

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠

アトルバスタチン錠5mg「サワイ」
アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

ATORVASTATIN Tablets [SAWAI]

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

本IFは2023年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	31
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMP の概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	33
1. 販売名	3	8. 副作用	35
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	37
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	37
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	38
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	39
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	39
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	39
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	39
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	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	40
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	40
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	40
10. 容器・包装	13	12. 投薬期間制限に関する情報	40
11. 別途提供される資材類	14	13. 各種コード	40
12. その他	14	14. 保険給付上の注意	40
V. 治療に関する項目	15	XI. 文献	41
1. 効能又は効果	15	1. 引用文献	41
2. 効能又は効果に関連する注意	15	2. その他の参考文献	42
3. 用法及び用量	15	XII. 参考資料	43
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 主な外国での発売状況	43
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	43
VI. 薬効薬理に関する項目	19	XIII. 備考	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	44
2. 薬理作用	19	2. その他の関連資料	44
VII. 薬物動態に関する項目	21		
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	28		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28		
4. 吸収	29		
5. 分布	29		
6. 代謝	29		
7. 排泄	30		
8. トランスポーターに関する情報	30		
9. 透析等による除去率	30		
10. 特定の背景を有する患者	30		
11. その他	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

1) 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脂質量を低下させる。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¹⁾。(Ⅵ. -2. 参照)

2) 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. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

1) 錠剤本体に「アトルバ」の文字と含量を両面印字している。(Ⅳ. -1. 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年6月12日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」

2) 洋名

ATORVASTATIN Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

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

2. 一般名

1) 和名(命名法)

アトルバスタチンカルシウム水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

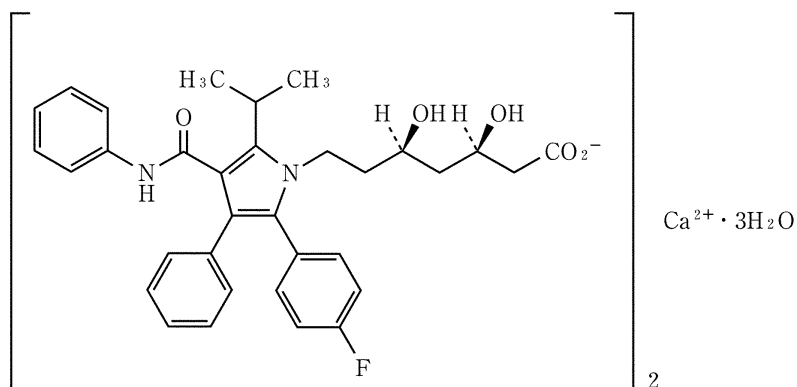
Atorvastatin Calcium Hydrate(JAN)

Atorvastatin(INN)

3) ステム(stem)

—vastatin : antihyperlipidaemic substances, HMG CoA reductase inhibitors

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

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
結晶多形が認められる。

2) 溶解性

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

3) 吸湿性

水分：3.5～5.5% (50mg、電量滴定法)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に黄白色となる。
保存条件：遮光して保存する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験に準ずる。

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

<定量法>

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品 名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性 状
アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」	 5.6	 約73	 2.7	ごくうすい紅色
アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」	 6.1	 約88	 2.9	白 色

3) 識別コード

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：SW アトルバ 5

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：：SW アトルバ 10

4) 製剤の物性

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

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

摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)
0.0%(5mg)、0.0%(10mg)

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品 名	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして)	
	5.42mg (5mg)	10.84mg (10mg)
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、炭酸Ca、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、マクロゴール6000	
	三二酸化鉄	—

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)²⁾

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

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性 状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
含 量 均 一 性 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	100.6	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)²⁾

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

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
含 量 均 一 性 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	100.6	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験³⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
589T1S2502	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	60万lx・hr、開放

結果

試験実施：2014年5月

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(kgf)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠	8.8	適合	100.0
温度(3 ヶ月)	変化なし	変化なし 7.3	変化なし	変化なし 99.1
湿度(3 ヶ月)	変化なし	変化なし 7.1	変化なし	変化なし 97.8
室温(3 ヶ月)	変化なし	変化なし 7.1	変化なし	変化なし 98.4
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし 6.2	変化なし	変化なし 99.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

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

その結果、規格に適合した。

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

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

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

その結果、規格に適合した。

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

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
589T2SM108	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	60万lx・hr、開放

IV. 製剤に関する項目

結果

試験実施：2014年5月

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(kgf)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	白色のフィルムコーティング錠	9.3	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 8.4	変化なし	変化なし 100.1
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 7.2	変化なし	変化なし 99.4
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 7.2	変化なし	変化なし 99.2
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし 6.6	変化なし	変化なし 98.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

