

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「杏林」

アトルバスタチン錠10mg「杏林」

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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」 1錠中、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 5.42mg) アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」 1錠中、アトルバスタチンとして 10mg (日局アトルバスタチンカルシウム水和物 10.84mg)
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：2012年 8月15日 薬価基準収載年月日：2012年12月14日 販売開始年月日：2012年12月14日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（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://www.med.kyorin-rmd.com/

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。



(01)14987060304916

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	20
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	20
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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	21
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	21
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	21
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	23
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	25
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	26
		11. 適用上の注意	26
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	26
1. 物理化学的性質	4		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	27
		2. 毒性試験	27
IV. 製剤に関する項目	5		
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	28
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	28
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資料	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	6. 同一成分・同効薬	28
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	7. 国際誕生年月日	28
9. 溶出性	8	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	28
10. 容器・包装	11	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	28
11. 別途提供される資料類	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
12. その他	11	11. 再審査期間	29
		12. 投薬期間制限に関する情報	29
V. 治療に関する項目	12	13. 各種コード	29
1. 効能又は効果	12	14. 保険給付上の注意	29
2. 効能又は効果に関連する注意	12		
3. 用法及び用量	12	XI. 文献	30
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 引用文献	30
5. 臨床成績	12	2. その他の参考文献	31
VI. 薬効薬理に関する項目	15	XII. 参考資料	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	1. 主な外国での発売状況	32
2. 薬理作用	15	2. 海外における臨床支援情報	32
VII. 薬物動態に関する項目	16	XIII. 備考	33
1. 血中濃度の推移	16	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	33
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の関連資料	34
3. 母集団(ポピュレーション)解析	18		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	19		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		

略 語 表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白
BUN	血中尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
CLr	腎クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CYP	チトクロム P450
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL	高比重リポタンパク
HIV	ヒト免疫不全ウイルス、エイズウイルス
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-2-メチルグルタリル補酵素 A
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポタンパク
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
OATP	有機アニオントランスポーター
P-gp	P-糖蛋白室
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
VLDL	超低比重リポタンパク
WHHL	遺伝性高脂血症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチン錠 5mg/10mg「杏林」は、後発医薬品として薬食発第 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、安定性試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、2012 年 8 月に承認を取得、2012 年 12 月に薬価収載した。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の効能又は効果を有している。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 重大な副作用として、横紋筋融解症、ミオパシー、免疫介在性壊死性ミオパシー、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、重症筋無力症がある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

錠剤に「アトルバ」、「含量」、「杏林」を両面印字している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、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料	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 「杏林」
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」

(2) 洋名

ATORVASTATIN Tablets 5mg “KYORIN”
ATORVASTATIN Tablets 10mg “KYORIN”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

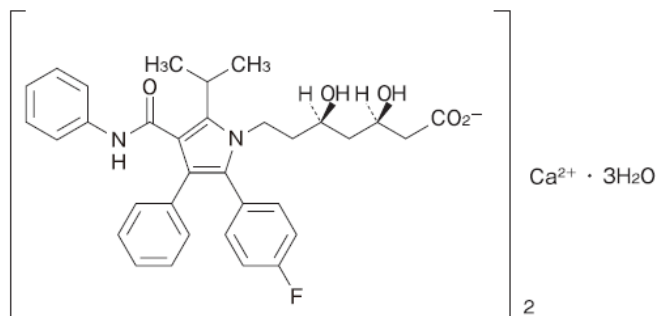
Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)
Atorvastatin (INN)

(3) ステム

高脂血症治療剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分子量：1209.39

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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。
光によって徐々に黄白色となる。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

● 確認試験法

日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) カルシウム塩の定性反応

● 定量法

日本薬局方「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法による。

液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

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 「杏林」	アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	紅色	白色
外形		
本体表示	アトルバ 5 杏林	アトルバ 10 杏林
直径(mm)	5.6	6.1
厚さ(mm)	2.9	2.9
重量(mg)	70	87

