2024年4月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号
872189

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

処方箋医薬品注)

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「DSEP」
アトルバスタチン錠10mg「DSEP」

ATORVASTATIN TABLETS「DSEP」

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)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アトルバスタチン錠5mg「DSEP」： 1錠中アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.42mg （アトルバスタチンとして5mg） アトルバスタチン錠10mg「DSEP」： 1錠中アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.84mg （アトルバスタチンとして10mg）
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2012年 6月 22日 販売開始年月日：2012年 6月 22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ:https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2023年11月改訂（第3版）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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

IV. 製剤に関する項目 5
1. 剤　形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力　価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9. 溶出性 12
10.容器・包装 16
11.別途提供される資材類 16
12.その他 16

V. 治療に関する項目 17
1. 効能又は効果 17
2. 効能又は効果に関連する注意 17
3. 用法及び用量 17
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 17

VI. 薬効薬理に関する項目 21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21

VII. 薬物動態に関する項目 23
1. 血中濃度の推移 23
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析 26
4. 吸　収 26
5. 分　布 26
6. 代　謝 26
7. 排　泄 27
8. トランスポーターに関する情報 27
9. 透析等による除去率 27
10.特定の背景を有する患者 28
11.その他 28

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 29
1. 警告内容とその理由 29
2. 禁忌内容とその理由 29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 29
5. 重要な基本的注意とその理由 29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 29
7. 相互作用 31
8. 副作用 33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
10.過量投与 35
11.適用上の注意 35
12.その他の注意 35

IX. 非臨床試験に関する項目 36
1. 薬理試験 36
2. 毒性試験 36

X. 管理的事項に関する項目 37
1. 規制区分 37
2. 有効期間 37
3. 包装状態での貯法 37
4. 取扱い上の注意 37
5. 患者向け資材 37
6. 同一成分・同効薬 37
7. 国際誕生年月日 37
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 37
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 37
10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
11.再審査期間 38
12.投薬期間制限に関する情報 38
13.各種コード 38
14.保険給付上の注意 38

XI. 文　　献 39
1. 引用文献 39
2. その他の参考文献 40

XII. 参考資料 41
1. 主な外国での発売状況 41
2. 海外における臨床支援情報 41

XIII. 備　　考 42
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 42
2. その他の関連資料 43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチンカルシウム水和物は、経口投与により 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase（HMG－CoA 還元酵素）阻害作用を有する薬剤であり、本邦では 2000 年 5 月に上市されている。

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及びアトルバスタチン錠 10mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年 2 月に承認を取得、2012 年 6 月より販売を開始した。

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。（「**Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序**」の項を参照）

(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、重症筋無力症が報告されている。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の工夫

- 「製品名」「有効成分の含量」「表面：屋号、裏面：会社名」を両面レーザー印刷し、識別し易くしている。（「**Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状、(3)識別コード**」の項を参照）
- 含量規格に応じ、錠剤色（錠 5mg：ごくうすい紅色、錠 10mg：白色）を設定している。（「**Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状**」の項を参照）

(2) PTP シートの工夫

- 薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを PTP シートに表示している。
- 薬剤取り違え防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

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材、最適使用推進ガイドライン等	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材	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

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「DSEP」

アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」

(2)洋　名

ATORVASTATIN TABLETS「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日　薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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）

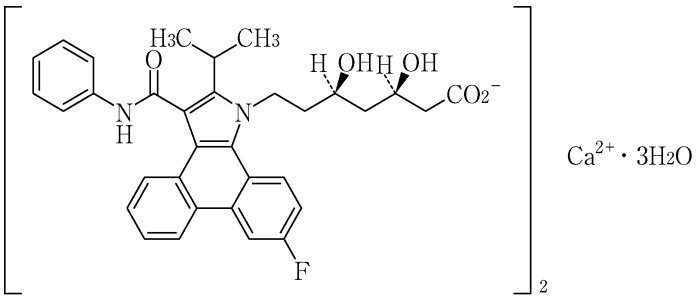
(2)洋　名（命名法）

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：$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$・$3H_2O$

分子量：1209.39

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

該当資料なし

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

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

該当資料なし

(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 1)

旋光度：〔α〕$^{25}_{D}$：－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）

水分：3.5～5.5%（50mg、電量滴定法）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)～(3)の日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験法及び(4)の試験法による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) カルシウム塩の定性反応(1)、(3)