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

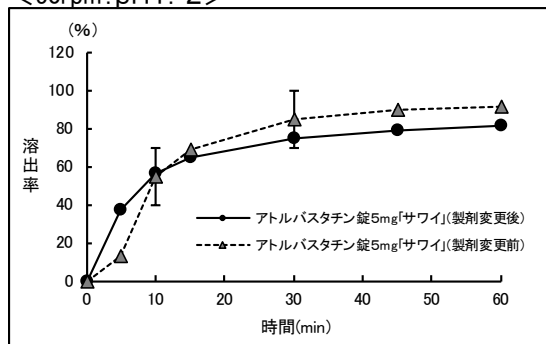
＜溶出挙動における同等性及び類似性＞

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」⁶⁾

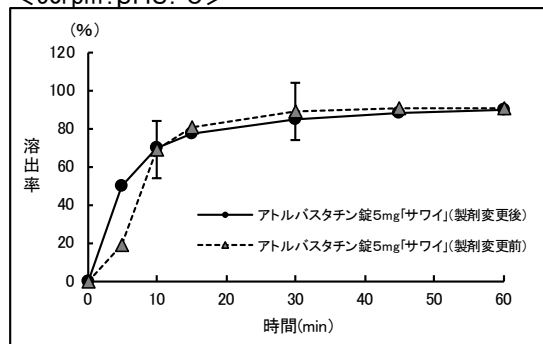
【製剤変更前後の比較】

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
試験条件	パドル法 50rpm(pH1.2、3.0、水)、75rpm(pH6.8)、100rpm(pH1.2)
試験回数	12ベッセル
試験製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更前)
結果及び考察	＜50rpm：pH1.2＞ 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ＜50rpm：pH3.0＞ 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ＜75rpm：pH6.8＞ 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ＜50rpm：水＞ 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ＜100rpm：pH1.2＞ 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。 本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。

＜50rpm：pH1.2＞

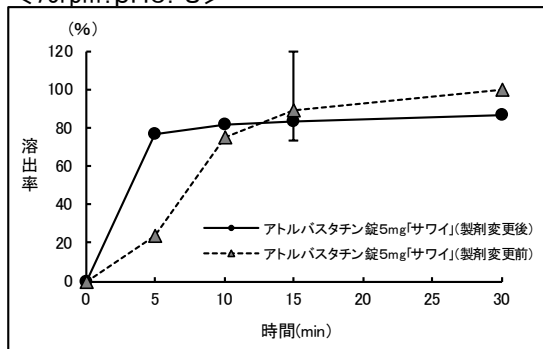


＜50rpm：pH3.0＞

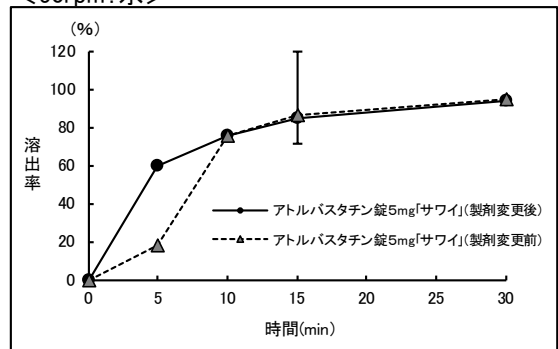


IV. 製剤に関する項目

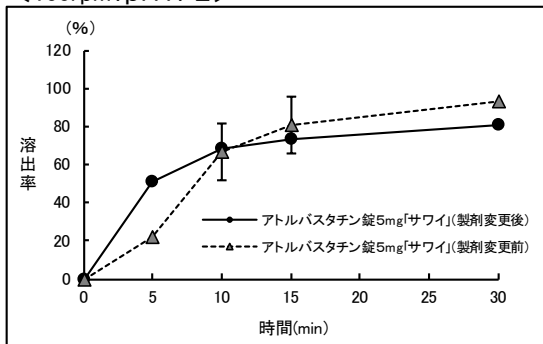
<75rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH1. 2>



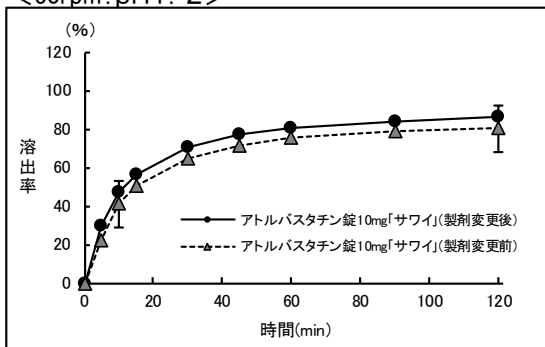
(I : 判定基準の適合範囲)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」⁷⁾

