

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

<p>HMG-CoA 還元酵素阻害剤          ー高脂血症治療剤ー          日本薬局方</p> <p>処方箋医薬品</p> <p><b>プラバスタチンナトリウム錠</b></p> <p>Pravastatin Sodium Tablets</p> <p>プラバスタチンNa錠 5mg「フソー」          プラバスタチンNa錠10mg「フソー」</p>
--

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	プラバスタチン Na 錠 5mg「フソー」： 1 錠中プラバスタチンナトリウム 5mg プラバスタチン Na 錠 10mg「フソー」： 1 錠中プラバスタチンナトリウム 10mg
一般名	和名：プラバスタチンナトリウム（JAN, INN） 洋名：pravastatin sodium（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年6月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2003年7月4日 発売年月日：2003年7月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706（9:00～17:30/土日祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/">https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/</a>

本 I F は 2018 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	IV-14 その他	7
I-1 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	8
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V-1 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	2	V-2 用法及び用量	8
II-1 販売名	2	V-3 臨床成績	8
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋名	2	(2) 臨床効果	8
(3) 名称の由来	2	(3) 臨床薬理試験	8
II-2 一般名	2	(4) 探索的試験	8
(1) 和名(命名法)	2	(5) 検証的試験	8
(2) 洋名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
(3) ステム	2	2) 比較試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	3) 安全性試験	8
II-4 分子式及び分子量	2	4) 患者・病態別試験	8
II-5 化学名(命名法)	2	(6) 治療的使用	8
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
II-7 CAS登録番号	2	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8
III. 有効成分に関する項目	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した	
III-1 物理化学的性質	3	試験の概要	8
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(2) 溶解性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(3) 吸湿性	3	VI-2 薬理作用	9
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(6) 分配係数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
(7) その他の主な示性値	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	10
III-3 有効成分の確認試験法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
III-4 有効成分の定量法	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
IV. 製剤に関する項目(内用剤)	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
IV-1 剤形	4	(4) 中毒域	11
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	11
(2) 製剤の物性	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明	
(3) 識別コード	4	した薬物体内動態変動要因	11
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定		VII-2 薬物速度論的パラメータ	12
な pH 域等	4	(1) 解析方法	12
IV-2 製剤の組成	4	(2) 吸収速度定数	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
(2) 添加物	4	(4) 消失速度定数	12
(3) その他	5	(5) クリアランス	12
IV-3 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	(6) 分布容積	12
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	5	(7) 血漿蛋白結合率	12
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	5	VII-3 吸収	12
IV-6 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	VII-4 分布	12
IV-7 溶出性	6	(1) 血液-脳関門通過性	12
IV-8 生物学的試験法	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	12
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(3) 乳汁への移行性	12
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	6	(4) 髄液への移行性	12
IV-11 力価	6	(5) その他の組織への移行性	13
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-5 代謝	13
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関		(1) 代謝部位及び代謝経路	13
する情報	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	13

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13	(3) 調剤時の留意点について	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13	X-5 承認条件等	23
VII-6 排泄	13	X-6 包装	23
(1) 排泄部位及び経路	13	X-7 容器の材質	23
(2) 排泄率	13	X-8 同一成分・同効薬	23
(3) 排泄速度	13	X-9 国際誕生年月日	24
VII-7 トランスポーターに関する情報	13	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	24
VII-8 透析等による除去率	13	X-11 薬価基準収載年月日	24
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	14	X-12 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	24
VIII-1 警告内容とその理由	14	X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	14	X-14 再審査期間	24
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14	X-16 各種コード	24
VIII-5 慎重投与内容とその理由	14	X-17 保険給付上の注意	24
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15	<b>XI. 文献</b>	25
VIII-7 相互作用	16	XI-1 引用文献	25
(1) 併用禁忌とその理由	16	XI-2 その他の参考文献	25
(2) 併用注意とその理由	16	<b>XII. 参考資料</b>	26
VIII-8 副作用	17	XII-1 主な外国での発売状況	26
(1) 副作用の概要	17	XII-2 海外における臨床支援情報	26
(2) 重大な副作用と初期症状	17	<b>XIII. 備考</b>	27
(3) その他の副作用	18	その他の関連資料	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18		
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	18		
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	18		
VIII-9 高齢者への投与	18		
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	19		
VIII-11 小児等への投与	19		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	19		
VIII-13 過量投与	19		
VIII-14 適用上の注意	19		
VIII-15 その他の注意	19		
VIII-16 その他	19		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	20		
IX-1 薬理試験	20		
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	20		
(2) 副次的薬理試験	20		
(3) 安全性薬理試験	20		
(4) その他の薬理試験	20		
IX-2 毒性試験	20		
(1) 単回投与毒性試験	20		
(2) 反復投与毒性試験	20		
(3) 生殖発生毒性試験	21		
(4) その他の特殊毒性	22		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	23		
X-1 規制区分	23		
X-2 有効期間又は使用期限	23		
X-3 貯法・保存条件	23		
X-4 薬剤取扱い上の注意点	23		
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	23		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