(4) 粉末 X 線回析測定法

定　量　法：日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法による

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

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」：フィルムコーティング錠

アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」：フィルムコーティング錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤　形	色	外　形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	ごくうすい紅色			
			5.6	3.1	72
アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」		白色			
			6.1	3.1	88

(3)識別コード

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」：アトルバスタチン　5　DSEP

アトルバスタチン　5　第一三共エスファ

アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」：アトルバスタチン　10　DSEP

アトルバスタチン　10　第一三共エスファ

(4)製剤の物性

該当資料なし

(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

販売名	有効成分	添加剤
アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」	1 錠中 アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.42mg （アトルバスタチンとして 5mg）	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、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 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、その他 1 成分
アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」	1 錠中 アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.84mg （アトルバスタチンとして 10mg）	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、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 6000、酸化チタン、タルク、その他 1 成分

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当資料なし

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 [2)]

＜アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」＞

(1) 加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム-アルミ箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン瓶、金属蓋、乾燥剤
保存条件	40℃、75％RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヵ月後、3 ヵ月後、6 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適	適	適	適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内			
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.96	100.22	99.42	99.24
	Lot2	99.92	99.92	99.38	99.08
	Lot3	98.98	99.40	98.84	98.18

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適	適	適	適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内			
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.96	99.98	99.25	99.61
	Lot2	99.92	100.22	99.22	99.50
	Lot3	98.98	99.00	98.36	98.74

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム-アルミ箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン瓶、金属蓋、乾燥剤
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、6 ヵ月後、12 ヵ月後、24 ヵ月後、36 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	6 ヵ月後	12 ヵ月後	24 ヵ月後	36 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適				適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内				規格内
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	100.8	100.4	100.4	99.6	99.5
	Lot2	100.6	100.8	100.9	99.7	99.4
	Lot3	100.9	100.9	99.4	100.6	99.6

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	6 ヵ月後	12 ヵ月後	24 ヵ月後	36 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適				適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内				規格内
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.9	98.6	99.3	97.6	97.9
	Lot2	101.3	100.8	100.1	100.3	99.5
	Lot3	100.9	100.3	98.9	99.9	99.5

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヵ月）の結果、アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.23	98.76	98.38	98.24
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	58.0～72.9	50.7～61.6	55.7～63.3	54.5～61.5

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、褐色ガラス瓶、開栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.23	98.74	97.87	98.78
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	58.0～72.9	29.8～34.5	30.8～34.5	30.9～33.2

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

保存条件：25℃、75%RH、PTP 包装

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.23	98.90	98.09	98.30
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	58.0～72.9	52.0～54.0	49.0～58.3	42.2～48.9

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

③光に対する安定性

保存条件：光照射（2000Lux）、無色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 Lux･h	120 万 Lux･h
性状〔※1〕	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.23	98.40	97.80
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	58.0～72.9	51.4～64.3	47.7～53.0

※1：ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠である。

＜アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」＞

(1) 加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム-アルミ箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン瓶、金属蓋、乾燥剤
保存条件	40℃、75％RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヵ月後、3 ヵ月後、6 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適	適	適	適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内			
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	100.33	100.04	99.38	99.16
	Lot2	100.44	100.61	99.57	99.71
	Lot3	100.63	100.65	99.58	99.39

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適	適	適	適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内			
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	100.33	99.82	99.03	98.95
	Lot2	100.44	100.21	99.40	99.80
	Lot3	100.63	100.46	99.57	99.71

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム-アルミ箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン瓶、金属蓋、乾燥剤
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、6 ヵ月後、12 ヵ月後、24 ヵ月後、36 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	6 ヵ月後	12 ヵ月後	24 ヵ月後	36 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適				適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内				規格内
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	97.1	98.5	101.0	97.3	98.0
	Lot2	99.7	101.7	99.2	99.4	99.0
	Lot3	99.3	100.8	99.6	99.6	99.5

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	6 ヵ月後	12 ヵ月後	24 ヵ月後	36 ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕		適				適
製剤均一性〔判定値 15%以下〕		規格内				規格内
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	99.2	100.8	97.9	97.4	98.5
	Lot2	99.7	101.3	99.4	100.3	98.5
	Lot3	98.8	100.7	99.4	99.3	99.1

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

※2：波長 244～248nm に吸収の極大を示す。

3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヵ月）の結果、アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.48	99.22	99.06	99.13
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	76.2～92.4	76.5～86.5	73.2～91.8	73.5～81.8

