed 20 mg/day. Use of atorvastatin is not recommended in patients taking letermovir co-administered with ciclosporin.</p> <p><i>Elderly</i></p>

X II. 参考資料

用法及び用量 (続き)	<p>Efficacy and safety in patients older than 70 using recommended doses are similar to those seen in the general population.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p><u>Hypercholesterolaemia</u></p> <p>Paediatric use should only be carried out by physicians experienced in the treatment of paediatric hyperlipidaemia and patients should be re-evaluated on a regular basis to assess progress.</p> <p>For patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia aged 10 years and above, the recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg per day (see section 5.1). The dose may be increased to 80 mg daily, according to the response and tolerability. Doses should be individualised according to the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more. The dose titration to 80 mg daily is supported by study data in adults and by limited clinical data from studies in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (see sections 4.8 and 5.1).</p> <p>There are limited safety and efficacy data available in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia between 6 to 10 years of age derived from open-label studies. Atorvastatin is not indicated in the treatment of patients below the age of 10 years. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for this population.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Lipitor is for oral administration. Each daily dose of atorvastatin is given all at once and may be given at any time of day with or without food.</p>
----------------	--

Lipitor 10 mg film-coated tablets

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1424>

(2022/11/30 アクセス)

(2022年1月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。 [2.3 参照]

9.6 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。 [2.3 参照]

X II. 参考資料

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年11月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>LIPITOR is contraindicated for use in pregnant women since safety in pregnant women has not been established and there is no apparent benefit of lipid lowering drugs during pregnancy. Because HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, LIPITOR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. LIPITOR should be discontinued as soon as pregnancy is recognized. Limited published data on the use of atorvastatin are insufficient to determine a drug-associated risk of major congenital malformations or miscarriage. In animal reproduction studies in rats and rabbits there was no evidence of embryo-fetal toxicity or congenital malformations at doses up to 30 and 20 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 80 mg, based on body surface area (mg/m²). In rats administered atorvastatin during gestation and lactation, decreased postnatal growth and development was observed at doses ≥ 6 times the MRHD (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><i>Data</i></p> <p>Human Data</p> <p>Limited published data on atorvastatin calcium from observational studies, meta-analyses and case reports have not shown an increased risk of major congenital malformations or miscarriage. Rare reports of congenital anomalies have been received following intrauterine exposure to other HMG-CoA reductase inhibitors. In a review of approximately 100 prospectively followed pregnancies in women exposed to simvastatin or lovastatin, the incidences of congenital anomalies, spontaneous abortions, and fetal deaths/stillbirths did not exceed what would be expected in the general population. The number of cases is adequate to exclude a ≥3 to 4-fold increase in congenital anomalies over the background incidence. In 89% of the prospectively followed pregnancies, drug treatment was initiated prior to pregnancy and was discontinued at some point in the first trimester when pregnancy was identified.</p> <p>Animal Data</p> <p>Atorvastatin crosses the rat placenta and reaches a level in fetal liver equivalent to that of maternal plasma. Atorvastatin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at oral doses up to 300 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively. Atorvastatin was not teratogenic in rats at doses up to 300 mg/kg/day or in rabbits at doses up to 100 mg/kg/day. These doses resulted in multiples of about 30 times (rat) or 20 times (rabbit) the human exposure at the MRHD based on surface area (mg/m²). In rats, the maternally toxic dose of 300 mg/kg resulted in increased post-implantation loss and decreased fetal body weight. At the maternally toxic doses of 50 and 100 mg/kg/day in rabbits, there was increased post-implantation loss, and at 100mg/kg/day fetal body weights were decreased.</p> <p>In a study in pregnant rats administered 20, 100, or 225 mg/kg/day from gestation day 7 through to lactation day 20 (weaning), there was decreased survival at birth, postnatal day 4, weaning, and post-weaning in pups of mothers dosed with 225 mg/kg/day, a dose at which maternal toxicity was observed. Pup body weight was decreased through postnatal day 21 at 100 mg/kg/day, and through postnatal day 91 at 225 mg/kg/day. Pup development was delayed (rotarod performance at 100 mg/kg/day and acoustic startle at 225 mg/kg/day; pinnae detachment and eye-opening at 225 mg/kg/day). These doses correspond to 6 times (100 mg/kg) and 22 times (225 mg/kg) the human exposure at the MRHD, based on AUC.</p>

X II. 参考資料

米国の添付文書 (2020年11月) (続き)	<p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>LIPITOR use is contraindicated during breastfeeding. There is no available information on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. It is not known whether atorvastatin is present in human milk, but it has been shown that another drug in this class passes into human milk and atorvastatin is present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with LIPITOR.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><i>Contraception</i></p> <p>LIPITOR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LIPITOR.</p>
-------------------------------	---

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4 th edition, 1999)	D (2021年3月)

《参考：分類の概要》

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

Australian Government Department of Health / Therapeutic Goods Administration /
 Prescribing medicines in pregnancy database
<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
 (2022/11/30 アクセス)

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.2 Hyperlipidemia</p> <p>LIPITOR is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • As an adjunct to diet to reduce elevated total-C, LDL-C, apo B, and TG levels and to increase HDL-C in adult patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (<i>Fredrickson</i> Types IIa and IIb); • As an adjunct to diet for the treatment of adult patients with elevated serum TG levels (<i>Fredrickson</i> Type IV); • For the treatment of adult patients with primary dysbetalipoproteinemia (<i>Fredrickson</i> Type III) who do not respond adequately to diet; • To reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable; • As an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in pediatric patients, 10 years to 17 years