コレステロールの生合成を抑える物質を探求するため多数の酵母、カビ、菌類がスクリーニングされ、*Penicillium citrinum* から活性の強い ML-236B (mevastatin) が分離された。更にこの物質の代謝物が強い活性を有することが見出され、ML-236B 及びその類縁化合物の微生物 (*Mucor*, *Syncephalastrum*, *Cunninghamella* など) による変換により本薬が得られた。HMG-CoA 還元酵素の阻害剤としてコレステロールの生合成を抑制する<sup>1)</sup>。

コレリット錠 5mg、コレリット錠 10mg は、後発医薬品として開発し、2003 年 3 月に承認を取得、2003 年 7 月に上市した。

第十六改正日本薬局方が制定され、プラバスタチンナトリウム錠が新たに収載されたことにより、扶桑薬品工業では 2011 年 8 月改訂の添付文書より、コレリット錠を日本薬局方プラバスタチンナトリウム錠へ移行させている。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)及び「医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」(平成 24 年 1 月 25 日薬食審査発 0125 第 1 号、薬食安発 0125 第 1 号)により、2013 年 6 月 18 日付でコレリット錠 5mg・10mg から、プラバスタチン Na 錠 5mg・10mg 「フソー」へ販売名変更の承認を受けた。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

プラバスタチンナトリウムはコレステロール合成の主要臓器である肝臓や小腸でコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を、特異的かつ拮抗的に阻害し、細胞内のコレステロール生合成を抑制する。

ただし、ホルモン産生臓器を含む他の臓器での阻害は非常に弱く、またコレステロール合成系の他の酵素には影響を与えない。

プラバスタチンナトリウムのコレステロール合成阻害により、肝細胞内コレステロール含量が低下するため、LDL 受容体活性が増強し、血中から肝細胞内への LDL の取り込みが増加し、血清中の LDL コレステロール値が低下する<sup>2), 3)</sup>。

1) 高脂血症に有用である。

2) 家族性高コレステロール血症に対しても有用である。

## Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」  
 プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」

(2) 洋名

Pravastatin Sodium Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プラバスタチンナトリウム (JAN)

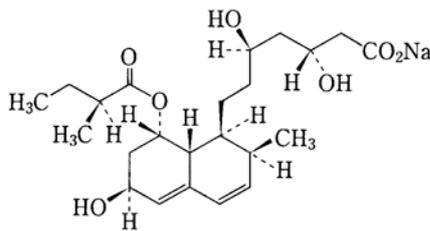
(2) 洋名 (命名法)

pravastatin sodium (JAN)

(3) ステム

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:  $C_{23}H_{35}NaO_7$

分子量: 446.51

5. 化学名 (命名法)

Monosodium (3*R*, 5*R*)-3, 5-dihydroxy-7-[(1*S*, 2*S*, 6*S*, 8*S*, 8*aR*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2*S*)-2-methylbutanoyloxy]-1, 2, 6, 7, 8, 8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]heptanoate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

81131-70-6

### 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～帯黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	水又はメタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすい。
(3) 吸湿性	吸湿性である。
(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 $[\alpha]_D^{20}$ : +153~+159° (脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.1g、水、20mL、100mm) 本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 7.2~8.2 である。
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	(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) 薄層クロマトグラフィー (4) ナトリウム塩の定性反応
4. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目（内用剤）

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：素錠

外観及び性状：

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」：白色の素錠

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」：片面に割線の入った微紅色の素錠

	外形			規格
	表面	裏面	側面	
プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」				直径：6.5mm 厚さ：2.8mm 質量：約 120mg
プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」				直径：8.0mm 厚さ：2.4mm 質量：約 150mg

#### (2) 製剤の物性

IV-7. の項、X III. の項 参照

#### (3) 識別コード

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」：FS/C16

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」：FS/C17

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」：

1 錠中に日局プラバスタチンナトリウム 5mg を含有する。

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」：

1 錠中に日局プラバスタチンナトリウム 10mg を含有する。

#### (2) 添加物

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」：

賦形剤 乳糖水和物

賦形剤 トウモロコシデンプン

崩壊剤 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」：

賦形剤 乳糖水和物

賦形剤 トウモロコシデンプン

崩壊剤 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

滑沢剤 ステアリン酸マグネシウム

着色剤 三二酸化鉄

## IV. 製剤に関する項目（内用剤）

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃±2℃ 60%RH±5%RH	3年	最終包装	変化なし

無包装状態での安定性試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	40℃±2℃	6ヵ月	無包装	変化なし
湿度	75%RH±5%RH 30℃±2℃	6ヵ月		変化あり（硬度約58%低下、1ヵ月、規格外）
光	120万Lux・hr			変化なし