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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 「杏林」	アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」
有効成分 (1錠中)	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 5.42mg)	アトルバスタチンとして 10mg (日局アトルバスタチンカルシウム水和物 10.84mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、 ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビド ン、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄、カル ナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、 ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビド ン、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験¹⁾

[保存条件]

40°C±1°C、75%RH±5%RH

[試験検体]

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔)、乾燥剤、脱酸素剤と共にアルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルムでピロー包装したもの

[試験項目及び規格]

試験項目	規 格
性状	[5mg] 紅色のフィルムコーティング錠 [10mg] 白色のフィルムコーティング錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法：波長 244～248nm に吸収の極大を示す
製剤均一性	判定値 15.0%以下
溶出性	水/900mL/パドル法/毎分 50 回転/15 分間/80%以上
定量法	含量：95.0～105.0%

[結果]

〈アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」〉

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量法(含量) [*]	98.2%	97.7%	97.3%	97.6%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

〈アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」〉

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量法(含量) [*]	98.1%	98.2%	97.3%	98.0%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

2) 無包装状態での安定性

〈アトルバスタチン錠 5mg「杏林」²⁾〉

保存条件	結 果			
	性状	溶出性	定量法	硬度
温度 [40°C、75%RH、遮光、3 ヶ月]	変化なし	変化なし	変化あり (規格外) ^{※1}	変化あり (規格内) ^{※2}
湿度 [25°C、60%RH、遮光、3 ヶ月]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 [曝光量 120 万 lx・hr、25°C、60%RH]	変化なし	変化なし	変化あり (規格外) ^{※3}	変化あり (規格内) ^{※4}

[規格] 性状：紅色のフィルムコーティング錠、溶出性：15 分間 80%以上、定量法：95.0～105.0%、
硬度：参考値

※1 98.2% (開始時)→94.0% (1 ヶ月)、90.6% (3 ヶ月)

※2 8kgf (開始時)→4kgf (1 ヶ月)、5kgf (3 ヶ月)

※3 98.2% (開始時)→92.2% (120 万 lx・hr)

※4 8kgf (開始時)→4kgf (120 万 lx・hr)

〈アトルバスタチン錠 10mg「杏林」³⁾〉

保存条件	結 果			
	性状	溶出性	定量法	硬度
温度 [40°C、75%RH、遮光、3 ヶ月]	変化あり (規格外) ^{※1}	変化あり (規格外) ^{※2}	変化あり (規格外) ^{※3}	変化あり (規格内) ^{※4}
湿度 [25°C、60%RH、遮光、3 ヶ月]	変化あり (規格外) ^{※5}	変化なし	変化なし	変化なし
光 [曝光量 120 万 lx・hr、25°C、60%RH]	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) ^{※6}

[規格] 性状：白色のフィルムコーティング錠、溶出性：15 分間 80%以上、定量法：95.0～105.0%、
硬度：参考値

※1 白色 (開始時)→微黄白色 (1 ヶ月、3 ヶ月)

※2 適合 (開始時)→不適合 (1 ヶ月)

※3 97.8% (開始時)→96.7% (1 ヶ月)、94.4% (3 ヶ月)

※4 13kgf (開始時)→8kgf (1 ヶ月)、7kgf (3 ヶ月)

※5 白色 (開始時)→白色 (1 ヶ月)、微黄白色 (3 ヶ月)

※6 13kgf (開始時)→9kgf (120 万 lx・hr)

〈参考〉評価基準

分類	性状	溶出性	定量法	硬度
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	規格値内の場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化 (退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	規格値外の場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf 以上の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合		規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf 未満の場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：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 (答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価しました。本剤の安定性に関する結果であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

1) 溶出挙動における類似性⁴⁾

〈アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)に準じて試験を実施した。

標準製剤	リピトール錠 5mg			
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)			
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃			
	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	

[判定基準]