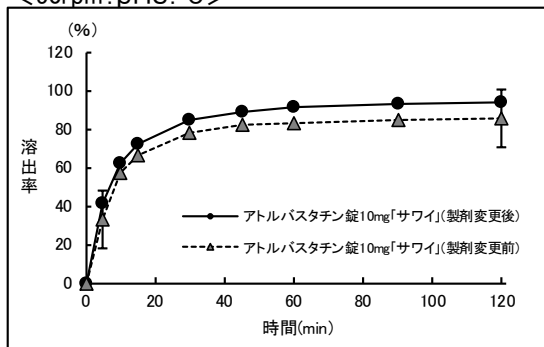
【製剤変更前後の比較】

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
試験条件	パドル法 50rpm(pH1. 2、3. 0、水)、75rpm(pH6. 8)、100rpm(pH3. 0)
試験回数	12ベッセル
試験製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)
結果及び考察	<50rpm: pH1. 2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。 <50rpm: pH3. 0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <75rpm: pH6. 8> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm: 水> 標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <100rpm: pH3. 0> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。 本剤の処方変更水準はE水準であることから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施し、両製剤の同等性を確認した。

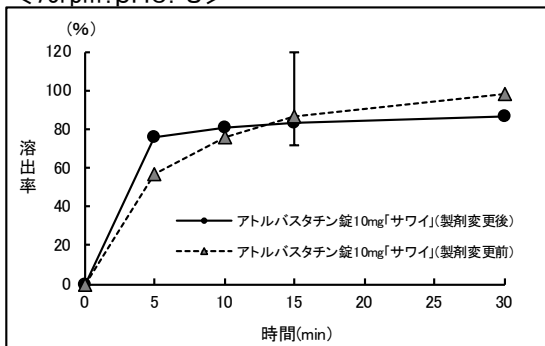
<50rpm:pH1. 2>



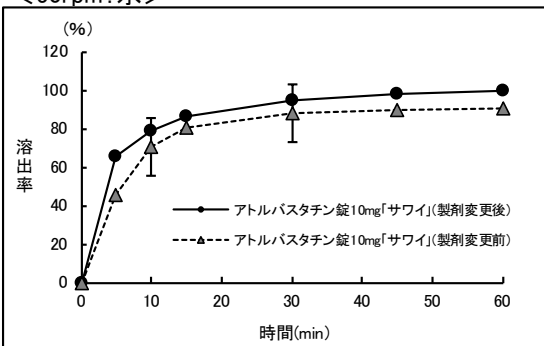
<50rpm:pH3. 0>



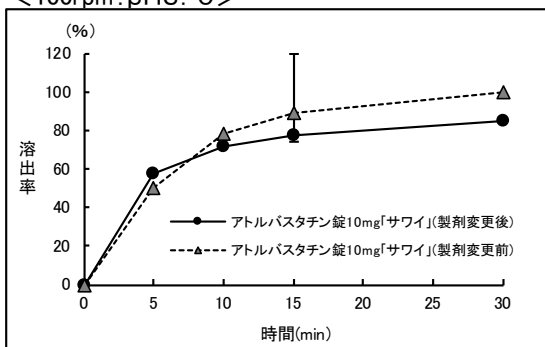
<75rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH3. 0>



(I : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

<アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」>

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

バラ [乾燥剤入り] : 500錠

<アトルバスタチン錠 10mg「サワイ」>

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

バラ [乾燥剤入り] : 500錠

3) 予備容量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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。

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。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

〈高コレステロール血症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

高脂血症患者243例を対象に、アトルバスタチンを1日1回夕食後12週間投与した際の血清脂質改善作用の用量反応関係および安全性を4用量(2.5mg、5mg、10mgまたは20mg)による二重盲検群間比較法により実施した。アトルバスタチン5^{注)}～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<220mg/dLとなった症例の割合(総コレステロール<220mg/dL割合)、LDL-コレステロール<150mg/dLとなった症例の割合(LDL-コレステロール<150mg/dL割合)は下記のとおりである。^{8, 9)}

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 (Δmg/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

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。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。

注)本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で1日20mgまで、家族性高コレステロール血症で1日40mgまでの増量である。

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.2 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験(国内)

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者24例にアトルバスタチン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。^{10, 11)}その結果、10mg及び40mgで総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-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。

17.1.3 家族性高コレステロール血症患者ホモ対象試験(国内)

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、アトルバスタチン10mgを8週間投与し、その後20mg(8週間)、40mg(8～20週)へと漸増し、非盲検・非比較試験にて検討した。¹²⁾その結果、6例で総コレステロールが-31.4～-4.9%、LDL-コレステロールが-39.3～-4.6%と低下した。他の3例では総コレステロールが1.2～15.2%、LDL-コレステロールが3.1～11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち4例ではアトルバスタチン投与前に2剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の総コレステロール及びLDL-コレステロール低下が認められた。副作用は11.1%(1/9例)、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。