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、褐色ガラス瓶、開栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.48	99.15	99.10	100.13
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	76.2～92.4	50.0～54.3	48.0～54.0	47.2～50.9

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

保存条件：25℃、75%RH、PTP 包装

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヵ月後	1 ヵ月後	3 ヵ月後
性状〔※1〕	適	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.48	99.31	98.78	99.28
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	76.2～92.4	75.5～79.5	66.9～81.8	61.8～68.5

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

③光に対する安定性

保存条件：光照射（2000Lux）、無色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 Lux･h	120 万 Lux･h
性状〔※1〕	適	適	適
溶出性〔水、75rpm、15 分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕（平均値）	99.48	99.15	99.31
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	76.2～92.4	70.9～78.5	62.6～73.2

※1：白色のフィルムコーティング錠である。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性 [3)]

(1)溶出規格

試験方法：

試験条件			溶出規格	
試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
水（900mL）	パドル法	75rpm	15 分	80%以上

結果：

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

(2)溶出挙動における類似性

1) アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」

「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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」） 標準製剤（リピトール錠 5mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH6.8	クエン酸一水和物 - 水酸化ナトリウム緩衝液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）	
判定基準	「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）の判定基準に従う。	

結果

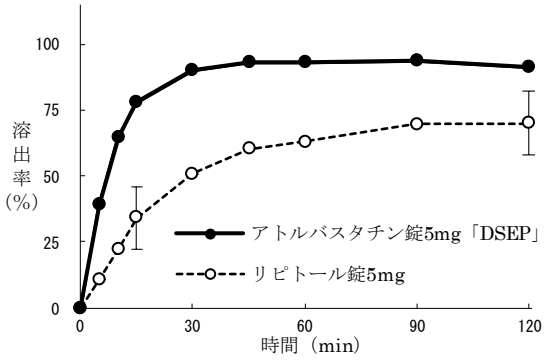
すべての試験条件のうち、pH3.0 試験液（50 及び 100rpm）では判定基準に適合したが、pH1.2、pH6.8 試験液及び水（いずれも 50rpm）では判定基準に適合せず、アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」と標準製剤（リピトール錠 5mg）の溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

平均溶出率における判定結果

試験条件		採取時間（分）	平均溶出率（%） アトルバスタチン錠5mg「DSEP」	リピトール錠5mg	差(絶対値)	f2 関数の値	判定基準※1	判定
50 rpm	pH1.2	15	77.8	34.1	43.7	20.5	平均溶出率差が±12%又は f2≧46	不適
		120	91.2	70.0	21.2			
	pH3.0	10	73.3	48.9	24.4	46.8	平均溶出率差が±15%又は f2≧42	適
		60	90.7	85.8	4.9			
	pH6.8	5	78.0	45.1	32.9	36.4	平均溶出率差が±15%又は f2≧42	不適
		60	97.8	87.8	10.0			
	水	5	73.4	41.9	31.5	33.3	平均溶出率差が±15%又は f2≧42	不適
		30	89.8	83.5	6.3			
100 rpm	pH3.0	5	65.7	52.8	12.9		平均溶出率差が±15%又は f2≧42	適
		15	92.2	84.9	7.3			