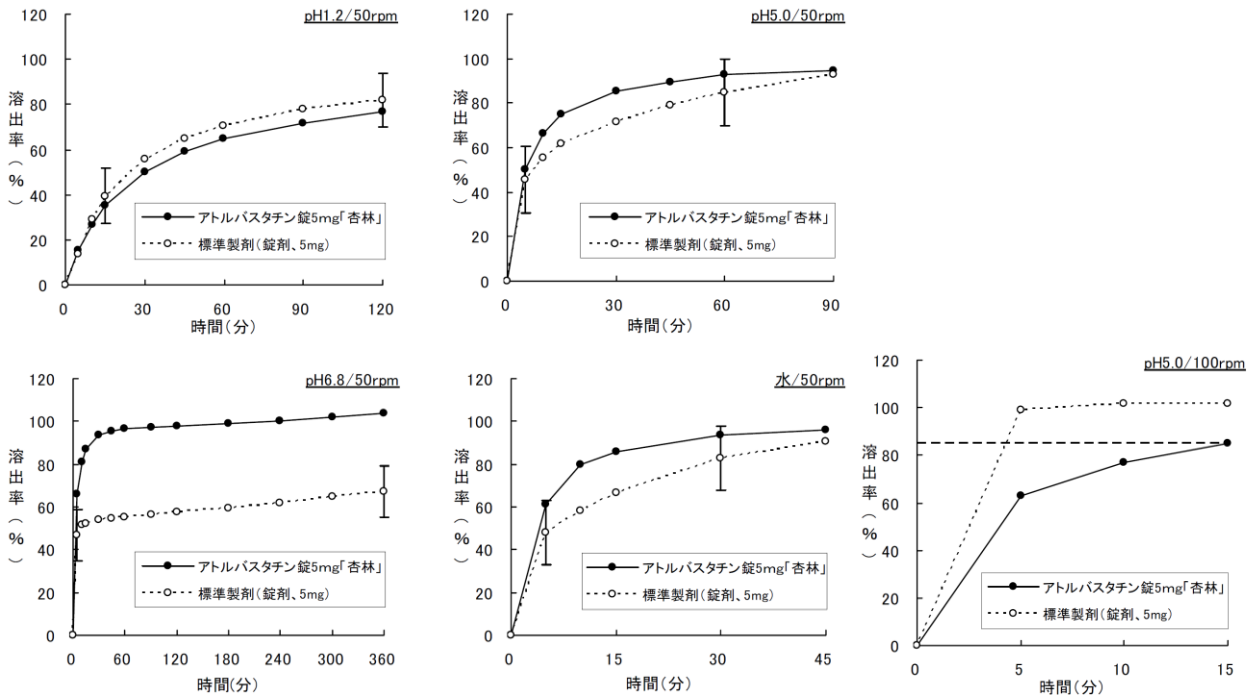
回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が 40%以上及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験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。
	水	標準製剤の平均溶出率が 40%以上及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
100rpm	pH5.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

[結果]

回転数	試験液	判定時点(分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
			アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15	35.4	39.5	-4.1	適合
		120	77.0	82.1	-5.1	
	pH5.0	5	50.0	45.5	4.5	適合
		60	93.1	84.8	8.3	
	pH6.8	5	65.7	46.6	19.1	不適合
		360	103.7	67.2	36.5	
水	5	61.0	48.0	13.0	適合	
	30	93.6	82.8	10.8		

100rpm	pH5.0	15	85.0	101.8	16.8	適合
--------	-------	----	------	-------	------	----

以上の結果より、pH1.2、pH5.0、水及び pH5.0(100 回転)では溶出挙動の類似性が認められ、pH6.8 においては、溶出挙動の類似性は認められなかった。アトルバスタチン錠 5mg「杏林」は、血中濃度推移において速やかに体内に吸収されることが示されている。また、アトルバスタチン製剤のバイオアベイラビリティは胃内における溶出速度が影響しているとの報告もあり、本試験液による溶出挙動の相違が、生物学的同等性に与える影響は小さいものと判断した。



〈アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)に準じて試験を実施した。

標準製剤	リピトール錠 10mg		
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)		
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃		
	回転数/試験液	50rpm	pH1.2 日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8 日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水 日本薬局方 精製水
100rpm	pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液		