17.3 その他**17.3.1 胆汁脂質に与える影響(国内)**

高脂血症患者17例を対象に非盲検・非比較試験としてアトルバスタチン10mgを12週間投与した結果、投与前後のコレステロール飽和度、胆汁脂質濃度及び胆石形成指数に有意な変化はみられず、胆汁脂質組成に悪影響を及ぼさなかった。¹³⁾副作用は6.3%(1/16例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は25.0%(4/16例)に認められた。副作用は、胃部不快感と鼓腸が同一症例に発現していた。なお、本試験において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。

17.3.2 血液凝固線溶系に及ぼす影響(国内)

高脂血症患者20例を対象にアトルバスタチン10mgを非盲検・非比較試験として28週間投与した結果、凝固第Ⅶ因子活性及びその抗原量の有意な低下を認め血栓形成阻止傾向がみられた。一方、他の血液凝固線溶系パラメータに一定の傾向はみられなかったことより、全体として血液凝固線溶系には悪影響を及ぼさなかった。¹⁴⁾副作用は認められず、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は31.6%(6/19例)に認められた。

17.3.3 糖代謝に及ぼす影響(国内)

高脂血症を合併した糖尿病患者50例(プラセボ群24例、アトルバスタチン群26例)にアトルバスタチン10mg又はプラセボを二重盲検群間比較試験として12週間投与し、アトルバスタチンの有効性および安全性を検討した。アトルバスタチンを12週間投与した結果、HbA1c、1,5-AG及びフルクトサミンに対する変化は、アトルバスタチン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったことから、アトルバスタチンは糖代謝に対する影響はなかった。¹⁵⁾副作用は、プラセボ群、アトルバスタチン群とも5.3%(1/19例)にみられ、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動はプラセボ群26.3%(5/19例)、アトルバスタチン群21.1%(4/19例)に認められた。副作用は、プラセボ群が死亡、アトルバスタチン群が胸痛であった。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。

注)本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で1日20mgまで、家族性高コレステロール血症で1日40mgまでの増量である。

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**

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA還元酵素阻害作用：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、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¹⁶⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 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脂質量を低下させる。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。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来HepG2細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した。¹⁷⁾

更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した。¹⁸⁾

18.3 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

18.3.1 コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポB値を低下させた。^{19, 20)} LDL受容体欠損マウス及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を低下させた。^{21, 22)}

18.3.2 トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた。^{20, 23)}

18.4 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた。^{19, 22)}

18.5 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体(M-1)及び2位の水酸化体(M-2)は、アトルバスタチンと同程度のHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した。²⁴⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

18.6 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝LDL受容体mRNA発現量及び肝LDL受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた。^{25, 26)} 正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝LDL受容体活性を増加させるとともに、VLDL-アポB分泌速度を低下させた。²⁷⁾ コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンはVLDL-アポB産生速度を低下させた。²⁰⁾ LDL受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた。²¹⁾ ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた。²³⁾

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

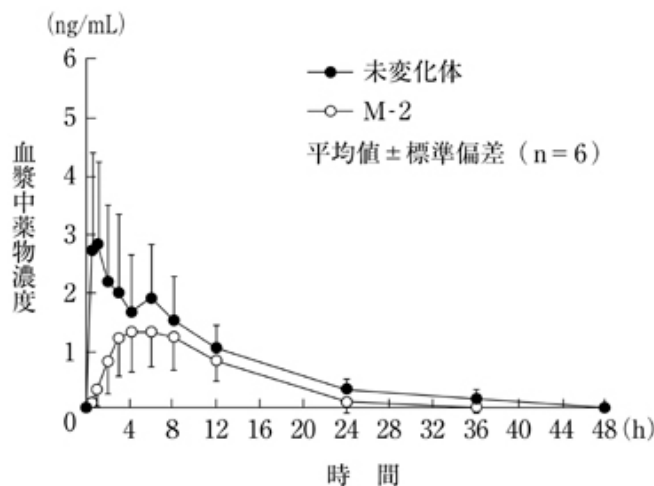
健康成人6例に、アトルバスタチン5^{注)}、10、20及び40mgを絶食下单回経口投与した結果、血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量に比例して増加し、T_{max}及び半減期はほぼ一定であったことから、アトルバスタチンの体内動態は線形性を示すと考えられた。²⁸⁾なお、日本人と外国人との体内動態を比較した結果、個人差を上回る人種差は認められなかった。²⁹⁾

薬物動態パラメータ

投与量 (mg/man)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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

(平均値±標準偏差)

また、アトルバスタチン10mgを健康成人6例に単回経口投与したときの血漿中主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化物(M-2、*o*-OH体)のT_{max}、C_{max}及び半減期はそれぞれ6.17時間、1.39ng/mL及び8.00時間であった。²⁸⁾



