



**2018年10月改訂 (第28版)
*2018年4月改訂

日本標準商品分類番号
872189

処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

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 5mg・10mg

	錠5mg	錠10mg
承認番号	21200AMZ00158	21200AMZ00159
薬価収載	2000年5月	
販売開始	2000年5月	
再審査結果	2010年3月	
国際誕生	1996年11月	

貯法: 気密容器、室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕
使用期限: ケース等に表示 (製造後3年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
注意: 【取扱い上の注意】の項参照

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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 [肝硬変患者において、本剤の血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した (AUCで4.4~9.8倍) 臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- * (4) テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
リピートル錠 5mg	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)	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
リピートル錠 10mg	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)	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

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
リピートル錠 5mg	フィルムコーティング錠	ごくうすい 紅色	表	裏	側面	▲715
			直径	厚さ	重量	
			5.6mm	2.7mm	72mg	
リピートル錠 10mg	フィルムコーティング錠	白色	表	裏	側面	▲716
			直径	厚さ	重量	
			6.1mm	2.7mm	88mg	

【効能・効果】

高コレステロール血症
家族性高コレステロール血症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2.重要な基本的注意

- (1)あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- ** (3)腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (4)近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）
- (5)劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。

3.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。（「薬物動態」の項参照）

(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
テラプレビル (テラビック)	アトルバスタチンのAUCが7.9倍に上昇したとの報告がある。 本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。
* グレカプレビル・ビプレントスビル (マヴィレット)	グレカプレビル・ビプレントスビル(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：グレカプレビル及びビプレントスビルによる本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白（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（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	筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブレート系薬剤と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		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

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	1) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、本剤のAUC _{0-24h} が8.7倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2) シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3) シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等 エリスロマイシン	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 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 _{0-12h} : +81.8%) がみられた。	機序：クラリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル 等	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CYP3A4及び乳癌耐性蛋白 (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CYP3A4の阻害、本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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-糖蛋白質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 ノルエチニル 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。

4.副作用

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。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 (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。

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。

(再審査結果通知：2010年3月)

(1) 重大な副作用

- 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 (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) **免疫介在性壊死性ミオパチー** (頻度不明)：免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) **劇症肝炎** (頻度不明)、**肝炎** (頻度不明)、**肝機能障害** (0.1%未満)、**黄疸** (頻度不明)：定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5) **無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症** (いずれも頻度不明)：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑** (いずれも頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 7) **高血糖** (0.1%未満)、**糖尿病** (頻度不明)：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹	発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂	脱毛症、光線過敏、爪の障害
血液	貧血、白血球減少	血小板減少	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害		
消化器	アミラーゼ 上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛 (心窩部の疼痛)、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器		咳	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
筋骨格系	CK (CPK) 上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感	痙攣、無力症、関節痛、胸痛	筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
感覚器		異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視	
精神神経系	めまい、不眠 (症)、四肢しびれ (感)	眠気	勃起障害、健忘症、抑うつ、悪夢
内分泌	テストステロン 低下、コリンエステラーゼ 上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン 低下		女性化乳房
代謝異常	グルコース 上昇、HbA1c 上昇、血清鉄 低下		低血糖症
腎臓	K 上昇、BUN 上昇		血中クレアチニン 増加、血尿
その他	頭痛、全身倦怠 (感)、浮腫 (顔面・四肢等)	脳梗塞、肺炎、帯状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感	頻脈、頻尿、排尿困難、発熱

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]

(2)授乳婦：授乳婦には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1.健康成人における体内動態

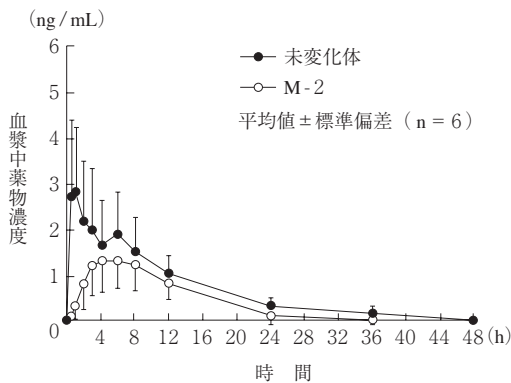
(1)単回投与：健康成人6例に、本剤5、10、20及び40mgを絶食下単回投与した結果、血漿中未変化体のCmax及びAUC_{0-∞}は投与量に比例して増加し、Tmax及び半減期はほぼ一定であったことから、本剤の体内動態は線形性を示すと考えられた¹⁾。また、健康成人12例で本剤10mgを絶食下及び食後に単回投与した結果、本剤の吸収速度は食事により低下するものの、吸収率はほとんど影響を受けなかった²⁾。なお、日本人と外国人との体内動態を比較した結果、個人差を上回る人種差は認められなかった³⁾。

薬物動態パラメータ

投与量 (mg/man)	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

(平均値±標準偏差)

- (2)反復投与：健康成人6例に、本剤10及び20mgを1日1回朝食後、7日間反復投与した結果、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⁴⁾。
- (3)代謝物の血漿中濃度：本剤10mgを健康成人6例に単回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位の水酸化体 (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¹⁾。



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

- (4)高齢者 (単回投与)：健康高齢者 (66~73歳) 6例及び若年者 (20~22歳) 6例に、本剤10mgを絶食下単回投与した結果、高齢者は若年者に比べてCmax及びAUC_{0-24h}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⁵⁾。

2.肝硬変患者、腎障害患者における体内動態 (外国人データ)

- (1)肝硬変患者：健康成人及び肝硬変患者8例ずつに本剤10mgを1日1回2週間反復投与したとき、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_{0-24h}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⁶⁾。
- (2)腎障害患者：腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例に本剤10mgを1日1回2週間反復投与したとき、腎機能障害は、本剤の薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった⁷⁾。