[判定基準]

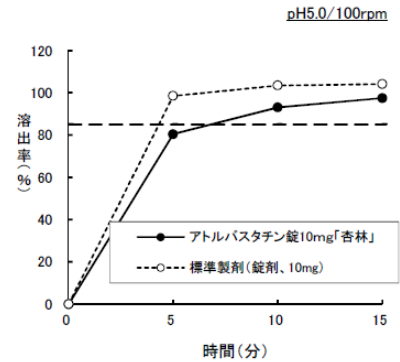
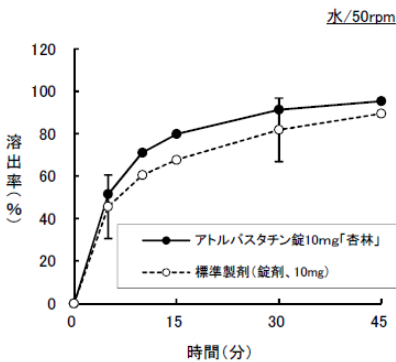
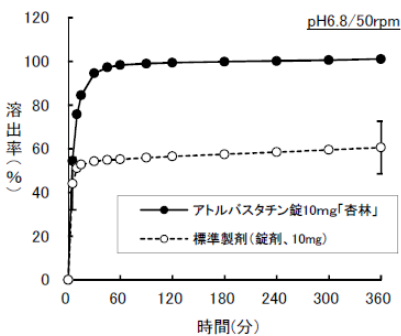
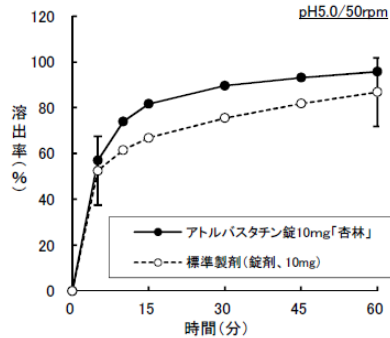
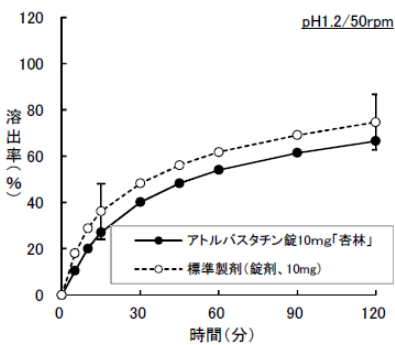
回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が 40%以上及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験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。
	水	標準製剤の平均溶出率が 40%以上及び 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。
100rpm	pH5.0	試験剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

[結果]

回転数	試験液	判定時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率 (%)			判定
			アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	標準剤	差	
50rpm	pH1.2	15	27.0	36.1	-9.1	適合
		120	66.5	74.7	-8.2	
	pH5.0	5	57.0	52.5	4.5	適合
		60	95.7	86.8	8.9	
	pH6.8	5	54.4	44.1	10.3	不適合
		360	101.1	60.6	40.5	
水	5	51.5	45.6	5.9	適合	
	30	91.3	81.8	9.5		
100rpm	pH5.0	15	97.5	104.1	-6.6	適合

以上の結果より、pH1.2、pH5.0、水及び pH5.0(100 回転)では溶出挙動の類似性が認められ、pH6.8 においては、溶出挙動の類似性は認められなかった。アトルバスタチン錠 5mg「杏林」は、血中濃度推移において速やかに体内に吸収されることが示されている。また、アトルバスタチン錠のバイオアベイラビリティは胃内における溶出速度が影響しているとの報告もあり、本試験液による溶出挙動の相違が、生物学的同等性に与える影響は小さいものと判断した。



2) 公的溶出規格への適合性⁴⁾

アトルバスタチン錠 5mg「杏林」、アトルバスタチン錠 10mg「杏林」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアトルバスタチン錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

販売名	試験条件	規格
アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」	水/900mL/パドル法/75rpm	15 分間 80%以上
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	水/900mL/パドル法/75rpm	15 分間 80%以上