アトルバスタチンを健康成人に10mg単回経口投与したときの血漿中未変化体及びM-2濃度推移

16.1.2 反復投与

健康成人6例に、アトルバスタチン10及び20mgを1日1回朝食後、7日間反復経口投与した結果、血漿中薬物濃度は投与開始後4日目までに定常状態に到達した。

また、1日目と7日目の血漿中薬物濃度を比較すると、20mg投与群で上昇しているものの有意な差ではなく、蓄積性は認められなかった。³⁰⁾

注)本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で1日20mgまで、家族性高コレステロール血症で1日40mgまでの増量である。

VII. 薬物動態に関する項目

<生物学的同等性試験>

●アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」

【先発医薬品との比較】

【未変化体】^{31, 32)}

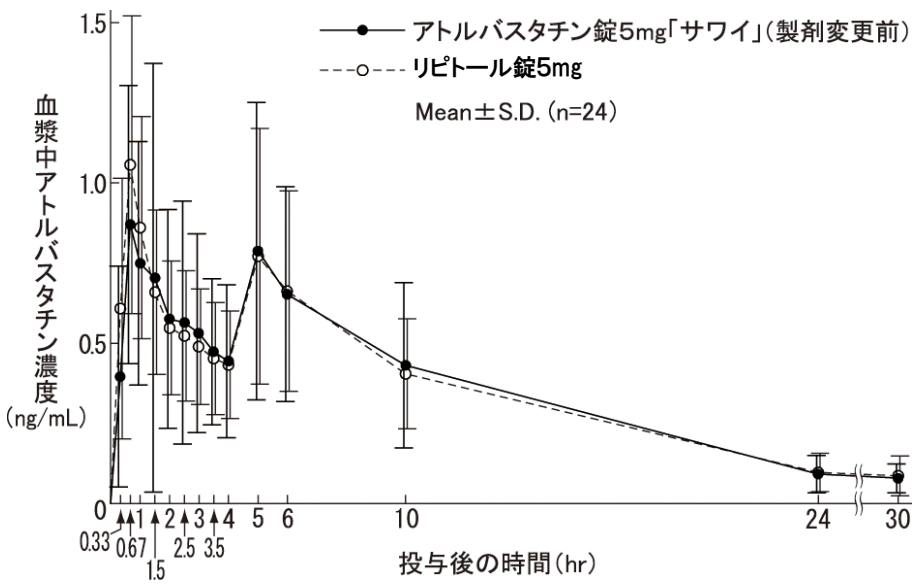
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更前)
標準製剤	リピトール錠 5mg

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠 5mg 「サワイ」(製剤変更前)	1.25±0.60	2.0±2.0	8.2±2.2	9.94±4.98
リピトール錠 5mg	1.21±0.38	1.2±1.3	8.3±2.6	9.86±3.82

(Mean±S.D.)



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

【代謝物(M-2体)】³²⁾

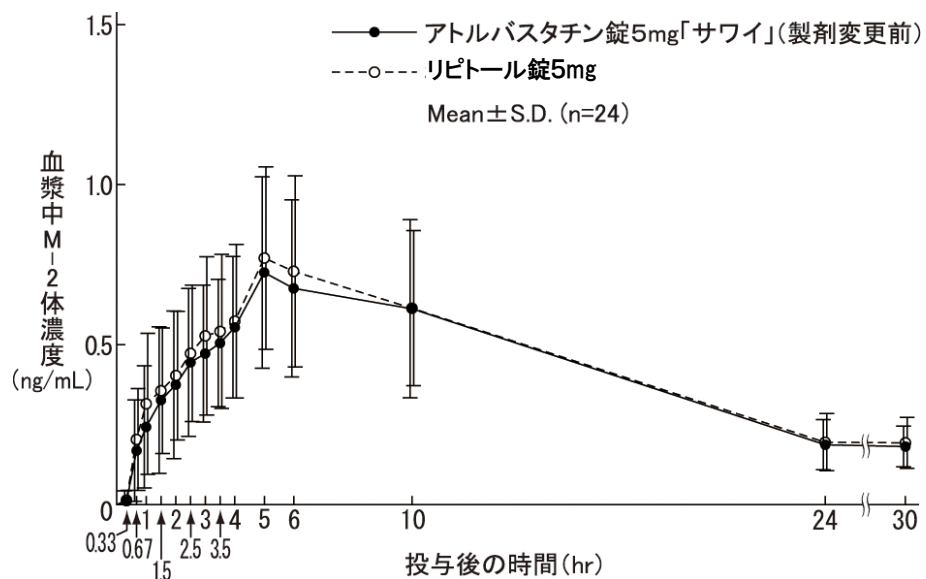
通知等 (参考)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠5mg「サワイ」(製剤変更前)
標準製剤	リピトール錠5mg