<p>米国の添付文書 (2020年11月) (続き)</p>	<p>of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or b. LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and: <ul style="list-style-type: none"> • there is a positive family history of premature cardiovascular disease or • two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients (10 Years to 17 Years of Age)</p> <p>The recommended starting dose of LIPITOR is 10mg/day; the usual dose range is 10 to 20 mg orally once daily. Doses should be individualized according to the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p><i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia(HeFH)</i></p> <p>The safety and effectiveness of LIPITOR have been established in pediatric patients, 10 years to 17 years of age, with HeFH as an adjunct to diet to reduce total cholesterol, LDL-C, and apo B levels when, after an adequate trial of diet therapy, the following are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C ≥ 190 mg/dL, or • LDL-C ≥ 160 mg/dL and <ul style="list-style-type: none"> ○ a positive family history of FH, or premature CVD in a first, or second-degree relative, or ○ two or more other CVD risk factors are present. <p>Use of LIPITOR for this indication is supported by evidence from:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A placebo-controlled clinical trial of 6 months duration in 187 boys and postmenarchal girls, 10 years to 17 years of age. Patients treated with 10 mg or 20 mg daily LIPITOR had an adverse reaction profile generally similar to that of patients treated with placebo. In this limited controlled study, there was no significant effect on growth or sexual maturation in boys or on menstrual cycle length in girls. • A three year open-label uncontrolled trial that included 163 pediatric patients 10 to 15 years of age with HeFH who were titrated to achieve a target LDL-C < 130 mg/dL. The safety and efficacy of LIPITOR in lowering LDL-C appeared generally consistent with that observed for adult patients, despite limitations of the uncontrolled study design. <p>Advise postmenarchal girls of contraception recommendations, if appropriate for the patient.</p> <p>The long-term efficacy of LIPITOR therapy initiated in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.</p> <p>The safety and efficacy of LIPITOR have not been established in pediatric patients younger than 10 years of age with HeFH.</p> <p><i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)</i></p> <p>Clinical efficacy of LIPITOR with dosages up to 80 mg/day for 1 year was evaluated in an uncontrolled study of patients with HoFH including 8 pediatric patients.</p>
--	--

X II. 参考資料

出典	記載内容
<p>英国の SPC (2020 年 7 月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> <u>Hypercholesterolaemia</u> Paediatric use should only be carried out by physicians experienced in the treatment of paediatric hyperlipidaemia and patients should be re-evaluated on a regular basis to assess progress. For patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia aged 10 years and above, the recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg per day (see section 5.1). The dose may be increased to 80 mg daily, according to the response and tolerability. Doses should be individualised according to the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more. The dose titration to 80 mg daily is supported by study data in adults and by limited clinical data from studies in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (see sections 4.8 and 5.1). There are limited safety and efficacy data available in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia between 6 to 10 years of age derived from open-label studies. Atorvastatin is not indicated in the treatment of patients below the age of 10 years. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for this population.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> No clinically significant effect on growth and sexual maturation was observed in a 3-year study based on the assessment of overall maturation and development, assessment of Tanner Stage, and measurement of height and weight.</p>

Lipitor 10 mg film-coated tablets

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1424>

(2022/11/30 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

リピトール錠 5 mg 及び 10 mg の粉碎後の安定性試験では、5℃ 59%RH、25℃ 75%RH、30℃ 92%RH の保存条件下で性状及び定量値に変化は認められなかった。光 1000Lux (温湿度なりゆき) での保存においては、14 日及び 30 日での定量値に変化は認められなかったものの、試料の表面に 5mg 錠は薄い黄色への、10mg 錠は薄い黄色を経て黄色への変色が認められた (表 1、2)。

表 1. リピトール錠 5 mg 粉碎品の安定性試験結果 (※社内資料)

保管条件	試験項目	開始時 (粉碎直後)	3日	7日	14日	30日
5℃ 59%RH (遮光)	性状	ごく薄いピンク色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	98.8	100.3	100.4	99.9
25℃ 75%RH (遮光)	性状	ごく薄いピンク色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	97.9	99.2	99.7	100.2
30℃ 92%RH (遮光)	性状	ごく薄いピンク色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	98.4	99.8	99.5	100.0
光1000Lux (温湿度なりゆき)	性状	ごく薄いピンク色の粉末	変化なし	変化なし	表面が薄い黄色に変化	表面が薄い黄色に変化
	残存率 (%)	100.0	97.4	99.0	99.8	100.1

表 2. リピトール錠 10 mg 粉碎品の安定性試験結果 (※社内資料)

保管条件	試験項目	開始時 (粉碎直後)	3日	7日	14日	30日
5℃ 59%RH (遮光)	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	100.9	98.9	99.0	99.7
25℃ 75%RH (遮光)	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	99.8	99.7	99.6	99.2
30℃ 92%RH (遮光)	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100.0	100.3	98.4	99.0	99.6
光1000Lux (温湿度なりゆき)	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	表面が薄い黄色に変化	表面が黄色に変化
	残存率 (%)	100.0	99.7	98.9	98.8	99.6

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

XⅢ. 備考

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