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 「杏林」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤、脱酸素剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤、脱酸素剤入り]

〈アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤、脱酸素剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤、脱酸素剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装品]

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルム

箱：紙

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

4.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

6.用法及び用量

〈高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

〈家族性高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

(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

〈高コレステロール血症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

高脂血症患者 243 例を対象に、アトルバスタチンを 1 日 1 回夕食後 12 週間投与した際の血清脂質改善作用の用量反応関係および安全性を 4 用量 (2.5mg、5mg、10mg または 20mg) による二重盲検群間比較法により実施した。アトルバスタチン 5⁵⁾ ~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。

表 17-1 国内後期第Ⅱ相試験

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 (Δ mg/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、重篤な臨床検査値異常変動の発現は認められなかった^{5)、6)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症で 1 日 40mg までの増量である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.2 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験 (国内)

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例にアトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増し、非盲検・非比較試験にて検討した。その結果、10mg 及び 40mg で総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。副作用は 16.7% (4/24 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 41.7% (10/24 例) に認められた。主な副作用は、軟便傾向・軟便 (2 例) であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった^{7)、8)}。

17.1.3 家族性高コレステロール血症患者ホモ対象試験 (国内)

LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、アトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後 20mg (8 週間)、40mg (8~20 週) へと漸増し、非盲検・非比較試験にて検討した。その結果、6 例で総コレステロールが-31.4~-4.9%、LDL-コレステロールが-39.3~-4.6%と低下した。他の 3 例では総コレステロールが 1.2~15.2%、LDL-コレステロールが 3.1~11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例ではアトルバスタチン投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の総コレステロール及び LDL-コレステロール低下が認められた。副作用は 11.1% (1/9 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 44.4% (4/9 例) に認められ、副作用は、右手しびれ (感) であった。なお、重篤な副作用及び

臨床検査値異常変動の発現は認められなかった⁹⁾。

17.3.1 胆汁脂質に与える影響（国内）

高脂血症患者 17 例を対象に非盲検・非比較試験としてアトルバスタチン 10mg を 12 週間投与した結果、投与前後のコレステロール飽和度、胆汁脂質濃度及び胆石形成指数に有意な変化はみられず、胆汁脂質組成に悪影響を及ぼさなかった。副作用は 6.3% (1/16 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 25.0% (4/16 例) に認められた。副作用は、胃部不快感と鼓腸が同一症例に発現していた。なお、本試験において重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった¹⁰⁾。

17.3.2 血液凝固線溶系に及ぼす影響（国内）

高脂血症患者 20 例を対象にアトルバスタチン 10mg を非盲検・非比較試験として 28 週間投与した結果、凝固第Ⅶ因子活性及びその抗原量の有意な低下を認め血栓形成阻止傾向がみられた。一方、他の血液凝固線溶系パラメータに一定の傾向はみられなかったことより、全体として血液凝固線溶系には悪影響を及ぼさなかった。副作用は認められず、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 31.6% (6/19 例) に認められた¹¹⁾。

17.3.3 糖代謝に及ぼす影響（国内）

高脂血症を合併した糖尿病患者 50 例（プラセボ群 24 例、アトルバスタチン群 26 例）にアトルバスタチン 10mg 又はプラセボを二重盲検群間比較試験として 12 週間投与し、アトルバスタチンの有効性及び安全性を検討した。アトルバスタチンを 12 週間投与した結果、HbA1c、1,5-AG 及びフルクトサミンに対する変化は、アトルバスタチン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったことから、アトルバスタチンは糖代謝に対する影響はなかった¹²⁾。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)、アトルバスタチン錠群 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。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤：

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓のHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓のLDL受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

18.3 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

18.3.1 コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポB値を低下させた^{16)、17)}。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^{18)、19)}。

18.3.2 トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた^{17)、20)}。

18.4 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{16)、19)}。

18.5 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体(M-1)及び2位の水酸化体(M-2)は、アトルバスタチンと同程度のHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した²¹⁾。

