2024年3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

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「ZE」
アトルバスタチン錠10mg「ZE」

ATORVASTATIN TABLETS

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「ZE」： 1錠中 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物5.42mg（アトルバスタチンとして5mg）含有 アトルバスタチン錠10mg「ZE」： 1錠中 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.84mg（アトルバスタチンとして10mg）含有			
一般名	和　名：アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋　名：Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠5mg	2012年2月15日	2012年6月22日	2012年6月22日
	錠10mg	2012年2月15日	2012年6月22日	2012年6月22日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	発　売　元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社　医薬情報部 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://zensei-med.jp/			

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲと略す）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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 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。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「ＩＦ記載要領 2018」として公表された。

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。

ＩＦ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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

（2018 年 10 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 …… 1
6. RMP の概要 …… 1

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

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

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

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 13
1. 効能又は効果 …… 13
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 13
3. 用法及び用量 …… 13
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 13
5. 臨床成績 …… 13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 16
2. 薬理作用 …… 16

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 17
1. 血中濃度の推移 …… 17
2. 薬物速度論的パラメータ …… 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 20
4. 吸収 …… 20
5. 分布 …… 20
6. 代謝 …… 20
7. 排泄 …… 20
8. トランスポーターに関する情報 …… 20
9. 透析等による除去率 …… 21
10. 特定の背景を有する患者 …… 21
11. その他 …… 21

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 22
1. 警告内容とその理由 …… 22
2. 禁忌内容とその理由 …… 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 22
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 22
7. 相互作用 …… 24
8. 副作用 …… 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 28
10. 過量投与 …… 28
11. 適用上の注意 …… 28
12. その他の注意 …… 28

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 29
1. 薬理試験 …… 29
2. 毒性試験 …… 29

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 30
1. 規制区分 …… 30
2. 有効期間 …… 30
3. 包装状態での貯法 …… 30
4. 取扱い上の注意 …… 30
5. 患者向け資材 …… 30
6. 同一成分・同効薬 …… 30
7. 国際誕生年月日 …… 30
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 …… 30
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 …… 30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 30
11. 再審査期間 …… 30
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 31
13. 各種コード …… 31
14. 保険給付上の注意 …… 31

XI. 文献 …… 32
1. 引用文献 …… 32
2. その他の参考文献 …… 33

XII. 参考資料 …… 34
1. 主な外国での発売状況 …… 34
2. 海外における臨床支援情報 …… 34

XIII. 備考 …… 39
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 …… 39
2. その他の関連資料 …… 41

略 語 表

略語	略語内容
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol 1,5-アンヒドログルシトール
ACTH	Adrenocorticotropic hormone 副腎皮質刺激ホルモン
Al-P	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to t hr 投与0時からt時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-Tlast}$	Area under the concentration-time curve from zero to the last quantifiable sampling time point 投与0時から測定可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性タンパク質
BUN	Blood urea nitrogen 血中尿素窒素
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
CLr	Renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450 シトクロムP450
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c ヘモグロビンA1c
HDL	High density lipoprotein 高比重リポタンパク質
HIV	Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein 低比重リポタンパク質

略語	略語内容
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol 低比重リポタンパク質コレステロール
mRNA	Messenger ribonucleic acid メッセンジャーリボ核酸
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	Permeable glycoprotein P糖タンパク質
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
S.D.	Standard deviation 標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life 消失半減期
T_{max}	Time to maximum 最高血中濃度到達時間
TSH	Thyroid-stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン
VLDL	Very low density lipoprotein 超低比重リポタンパク質

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチンは、HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、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「ZE」・同 10mg「ZE」は全星薬品工業が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）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 月に上市した。
本剤は、後発医薬品として、全星薬品工業、ニプロ株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

2. 製品の治療学的特性

(1) アトルバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）である。
(2) ストロングスタチンに分類され、1 日 1 回の投与で持続的に効果を発揮する。
(3) 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.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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「ZE」
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」

(2) 洋名

ATORVASTATIN TABLETS 5mg「ZE」
ATORVASTATIN TABLETS 10mg「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日）に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である

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）

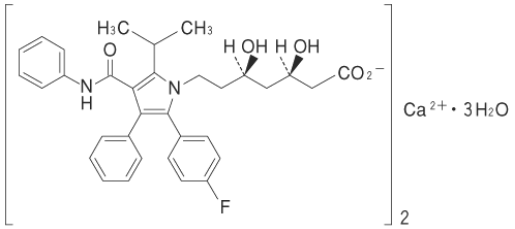
(2) 洋名（命名法）

Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）

(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：$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$・$3H_2O$
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

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～微黄白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

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

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）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に黄白色となる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験

(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

「規格及び試験方法」

(4) 粉末Ｘ線回折測定法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法

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

錠剤：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
性状	色調	ごくうすい紅色	白色
	剤形	フィルムコーティング錠	
外形			
規格	錠径（mm）	5.6	6.1
	厚み（mm）	3.1	3.1
	重量（mg）	72	88
識別コード		ZE56、5	ZE57、10

(3) 識別コード

			アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
	販売名		アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
	本体		ZE56、5	ZE57、10
包材（PTP）	表	色調	無色透明／銀色	無色透明／銀色
		耳	アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
		シート	ZE56／5mg	ZE57／10mg
	裏	色調	白色	白色
		耳	ATORVASTATIN TABLETS 5mg「ZE」	ATORVASTATIN TABLETS 10mg「ZE」
		シート	アトルバスタチン錠「ZE」／5mg／プラマーク／取り出しケアマーク／GS1 コード	アトルバスタチン錠「ZE」／10mg／プラマーク／取り出しケアマーク／GS1 コード