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)



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

VII. 薬物動態に関する項目

【製剤変更前後の比較】³²⁾

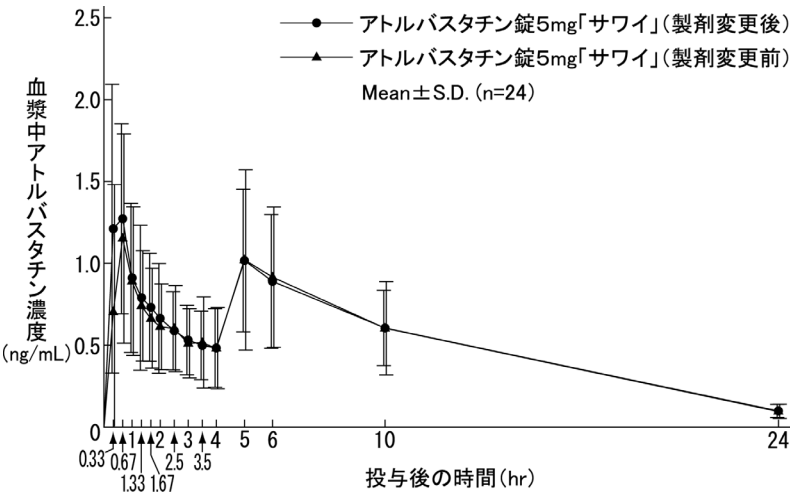
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年 2月29日 薬食審査発0229第10号 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年 2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」(製剤変更前)

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.02)	log(0.97)～log(1.08)
C _{max}	log(1.08)	log(0.97)～log(1.20)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

【先発医薬品との比較】

【未変化体】^{31, 33)}

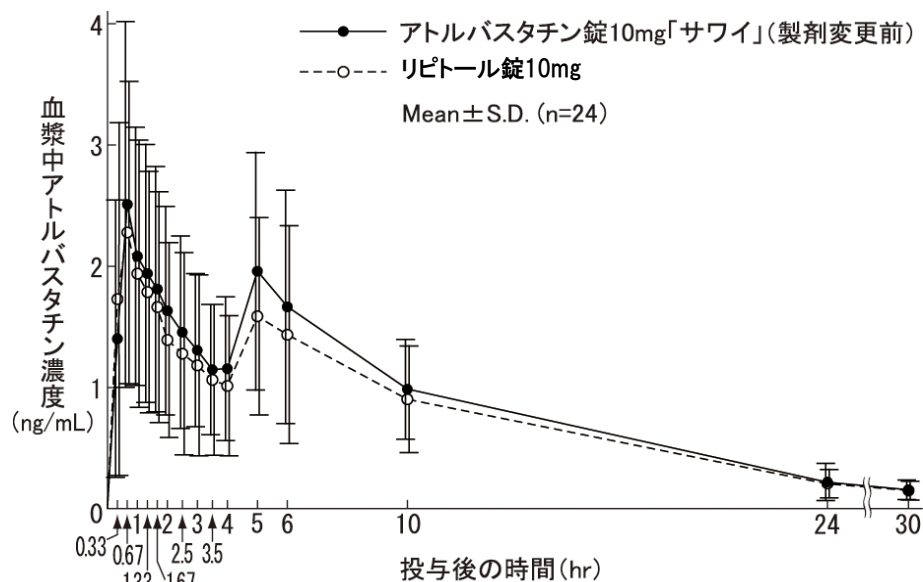
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)
標準製剤	リピトール錠10mg

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
アトルバスタチン錠10mg 「サワイ」(製剤変更前)	3.05±1.20	1.2±1.3	7.2±1.7	24.44±10.86
リピトール錠10mg	3.03±1.22	1.3±1.4	7.5±1.4	22.08±10.52

(Mean±S.D.)