18.6 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝LDL受容体mRNA発現量及び肝LDL受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{22)、23)}。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²⁴⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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²⁰⁾。

(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

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 6 例に、アトルバスタチン 5^{註)}、10、20 及び 40mg を絶食下单回経口投与した結果、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} 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²⁵⁾。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²⁶⁾。

表 16-1 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-∞} (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²⁵⁾。

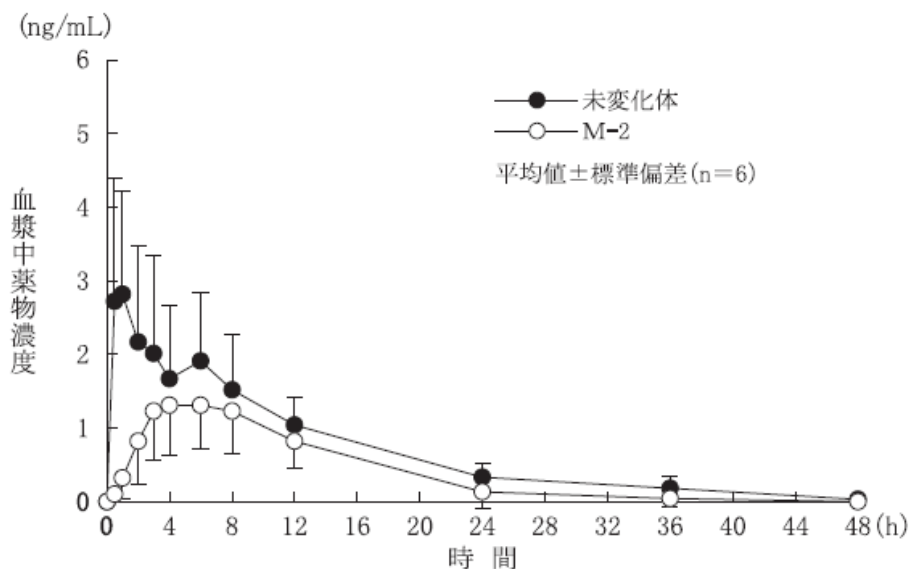


図 16-1 アトルバスタチンを健康成人に 10mg 単回経口投与したときの血漿中未変化体及び M-2 濃度推移
注) 本剤の承認された用法及び用量は、アトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与である。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、重症の場合は、高コレステロール血症で 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症で 1 日 40mg までの増量である。

16.1.2 反復投与

健康成人 6 例に、アトルバスタチン 10 及び 20mg を 1 日 1 回朝食後、7 日間反復経口投与した結果、血漿中薬物濃度は投与開始後 4 日目までに定常状態に到達した。また、1 日目と 7 日目の血漿中薬物濃度を比較すると、20mg 投与群で上昇しているものの有意な差ではなく、蓄積性は認められなかった²⁷⁾。

生物学的同等性試験²⁸⁾

〈アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」〉

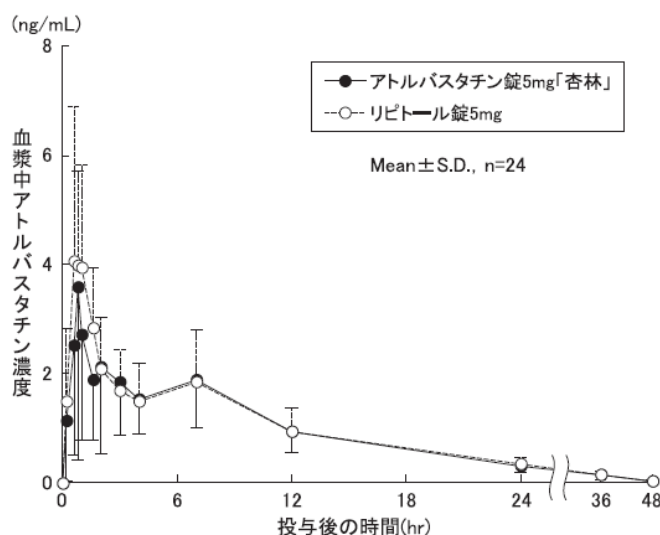
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」とリピトール錠 5mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 2 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、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アトルバスタチン錠 5mg 「杏林」	31.06 ± 11.47	5.18 ± 2.69	1.19 ± 0.87	8.60 ± 1.35
リピトール錠 5mg	32.23 ± 13.43	5.31 ± 2.64	0.89 ± 0.44	8.31 ± 1.47