(4) 製剤の物性

硬度：錠 5mg　平均値 3.0kg 以上
　　錠 10mg　平均値 3.0kg 以上

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
成分・分量 （1 錠中）	日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 5.42mg （アトルバスタチンとして 5mg）	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）
添加剤	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸マグネシウム、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	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸マグネシウム、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

(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
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
USP および EP に 4 種の類縁物質(脱フッ素体、ジフルオロ体、ジアステレオマー、ラクトン体)が規定されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験
アトルバスタチン錠 5mg「ZE」[1)]

包装形態：PTP 包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミラミネート袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	－	－	－
溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.98～99.96	99.40～100.22	98.84～99.42	98.18～99.24

1 ロット n=3　3 ロット

包装形態：乾燥剤を備えたポリエチレン瓶に入れ密栓したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	－	－	－
溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.98～99.96	99.00～100.22	98.36～99.25	98.74～99.61

1 ロット n=3　3 ロット

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」[2)]

包装形態：PTP 包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミラミネート袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	－	－	－
溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	100.33～100.63	100.04～100.65	99.38～99.58	99.16～99.71

1 ロット n=3　3 ロット

包装形態：乾燥剤を備えたポリエチレン瓶に入れ密栓したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合	－	－	－
溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	100.33～100.63	99.82～100.46	99.03～99.57	98.71～99.80

1 ロット n=3　3 ロット

(2) 無包装状態での安定性試験

アトルバスタチン錠 5mg「ZE」[3)]

保存条件		試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
温度	40℃ 遮光・気密容器	性状（ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.23	98.76	98.38	98.24
		硬度*（N）	62.6	56.3	58.6	57.0
		類縁物質*（%）	0.28	0.41	0.50	0.79
湿度	25℃ 75%RH 遮光・開放	性状（ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.23	98.74	97.87	98.78
		硬度*（N）	62.6	31.9	33.4	32.5
		類縁物質*（%）	0.28	0.36	0.39	0.52

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	2000lx 気密容器	性状（ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.23	98.40	97.80
		硬度*（N）	62.6	55.3	51.2
		類縁物質*（%）	0.28	0.49	0.78

＊：参考値

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」[4)]

保存条件		試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
温度	40℃ 遮光・気密容器	性状(白色のフィルムコーティング錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.48	99.22	99.06	99.13
		硬度*（N）	83.7	82.0	81.5	76.6
		類縁物質*（%）	0.26	0.34	0.43	0.62
湿度	25℃ 75%RH 遮光・開放	性状(白色のフィルムコーティング錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.48	99.15	99.10	100.13
		硬度*（N）	83.7	52.5	51.2	48.5
		類縁物質*（%）	0.26	0.30	0.31	0.42

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	2000lx 気密容器	性状(白色のフィルムコーティング錠)	規格内	規格内	規格内
		溶出性（15 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.48	99.15	99.31
		硬度*（N）	83.7	74.8	67.4
		類縁物質*（%）	0.26	0.35	0.77

＊：参考値

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）

該当しない

9. 溶出性

(1) 日本薬局方医薬品各条の規格に対する適合性

溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回 転 数：75rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：液体クロマトグラフィー（測定波長：244nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した[5),6)]。

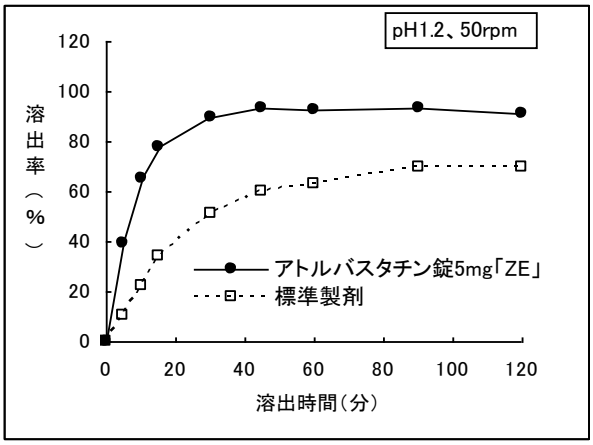
販売名	規定時間	溶出率
アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	15 分	80%以上
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」		