無包装状態での安定性試験は「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(日病薬答申)」に準拠して実施

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃±2℃ 60%RH±5%RH	3年	最終包装	変化なし

無包装安定性試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	40℃±2℃	6ヵ月	無包装	変化なし
湿度	75%RH±5%RH 30℃±2℃	6ヵ月		変化あり（硬度約58%低下、3ヵ月、規格外）
光	120万Lux・hr			変化なし

無包装状態での安定性試験は「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(日病薬答申)」に準拠して実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目（内用剤）

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」 及びプラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 の溶出試験<sup>5)</sup>

試験方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）

試験液：水

回転数：50 回転/分

溶出規格：

	含量	規定時間	溶出率
プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」	5mg	30 分	85%以上
プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」	10mg		

結果：溶出規格に適合（XIII. の項 参照）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

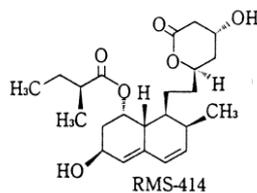
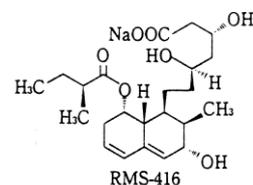
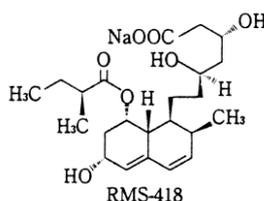
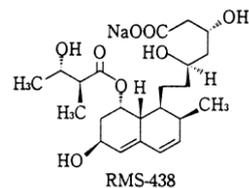
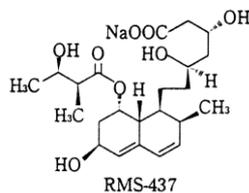
11. 力価

該当しない

## IV. 製剤に関する項目（内用剤）

12. 混入する可能性のある夾雑物

プラバスタチンの類縁物質（RMS-437、RMS-438、RMS-418、RMS-416、RMS-414 他）の総量は製造時 0.5～0.8%（n=9、プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」）、0.4～0.6%（n=9、プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」）であった。



13. 注意が必要な容器・外観  
特殊な容器に関する情報

VIII-14. の項 参照

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	高脂血症、家族性高コレステロール血症
2. 用法及び用量	通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。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。
3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
(2) 臨床効果	該当資料なし
(3) 臨床薬理試験	該当資料なし
(4) 探索的試験	該当資料なし
(5) 検証的試験	該当資料なし
1) 無作為化並行用量反応試験	
2) 比較試験	
3) 安全性試験	
4) 患者・病態別試験	
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	該当しない
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当資料なし

## 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 還元酵素阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

プラバスタチンナトリウムは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

VII-1.の項 参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

本剤は肝抽出率が高いため、食事摂取により肝血流量が増加した場合には、肝クリアランスが変動し、血漿中濃度が低くなることもあるが、脂質低下作用に影響は認められていない<sup>2)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>6), 7)</sup>

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」：1.2±0.3hr

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」：1.1±0.3hr

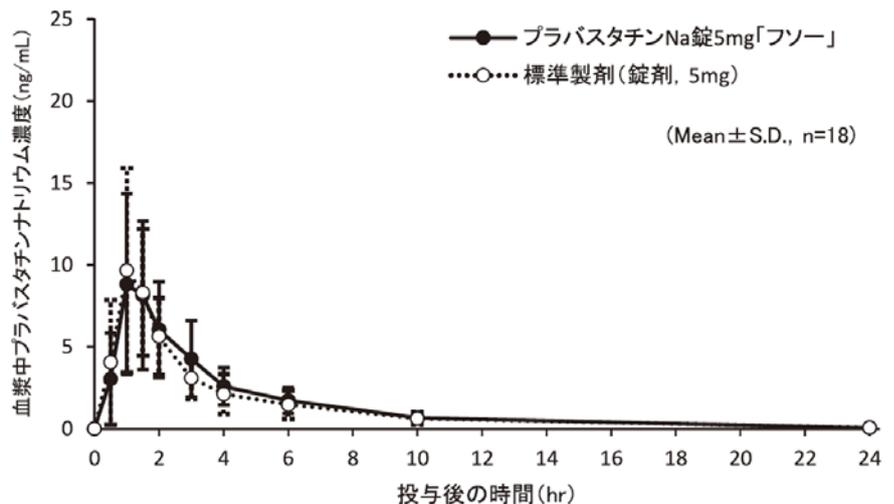
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>6), 7)</sup>

##### プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」と標準製剤（錠剤、5mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（プラバスタチンナトリウムとして 5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中プラバスタチンナトリウム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」	34.21 (15.36)	9.63 (5.31)	1.2 (0.3)	3.6 (1.2)
標準製剤 (錠剤、5mg)	31.98 (15.33)	9.98 (6.03)	1.2 (0.3)	4.4 (1.4)

Mean(S.D.), n=18



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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。

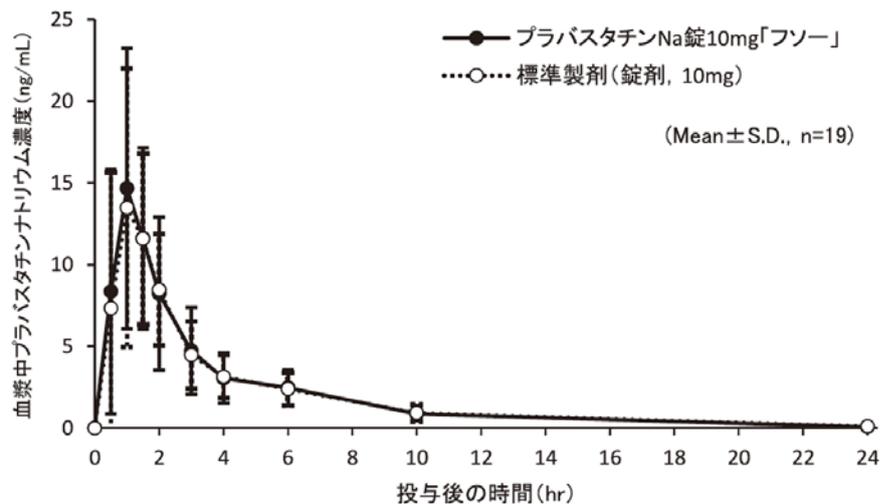
## VII. 薬物動態に関する項目

### プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」と標準製剤（錠剤、10mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（プラバスタチンナトリウムとして 10mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中プラバスタチンナトリウム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」	48.58 (23.12)	15.19 (8.48)	1.1 (0.3)	4.0 (1.1)
標準製剤 (錠剤、10mg)	47.92 (20.86)	14.92 (7.87)	1.2 (0.3)	3.9 (1.0)

Mean (S. D.), n=19



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII-7. の項 参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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<sup>8)</sup>

0.94hr<sup>-1</sup> (健康成人男子 5 例、10mg 食後 1 回経口投与)

(3) バイオアベイラビリティ

VII-1. (3) の項 参照

(4) 消失速度定数<sup>6), 7)</sup>

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」 1 錠を経口投与：

0.2156±0.0750 (n=18、平均値±標準偏差)

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 1 錠を経口投与：

0.1851±0.0571 (n=19、平均値±標準偏差)

(5) クリアランス<sup>9)</sup>

<参考：外国人データ>

全身クリアランス：13.5 mL/min/kg

腎クリアランス：6.3 mL/min/kg

(6) 分布容積<sup>8)</sup>

830.0 L (健康成人男子 5 例、10mg 食後 1 回経口投与)

(7) 血漿蛋白結合率

健康成人 6 例に 10mg を経口投与し、投与 1 時間後と 2 時間後の血液をプールして、限外濾過法で測定した血漿蛋白結合率は 53.1%であった<sup>2)</sup>。

### 3. 吸収

<参考：動物データ>

主として十二指腸、小腸から吸収される (ラット、イヌ)<sup>8)</sup>。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考：動物データ>

プラバスタチンは、ラットの血液脳関門をほとんど透過しない<sup>8)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考：動物データ>

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-プラバスタチンナトリウムを 20mg/kg 経口投与したところ、母体の血漿中濃度は投与 1 時間後に最高値 1.35 μg/mL となり以後減少したが、胎仔及び胎仔組織は投与 1~6 時間で最高値となり、母体の最高血漿中濃度の 24~55%を示した後 (胎仔 1 匹当たり投与量の 0.01%) 漸減し、蓄積性は認められなかった<sup>8)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

<参考：動物データ>

分娩 12 日目の哺育中のラットに <sup>14</sup>C-プラバスタチンナトリウムを 20mg/kg 経口投与したところ、母乳中濃度は投与 6 時間以降母体の血漿中濃度に比し高値となり、投与 24 時間後に最高値 1.3 μg/mL に達し以後減少し、投与 72 時間後には検出限界以下となった<sup>8)</sup>。

(4) 髄液への移行性

<参考：外国人データ>

脳脊髄液中には検出されなかった<sup>8)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性	<p>&lt;参考：動物データ&gt;</p> <p>コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸等に高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖器臓器等他の臓器への分布は極めて低い<sup>8)</sup>。</p>
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>主として肝臓で酸化、異性化、抱合（主としてグルタチオン抱合）を受けて代謝されると推定されている<sup>2)</sup>。</p>
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	<p>該当資料なし</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 <sup>9)</sup>	<p>&lt;参考：外国人データ&gt;</p> <p>46%</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	<p>プラバスタチンに対する代謝物のステロール合成阻害活性、血中コレステロール低下作用の比率は、RMS-416 で約 1/10、<math>\leq 1</math>、RMS-418 で 1、約 1/2、RMS-414 で 1/20、1 であった<sup>8)</sup>。</p>
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ <sup>8)</sup>	<p>RMS-416（健康成人男子 5 例、10mg 食後 1 回経口投与）AUC：17.9 ± 1.8 (ng・hr/mL)</p>
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	<p>主に糞中に排泄される<sup>2)</sup>。</p>
(2) 排泄率	<p>(1) 単回投与</p> <p>健康成人男子 5 例に 1 週間間隔でそれぞれ 1 回 5、10、20mg を経口投与したところ、24 時間までの尿中回収率は未変化体として 2～6%、代謝物として 1.5～3%であった<sup>2)</sup>。</p> <p>(2) 連続投与時の蓄積性</p> <p>健康成人男子 5 例に 20mg、1 日 2 回、7 日間連続投与した時の蓄積性について検討したところ朝投与前の血漿中には、未変化体および代謝物はともに検出されず、また尿中排泄パターンや回収率は投与期間中一定であった<sup>2)</sup>。</p>
(3) 排泄速度	<p>該当資料なし</p>
7. トランスポーターに関する情報	<p>プラバスタチンは、消化管で OATP2B1 により吸収され、門脈血から OATP1B1 または OATP1B3 で肝に取り込まれ、MRP2 または BCRP で胆汁に排泄される<sup>10)</sup>。</p>
8. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>透析患者におけるプラバスタチンナトリウムの消失半減期は 2.9 時間との報告がある<sup>11)</sup>。</p>

## VII. 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

添付文書に記載なし

2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

(VIII-10. の項 参照)

3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 重篤な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

(解説) 本剤は主に肝臓において代謝され、作用す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

(解説) 横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。

(3) フィブラート系薬剤 (ベザフィブラート等)、免疫抑制剤 (シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者

(解説) 横紋筋融解症があらわれやすい。

(VIII-7. の項 参照)

(4) 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

(解説) 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

(5) 高齢者

(VIII-9. の項 参照)

## VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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。

(2) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症、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。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。

(3) あらかじめ高脂血症の基本である**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。

(4) 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。

(5) 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。

(VIII-8. (2)の項 参照)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系 薬剤 ベザフィブラ ート等	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 [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 ビン上昇を認めた場合 は直ちに投与を中止す ること。]。	両剤とも単独投与に より横紋筋融解症が 報告されている。 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
免疫抑制剤 シクロスポリ ン等 ニコチン酸	(This cell content is merged with the cell above in the original image)	危険因子:重篤な腎 障害のある患者

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### 1) 横紋筋融解症(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、これに伴って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、このような場合には直ちに投与を中止すること。

##### 2) 肝障害(頻度不明)

黄疸、著しい AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。

##### 3) 血小板減少(頻度不明)

血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(解説) 紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。

##### 4) 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。

##### 5) ミオパチー(頻度不明)

ミオパチーがあらわれたとの報告がある。

##### 6) 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。

##### 7) 末梢神経障害(頻度不明)

末梢神経障害があらわれたとの報告がある。

##### 8) 過敏症状(頻度不明)

ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

	頻 度 不 明
皮 膚 <sup>注1)</sup>	紅斑、脱毛、光線過敏、発疹、湿疹、蕁麻疹、癢痒
消 化 器	嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇
腎 臓	BUN 上昇、血清クレアチニン上昇
筋 肉 <sup>注2)</sup>	筋脱力、CK (CPK) 上昇、筋肉痛、筋痙攣
精神神経系	めまい、頭痛、不眠
血 液 <sup>注1)</sup>	血小板減少、貧血、白血球減少
そ の 他	耳鳴、関節痛、味覚異常、尿酸値上昇、尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じ投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-2. の項 参照

9. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

(解説) 横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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  
(解説) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠 3 ヶ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

(解説) ラットで乳汁中への移行が報告されている。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

(1) **服用時**：メパロン酸の生合成は夜間に充進することが報告されているので、適用にあたっては、1 日 1 回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。

(2) **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、さら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。)

15. その他の注意

(1) SD 系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験 (10・30・100mg/kg/日混餌投与 24 ヶ月間)において、100mg/kg/日投与群 (最大臨床用量の 250 倍) の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。

(2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験 (12.5・50・200mg/kg/日 5 週 経口及び 12.5・25・50・100mg/kg/日 13 週 経口)において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。

16. その他

特になし

## 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」参照)
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>8)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

経口 (LD<sub>50</sub> mg/kg) : マウス♂=10,590、♀=8,939  
ラット♂>12,000、♀>12,000

#### (2) 反復投与毒性試験

①ラット (雌雄・フィッシャー系) : (0.8・4・20・100・500mg/kg/日、13週間経口投与ならびに4週間休薬) 500mg/kg/日で血液生化学的検査値の変化 (総コレステロール、A/G比の増加等)、肝、下垂体重量の増加がみられた。4週間の休薬で回復した。無影響量は100mg/kg/日と推察した。(4・20・100・500mg/kg/日、5週間経口投与ならびに4週間休薬) 500mg/kg/日で血液生化学的検査値の変化 (総コレステロール、Al-Pの増加等) がみられた。無影響量は100mg/kg/日と推察した。(0.8・4・20・100mg/kg/日、26週間経口投与ならびに4週間休薬) 100mg/kg/日まで著変はみられなかった。(20・100・500mg/kg/日、52週間経口投与) 100mg/kg/日以上で血液生化学的検査値の変化 (総蛋白の減少、総コレステロールの増加等)、肝に細胞変質巣や泡沫細胞の出現頻度の増加、500mg/kg/日でAl-Pの増加、甲状腺・肝・腎・脾重量の増加等がみられた。無影響量は20mg/kg/日と推察した。

②イヌ (雌雄・ビーグル犬) : (12.5・25・50・100mg/kg/日、13週間経口投与) 100mg/kg/日で血液生化学的検査・尿検査の変化 (尿量増加、尿比重の低下、ALT(GPT)、Al-Pの増加等)、脳の微小血管に漏出性出血がみられ、無影響量は50mg/kg/日と推察した。(12.5・50・200mg/kg/日、5週間経口投与) 200mg/kg/日で一般状態の変化 (痙攣・肢部強直、失禁等)、血液生化学的検査値の変化 (AST(GOT)、Al-Pの増加、尿蛋白陽性化等)、脳の微小血管に漏出性出血等がみられ、無影響量は50mg/kg/日と推察した。(2・5・12.5・25mg/kg/日、104週間経口投与) 25mg/kg/日まで著変はみられず、無影響量は25mg/kg/日と推察した。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

③サル：(50・100・200・400mg/kg/日、5週間経鼻胃内投与) 100mg/kg/日で一般状態の変化(軟便、下痢等)、血液生化学的検査値の変化(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、BUN、総ビリルビンの増加等)、肝・腎重量の増加、肝細胞の肥大、腎尿管上皮の変性等がみられ、無影響量は50mg/kg/日と推察した。(4・10・25mg/kg/日、52週間経口投与) 25mg/kg/日まで著変はみられず、無影響量は25mg/kg/日と推察した。

①妊娠前および妊娠初期投与試験 (Segment I)：(ラット 20・100・500mg/kg/日、雄：交配前9週間、交配期間2週間、雌：交配前2週間から妊娠7日目まで経口) 生殖能に影響はなく、胚・胎児に対する致死、催奇形性および発育抑制は認められなかった。親動物に対する一般毒性的な無影響量および親動物の生殖に対する無影響量ならびに次世代の発生に対する無影響量は、いずれも500mg/kgより大きいと推察された。

②器官形成期投与試験 (Segment II)：(ラット 4・20・100・500・1000mg/kg 日、妊娠7日目から17日目まで経口及びウサギ 12.5・25・50mg/kg/日、妊娠6日目から18日目まで経口) ウサギ 50mg/kg/日投与群で母動物の摂餌抑制が認められたのみで、妊娠の維持、分娩、哺育能に影響はなく、胚・胎児に対しても致死、催奇形性作用および発育抑制作用は認められなかった。ラットの親動物に対する一般毒性的な無影響量及び親動物の生殖に対する無影響量ならびに次世代(F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)の発生に対する無影響量は、いずれも1000mg/kgより大きいと推察された。また、ウサギでは親動物に対する一般毒性的な無影響量は25mg/kgであり、親動物の生殖及び次世代の発生に対する無影響量はいずれも50mg/kgより大きいと推察された。

③周産期および授乳期投与試験 (Segment III)：ラット 10・100・1000mg/kg/日、妊娠17日目から分娩21日目まで経口) 親動物の1000mg/kgで体重、摂餌量が一時期軽度に低下した以外、妊娠の継続、出産および哺育能に影響はなく、出生児の生後発育にも異常は認められなかった。親動物に対する一般毒性的な無影響量は100mg/kgであり、親動物の生殖および次世代の発生に対する無影響量はいずれも1000mg/kgより大きいと推察された。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

**抗原性試験**：モルモットの FCA 併用皮下投与で間接血球凝集反応に極めて低い抗体価が 1 例にみられ、モルモットおよびウサギの FCA 併用皮下投与で、遅延型皮膚反応に軽度陽性が各 1 例にみられたのみで、抗原性試験（モルモット・ウサギ・マウス）の各種免疫学的検査において単独投与では陽性反応は認めていない。

**変異原性試験**：復帰突然変異試験（in vitro）、染色体異常試験（in vitro）、小核試験（マウス）、優性致死試験（マウス）で特に異常所見はみられなかった。

**がん原性試験**：SD 系ラットに、プラバスタチンナトリウムを 24 カ月混餌投与した実験で、100mg/kg/日投与群（最大臨床用量の 250 倍）の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。フィッシャー系ラットでは最高投与量の 40mg/kg/日で雌雄いずれも腫瘍の発生は認められていない。又、B6C3F<sub>1</sub> 系雌雄マウス（最高 20mg/kg/日、18 カ月）及び CD-1 系雌雄マウス（最高 100mg/kg/日、24 カ月）ではいずれも腫瘍の発生は認められていない。

## 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）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	該当資料なし
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当資料なし
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	VIII-14. の項 参照 くすりのしおり：有り 患者向医薬品ガイド：有り 患者用指導箋： 「プラバスタチン Na 錠「フソー」を服用される患者さんへ」（A6 版）
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	<p>プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」 (PTP) 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)</p> <p>プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 (PTP) 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)</p>
7. 容器の材質	ポリ塩化ビニル／アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：メバロチン錠 5、10、メバロチン細粒 0.5%、1%（第一三共）</p> <p>同 効 薬：コレステラミン、シンバスタチン、デキストラン硫酸ナトリウム、ニコモール、ニセリトロール、プロブコール、ポリエンホスファチジルコリン等の高脂血症用剤</p>

## X. 管理的事項に関する項目

- | 9. 国際誕生年月日                         | 1989年3月31日   |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
|------------------------------------|--|--------------|-----------|--------------|-----------|------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」<br>製造販売承認年月日：2013年6月18日（販売名変更による）<br>承認番号：22500AMX00956<br>プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」<br>製造販売承認年月日：2013年6月18日（販売名変更による）<br>承認番号：22500AMX00957  |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 11. 薬価基準収載年月日                      | 2003年7月4日  |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 該当しない  |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容         | 該当しない  |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 14. 再審査期間                          | 該当しない  |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。   |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 16. 各種コード                          | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 20%;">HOT 番号</th> <th style="width: 30%;">薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」</td> <td style="padding: 2px;">115231901</td> <td style="padding: 2px;">2189010F1411</td> <td style="padding: 2px;">621523101</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 2px;">プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」</td> <td style="padding: 2px;">115232601</td> <td style="padding: 2px;">2189010F2434</td> <td style="padding: 2px;">621523201</td> </tr> </tbody> </table> |              | HOT 番号    | 薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード | プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」 | 115231901 | 2189010F1411 | 621523101 | プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 | 115232601 | 2189010F2434 | 621523201 |
|                                    | HOT 番号   | 薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」             | 115231901  | 2189010F1411 | 621523101 |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」            | 115232601  | 2189010F2434 | 621523201 |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |
| 17. 保険給付上の注意                       | 本剤は保険診療上の後発医薬品である。   |              |           |              |           |                        |           |              |           |                         |           |              |           |

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, C-4560 (2016)
- 2) 医薬品服薬指導情報集 22, 薬業時報社, 163 (1999)
- 3) 上田之彦ほか, 医薬ジャーナル, **35**, 2589 (1999)
- 4) 扶桑薬品工業株式会社 (安定性試験) 社内資料
- 5) 扶桑薬品工業株式会社 (溶出挙動) 社内資料
- 6) 扶桑薬品工業株式会社 (5mg : 生物学的同等性試験) 社内資料
- 7) 扶桑薬品工業株式会社 (10mg : 生物学的同等性試験) 社内資料
- 8) JPDI 2011, 1594, じほう (2011)
- 9) S.M. Singhvi et al., Br. J. Clin. Pharmacol, 29 (2) , 239 (1990)
- 10) 杉山雄一, 薬理と治療, **39** (11), 939 (2011)
- 11) 透析患者への投薬ガイドブック 改訂3版, じほう, 503 (2017)

### 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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) プラバスタチンナトリウム錠としては、各国で発売されている。  
(2018年11月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### その他の関連資料

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」 溶出試験

#### 1. 公的溶出規格（第十七改正 日本薬局方）

試験方法： 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）  
試験液： 水  
回転数： 50 回転/分  
含量： 5 mg  
規定時間： 30 分  
溶出率： 85%以上

結果：

ロット番号	1	2	3
溶出率 (%)	97~100	97~100	98~101

各ロットにおいて6個の最小値～最大値

結論：

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」は日本薬局方医薬品各条に定められたプラバスタチンナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認された。

#### 2. 溶出挙動

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日 医薬審第487号）に基づき溶出試験を実施した。

試験方法： 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）  
試験製剤： プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」  
標準製剤： 錠剤、5mg  
試験液量： 900mL  
試験液： 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8  
温度： 37°C±0.5°C  
回転数： 50 回転/分  
界面活性剤： なし

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について」の「溶出挙動の類似性の判定」より判定する。

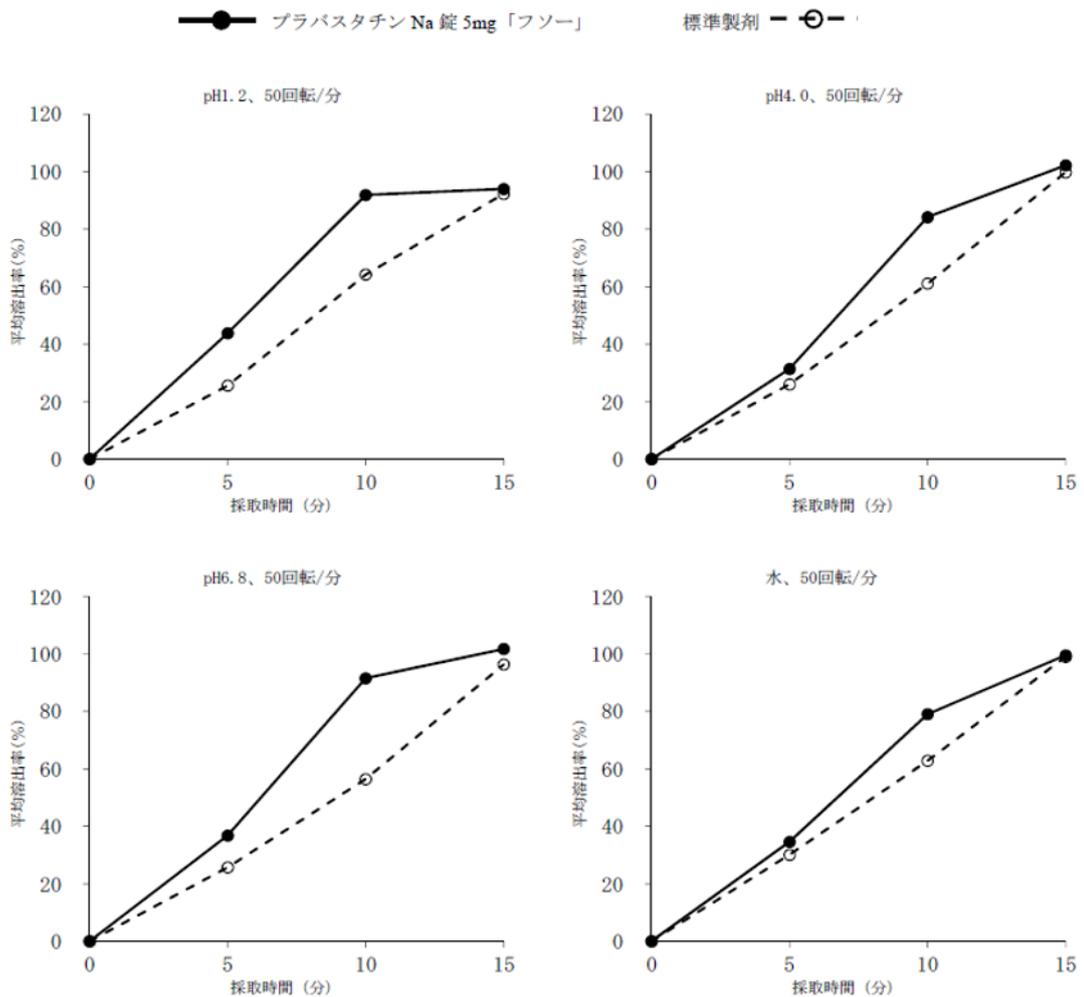
結論：

プラバスタチン Na 錠 5mg 「フソー」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、いずれの試験液においても判定基準に適合したことから、溶出挙動は類似性があることを確認した。

## XIII. 備考

結 果：

試験液 回転数	結果
pH1.2 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
pH4.0 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
pH6.8 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
水 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。



## XIII. 備考

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 溶出試験

### 1. 公的溶出規格（第十七改正 日本薬局方）

試験方法： 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）  
試験液： 水  
回転数： 50回転/分  
含量： 10 mg  
規定時間： 30分  
溶出率： 85%以上

結果：

ロット番号	1	2	3
溶出率 (%)	97~103	99~105	99~100

各ロットにおいて6個の最小値~最大値

結論：

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 は日本薬局方医薬品各条に定められたプラバスタチンナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認された。

### 2. 溶出挙動

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日 医薬審第487号）に基づき溶出試験を実施した。

試験方法： 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）  
試験製剤： プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」  
標準製剤： 錠剤、10mg  
試験液量： 900mL  
試験液： 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8  
温度： 37°C±0.5°C  
回転数： 50回転/分  
界面活性剤： なし

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について」の「溶出挙動の類似性の判定」より判定する。

結論：

プラバスタチン Na 錠 10mg 「フソー」 及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、いずれの試験液においても判定基準に適合したことから、溶出挙動は類似性があることを確認した。

## XII. 備考

結 果：

試験液 回転数	結果
pH1.2 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
pH4.0 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
pH6.8 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。
水 50回転/分	標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。