(平均値 ± 標準偏差)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

〈アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」〉

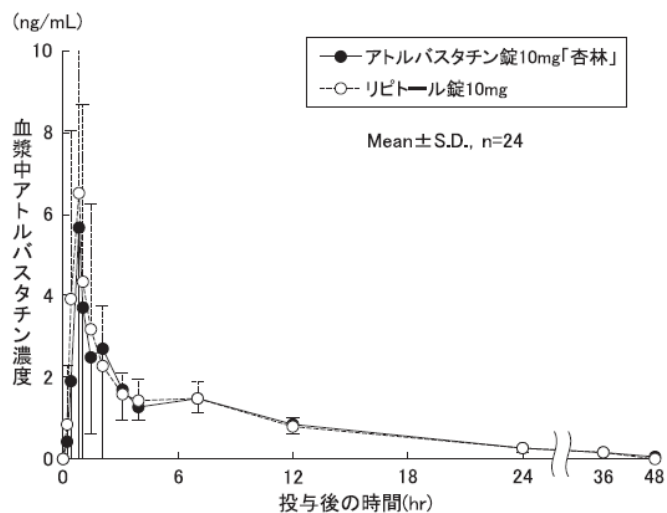
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」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、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	29.25 ± 9.13	7.57 ± 9.54	1.55 ± 1.36	9.17 ± 4.09
リピトール錠 10mg	29.78 ± 10.22	8.09 ± 11.25	1.02 ± 0.75	8.40 ± 2.22

(平均値 ± 標準偏差)



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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 12 例でアトルバスタチン 10mg を絶食下及び食後に単回経口投与した結果、アトルバスタチンの吸収速度は食事により低下するものの、吸収率はほとんど影響を受けなかった²⁹⁾。

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

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、蛋白結合率は 95.6～99.0%以上を示した³⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg を単回経口投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体 (M-1) 及び 2 位の水酸化体 (M-2) の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった²⁵⁾。

アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている³¹⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。(「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

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く (<2%)、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7%及び 18.2%排泄された^{32)、33)}。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³⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

対等資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者 8 例及び腎機能障害者 11 例にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった³⁵⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつにアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者において、 C_{max} ではそれぞれ 5.5 倍及び 14.4 倍、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 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³⁶⁾ (外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者 (66~73 歳) 6 例及び若年者 (20~22 歳) 6 例に、アトルバスタチン 10mg を絶食下单回経口投与した結果、高齢者は若年者に比べて C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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³⁷⁾。[9.8 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]

9.1.3 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。[11.1.1 参照]

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者

急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸

投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1に該当する患者を除く）

本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳婦には投与しないこと。ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.1、16.6.3 参照]

7. 相互作用

10.相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の基質である。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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、C _{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 等 [9.2.2、11.1.1 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール 等 [11.1.1 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン 等 [11.1.1 参照]	1) 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、本剤の AUC _{0-24h} 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-∞} : 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-∞} : 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 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：アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「杏林」 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：アトルバスタチンカルシウム水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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「杏林」 アトルバスタチン錠 10mg「杏林」 を服用される患者様へ

(キョーリンリメディオ株式会社 医療関係者向けサイト <https://www.med.kyorin-rmd.com/> に掲載)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リピトール錠 5mg/10mg

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

7. 国際誕生年月日

1996年11月21日

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 「杏林」	2012年 8月 15日	22400AMX01339000	2012年 12月 14日	2012年 12月 14日
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	2012年 8月 15日	22400AMX01338000	2012年 12月 14日	2012年 12月 14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 「杏林」	2189015F1015	2189015F1171	121876301	622187601
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	2189015F2178	2189015F2178	121877001	622187701

