

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤
高脂血症治療剤

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム錠

プラバスタチンNa錠5「KN」 プラバスタチンNa錠10「KN」

PRAVASTATIN Na Tablets 5「KN」・10「KN」

剤形	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5「KN」： 1錠中、日局プラバスタチンナトリウム5mg含有 プラバスタチンNa錠10「KN」： 1錠中、日局プラバスタチンナトリウム10mg含有				
一般名	和名：プラバスタチンナトリウム（JAN） 洋名：Pravastatin Sodium（JAN）				
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	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	5「KN」	2003年3月14日	2006年12月28日 （品質再評価による）	2003年7月4日	2003年7月4日
	10「KN」	2003年3月14日	2006年12月28日 （品質再評価による）	2003年7月4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： 小林化工株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 学術部 ☎ 0120-37-0690、TEL：0776-73-0901、FAX：0776-73-0677 医療関係者向けホームページ： https://www.kobayashikako.co.jp/product/				

本 IF は 2018 年 10 月改訂（第 13 版）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（PMDA）ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬機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・一部変更)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	13
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	13
1. 販売名	2	(1) 臨床データパッケージ	13
(1) 和名	2	(2) 臨床効果	13
(2) 洋名	2	(3) 臨床薬理試験	13
(3) 名称の由来	2	(4) 探索的試験	13
2. 一般名	2	(5) 検証的試験	13
(1) 和名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
(2) 洋名 (命名法)	2	2) 比較試験	13
(3) ステム	2	3) 安全性試験	13
3. 構造式又は示性式	2	4) 患者・病態別試験	13
4. 分子式及び分子量	2	(6) 治療の使用	13
5. 化学名 (命名法)	2	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)	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	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	13
7. CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	
III. 有効成分に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	14
1. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	14
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	15
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
3. 有効成分の確認試験法	5	(4) 中毒域	16
4. 有効成分の定量法	5	(5) 食事・併用薬の影響	16
IV. 製剤に関する項目		(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	16
1. 剤形	6	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(1) 解析方法	16
(2) 製剤の物性	6	(2) 吸収速度定数	16
(3) 識別コード	6	(3) バイオアベイラビリティ	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	(4) 消失速度定数	16
2. 製剤の組成	6	(5) クリアランス	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(6) 分布容積	16
(2) 添加物	6	(7) 血漿蛋白結合率	17
(3) その他	6	3. 吸収	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	4. 分布	17
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(1) 血液-脳関門通過性	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	17
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	(3) 乳汁への移行性	17
7. 溶出性	8	(4) 髄液への移行性	17
8. 生物学的試験法	11	(5) その他の組織への移行性	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 代謝	18
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	(1) 代謝部位及び代謝経路	18
11. 力価	12	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の 分子種	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	12	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
14. その他	12		

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19	(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)	26
6. 排泄	19	(3) 調剤時の留意点について	26
(1) 排泄部位及び経路	19	5. 承認条件等	26
(2) 排泄率	19	6. 包装	26
(3) 排泄速度	19	7. 容器の材質	26
7. トランスポーターに関する情報	19	8. 同一成分・同効薬	27
8. 透析等による除去率	19	9. 国際誕生年月日	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
1. 警告内容とその理由	20	11. 薬価基準収載年月日	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20	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	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	20	14. 再審査期間	27
5. 慎重投与内容とその理由	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	20	16. 各種コード	27
7. 相互作用	21	17. 保険給付上の注意	28
(1) 併用禁忌とその理由	21	XI. 文献	
(2) 併用注意とその理由	21	1. 引用文献	29
8. 副作用	21	2. その他の参考文献	29
(1) 副作用の概要	21	XII. 参考資料	
(2) 重大な副作用と初期症状	21	1. 主な外国での発売状況	30
(3) その他の副作用	22	2. 海外における臨床支援情報	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	22	XIII. 備考	
(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	22	その他の関連資料	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	22		
9. 高齢者への投与	22		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23		
11. 小児等への投与	23		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23		
13. 過量投与	23		
14. 適用上の注意	23		
15. その他の注意	23		
16. その他	23		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験 （「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	24		
(2) 副次的薬理試験	24		
(3) 安全性薬理試験	24		
(4) その他の薬理試験	24		
2. 毒性試験	24		
(1) 単回投与毒性試験	24		
(2) 反復投与毒性試験	24		
(3) 生殖発生毒性試験	25		
(4) その他の特殊毒性	25		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	26		
2. 有効期間又は使用期限	26		
3. 貯法・保存条件	26		
4. 薬剤取扱い上の注意点	26		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

国内において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、菌類をスクリーニングし、*Penicillium citrinum*から活性の強いML-236B(mevastatin)を分離した。更にこの物質の代謝物が強い活性を有することが見出だされ、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。

プラバスタチンNa錠5「KN」・10「KN」は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日付)に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2003年(平成15年)3月に承認を取得し、同年7月の薬価収載とともに発売に至った。

プラバスタチンNa錠5「KN」・10「KN」は、2006年(平成18年)12月に品質再評価溶出試験に適合している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①本剤の作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。¹⁾
- ②本剤は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⁾
- ③PTPシート裏面に「高コレステロール血症の薬」を記載している。
- ④副作用(頻度不明)
重大な副作用として、横紋筋融解症、肝障害、血小板減少、間質性肺炎、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、末梢神経障害、過敏症状があらわれたとの報告がある。

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 5 「KN」
プラバスタチン Na 錠 10 「KN」

(2) 洋名

PRAVASTATIN Na Tablets 5 「KN」
PRAVASTATIN Na Tablets 10 「KN」

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格含量 + 「KN」
Kobayashi kako Nippon

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)

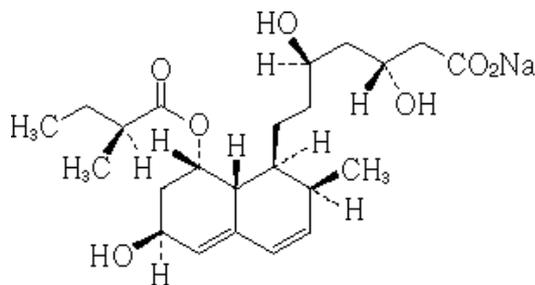
Pravastatin Sodium (JAN)
pravastatin (INN)

(3) ステム¹⁾

HMG-CoA還元酵素阻害薬 : -(v)astatin

3. 構造式又は示性式

構造式 :



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

記号番号：KPRA（治験薬コード）

7. CAS登録番号

81131-70-6(Pravastatin sodium)

81093-37-0(Pravastatin)

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

各種溶媒における溶解度

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。

本品 1g は水 8mL 以下、メタノール約 7mL、エタノール(99.5)約 20mL に溶ける。ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。²⁾

各種 pH 緩衝液に対する溶解度³⁾

試験液(37℃)	溶解度(mg/mL)
pH1.2	100以上
pH4.0	100以上
pH6.8	100以上
水	100以上

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点¹⁾

融点：約176℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa=4.6(2×10⁻³mol/L濃度溶液を0.01mol/L塩酸で滴定)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値²⁾

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)

pH：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。

紫外外部吸収スペクトル：本品の水溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 239nm 付近に吸収の極大を示し、その比吸光度($E_{1\%}^{1\text{cm}}$)は約 476 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性^{3)、4)}

水：37℃、6時間は安定である。

液性(pH)：pH1.2、37℃、30分で約90%分解する。

pH4.0及びpH6.8において、37℃、6時間は安定である。

①長期保存試験(室温、18ヵ月、褐色ガラス瓶)変化なし。

②苛酷試験(40℃75%RH、6ヵ月、褐色ガラス瓶(密栓))外観、溶状のわずかな微黄白色化。数種類の極微量の分解生成物が認められた(総量0.2%以下)。

- ③苛酷試験・温度・湿度(40℃31・53・75%RH(開放)、6ヵ月、褐色ガラス瓶)外観、溶状の微黄白色化。75%RHでわずかに特異なおいが認められ、いずれの湿度でも吸湿により水分量が増加し、数種類の極微量の分解生成物が認められた(総量0.5%以下)。
- ④苛酷試験・温度(50℃12週・60℃6週、褐色ガラス瓶(密栓))外観、溶状の微黄白色化。数種類の分解生成物が認められた(総量0.5%以下)。また薄層クロマトグラフィーで带状テーリング部分のわずかな増加が認められた。
- ⑤苛酷試験・光(室内散光20・40・60万Lux、フェードメータ照射24時間、ポリプロピレン袋)外観、溶状のわずかな微黄白色化。数種類の微量の分解生成物が認められた(総量0.5%以下)。

3. 有効成分の確認試験法²⁾

(日局プラバスタチンナトリウムの確認試験による。)

- 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) 薄層クロマトグラフィー
- 4) ナトリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法²⁾

(日局プラバスタチンナトリウムの定量法による。)

本品約0.1gを精密に量り、水/メタノール混液(11:9)に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、内標準溶液10mLを正確に加えた後、水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとし、試料溶液とする。別にプラバスタチン1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品(別途0.5gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約30mgを精密に量り、水/メタノール混液(11:9)に溶かし、正確に25mLとする。この液10mLを正確に量り、内標準溶液10mLを正確に加えた後、水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプラバスタチンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{プラバスタチンナトリウム (C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7\text{) の量 (mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 4 \times 1.052$$

M_S : 脱水物に換算したプラバスタチン1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品の
秤取量中のプラバスタチンの量 (mg)

内標準溶液: パラオキシ安息香酸エチルの水/メタノール混液(11:9)溶液(3 \rightarrow 4000)

検出器: 紫外吸光光度計

測定波長: 238nm

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名	有効成分の 名称・含量	性状	外形		
			直径	厚さ	重量
プラバスタチン Na錠5「KN」	1錠中 日局プラバスタチンナトリウム 5mg含有	白色の 素錠	 約6.6mm	 約2.2mm	— 約90mg
プラバスタチン Na錠10「KN」	1錠中 日局プラバスタチンナトリウム 10mg含有	片面に割線 の入った微 紅色の素錠	 約7.6mm	 約2.6mm	— 約140mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製品名	薬物本体	PTPシート
プラバスタチンNa錠5「KN」	KN 253	KN253
プラバスタチンNa錠10「KN」	KN 257	KN257