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

VII. 薬物動態に関する項目

【代謝物(M-2体)】³³⁾

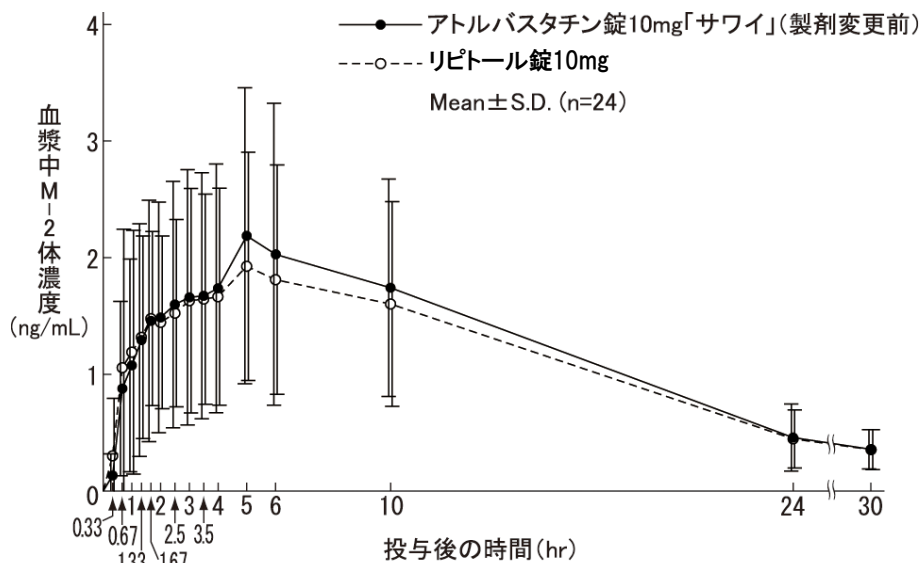
通知等 (参考)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24、 30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)
標準製剤	リピトール錠10mg

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)



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

【製剤変更前後の比較】³³⁾

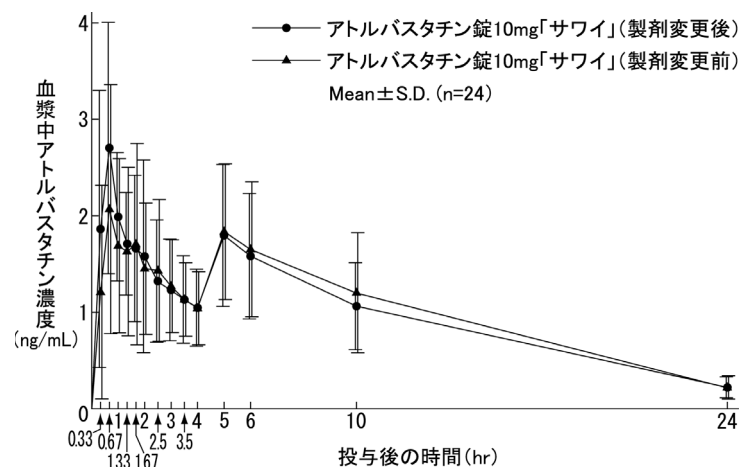
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年 2月29日 薬食審査発0229第10号 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年 2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、5、6、10、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	アトルバスタチン錠10mg「サワイ」(製剤変更前)

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

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)



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

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

3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例でアトルバスタチン10mgを絶食下及び食後に単回経口投与した結果、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、吸収率はほとんど影響を受けなかった。³⁴⁾

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) 消失速度定数

●アトルバスタチン錠 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (アトルバスタチンとして 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数³²⁾

$0.120 \pm 0.019 \text{ hr}^{-1}$

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (アトルバスタチンとして10mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数³³⁾

$0.111 \pm 0.022 \text{ hr}^{-1}$

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

VII. - 1. -4) 参照

5. 分布

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. - 6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. - 6. -6) 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、蛋白結合率は95.6～99.0%以上を示した。³⁵⁾

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

健康成人6例にアトルバスタチン10及び40mgを単回経口投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体(M-1)及び2位の水酸化体(M-2)の2種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物はM-2であった。²⁸⁾

アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1及びM-2はCYP3A4によって生成することが明らかにされている。³⁶⁾ [10 参照]

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VIII. - 7. 参照

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活性比、存在比率

VI. - 2. -2) 及び VII. - 6. -1) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く($< 2\%$)³⁷⁾、糞中に未変化体、M-1及びM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%、11.7%及び18.2%排泄された。³⁸⁾更に、 ^{14}C -アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の43.7~70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他にM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された。³⁹⁾

8. トランスポーターに関する情報

VIII. -7. 参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者8例及び腎機能障害者11例にアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復経口投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。⁴⁰⁾

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人及び肝硬変患者8例ずつにアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べてChild-Pugh A患者及びChild-Pugh B患者において、 C_{max} ではそれぞれ5.5倍及び14.4倍、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ではそれぞれ4.4倍及び9.8倍の増加、 T_{max} ではいずれも1/2の短縮が認められたが半減期はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった(外国人データ)。⁴¹⁾[2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者(66~73歳)6例及び若年者(20~22歳)6例に、アトルバスタチン10mgを絶食下单回経口投与した結果、高齢者は若年者に比べて C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は約2倍に増加したが、 T_{max} 及び半減期に差は認められなかった。⁴²⁾[9.8 参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で1日20mgまで、家族性高コレステロール血症で1日40mgまでの増量である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
VIII. -2. 参照

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]

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

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にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK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]

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]

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ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

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]

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]

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]

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。

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
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 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：フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール 等 [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

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
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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	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。

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

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)、带状疱疹	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

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

IX. 非臨床試験に関する項目

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

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし
2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. - 6. -5) 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：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