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) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」・10mg「杏林」の安定性試験に関する資料（加速試験）
- 2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 10mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 4) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」・10mg「杏林」の溶出性に関する資料
- 5) 中村治雄 他：Prog. Med. 1998；18（7）：1690-1723
- 6) 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)）
- 7) 山村 卓 他：臨床医薬 1998；14（11）：2031-2054
- 8) 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)）
- 9) 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)）
- 10) 田妻 進 他：臨床医薬 1998；14（12）：2163-2177
- 11) 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)）
- 12) 田中 明 他：新薬と臨床 1998；47（8）：1230-1248
- 13) 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）
- 14) 船津敏之 他：薬理と治療 1998；26（9）：1435-1441
- 15) 田中秀行 他：薬理と治療 1998；26（9）：1451-1454
- 16) Bocan, T. M. et al.：Atherosclerosis 1994；111（1）：127-142
- 17) Burnett, J. R. et al.：Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997；17（11）：2589-2600
- 18) Bisgaier, C. L. et al.：J. Lipid. Res. 1997；38（12）：2502-2515
- 19) 荒井幸規 他：薬理と治療 1998；26（9）：1475-1481,1483-1486
- 20) 鈴木雅徳 他：薬理と治療 1998；26（9）：1469-1474
- 21) 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）
- 22) 船津敏之 他：薬理と治療 1998；26（9）：1443-1450
- 23) Funatsu, T. et al.：Atherosclerosis 2001；157（1）：107-115
- 24) 角田裕俊 他：薬理と治療 1998；26（9）：1461-1468
- 25) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26（8）：1253-1266
- 26) 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、申請資料概要へ.3.(5).1)）
- 27) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26（8）：1279-1293
- 28) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」・10mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 29) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26（8）：1267-1277
- 30) 根本裕之 他：薬理と治療 1998；26（8）：1229-1240
- 31) 代謝酵素（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.(7).4)）
- 32) 排泄（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.(8)）
- 33) 代謝（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.(7)）
- 34) 第十八改正日本薬局方解説書，廣川書店，2021；C-195-201
- 35) Stern, R. H. et al.：J. Clin. Pharmacol. 1997；37（9）：816-819
- 36) 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、申請資料概要へ.3.(6).5)）
- 37) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26（8）：1295-1305

- 38) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」の安定性試験に関する資料（粉砕状態での安定性）
- 39) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 10mg「杏林」の安定性試験に関する資料（粉砕状態での安定性）
- 40) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 5mg「杏林」の経管投与試験に関する資料
- 41) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
アトルバスタチン錠 10mg「杏林」の経管投与試験に関する資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 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 「杏林」³⁸⁾

保存条件：25℃、60%RH、総照射量 120 万 lx・hr

試験項目	規格（参考）	開始時	120 万 lx・hr 到達時
性状	紅色・白色の粉末	紅色・白色の粉末	紅色・微黄白色の粉末
定量法*	95.0～105.0%	98.2%	88.7%

※n=3 の平均値

〈アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」³⁹⁾

保存条件：25℃、60%RH、総照射量 120 万 lx・hr

試験項目	規格（参考）	開始時	120 万 lx・hr 到達時
性状	白色の粉末	白色の粉末	微黄白色の粉末
定量法*	95.0～105.0%	97.8%	90.0%

※n=3 の平均値

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

〈アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「杏林」^{40)、41)}

[試験方法]

崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止した薬品のうち、粉砕可能な錠剤はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で 15 回叩いて行う。

通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブは体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr. (フレンチ) のチューブ (外径 2.7mm) に注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器・チューブ内の薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

[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 「杏林」	5 分では崩壊・懸濁しなかった。 10 分後に崩壊・懸濁した。	8Fr. のチューブを通過した。
アトルバスタチン錠 10mg 「杏林」	5 分では崩壊・懸濁しなかった。 10 分後に崩壊・懸濁した。	8Fr. のチューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし