

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

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/10mg 「トローワ」

ATORVASTATIN TABLETS 5 mg “TOWA” /
TABLETS 10 mg “TOWA”

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg「トローワ」

ATORVASTATIN OD TABLETS 5 mg “TOWA” /
OD TABLETS 10 mg “TOWA”

≪アトルバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠≫

製 品 名	アトルバスタチン 錠 5mg 「トローワ」	アトルバスタチン 錠 10mg 「トローワ」	アトルバスタチン OD 錠 5mg「トローワ」	アトルバスタチン OD 錠 10mg「トローワ」
剤 形	フィルムコーティング錠		口腔内崩壊錠	
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	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	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	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	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	2011年 7月 15日		2013年 8月 15日	
薬価基準収載年月日	2011年 11月 28日		2013年 12月 13日	
発 売 年 月 日	2011年 11月 28日		2013年 12月 13日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社			
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：			
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/			

本 IF は 2020 年 5 月改訂(第 13 版(普通錠)、禁忌の項等)及び 2020 年 5 月改訂(第 8 版(OD 錠)、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<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 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、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の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、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版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- 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の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、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情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	39
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	39
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	39
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	39
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	39
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	39
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	40
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	45
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	45
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	45
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	45
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	46
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	46
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	47
2. 製剤の組成	8	1. 薬理試験	47
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	2. 毒性試験	47
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	48
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	1. 規制区分	48
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	16	2. 有効期間又は使用期限	48
7. 溶出性	18	3. 貯法・保存条件	48
8. 生物学的試験法	27	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	27	5. 承認条件等	48
10. 製剤中の有効成分の定量法	28	6. 包装	49
11. 力価	28	7. 容器の材質	49
12. 混入する可能性のある夾雑物	28	8. 同一成分・同効薬	49
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	28	9. 国際誕生年月日	49
14. その他	28	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
V. 治療に関する項目	29	11. 薬価基準収載年月日	50
1. 効能・効果	29	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	50
2. 用法・用量	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
3. 臨床成績	29	14. 再審査期間	50
VI. 薬効薬理に関する項目	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31	16. 各種コード	51
2. 薬理作用	31	17. 保険給付上の注意	51
VII. 薬物動態に関する項目	33	XI. 文 献	52
1. 血中濃度の推移・測定法	33	1. 引用文献	52
2. 薬物速度論的パラメータ	36	2. その他の参考文献	52
3. 吸収	36	XII. 参考資料	53
4. 分布	37	1. 主な外国での発売状況	53
5. 代謝	37	2. 海外における臨床支援情報	53
6. 排泄	38	XIII. 備 考	53
7. トランスポーターに関する情報	38	その他の関連資料	53
8. 透析等による除去率	38		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトルバスタチン錠及びアトルバスタチン口腔内崩壊錠は HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦では 2000 年(普通錠)に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン錠 10mg「トーワ」の開発を企画し、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、2011 年 7 月にそれぞれ承認を取得、2011 年 11 月に発売した。

また、アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」の開発を企画し、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、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2013 年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」、アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」、アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対して、通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、そう痒感、発疹、皮疹、貧血、白血球減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害、アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛(心窩部の疼痛)、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、CK(CPK)上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、めまい、不眠(症)、四肢しびれ(感)、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、グルコース上昇、HbA_{1c} 上昇、血清鉄低下、K 上昇、BUN 上昇、頭痛、全身けん怠(感)、浮腫(顔面・四肢等)等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、横紋筋融解症、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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎があらわれることがある。

〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤的特性

アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

- ・ 10mg 錠は分割性を考慮した形状の割線。

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg 「トーワ」

- ・ アトルバスタチン製剤初の OD 錠。
- ・ 錠剤両面に製品名と含量を印刷し、10mg 錠は分割後も「アトルバ 10」の表示が残る。
- ・ RACTAB 技術（東和独自の OD 錠製造技術）を採用したヨーグルト風味の OD 錠。

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 「トーワ」
アトルバスタチン錠 10mg 「トーワ」
アトルバスタチン OD 錠 5mg 「トーワ」
アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーワ」

(2) 洋名

ATORVASTATIN TABLETS 5mg "TOWA"
ATORVASTATIN TABLETS 10mg "TOWA"
ATORVASTATIN OD TABLETS 5mg "TOWA"
ATORVASTATIN OD TABLETS 10mg "TOWA"

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「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)