(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5「KN」：

1錠中、日局プラバスタチンナトリウム 5mg含有

プラバスタチンNa錠10「KN」：

1錠中、日局プラバスタチンナトリウム 10mg含有

(2) 添加物

製品名	添加物
プラバスタチンNa錠5「KN」	D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デ ンブ、ステアリン酸マグネシウム、その他1成分
プラバスタチンNa錠10「KN」	D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デ ンブ、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、その 他1成分

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性⁵⁾

プラバスタチンNa錠5「KN」：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				崩壊試験	*4	*4
				定量試験(対表示量%)	99.8~100.2	99.6~101.4
		ポリエチレン製容器入り包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				崩壊試験	*4	*4
				定量試験(対表示量%)	99.8~100.2	99.6~101.2
長期保存試験	室内自然条件下	PTP包装品 (最終包装品)	36ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験	*2	*2
				溶出試験(%)	101.9~106.6	94.1~106.0
				定量試験(対表示量%)	99.9~104.2	100.0~103.2

*1：白色の素錠

*2：初回承認時の「規格及び試験方法 純度試験」に適合した。

*3：初回承認時の「規格及び試験方法 確認試験」に適合した。

*4：日局(JP14)一般試験法 崩壊試験(1)錠剤の項に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、プラバスタチンNa錠5「KN」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。

プラバスタチンNa錠10「KN」：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				崩壊試験	*4	*4
				定量試験(対表示量%)	99.9~100.6	99.5~101.0
		ポリエチレン製容器入り包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				崩壊試験	*4	*4
				定量試験(対表示量%)	99.9~100.6	99.6~101.0
長期保存試験	室内自然条件下	最終包装品	36ヵ月	性状	*1	*1
				純度試験	*2	*2
				溶出試験(%)	99.3~104.7	89.9~103.0
				定量試験(対表示量%)	101.7~103.0	100.0~101.7

*1：片面に割線の入った微紅色の素錠

*2：初回承認時の「規格及び試験方法 純度試験」に適合した。

*3：初回承認時の「規格及び試験方法 確認試験」に適合した。

*4：日局(JP14)一般試験法 崩壊試験(1)錠剤の項に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、プラバスタチンNa錠10「KN」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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性²⁾、6)

< 溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験 >

プラバスタチンNa錠5「KN」：

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)」に準じる。

試験条件

試験方法：日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5°C

試験液：①pH1.2(日局崩壊試験法 第1液)

②pH6.5(薄めたMcIlvaineの緩衝液)

③pH7.5(薄めたMcIlvaineの緩衝液)

④水

回転数：50min⁻¹ 試験液①～④

100min⁻¹ 試験液①

判定基準

試験液①(50min⁻¹)、②、③、④

標準製剤及び試験製剤は、15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

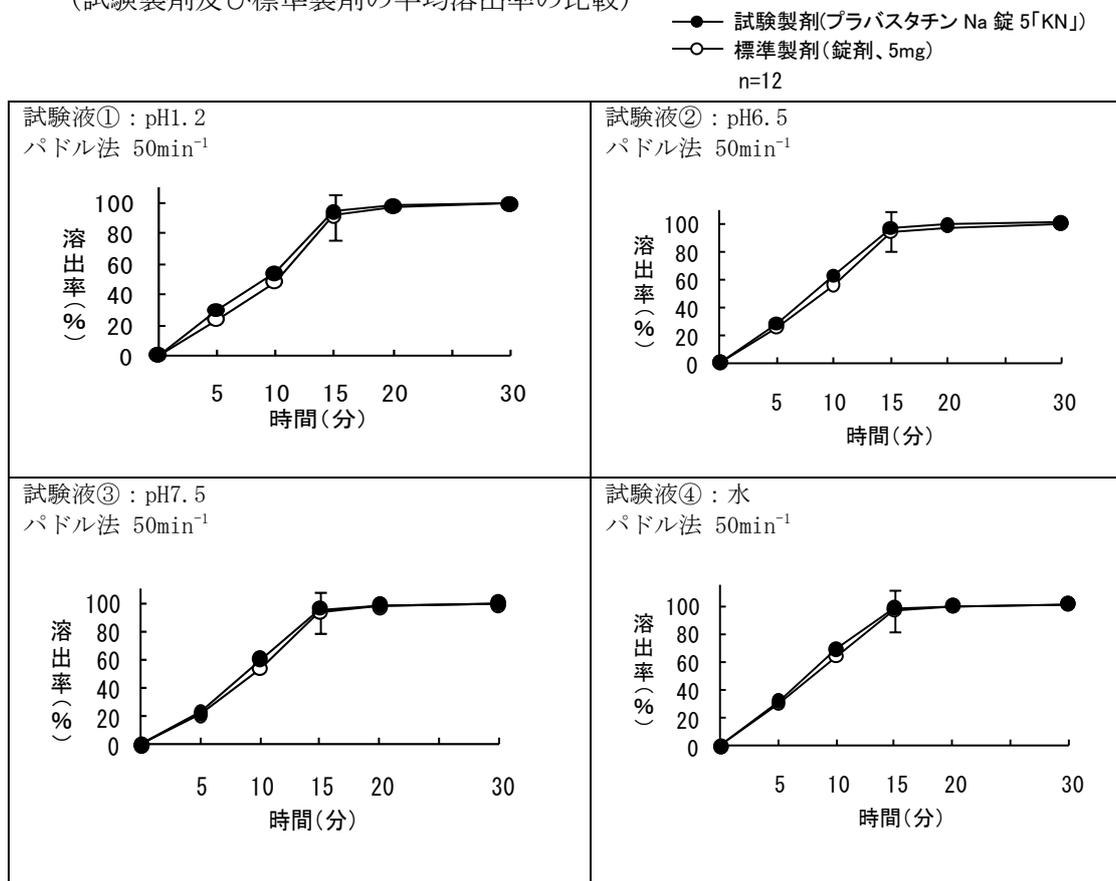
試験液①(100min⁻¹)