3.代謝、排泄

健康成人6例に本剤10及び40mgを単回投与したとき、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¹⁾。また、健康成人に¹⁴C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く (<2%)⁸⁾、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⁹⁾。更に、¹⁴C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の43.7~70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他にM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

4.蛋白結合

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¹²⁾。

【臨床成績】

1.高脂血症患者対象試験

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<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¹³⁾。

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

2.家族性高コレステロール血症患者対象試験

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¹⁴⁾。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。

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¹⁵⁾。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。

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。

3.臨床薬理試験

(1)胆汁脂質に与える影響検討試験

本剤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¹⁶⁾。

(2)血液凝固線溶系に及ぼす影響検討試験

本剤10mgを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¹⁷⁾。

(3)糖代謝に及ぼす影響検討試験

高脂血症を合併した糖尿病患者に本剤10mg又はプラセボを二重盲検群間比較により、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、本剤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、本剤は糖代謝に対する影響はなかった¹⁸⁾。

【薬効薬理】

1.薬理作用

(1)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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

(2)高脂血症モデル動物における脂質低下作用

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²¹⁾²²⁾。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²³⁾²⁴⁾。

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ヨ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²²⁾²⁵⁾。

(3)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²¹⁾²⁴⁾。

(4)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、アトルバスタチンの1/2～同程度のHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した²⁶⁾。

(5)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²⁷⁾²⁸⁾。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、アポB分泌量を低下させた²⁹⁾。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²²⁾。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²³⁾。シヨ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²⁵⁾。

2.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。

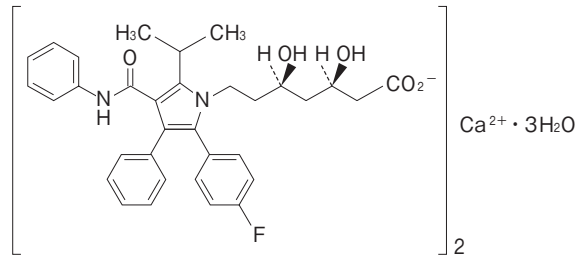
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物

(Atorvastatin Calcium Hydrate)

化学名：Monocalcium bis[(3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoil)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate]trihydrate

構造式：



分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分子量：1209.39

性状：アトルバスタチンカルシウム水和物は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。光によって徐々に黄白色となる。

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

錠5mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)、1,000錠(10錠×100)

錠10mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1) 大石紫満子 他：薬理と治療 **26**(8)：1253, 1998 [LIP-00174]
- 2) 大石紫満子 他：薬理と治療 **26**(8)：1267, 1998 [LIP-00175]
- 3) 社内報告書(海外及び国内健康成人・薬物動態)(D199802697-01.00, 1996)
- 4) 大石紫満子 他：薬理と治療 **26**(8)：1279, 1998 [LIP-00176]
- 5) 大石紫満子 他：薬理と治療 **26**(8)：1295, 1998 [LIP-00177]
- 6) ファイザー(株)社内資料(健康成人及び肝機能障害患者・薬物動態)(D200000526-01.00, 1996)
- 7) Stem, R. H. et al. : J. Clin. Pharmacol. **37**(9)：816, 1997 [LIP-00056]
- 8) ファイザー(株)社内資料(健康成人・薬物動態)(D200000540-01.00, 1994)
- 9) ファイザー(株)社内資料(健康成人・薬物動態)(D200000529-01.00, 1995)
- 10) ファイザー(株)社内資料(健康成人・薬物動態)(D200000528-01.00, 1998)
- 11) ファイザー(株)社内資料(ヒトミクロソーム・代謝)(D200000530-01.00, 1995)
- 12) 根本裕之 他：薬理と治療 **26**(8)：1229, 1998 [LIP-00179]
- 13) 中村治雄 他：Prog. Med. **18**(7)：1690, 1998 [LIP-00165]
- 14) 山村 卓 他：臨床医薬 **14**(11)：2031, 1998 [LIP-00172]
- 15) 社内報告書(ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者・臨床試験)(D200000488-01.00, 1999)
- 16) 田妻 進 他：臨床医薬 **14**(12)：2163, 1998 [LIP-00181]

- 17) 社内報告書（高脂血症患者・血液凝固・線溶系に及ぼす影響）(D200000490-01.00, 1998)
- 18) 田中 明 他：新薬と臨床 **47**(8)：1230, 1998
[LIP-00171]
- 19) 船津敏之 他：薬理と治療 **26**(9)：1435, 1998
[LIP-00183]
- 20) 田中秀行 他：薬理と治療 **26**(9)：1451, 1998
[LIP-00185]
- 21) Bocan, T. M. et al.：Atherosclerosis **111**(1)：127, 1994
[LIP-00141]
- 22) Burnett, J. R. et al.：Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **17**(11)：2589, 1997 [LIP-00040]
- 23) Bisgaier, C. L. et al.：J. Lipid. Res. **38**(12)：2502, 1997
[LIP-00039]
- 24) 荒井幸規 他：薬理と治療 **26**(9)：1475, 1998
[LIP-00189]
- 25) 鈴木雅徳 他：薬理と治療 **26**(9)：1469, 1998
[LIP-00188]
- 26) ファイザー(株社内資料（ラット・代謝物の薬理作用）
(D200000469-01.00, 1995)
- 27) 船津敏之 他：薬理と治療 **26**(9)：1443, 1998
[LIP-00184]
- 28) Funatsu, T. et al.：Atherosclerosis **157**(1)：107, 2001
[LIP-00926]
- 29) 角田裕俊 他：薬理と治療 **26**(9)：1461, 1998
[LIP-00187]

2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

37535KnQ
LIP31128Z01