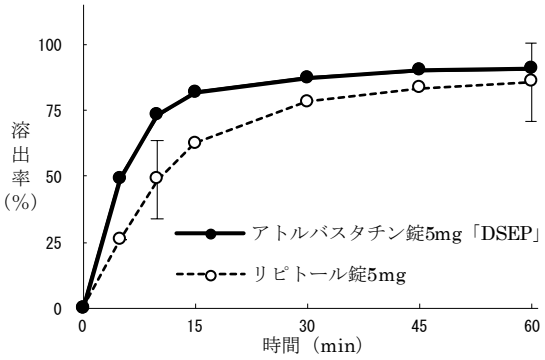
溶出曲線

pH1.2/50rpm



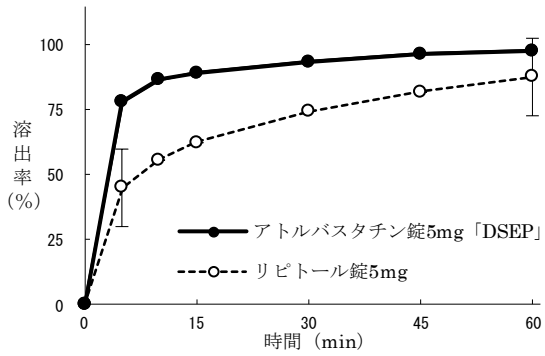
〔f2＝20.5〕

pH3.0/50rpm



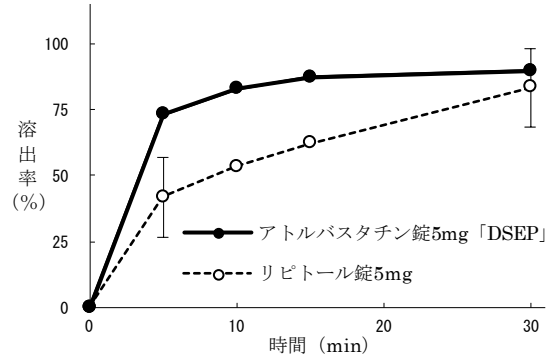
〔f2＝46.8〕

pH6.8/50rpm



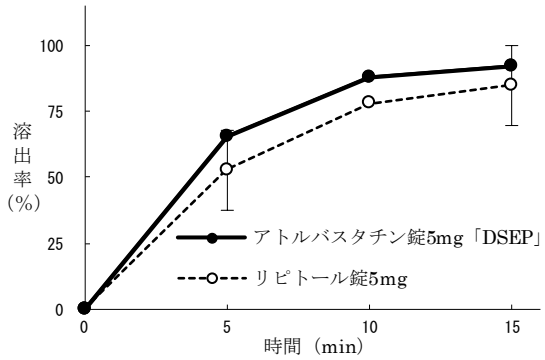
〔f2＝36.4〕

水/50rpm



〔f2＝33.3〕

pH3.0/100rpm



：判定基準の適合範囲

〔　〕：判定に用いた f2 関数の値

※1　本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトルバスタチン 5mg「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	pH3.0		規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8		
	水		
100rpm	pH3.0	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

2)　**アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」**

「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）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」） 標準製剤（リピトール 10mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH6.8	クエン酸一水和物 - 水酸化ナトリウム緩衝液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）	
判定基準	「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）の判定基準に従う。	

結果

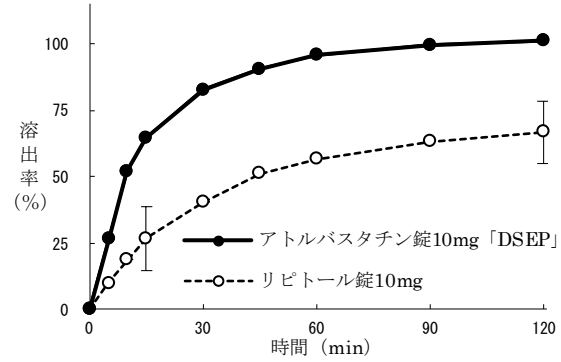
すべての試験条件のうち、pH3.0 試験液（50 及び 100rpm）及び水では判定基準に適合したが、pH1.2 及び pH6.8 試験液（いずれも 50rpm）では判定基準に適合せず、アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」と標準製剤（リピトール錠 10mg）の溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

平均溶出率における判定結果

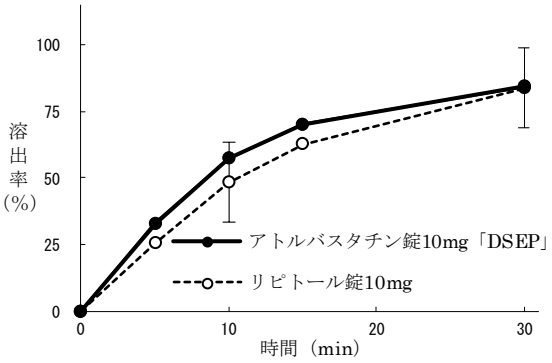
試験条件		採取時間（分）	平均溶出率（%） アトルバスタチン錠10mg「DSEP」	リピトール錠10mg	差（絶対値）	f2 関数の値	判定基準※1	判定
50rpm	pH1.2	15	64.6	26.7	37.9	20.0	平均溶出率差が±12%又は f2≧46	不適
		120	101.0	66.6	34.4			
	pH3.0	10	57.5	48.3	9.2		平均溶出率差が±15%又は f2≧42	適
		30	84.4	83.8	0.6			
	pH6.8	5	70.2	52.4	17.8	40.9	平均溶出率差が±15%又は f2≧42	不適
		60	96.3	86.0	10.3			
	水	15	85.3	63.1	22.2	44.2	平均溶出率差が±15%又は f2≧42	適
		30	89.8	85.7	4.1			
100rpm	pH3.0	5	46.6	48.5	1.9		平均溶出率差が±15%又は f2≧42	適
		15	86.3	82.7	3.6			