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

XⅢ. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リピトール錠 5mg/錠10mg

同効薬：HMG-CoA還元酵素阻害作用：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、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¹⁶⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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……………

●アトルバスタチン錠5mg「サワイ」

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

薬価基準収載年月日：2011年11月28日

販売開始年月日：2011年11月28日

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

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

薬価基準収載年月日：2011年11月28日

販売開始年月日：2011年11月28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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………

該当しない

11. 再審査期間……………

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報……………

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード……………

製品名	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)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
アトルバスタチン 錠5mg「サワイ」	2189015F1015	2189015F1058	120984601	622098401
アトルバスタチン 錠10mg「サワイ」	2189015F2054	2189015F2054	120985301	622098501

14. 保険給付上の注意……………

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 作用機序(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ホ. 1. 8)
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
- 8) 中村治雄他：Prog. Med., 1998 ; 18(7) : 1690-1723
- 9) 国内後期第Ⅱ相試験(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト. 1. (3))
- 10) 山村卓他：臨床医薬, 1998 ; 14(11) : 2031-2054
- 11) 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験(国内)(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト. 1. (7). 1))
- 12) ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者・臨床試験(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト. 1. (7). 2))
- 13) 田妻進他：臨床医薬, 1998 ; 14(12) : 2163-2177
- 14) 高脂血症患者・血液凝固・線溶系に及ぼす影響(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト. 1. (8). 2))
- 15) 田中明他：新薬と臨床, 1998 ; 47(8) : 1230-1248
- 16) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/6/12 アクセス)
- 17) 舩津敏之他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1435-1441
- 18) 田中秀行他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1451-1454
- 19) Bocan, T. M. et al. : Atherosclerosis, 1994 ; 111(1) : 127-142
- 20) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997 ; 17(11) : 2589-2600
- 21) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid Res., 1997 ; 38(12) : 2502-2515
- 22) 荒井幸規他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1475-1481, 1483-1486
- 23) 鈴木雅徳他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1469-1474
- 24) ラット・代謝物の薬理作用(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ホ. 1. 7)
- 25) 舩津敏之他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1443-1450
- 26) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis, 2001 ; 157(1) : 107-115
- 27) 角田裕俊他：薬理と治療, 1998 ; 26(9) : 1461-1468
- 28) 大石紫満子他：薬理と治療, 1998 ; 26(8) : 1253-1266
- 29) 海外及び国内健康成人・薬物動態(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ヘ. 3. (5). 1))
- 30) 大石紫満子他：薬理と治療, 1998 ; 26(8) : 1279-1293
- 31) 陶易王他, 診療と新薬, 2011 ; 48(9) : 849-857
- 32) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 33) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
- 34) 大石紫満子他：薬理と治療, 1998 ; 26(8) : 1267-1277
- 35) 根本裕之他：薬理と治療, 1998 ; 26(8) : 1229-1240

X I. 文献

- 36) ヒトミクロソーム・代謝(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3. (7). 4))
- 37) 健康成人・薬物動態(反復投与後の物質収支代謝試験)(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3. (8). 1))
- 38) 健康成人・薬物動態(反復投与後のヒト糞中代謝物の同定)(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3. (7). 3))
- 39) 第十八改正日本薬局方解説書，廣川書店，2021；C-195-201
- 40) Stern, R. H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1997；37(9)：816-819
- 41) 健康成人及び肝機能障害患者・薬物動態(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3. (6). 5))
- 42) 大石紫満子他：薬理と治療，1998；26(8)：1295-1305
- 43) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 44) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」
- 45) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アトルバスタチン錠 5mg「サワイ」
- 46) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アトルバスタチン錠10mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

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。

1) 粉碎

●アトルバスタチン錠5mg「サワイ」⁴³⁾

アトルバスタチン錠5mg「サワイ」を粉碎後、以下の保存条件下で3ヵ月間保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、3ヵ月)	透明瓶密栓 (室温、3ヵ月)	褐色瓶密栓 (室温、3ヵ月)
性 状	ごくうすい 紅色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.7	100.1	101.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」⁴⁴⁾

アトルバスタチン錠10mg「サワイ」を粉碎後、以下の保存条件下で3ヵ月間保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、3ヵ月)	透明瓶密栓 (室温、3ヵ月)	褐色瓶密栓 (室温、3ヵ月)
性 状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	99.3	98.9	99.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

●アトルバスタチン錠5mg「サワイ」⁴⁵⁾

試験方法

1. アトルバスタチン錠5mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. 5分後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸 濁 状 態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●アトルバスタチン錠10mg「サワイ」⁴⁶⁾

試験方法

1. アトルバスタチン錠10mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. 5分後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・アトルバスタチン錠「サワイ」を服用される患者さんへ

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