標準製剤及び試験製剤は、15分以内に平均85%以上溶出する。又は、10分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果

プラバスタチンNa錠5「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

図1 プラバスタチンNa錠5「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)



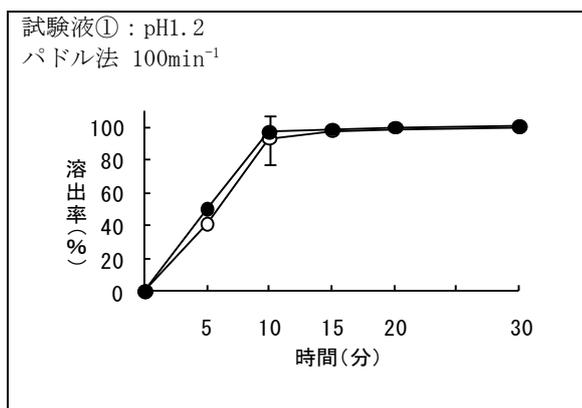


表1 プラバスタチンNa錠5「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (プラバスタチンNa錠5「KN」)	標準製剤 (錠剤、5mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	① pH1.2	15分	94.7	91.6	適合
		② pH6.5	15分	97.5	95.4	適合
		③ pH7.5	15分	96.7	94.1	適合
		④ 水	15分	98.5	97.3	適合
	100min ⁻¹	① pH1.2	10分	97.0	93.0	適合

(n=12)

プラバスタチンNa錠10「KN」：

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)」に準じる。

試験条件

試験方法：日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局崩壊試験法 第1液)
②pH6.5 (薄めた McIlvaine の緩衝液)
③pH7.5 (薄めた McIlvaine の緩衝液)
④水

回転数：50min⁻¹ 試験液①～④

100min⁻¹ 試験液①

判定基準

試験液①(50min⁻¹)、②、③、④

標準製剤及び試験製剤は、15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験液①(100min⁻¹)

標準製剤及び試験製剤は、15分以内に平均85%以上溶出する。又は、10分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果

プラバスタチン Na 錠 10「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

図2 プラバスタチンNa錠10「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

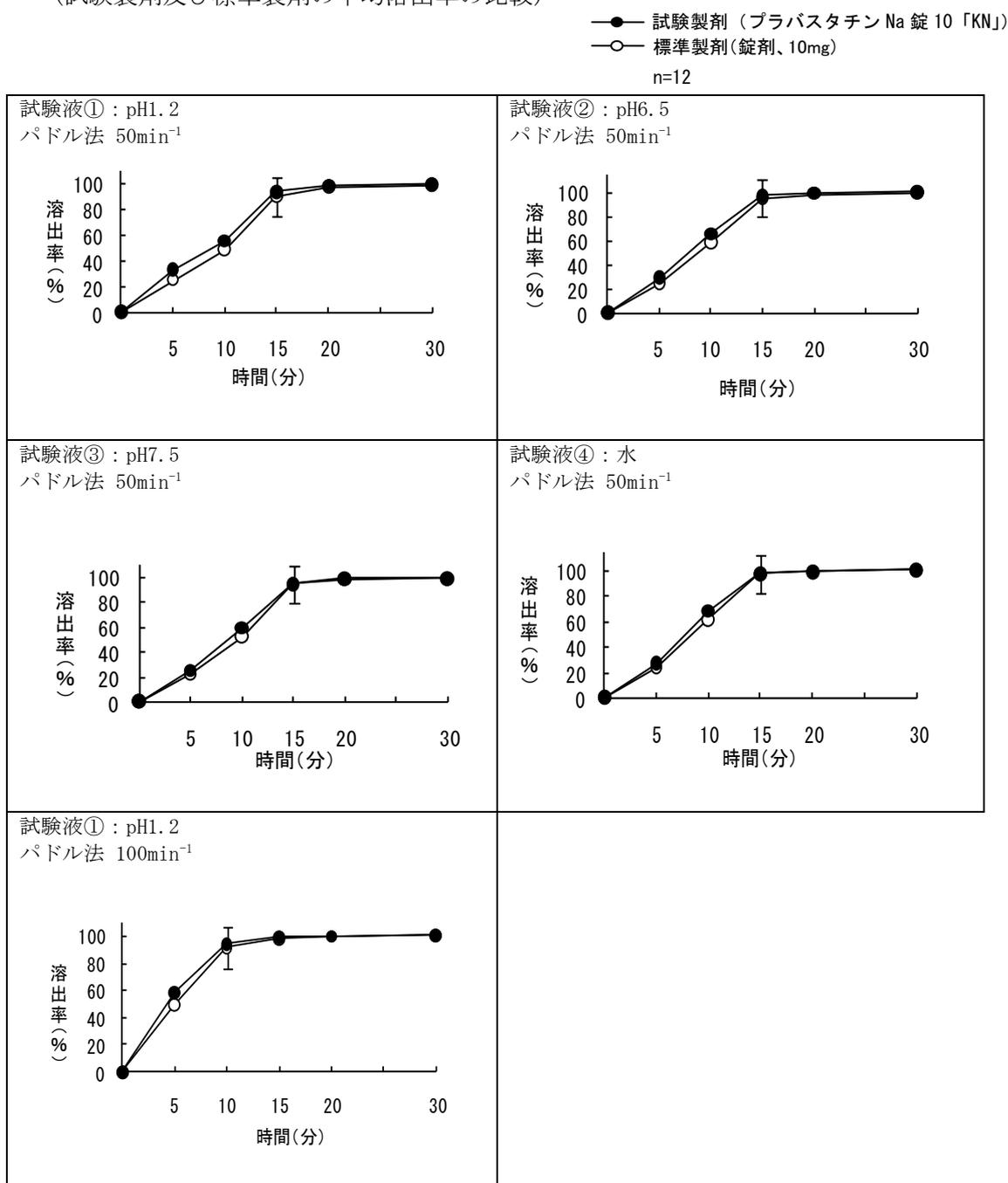


表2 プラバスタチンNa錠10「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (プラバスタチンNa錠10「KN」)	標準製剤 (錠剤、10mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	① pH1.2	15分	94.6	91.0	適合
		② pH6.5	15分	97.7	95.8	適合
		③ pH7.5	15分	95.4	95.3	適合
		④ 水	15分	98.2	97.8	適合
	100min ⁻¹	① pH1.2	10分	94.0	91.5	適合

(n=12)

<公的溶出試験への適合性：日本薬局方に基づく溶出試験>

プラバスタチンNa錠5「KN」：

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することが確認されている。

<試験条件>

日局溶出試験法(パドル法)

回転数：50min⁻¹

試験液：水、900mL

溶出規格：30分の溶出率は85%以上である。

<試験結果>

30分間の溶出率は100.2~103.3%であり、規格に適合した。(n=18)

プラバスタチンNa錠10「KN」：

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することが確認されている。

<試験条件>

日局溶出試験法(パドル法)

回転数：50min⁻¹

試験液：水、900mL

溶出規格：30分の溶出率は85%以上である。

<試験結果>

30分間の溶出率は98.7~103.5%であり、規格に適合した。(n=18)

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²⁾

(日局プラバスタチンナトリウム錠の確認試験による。)

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法²⁾

(日局プラバスタチンナトリウム錠の定量法による。)

本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。プラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)約10mgに対応する量を精密に量り、内標準溶液40mLを正確に加え、15分間超音波処理した後、遠心分離する。上澄液をろ過し、初めのろ液5mLを除き、次のろ液2mLを量り、水/メタノール混液(1:1)を加えて20mLとし、試料溶液とする。別にプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品(別途「プラバスタチンナトリウム」と同様の方法で水分を測定しておく)約32mgを精密に量り、水/メタノール混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加えた後、水/メタノール混液(1:1)を加えて50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプラバスタチンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{プラバスタチンナトリウム (C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7\text{) の量 (mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{2}{5} \times 1.052$$

M_S ：脱水物に換算したプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品の
秤取量中のプラバスタチンの量 (mg)

内標準溶液：パラオキシ安息香酸プロピルの水/メタノール混液(1:1)溶液(3→10000)

検出器：紫外吸光度計

測定波長：238nm

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物²⁾

(日局プラバスタチンナトリウム錠の純度試験 類縁物質による。)

プラバスタチンナトリウムの相対保持時間0.36の類縁物質は0.3%以下、1.9の類縁物質は2%以下、それ以外の類縁物質は0.2%以下、類縁物質総量は3%以下に規定されている。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

該当資料なし

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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試験の概要