溶出曲線

pH1.2/50rpm

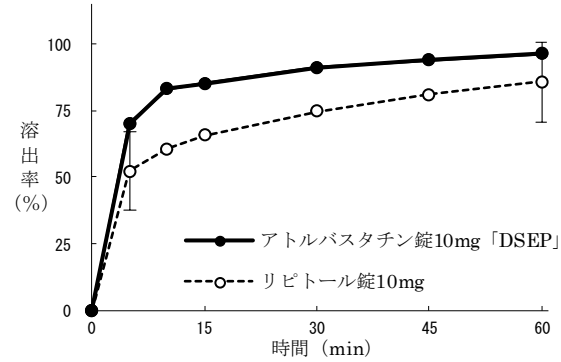


pH3.0/50rpm



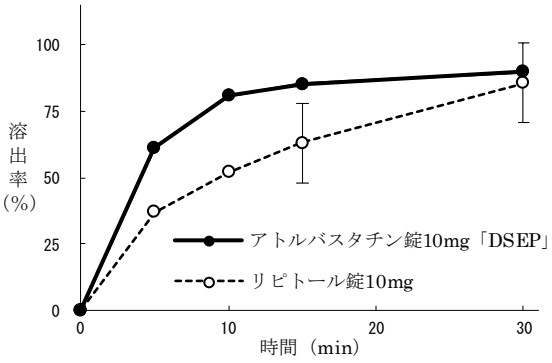
〔f2＝20.0〕

pH6.8/50rpm



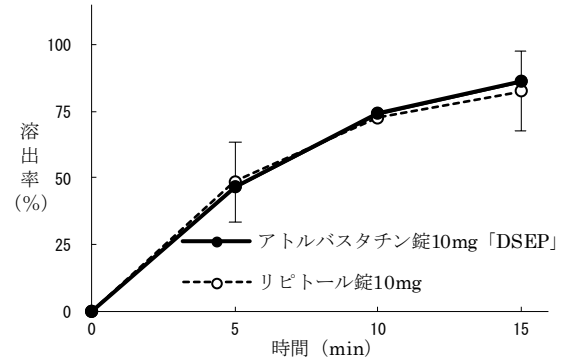
〔f2＝40.9〕

水/50rpm



〔f2＝44.2〕

pH3.0/100rpm



：判定基準の適合範囲

〔　〕：判定に用いた f2 関数の値

※1　本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：アトルバスタチン 10mg「DSEP」）

<table>
<tr><th>回転数</th><th>試験液</th><th>標準製剤の平均溶出率</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="3">50rpm</td><td>pH1.2</td><td rowspan="3">標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合</td><td>規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。</td></tr>
<tr><td>pH3.0</td><td rowspan="2">規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>水</td><td rowspan="2">標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合</td><td rowspan="2">標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH3.0</td></tr>
</table>

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

該当しない

(2)包　装

〈アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」〉

（PTP）100 錠（10 錠×10）　500 錠（10 錠×50）

〈アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」〉

（PTP）100 錠（10 錠×10）　500 錠（10 錠×50）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包 装：

P　T　P：ポリプロピレンフィルム、アルミ箔

ピ ロ ー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個 装 箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

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

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

・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

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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。

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 [4)、5)]。

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。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[6)、7)]。

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。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[8)]。

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。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[9)]。

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。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[10)]。

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。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[11)]。

(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

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム）

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.薬効薬理

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[12)]。

(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[13)]。

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[14)]。

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[15)、16)]。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[17)、18)]。

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[16)、19)]。

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[15)、18)]。

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[20)]。

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[21)、22)]。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[23)]。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[16)]。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[17)]。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[19)]。

(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

1) 単回投与

16.1 血中濃度

16.1.1単回投与

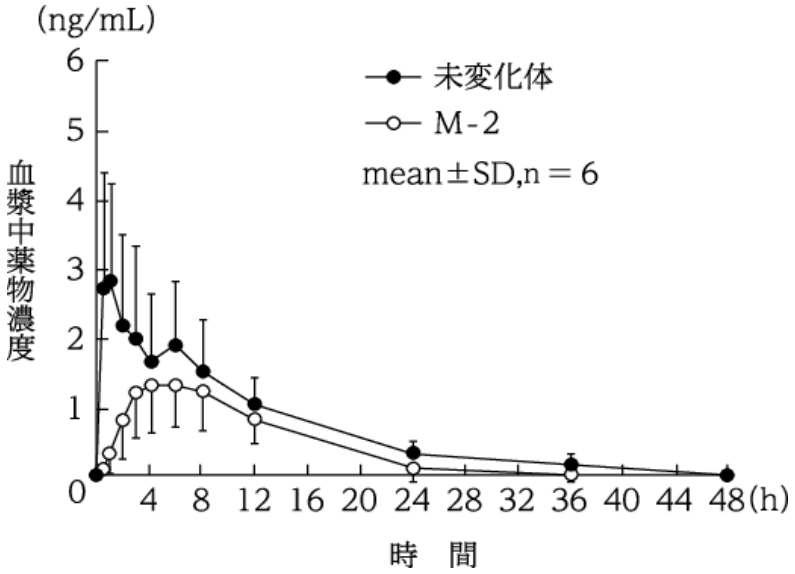
健康成人 6 例に、アトルバスタチン 5 注)、10、20 及び 40mg を絶食下単回経口投与した結果、血漿中未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加し、Tmax 及び半減期はほぼ一定であったことから、アトルバスタチンの体内動態は線形性を示すと考えられた [24]。なお、日本人と外国人との体内動態を比較した結果、個人差を上回る人種差は認められなかった [25]。

薬物動態パラメータ

投与量 (mg/man)	Cmax (mg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (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

(mean±SD)

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 Tmax、Cmax 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 [24]。



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

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) 反復投与

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[26]。

3) 生物学的同等性試験[27]

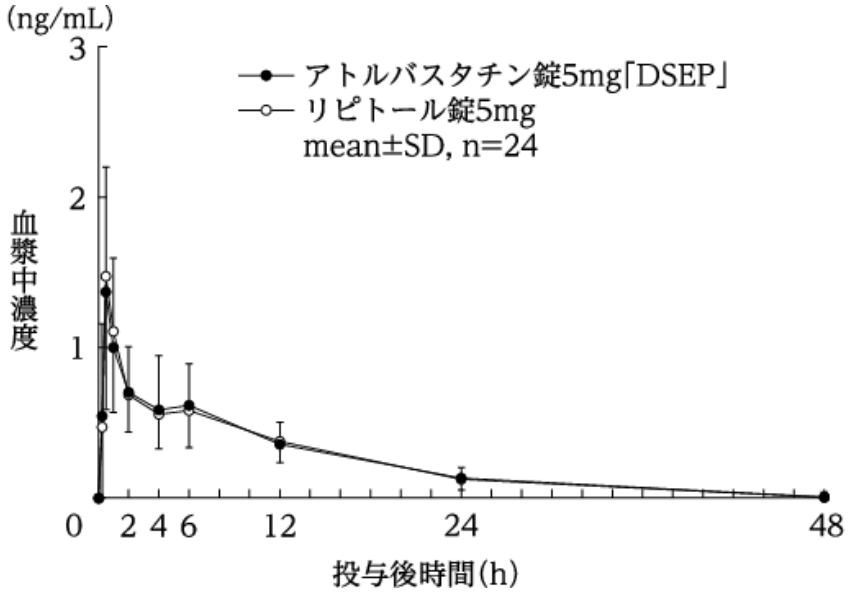
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号）に準じて、リピトール錠 5mg 及びリピトール錠 10mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及びアトルバスタチン錠 10mg「DSEP」とリピトール錠 5mg 及びリピトール錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アトルバスタチンとしてそれぞれ 5mg、10mg）健康成人男子に絶食後単回経口投与して血漿中アトルバスタチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間	
	アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」（標準製剤：リピトール錠 5mg）	アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」（標準製剤：リピトール錠 10mg）
$AUC_{0\text{-}48}$	log(0.918)～log(1.053)	log(0.963)～log(1.047)
Cmax	log(0.829)～log(1.046)	log(0.809)～log(1.020)

i) アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」

血漿中アトルバスタチン濃度の推移



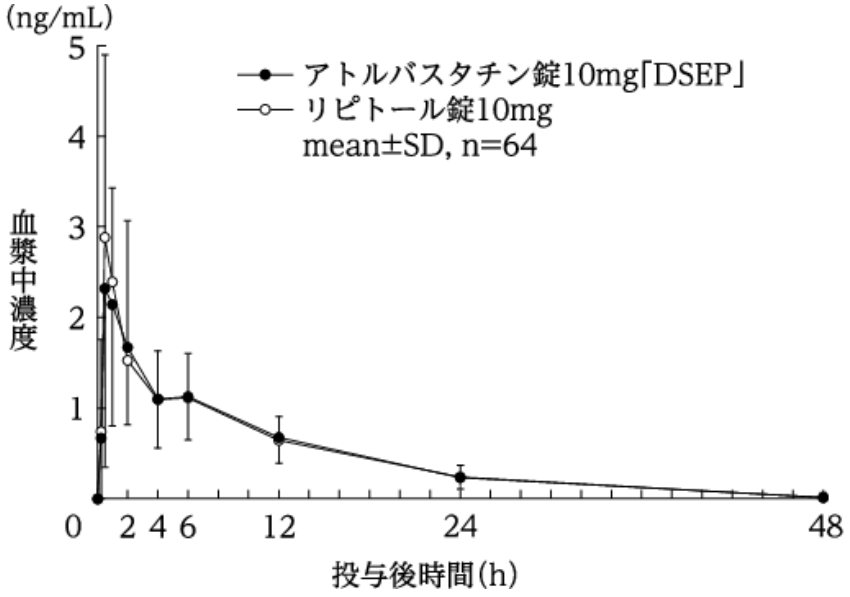
薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng･h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」	11.7±4.3	1.54±0.72	0.74±0.45	11.16±4.28
リピトール錠 5mg	11.7±3.7	1.62±0.65	0.59±0.22	11.82±5.96

(mean±SD, n=24)

ii) アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」

血漿中アトルバスタチン濃度の推移



薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng･h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」	22.3±8.6	3.37±1.91	1.39±1.29	8.70±2.69
リピトール錠 10mg	22.2±8.3	3.57±1.66	0.83±0.47	8.95±3.02

(mean±SD, n=64)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・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

(4)食事･併用薬の影響

1) 食事の影響

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[28]。

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数[27]

健康成人男子単回投与（1 錠）

	アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」	アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」
Kel（h^{-1}）	0.071±0.025（n=24）	0.086±0.021（n=64）

(mean±SD)

(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

該当資料なし

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

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考；動物（ラット）＞

「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項を参照

(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

16.3.1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 [29]。

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 [24]。

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 [30]。［10.参照］

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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］

「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照

(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比率

該当資料なし

7. 排　泄

(1)排泄部位及び経路

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%)、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[30]。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、経口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[30]。

(2)排泄率

「Ⅶ.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

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］

「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照

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[31](外国人データ)。

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、Cmax ではそれぞれ 5.5 倍及び 14.4 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ ではそれぞれ 4.4 倍及び 9.8 倍の増加、Tmax 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[32](外国人データ)。［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 を絶食下単回経口投与した結果、高齢者は若年者に比べて Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は約 2 倍に増加したが、Tmax 及び半減期に差は認められなかった[33]。［9.8 参照］

「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由**」及び「**Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意**」の項を参照

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

該当しない

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

「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意**」の項を参照

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。

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］

9.1.3 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症(眼筋型、全身型)が悪化又は再発することがある。［11.1.9 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 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］

(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.相互作用

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］	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: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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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%、$AUC_{0\text{-}Tlast}$：＋ 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。
ニルマトレルビル・リトナビル	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	機序:本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エンシトレルビルフマル酸	併用により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：エンシトレルビル フマル酸の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。
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、$AUC_{0\text{-}\infty}$：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、$AUC_{0\text{-}\infty}$：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。
フチバチニブ	併用により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：フチバチニブによる 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 $AUC_{0\text{-}72h}$ 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%、$AUC_{0\text{-}24h}$：−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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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%、$AUC_{0\text{-}24h}$：+3.6%、CLr：129→128mL/min、80mg 投与で Cmax：+20.0%、$AUC_{0\text{-}24h}$：+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%、$AUC_{0\text{-}24h}$：+28%)及びエチニルエストラジオール(Cmax：+30%、$AUC_{0\text{-}24h}$：+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。

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。

11.1.9**重症筋無力症**(頻度不明)

重症筋無力症(眼筋型、全身型)が発症又は悪化することがある。［9.1.3 参照］

(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

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

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(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

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

(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

製　　剤：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：該当しない

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「**XIII.2.その他の関連資料**」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リピトール錠 5mg、リピトール錠 10mg（ヴィアトリス製薬株式会社）