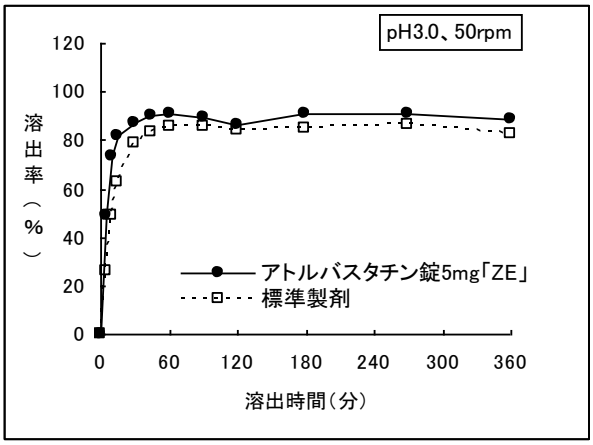
(2) 溶出挙動における類似性

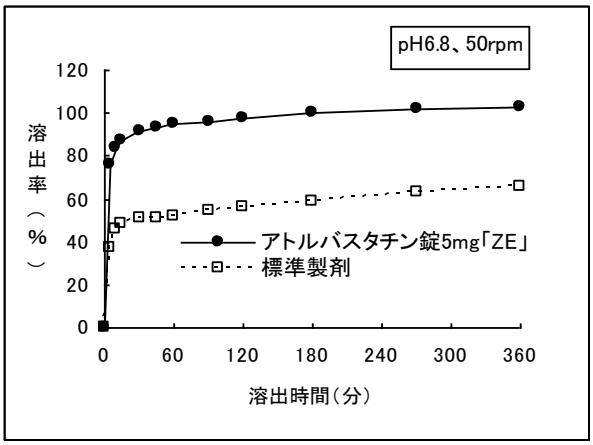
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 1124004 号平成 18 年 11 月 24 日）に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。

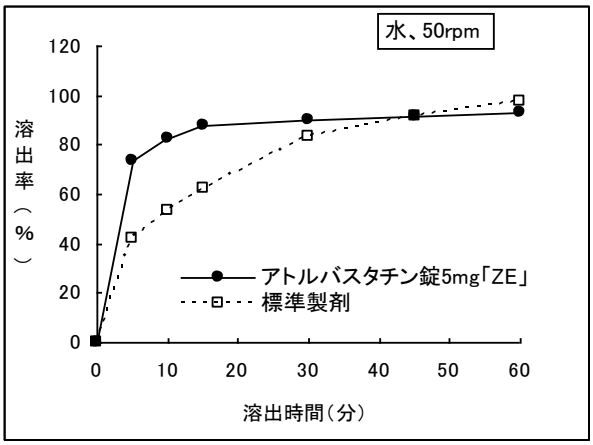
アトルバスタチン錠 5mg「ZE」[5)]

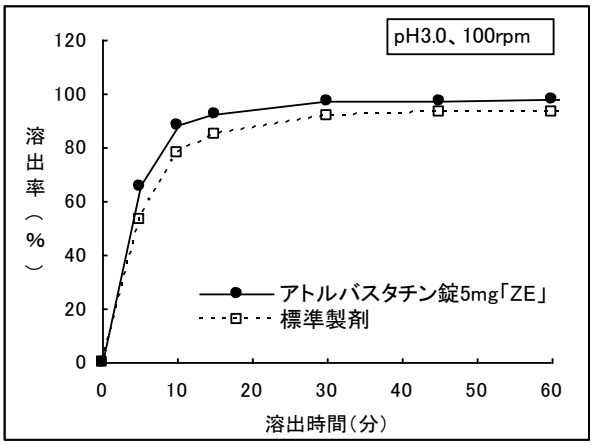
試験製剤		アトルバスタチン錠 5mg「ZE」
標準製剤		リピトール錠 5mg
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）
	試験液	pH1.2:日本薬局方の溶出試験第 1 液
		pH3.0:0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第 2 液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。	
判定基準		●pH1.2・pH6.8 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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（50rpm）・水 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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 関数の値は 42 以上である。 ●pH3.0（100rpm） 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、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。 ※著しい差とは、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が 50%以下であるとき。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して 60%以下であるとき。











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				標準製剤（錠剤、5mg）	アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	f2 関数	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）		
パドル法	50rpm	pH1.2	15 分	34.10	77.81	20.5	不適合
			120 分	69.99	91.16		
		pH3.0	10 分	48.85	73.32	46.8	適合
			60 分	85.82	90.71		
		pH6.8	5 分	36.93	75.68	19.1	不適合
			360 分	65.42	102.46		
		水	5 分	41.89	73.35	33.3	不適合
			30 分	83.53	89.78		
	100rpm	pH3.0	5 分	52.82	65.69	－	適合
			15 分	84.90	92.23		

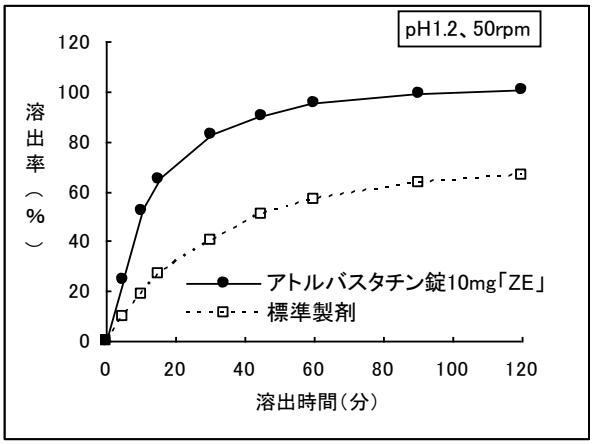
(n=12)

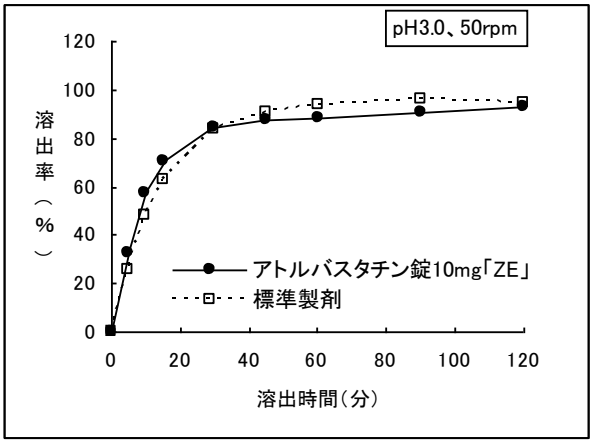
＜結果＞

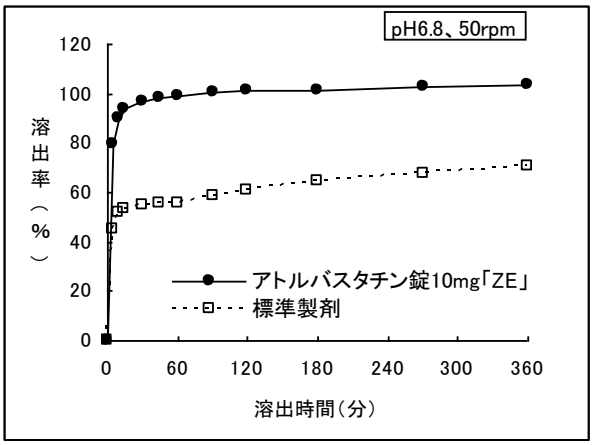
pH3.0 試験液（50・100rpm）では標準製剤と溶出挙動の類似性が認められ、pH1.2 試験液及び水において類似性は認められなかったが、著しい差ではなかった。pH6.8 試験液では著しい差がみられた。

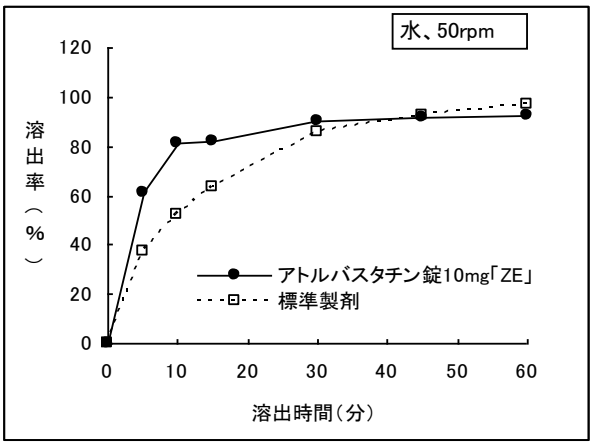
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」[6)]

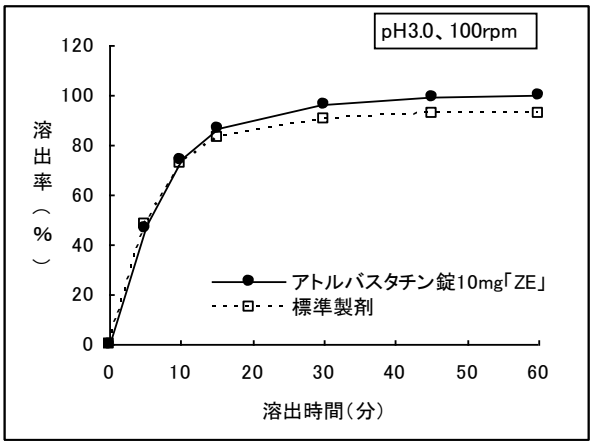
試験製剤		アトルバスタチン錠 10mg「ZE」
標準製剤		リピトール錠 10mg
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）
	試験液	pH1.2:日本薬局方の溶出試験第 1 液
		pH3.0:0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第 2 液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。	
判定基準		●pH1.2・pH6.8 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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（50rpm） 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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 関数の値は 42 以上である。 ●水・pH3.0（100rpm） 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、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。 ※著しい差とは、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が 50%以下であるとき。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して 60%以下であるとき。











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				標準製剤（錠剤、10mg）	アトルバスタチン錠 10mg「ZE」	f2 関数	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）		
パドル法	50rpm	pH1.2	15 分	26.73	64.62	20.0	不適合
			120 分	66.62	100.99		
		pH3.0	10 分	48.34	57.46	－	適合
			30 分	83.80	84.37		
		pH6.8	5 分	45.03	79.46	18.7	不適合
			360 分	70.16	103.47		
		水	15 分	63.11	85.25	44.2	適合
			30 分	85.66	89.83		
	100rpm	pH3.0	5 分	48.51	46.61	－	適合
			15 分	82.71	86.32		

(n=12)

＜結果＞

pH3.0 試験液（50・100rpm）および水では標準製剤と溶出挙動の類似性が認められ、pH6.8 試験液において類似性は認められなかったが、著しい差ではなかった。pH1.2 試験液では著しい差がみられた。

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「ZE」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

500 錠［10 錠（PTP）×50］

500 錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈アトルバスタチン錠 10mg「ZE」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

500 錠［10 錠（PTP）×50］

500 錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装	PTP	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
	ピロー包装	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（乾燥剤入り）	ボトル	ポリエチレン
	キャップ	金属

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

○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

国内後期第Ⅱ相試験
高脂血症患者 243 例を対象に、アトルバスタチン錠を 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。アトルバスタチン錠 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。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[7),8)]。

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

1）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錠 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[9),10)]。

2）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、アトルバスタチン錠 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錠投与前に 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[11)]。

3）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錠 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[12)]。

4）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錠 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[13]。

5）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錠 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。アトルバスタチン錠を 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[14]。

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(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、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム）

注意：関連のある化合物の効能・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

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[15)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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[16)]。

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[17)]。

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[18),19)]。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[20),21)]。

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[19),22)]。

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[18),21)]。

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、アトルバスタチンと同程度の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した[23)]。

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[24),25)]。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[26)]。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[19)]。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[20)]。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[22)]。

(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

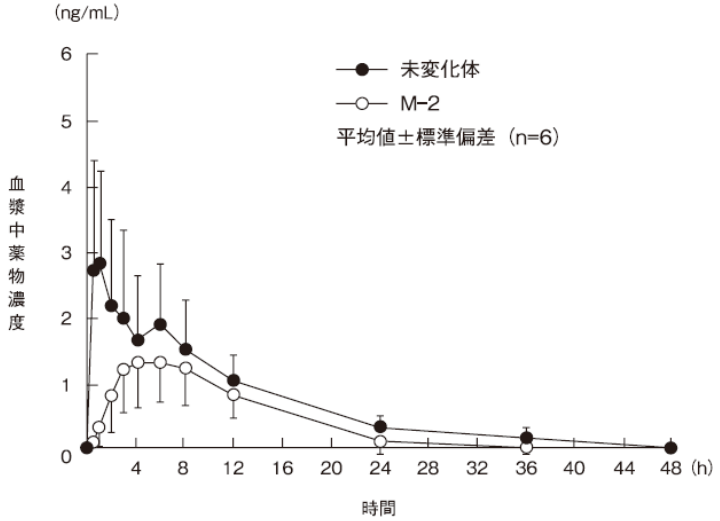
健康成人6例に、アトルバスタチン5[注)]、10、20及び40mgを絶食下単回経口投与した結果、血漿中未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加し、T_{max}及び半減期はほぼ一定であったことから、アトルバスタチンの体内動態は線形性を示すと考えられた[27)]。なお、日本人と外国人との体内動態を比較した結果、個人差を上回る人種差は認められなかった[28)]。

薬物動態パラメータ

投与量 (mg/man)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (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

(平均値±標準偏差)

また、アトルバスタチン10mgを健康成人6例に単回経口投与したときの血漿中主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化物（M-2、o-OH体）のT_{max}、C_{max}及び半減期はそれぞれ6.17時間、1.39ng/mL及び8.00時間であった[27)]。



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

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[29)]。

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。

3) 生物学的同等性試験

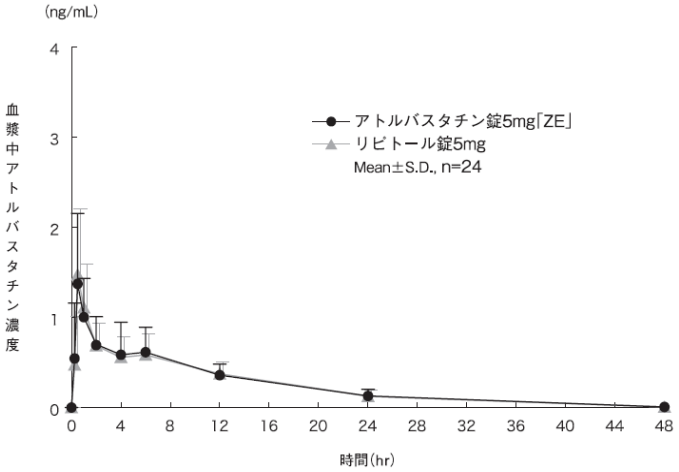
〈アトルバスタチン錠 5mg「ZE」〉

アトルバスタチン錠 5mg「ZE」とリピトール錠 5mg 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 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与し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（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[30]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	11.68±4.32	1.54±0.72	0.7±0.5	11.2±4.3
リピトール錠 5mg	11.67±3.68	1.62±0.65	0.6±0.2	11.8±6.0

（Mean±S.D.，n=24）



血漿中アトルバスタチン濃度推移

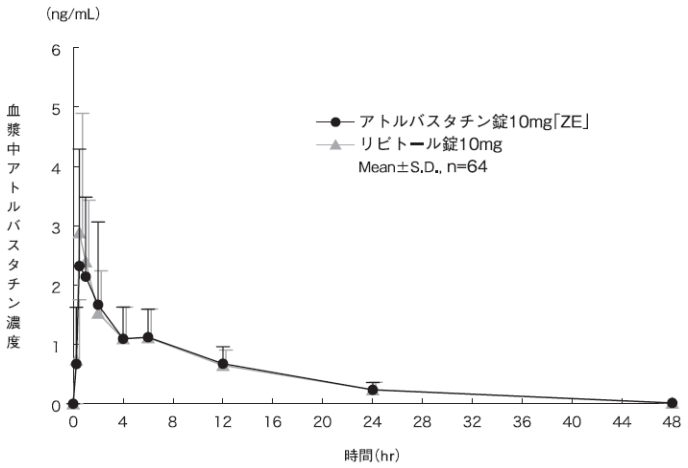
〈アトルバスタチン錠 10mg「ZE」〉

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」とリピトール錠 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 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与し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（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[31]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」	22.32±8.64	3.37±1.91	1.4±1.3	8.7±2.7
リピトール錠 10mg	22.24±8.26	3.57±1.66	0.8±0.5	9.0±3.0

（Mean±S.D.，n=64）



血漿中アトルバスタチン濃度推移

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。

(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

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[32)]。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

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

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考＞

29mL/min/kg で加齢、肝硬変により低下[33)]

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞

5.4L/kg 以下[33)]

(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
「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性
「Ⅷ.6.（6）授乳婦」の項参照

(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
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[34)]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓である[35)]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
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[35)]。(「Ⅷ.7.相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
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[27)]。

7. 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%）[36)]、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[37)]。更に、^{14}C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の43.7～70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他にM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された[38)]。

8. トランスポーターに関する情報
「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

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

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[39]（外国人データ）。

2) 肝機能障害患者

健康成人及び肝硬変患者8例ずつにアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べてChild-Pugh A患者及びChild-Pugh B患者において、C_{max}ではそれぞれ5.5倍及び14.4倍、AUC_{0-24h}ではそれぞれ4.4倍及び9.8倍の増加、T_{max}ではいずれも1/2の短縮が認められたが半減期はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった[40]（外国人データ）。（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6.（3）肝機能障害患者」の項参照）

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C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加したが、T_{max}及び半減期に差は認められなかった[41]。（Ⅷ.6.（8）高齢者」の項参照）

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］
2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者［10.1 参照］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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］

(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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル （マヴィレット） [2.4 参照]	グレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）との併用により、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、Cmax が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 等 [9.2.2、11.1.1 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール 等 [11.1.1 参照]		機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害

免疫抑制剤 シクロスポリン 等 ［11.1.1 参照］	1）筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2）シクロスポリンとの併用により、本剤の AUC_{0-24h} が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1）シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2）シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3）シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等 エリスロマイシン ［11.1.1 参照］	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇（Cmax：+55.9%、$AUC_{0-Tlast}$：+81.8%）がみられた。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル・リトナビル 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、$AUC_{0-\infty}$：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、$AUC_{0-\infty}$：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_{0-72h} 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。
ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤のAUC が約 50%低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによるCYP3A4 の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	本剤の血漿中薬物濃度が約 25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（本剤 10mg 投与で Cmax：+9.9%、AUC_{0-24h}：+3.6%、CLr：129→128mL/min、80mg 投与で Cmax：+20.0%、AUC_{0-24h}：+14.8%、CLr：160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：本剤によるジゴキシンのP-gp を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン－エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン（Cmax：+24%、AUC_{0-24h}：+28%）及びエチニルエストラジオール（Cmax：+30%、AUC_{0-24h}：+19%）の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序：本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。［9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2 参照］

11.1.2 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

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

(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：－

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

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：アトルバスタチン錠 5mg・10mg「ZE」を服用される患者様へ（「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：リピトール錠 5mg・10mg（ヴィアトリス製薬）
同効薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレスチラミン、コレスチミド等

7. 国際誕生年月日

1996 年 11 月 21 日（英国）

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「ZE」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00507000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00508000	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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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（9 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「ZE」	2189015F1015	2189015F1104	121520501	622152001
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」	2189015F2100	2189015F2100	121521201	622152101

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) 社内資料: 加速試験（錠 5mg）
2) 社内資料: 加速試験（錠 10mg）
3) 社内資料: 無包装状態における安定性試験（錠 5mg）
4) 社内資料: 無包装状態における安定性試験（錠 10mg）
5) 社内資料: 溶出試験（錠 5mg）
6) 社内資料: 溶出試験（錠 10mg）
7) 中村治雄 他: Prog Med. 1998; 18 (7) : 1690-1723
8) 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)）
9) 山村卓 他: 臨床医薬. 1998; 14 (11) : 2031-2054
10) 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者対象試験（リピトール錠: 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1. (7) .1)）
11) 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)）
12) 田妻進 他: 臨床医薬. 1998; 14 (12) : 2163-2177
13) 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)）
14) 田中明 他: 新薬と臨床. 1998; 47 (8) : 1230-1248
15) 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）
16) 舩津敏之 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1435-1441
17) 田中秀行 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1451-1454
18) Bocan TM, et al.: Atherosclerosis. 1994; 111 (1) : 127-142 (PMID: 7840808)
19) Burnett JR, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17 (11) : 2589-2600 (PMID: 9409231)
20) Bisgaier CL, et al.: J Lipid Res. 1997; 38 (12) : 2502-2515 (PMID: 9458274)
21) 荒井幸規 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1475-1481, 1483-1486
22) 鈴木雅徳 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1469-1474
23) 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）
24) 舩津敏之 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1443-1450
25) Funatsu T, et al.: Atherosclerosis. 2001; 157 (1) : 107-115 (PMID: 11427209)
26) 角田裕俊 他: 薬理と治療. 1998; 26 (9) : 1461-1468
27) 大石紫満子 他: 薬理と治療. 1998; 26 (8) : 1253-1266
28) 海外および国内で実施された臨床薬理試験（体内動態）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. (5) .1)）
29) 大石紫満子 他: 薬理と治療. 1998; 26 (8) : 1279-1293
30) 社内資料: 生物学的同等性試験（錠 5mg）
31) 社内資料: 生物学的同等性試験（錠 10mg）
32) 大石紫満子 他: 薬理と治療. 1998; 26 (8) : 1267-1277
33) 平田純生 他編：改訂 3 版 透析患者への投薬ガイドブック. じほう; 2017: 506-507
34) 根本裕之 他: 薬理と治療. 1998; 26 (8) : 1229-1240
35) 代謝酵素（リピトール錠: 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ヘ.3. (7) .4)）
36) 排泄（リピトール錠: 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ヘ.3. (8)）
37) 代謝（リピトール錠: 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ヘ.3. (7)）
38) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021: C-195-201
39) Stern RH, et al.: J Clin Pharmacol. 1997; 37 (9) : 816-819 (PMID: 9549635)
40) 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)）
41) 大石紫満子 他: 薬理と治療. 1998; 26 (8) : 1295-1305
42) 社内資料: 粉砕後の安定性試験（錠 5mg）

43）社内資料：粉砕後の安定性試験（錠 10mg）
44）社内資料：懸濁及びチューブ通過性試験（錠 5mg）
45）社内資料：懸濁及びチューブ通過性試験（錠 10mg）

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

海外での主な販売名は以下のとおりである。(2023 年 8 月時点)

国名	販売名
米国	LIPITOR
欧州	Lipitor

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類等）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPC、オーストラリア分類とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

出典	記載内容
米国添付文書 (2022 年 12 月)	**8.1 Pregnancy** <u>Risk Summary</u> Discontinue LIPITOR when pregnancy is recognized. Alternatively, consider the ongoing therapeutic needs of the individual patient. LIPITOR decreases synthesis of cholesterol and possibly other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, LIPITOR may cause fetal harm when administered to pregnant patients based on the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients. Available data from case series and prospective and retrospective observational cohort studies over decades of use with statins in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major congenital malformations. Published data from prospective and retrospective observational cohort studies with LIPITOR use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drugassociated risk of miscarriage *(see Data)*. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in pregnant rats or rabbits orally administered atorvastatin at doses that resulted in up to 30 and 20 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 80 mg, based on body surface area (mg/m^2). In rats administered atorvastatin during

	gestation and lactation, decreased postnatal growth and development delay were observed at doses ≥ 6 times the MRHD *(see Data)*. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Human Data* A Medicaid cohort linkage study of 1152 statin-exposed pregnant women compared to 886,996 controls did not find a significant teratogenic effect from maternal use of statins in the first trimester of pregnancy, after adjusting for potential confounders-including maternal age, diabetes mellitus, hypertension, obesity, and alcohol and tobacco use-using propensity score-based methods. The relative risk of congenital malformations between the group with statin use and the group with no statin use in the first trimester was 1.07 (95% confidence interval 0.85 to 1.37) after controlling for confounders, particularly pre-existing diabetes mellitus. There were also no statistically significant increases in any of the organ-specific malformations assessed after accounting for confounders. In the majority of pregnancies, statin treatment was initiated prior to pregnancy and was discontinued at some point in the first trimester when pregnancy was identified. Study limitations include reliance on physician coding to define the presence of a malformation, lack of control for certain confounders such as body mass index, use of prescription dispensing as verification for the use of a statin, and lack of information on non-live births. *Animal Data* Atorvastatin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at oral doses up to 300 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively. Atorvastatin was not teratogenic in rats at doses up to 300 mg/kg/day or in rabbits at doses up to 100 mg/kg/day. These doses resulted in multiples of about 30 times (rat) or 20 times (rabbit) the human exposure at the MRHD based on surface area (mg/m^2). In rats, the maternally toxic dose of 300 mg/kg resulted in increased post-implantation loss and decreased fetal body weight. At the maternally toxic doses of 50 and 100 mg/kg/day in rabbits, there was increased post-implantation loss, and at 100 mg/kg/day fetal body weights were decreased. In a study in pregnant rats administered 20, 100, or 225 mg/kg/day from gestation day 7 through to lactation day 20 (weaning), there was decreased survival at birth, postnatal day 4, weaning, and post-weaning in pups of mothers dosed with 225 mg/kg/day, a dose at which maternal toxicity was observed. Pup body weight was decreased through postnatal day 21 at 100 mg/kg/day, and through postnatal day 91 at 225 mg/kg/day. Pup development was delayed (rotorod performance at 100 mg/kg/day and acoustic startle at 225 mg/kg/day; pinnae detachment and eye-opening at 225 mg/kg/day). These doses correspond to 6 times (100 mg/kg) and 22 times (225 mg/kg) the human exposure at the MRHD, based on AUC. Atorvastatin crosses the rat placenta and reaches a level in fetal liver equivalent to that of maternal plasma.

	8.2 Lactation Risk Summary There is no information about the presence of atorvastatin in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. However, it has been shown that another drug in this class passes into human milk. Studies in rats have shown that atorvastatin and/or its metabolites are present in the breast milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk *(see Data)*. Statins, including LIPITOR, decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol and may cause harm to the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, based on the mechanism of action, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with LIPITOR *[see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1)]*. Data Following a single oral administration of 10 mg/kg of radioactive atorvastatin to lactating rats, the concentration of total radioactivity was determined. Atorvastatin and/or its metabolites were measured in the breast milk and pup plasma at a 2:1 ratio (milk:plasma).
英国 SPC (2023 年 3 月)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy Lipitor is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Safety in pregnant women has not been established. No controlled clinical trials with atorvastatin have been conducted in pregnant women. Rare reports of congenital anomalies following intrauterine exposure to HMG-CoA reductase inhibitors have been received. Studies in animals have shown toxicity to reproduction (see section 5.3). Maternal treatment with atorvastatin may reduce the fetal levels of mevalonate which is a precursor of cholesterol biosynthesis. Atherosclerosis is a chronic process, and ordinarily discontinuation of lipid-lowering medicinal products during pregnancy should have little impact on the long-term risk associated with primary hypercholesterolaemia. For these reasons, Lipitor should not be used in women who are pregnant, trying to become pregnant or suspect they are pregnant. Treatment with Lipitor should be suspended for the duration of pregnancy or until it has been determined that the woman is not pregnant (see section 4.3). Breast-feeding It is unknown whether atorvastatin or its metabolites are excreted in human milk. In rats, plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are similar to those in milk (see section 5.3). Because of the potential for serious adverse reactions, women taking Lipitor should not breast-feed their infants (see section 4.3). Atorvastatin is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). Fertility In animal studies atorvastatin had no effect on male or female fertility (see section 5.3).

	分類
オーストラリア分類	D（2023年5月）※

D:Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024／3／11アクセス)
＜https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database＞

小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年12月)	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of LIPITOR as an adjunct to diet to reduce LDL-C have been established pediatric patients 10 years of age and older with HeFH. Use of LIPITOR for this indication is based on a double-blind, placebo-controlled clinical trial in 187 pediatric patients 10 years of age and older with HeFH. In this limited controlled trial, there was no significant effect on growth or sexual maturation in the boys or girls, or on menstrual cycle length in girls. The safety and effectiveness of LIPITOR as an adjunct to other LDL-C-lowering therapies to reduce LDL-C have been established pediatric patients 10 years of age and older with HoFH. Use of LIPITOR for this indication is based on a trial without a concurrent control group in 8 pediatric patients 10 years of age and older with HoFH *[see Clinical Studies (14)]*. The safety and effectiveness of LIPITOR have not been established in pediatric patients younger than 10 years of age with HeFH or HoFH, or in pediatric patients with other types of hyperlipidemia (other than HeFH or HoFH).
英国SPC (2023年3月)	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* Hypercholesterolaemia Paediatric use should only be carried out by physicians experienced in the treatment of paediatric hyperlipidaemia and patients should be re-evaluated on a regular basis to assess progress. For patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia aged 10 years and above, the recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg per day (see section 5.1). The dose may be increased to 80 mg daily, according to the response and tolerability. Doses should be individualised according to

	the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more. The dose titration to 80 mg daily is supported by study data in adults and by limited clinical data from studies in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (see sections 4.8 and 5.1). There are limited safety and efficacy data available in children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia between 6 to 10 years of age derived from open-label studies. Atorvastatin is not indicated in the treatment of patients below the age of 10 years. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for this population. **4.4 Special warnings and precautions for use** Paediatric population No clinically significant effect on growth and sexual maturation was observed in a 3-year study based on the assessment of overall maturation and development, assessment of Tanner Stage, and measurement of height and weight (see section 4.8).

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

アトルバスタチン錠 5mg「ZE」[42)]

保存条件：40℃、遮光・気密容器

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
外観	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	98.50	98.92	98.24	97.61
類縁物質（%）	0.29	0.44	0.58	0.90

保存条件：25℃75%RH、開放

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
外観	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	98.50	98.79	98.43	98.31
類縁物質（%）	0.29	0.36	0.40	0.56

保存条件：2000lx、気密容器

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末	ごくうすい紅色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	98.50	97.66	95.89
類縁物質（%）	0.29	1.34	1.99

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」[43)]

保存条件：40℃、遮光・気密容器

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	99.82	99.48	99.34	98.54
類縁物質（%）	0.29	0.39	0.47	0.80

保存条件：25℃75%RH、開放

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	99.82	99.78	99.72	99.14
類縁物質（%）	0.29	0.32	0.37	0.47

保存条件：2000lx、気密容器

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末	白色のフィルムが混じった白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	99.82	98.31	97.98
類縁物質（%）	0.29	0.89	1.27

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、「内服薬　経管投与ハンドブック（(株) じほう）」に準じて下記手順に従い実施した[44),45)]。

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

・50mL のシリンジに錠剤 1 錠を入れる。

・53℃に温めた水道水を 20mL 吸入する。

・5 分間放置後シリンジを手で 90 度 15 往復横転する。崩壊しない場合は、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

・合計 10 分で崩壊懸濁しない場合は、錠剤 1 個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて粉砕後、上記と同様の操作を行う。

［通過性試験］

・得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入する。

2）試験結果

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験
アトルバスタチン錠 5mg「ZE」	5 分放置後、崩壊・懸濁した	8Fr. チューブを通過し、注入後に湯（53℃）20mL でチューブ内を洗浄したとき、チューブ内に残留物は認められなかった
アトルバスタチン錠 10mg「ZE」	5 分放置後、崩壊・懸濁した	8Fr. チューブを通過し、注入後に湯（53℃）20mL でチューブ内を洗浄したとき若干の残留物が認められたため、さらに湯（53℃）10mL でチューブ内を洗浄したとき、チューブ内に残留物は認められなかった

（n=1）

2. その他の関連資料

〔患者向け資材〕

アトルバスタチン錠 5mg・10mg「ZE」を服用される患者様へ

全星薬品工業株式会社　医療関係者向け情報サイト　https://zensei-med.jp/materials/