該当しない

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⁷⁾

HMG-CoA還元酵素阻害剤：

シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

コレステロール生合成の律速となるHMG-CoAからメバロン酸の生合成に関与する酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。作用部位はコレステロール生合成の場である肝臓、小腸であり、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、高い臓器選択性が示唆されている。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質であるHMG-CoAと類似構造を有するため、HMG-CoAに対する作用は拮抗的である。HMG-CoA還元酵素の阻害以外、蛋白、核酸、脂肪酸の生合成に関与する酵素、薬物代謝に関与する酵素のほか、HMG-CoAlyase, Na⁺, K⁺-ATPase, aldose reductase, phospholipase A2, 5-lipoxygenase, PG-cyclooxygenase等に影響を与えず、胆汁酸及びその組成にも影響を与えない。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、肝細胞内の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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

脂質低下作用：

- ①プラバスタチンナトリウムは経口投与により、イヌ、サル、ウサギの血清コレステロール値を用量依存的に低下させる。
- ②プラバスタチンナトリウム12.5mg/kg/日をWHHL-ウサギ（ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物）に投与したところ、血清コレステロール値は有意に低下し、また、VLDLやLDLのコレステロール値を優先的に低下させることが認められている。

冠状動脈病変及び黄色腫に及ぼす影響：

プラバスタチンナトリウムをWHHL-ウサギに経口投与したところ、冠状動脈病変の発症頻度の低下と進展抑制が認められている。また、黄色腫の進展を抑制する。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

以下の報告がある。⁸⁾

臨床でみられた作用発現時間：1週間以内に効果発現

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

製品名	T _{max} (hr)
プラバスタチンNa錠5「KN」	1.2±0.3
プラバスタチンNa錠10「KN」	1.1±0.2

(Mean±S. D.、n=14)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁹⁾

<生物学的同等性試験>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)」に準じる。

プラバスタチンNa錠5「KN」と標準製剤又はプラバスタチンNa錠10「KN」と標準製剤を、それぞれ1錠(プラバスタチンナトリウム5mg又は10mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水150mLとともに絶食単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与0.5、1、1.5、2、3、4、6及び8時間後の計9時点に採血を行いLC-MS/MS法にて血漿中未変化体濃度を測定し、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(0.8)～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(図3、図4、表3)。

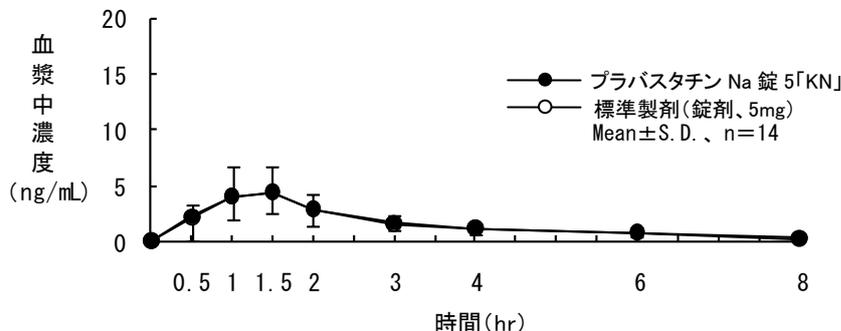


図3 5mg投与時のプラバスタチンナトリウム血漿中濃度推移

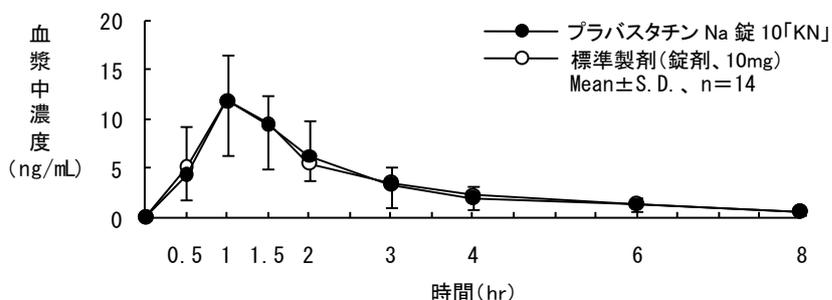


図4 10mg投与時のプラバスタチンナトリウム血漿中濃度推移

表3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→8hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
プラバスタチン Na 錠 5 「KN」	12.35±4.34	4.87±2.05	1.2±0.3	2.0±0.6
標準製剤(錠剤、5 mg)	12.44±5.01	5.08±2.77	1.1±0.2	1.9±0.7
プラバスタチン Na 錠 10 「KN」	27.43±12.49	12.41±4.56	1.1±0.2	1.7±0.4
標準製剤(錠剤、10 mg)	28.07±8.53	13.11±4.43	1.1±0.2	1.8±0.3

(Mean±S. D.、n=14)

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

以下の報告がある。¹⁾

肝抽出率が高いため食事摂取による肝血流量増加時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。

グレープフルーツジュースの影響：

グレープフルーツジュースの反復飲用は、プラバスタチンナトリウム製剤の薬物動態に有意な影響を与えなかったとの報告がある。

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

Moment法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁹⁾

製品名	投与量 (プラバスタチンナトリウムとして)	Ke1 (hr ⁻¹)
プラバスタチンNa錠5 「KN」	5mg	0.3836±0.1053
プラバスタチンNa錠10 「KN」	10mg	0.4344±0.1551