同　効　薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム）

7. 国際誕生年月日

1996 年 11 月

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	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「DSEP」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00357000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00395000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	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（13 桁）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「DSEP」	2189015F1015	2189015F1082	1217018010101 （PTP）100 錠（10 錠×10） 1217018010102 （PTP）500 錠（10 錠×50）	622170101
アトルバスタチン 錠 10mg「DSEP」	2189015F2089	2189015F2089	1217025010201 （PTP）100 錠（10 錠×10） 1217025010202 （PTP）500 錠（10 錠×50）	622170201

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
アトルバスタチン 錠 5mg「DSEP」	（PTP）100 錠	04987081780099	14987081182319	24987081182316
	（PTP）500 錠	04987081780099	14987081182326	24987081182323
アトルバスタチン 錠 10mg「DSEP」	（PTP）100 錠	04987081780143	14987081182357	24987081182354
	（PTP）500 錠	04987081780143	14987081182371	24987081182378

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。

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) 第十八改正日本薬局方
2) 社内資料：安定性に関する資料
3) 社内資料：溶出性に関する資料
4) 中村治雄 ほか：Prog Med. 1998；18（7）：1690-1723
5) 後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(3).3)）
6) 山村　卓 ほか：臨床医薬 1998；14（11）：2031-2054
7) 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患に対する試験（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(7).1)）
8) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する試験（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(7).2)）
9) 田妻　進 ほか：臨床医薬 1998；14（12）：2163-2177
10) 血液凝固・線溶系に及ぼす影響の検討試験（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(8).2)）
11) 田中　明 ほか：新薬と臨床 1998；47（8）：1230-1248
12) 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)）
13) 舩津敏之 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1435-1441
14) 田中秀行 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1451-1454
15) Bocan T M, et al.：Atherosclerosis 1994；111（1）：127-142
16) Burnett J R, et al.：Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997；17（11）：2589-2600
17) Bisgaier C L, et al,：J Lipid Res. 1997；38（12）：2502-2515
18) 荒井幸規 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1475-1481,1483-1486
19) 鈴木雅徳 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1469-1474
20) 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)）
21) 舩津敏之 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1443-1450
22) Funatsu T, et al.：Atherosclerosis 2001；157（1）：107-115
23) 角田裕俊 ほか：薬理と治療 1998；26（9）：1461-1468
24) 大石紫満子 ほか：薬理と治療 1998；26（8）：1253-1266
25) 海外および国内で実施された臨床薬理試験の比較（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ヘ.3.(1).3)）
26) 大石紫満子 ほか：薬理と治療 1998；26（8）：1279-1293
27) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
28) 大石紫満子 ほか：薬理と治療 1998；26（8）：1267-1277
29) 根本裕之 ほか：薬理と治療 1998；26（8）：1229-1240
30) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021：C-195- 201
31) Stern R H, et al.：J Clin Pharmacol. 1997；37（9）：816-819
32) 肝機能障害例における検討（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ヘ.3.(6).5)）
33) 大石紫満子 ほか：薬理と治療 1998；26（8）：1295-1305

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

該当資料なし

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) 粉砕

1. 試験目的

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」の粉砕した錠剤について、①40℃、ファルコンチューブ（密栓）または②25℃、75%RH、ファルコンチューブ（開栓）の条件下で 3 ヵ月間、③2000Lux、ファルコンチューブ（密栓）の条件下で曝光量が 120 万 Lux･h になるまで保存し、その安定性を検討した（各 n=3）。

2. 試験項目

性状、定量法

3. 試験結果

いずれの製剤についても、粉砕後の①、②及び③の条件下において、外観上の変化はほとんど認められず、含量低下は 3%未満であった。

注）

・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験目的

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 53℃※の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊･懸濁の状況を観察する。
なお、5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。
また、10 分以内に崩壊･懸濁しない場合は、製剤を破砕し、同様の操作を行う。

※：アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」は、凝固点が 56～61℃であるマクロゴール 6000 を含有しているため、約 53℃で試験を行った。

(2) 通 過 性 試 験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製　剤　名：アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」
使 用 器 具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）
使用した水：精製水

4. 試験結果

アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5 分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験においても 8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

製　剤	（1）崩壊懸濁試験				（2）通過性試験
	水（約 53℃）		粉砕・破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	
アトルバスタチン錠 5mg「DSEP」	○				経管栄養チューブ（8Fr.）
アトルバスタチン錠 10mg「DSEP」	○				

○：完全崩壊
×：投与困難な崩壊状態
△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注）

・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

・ アトルバスタチン錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

ATOIF15(2)2405
2024 年 4 月改訂