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

健康成人6例にプラバスタチンナトリウム10mgを経口投与1時間後と2時間後の血液をプールして、限外ろ過法で測定した血清蛋白結合率は53.1%であったとの報告がある。¹⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位：主として十二指腸から吸収されるとの報告がある(ラット、イヌ)。¹⁾

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

<参考>

ラットに¹⁴C-プラバスタチンナトリウムを投与したときの放射活性の分布に関する報告あり。ラット脳灌流法によって求められた血液－脳関門透過係数は難透過性のショ糖と同様であり、プラバスタチンは血液脳関門をほとんど透過しない。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

<参考>

妊娠13日目および18日目のラットに¹⁴C-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、胎仔および胎仔組織は投与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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

<参考>

分娩12日目の哺育中のラットに¹⁴C-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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

脳脊髄液中には検出されなかったとの報告がある(外国人データ)。⁴⁾

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

<参考>

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。

- ①ラットに¹⁴C-プラバスタチンナトリウムを投与したところ72時間の観察期間中のいずれの時点においても、血漿中濃度に比し、肝、腎、胃および消化管の放射能濃度は高値を示し投与4時間以降、褐色脂肪、6時間以降、副腎でそれぞれ高値を示した。
- ②マルチーズ犬に¹⁴C-プラバスタチンナトリウムを投与したところ、血中濃度に比し、肝、腎の放射能が高く、肺、副腎のそれは血中濃度とほぼ同等であり、脳には脳内血液に由来すると推定される放射能がみられたのみであった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

健康成人男子(8例)に¹⁴C-プラバスタチンナトリウム(PV) 19.2mgを経口単回投与時の尿(0-48時間)及び糞(0-96時間)中で、未変化体は尿中放射能の29%、糞中放射能の47.6%。主な代謝物は3 α -iso-異性体で、尿中放射能の10%、糞中放射能の13.9%、6-epi-異性体は尿中放射能の2.8%、糞中放射能の0.7%。3 α -iso-異性体のHMG-CoA還元酵素の阻害活性は弱く(PVの2%の阻害活性)、6-epi-異性体はPVの80%の阻害活性を有するが少量であるため、体内では未変化体が主要な活性体であると考えられる(外国人データ)。

<参考>

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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験で安定、チトクロムP450の分子種の3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかった。

①CYP3A4の代謝を受ける薬剤に対する影響:

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、CYP3A4の基質であると報告されているニフェジピン、メキサゾラム、テストステロンの代謝に影響を与えなかった。

②CYP3A4を阻害する薬剤の影響:

代謝は、CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール、ジルチアゼム)との併用により、有意な影響を受けなかった。

③グレープフルーツジュースの影響:

グレープフルーツジュースの反復飲用は、本剤の薬物動態に有意な影響を与えなかったとの報告がある。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

46%との報告がある(外国人データ)。⁴⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

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、 ≤ 1 、RMS-418で1、約1/2、RMS-414で1/20、1であったとの報告がある。⁴⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

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)。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

排泄部位：主に糞中に排泄される（外国人データ）。

<参考>

動物実験（ラット、イヌ、サル）ではいずれも胆汁排泄を経由した糞中排泄が主で（80%以上）、尿中排泄は2～13%と少なく、ヒトの尿中排泄でも同様のことが認められている。

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

健康成人男子11例に10・20mg空腹時単回投与時、24時間までの累積尿中排泄率は未変化体として10.7～11.8%、代謝物として2.4～2.6%。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

腹膜透析：

<参考>

CAPD患者における薬物動態では、半減期が腎機能正常例の約2倍に延長していたが蓄積性は示さなかった。

血液透析：

血液透析患者におけるプラバスタチンおよび代謝物RMS-416の薬物動態学的パラメータは健康成人のそれと同様であり、腎機能不全患者においても有意差はみられなかった（外国人データ）。

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（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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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〔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〔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〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」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〔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（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK(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。(「重大な副作用」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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		危険因子：重篤な腎障害のある患者

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

重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 横紋筋融解症：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：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、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少：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。[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：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：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：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：末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
- 8) 過敏症状：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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、掻痒、紅斑、脱毛、光線過敏
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、ALP 上昇、LDH 上昇、 γ -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 ^{注2)}	CK(CPK)上昇、筋肉痛、筋痙攣、筋脱力
精神神経系	頭痛、不眠、めまい
血液 ^{注1)}	白血球減少、血小板減少、貧血
その他	尿酸値上昇、尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅、耳鳴、関節痛、味覚異常

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

【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

重大な副作用（頻度不明）

8) 過敏症状：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。

その他の副作用	
	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、掻痒、紅斑、脱毛、光線過敏

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。〔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。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[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。[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

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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 服用時：メバロン酸の生合成は夜間に亢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、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報告されている。]

15. その他の注意

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

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

以下の報告がある。⁴⁾

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)			
	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	10,590	8,939	>12,000	>12,000

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

- 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。
- 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、腎尿細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。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

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・胎仔に対する致死、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・1,000mg/kg/日、妊娠7日目から17日目まで経口およびウサギ 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・胎仔に対しても致死、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および親動物の生殖に対する無影響量ならびに次世代 (F1、F2) の発生に対する無影響量は、いずれも1,000mg/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、親動物の生殖およ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・1,000mg/kg/日、妊娠17日目から分娩21日目まで経口)親動物の1,000mg/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、出生仔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1,000mg/kgより大きいと推察された。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。⁴⁾

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ヵ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。また、B6C3F1系雌雄マウス(最高20mg/kg/日、18ヵ月)およびCD-1系雌雄マウス(最高100mg/kg/日、24ヵ月)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：プラバスタチンNa錠5「KN」 処方箋医薬品^{注)}

プラバスタチンNa錠10「KN」 処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プラバスタチンナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に表示）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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. 安定性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

- ・くすりのしおり：有り
- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・患者指導箋：有り「プラバスタチンNa錠を服用される患者様へ」（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

プラバスタチンNa錠5「KN」：

PTP：100錠(10錠×10シート)、700錠(14錠×50シート)、1000錠(10錠×100シート)

バラ：1000錠

プラバスタチンNa錠10「KN」：

PTP：100錠(10錠×10シート)、700錠(14錠×50シート)、1000錠(10錠×100シート)

バラ：500錠

7. 容器の材質

PTP 包装

シート：環状オレフィンコポリマー(COC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、アルミ箔(金属)

箱：紙

バラ包装

キャップ：ポリプロピレン(PP)

パッキン：ポリエチレン(PE)

ボトル：ポリエチレン(PE)

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メバロチン錠5、メバロチン錠10、メバロチン細粒0.5%、メバロチン細粒1%

同効薬：シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム

9. 国際誕生日¹⁾

1989年3月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
プラバスタチンNa錠5「KN」	2003年3月14日	21500AMZ00298000
プラバスタチンNa錠10「KN」	2003年3月14日	21500AMZ00299000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
プラバスタチンNa錠5「KN」	2003年7月4日
プラバスタチンNa錠10「KN」	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

製品名	包装	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 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5「KN」	100錠(PTP)	1152821010101	2189010F1063	620000105
	700錠(PTP)	1152821010201		
	1000錠(PTP)	1152821010102		
	1000錠(ﾊﾞﾗ)	1152821010301		
プラバスタチンNa錠10「KN」	100錠(PTP)	1152838010101	2189010F2060	620000106
	700錠(PTP)	1152838010201		
	1000錠(PTP)	1152838010102		
	500錠(ﾊﾞﾗ)	1152838010301		

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 公益財団法人 日本薬剤師研修センター編：第十七改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2016
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書
- 3) 財団法人 日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 (Orange Book) No.27
- 4) 財団法人 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方医薬品情報 2011 (JPDI)
- 5) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)
- 6) 小林化工株式会社・社内資料(溶出試験)
- 7) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2017/12/11 アクセス)
- 8) 日本薬剤師研修センター編：医薬品服薬指導情報集[薬効別]中
- 9) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 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

その他の関連資料

- ・患者指導箋

<p><u>プラバスタチンNa錠を服用される患者様へ</u></p> <p>小林化工株式会社</p> <p>プラバスタチンNa錠は、血液中のコレステロールを減らすおクスリです。</p> <p>このおクスリは、筋肉の副作用としてごくまれに「横紋筋融解症」*が起ることが知られています。</p> <p>次のような症状がみられましたら横紋筋融解症の可能性があるので直ちに服用をやめて、すぐに主治医の先生または薬剤師の先生にご相談下さい。</p> <div data-bbox="352 685 794 748" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p><input type="checkbox"/>筋肉が痛い <input type="checkbox"/>手足の力がはらない <input type="checkbox"/>尿の色が濃い（赤褐色になる）</p></div> <p>副作用はどんなおクスリにもありますが、早期に発見し適切な処置をおこなえば大事に至ることはほとんどありません。</p> <p>また、他にもおクスリを服用して体調がおかしいと感じたら、先生にご相談下さい。</p> <p style="text-align: right;">（裏面につづく）</p> <div data-bbox="344 936 799 1066" style="border: 1px solid black; height: 58px; width: 285px;"></div>	<p>*「横紋筋融解症」とは： 筋肉が障害され、筋肉痛や脱力などの症状があらわれ、筋の成分（ミオグロビン）が血液中に流れ出る病気です。赤褐色の尿が見られることがあり、放っておくと腎不全（腎臓の機能が低下し尿が出にくくなる）になることもあります。</p> <p style="text-align: right;">(N.1.20)</p>
---	---

- ・製品情報URL

プラバスタチンNa錠5「KN」：

<https://www.kobayashikako.co.jp/product/detail.php?prodcid=128>

プラバスタチンNa錠10「KN」：

<https://www.kobayashikako.co.jp/product/detail.php?prodcid=127>

製造販売元

 **小林化工株式会社**

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15