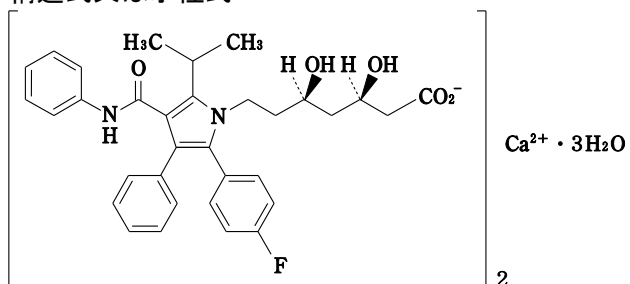
Atorvastatin Calcium Hydrate(JAN)

Atorvastatin(INN)

(3) ステム

-vastatin : 高脂血症治療剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$

分子量 : 1209.39

5. 化学名(命名法)

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

該当しない

7. CAS登録番号

134523 -03-8(カルシウム塩、無水和物)

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。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
メタノール	1mL 未満	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
エタノール(99.5)	1000mL 以上 10000mL 未満	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 $[\alpha]_D^{25}$: $-7 \sim -10^\circ$ (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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による













4. 有効成分の定量法

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法による

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		アトルバスタチン錠 5mg 「トーワ」	アトルバスタチン錠 10mg 「トーワ」	アトルバスタチン OD 錠 5mg 「トーワ」	アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーワ」
剤形の区別		フィルムコーティング錠		口腔内崩壊錠	
性状		ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	淡黄色の口腔内崩壊錠	淡黄色の割線入りの口腔内崩壊錠
本体表示	表	アトルバ 5 スタチン トーワ	アトルバ 10	アトルバスタチン OD5 トーワ	アトルバ 10
	裏		アトルバ 10 スタチン トーワ		アトルバスタチン OD10 トーワ
外形	表				
	裏				
	側面				
錠径(mm)		5.6	7.1	7.0	9.0
厚さ(mm)		2.7	3.4	3.3	4.1
質量(mg)		77.5	144	135	270

(2) 製剤の物性

製品名	アトルバスタチン錠 5mg 「トーワ」	アトルバスタチン錠 10mg 「トーワ」	アトルバスタチン OD 錠 5mg 「トーワ」	アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーワ」
硬度	90N (9.2kg 重)	79N (8.1kg 重)	91N (9.3kg 重)	91N (9.3kg 重)
摩損度	/		0.06%	0.07%

(3) 識別コード

該当しない

(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

アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」

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)を含有する。

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」

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)を含有する。

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」

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)を含有する。

アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」

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)を含有する。

(2) 添加物

アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物、結晶セルロース、沈降炭酸 Ca
崩壊剤	クロスポビドン
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000(錠 10mgのみ)、ヒドロキシプロピルセルロース(錠 5mgのみ)
着色剤	三二酸化鉄(錠 5mgのみ)

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg 「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール
流動化剤	メタケイ酸アルミン酸 Mg
安定剤	炭酸水素 Na
甘味剤	アセスルファムカリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)
着色剤	黄色三二酸化鉄
賦形剤	酸化チタン
香料	香料
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

その他 4成分

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	95.6~101.4	97.6~104.9
含量(%)	100.6~101.3	98.9~99.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	95.6~101.4	95.5~101.7
含量(%)	100.6~101.3	98.9~99.4

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	90.6~102.4	90.2~100.7
含量(%)	100.0~101.7	98.7~100.0

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	90.6~102.4	84.9~103.2
含量(%)	100.0~101.7	98.7~100.0

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	14~23	12~17
溶出率(%)	96.9~104.1	96.6~104.2
含量(%)	101.1~102.0	99.9~101.3

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
 試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	14～23	13～19
溶出率(%)	96.9～104.1	92.9～103.9
含量(%)	101.1～102.0	100.1～101.3

アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーフ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
 試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19～26	14～19
溶出率(%)	94.8～101.9	97.2～102.8
含量(%)	99.5～101.3	98.9～100.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
 試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19～26	16～18
溶出率(%)	94.8～101.9	96.4～102.0
含量(%)	99.5～101.3	98.6～100.8

(2) 長期保存試験

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	14~23	12~18
溶出率(%)	96.9~104.1	90.9~99.3
含量(%)	101.1~102.0	99.8~101.2

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	14~23	13~18
溶出率(%)	96.9~104.1	91.0~100.6
含量(%)	101.1~102.0	99.9~101.5

アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」⁶⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19~26	16~24
溶出率(%)	94.8~101.9	91.8~99.4
含量(%)	99.5~101.3	99.3~100.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
 試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3年
性状	淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19～26	17～23
溶出率(%)	94.8～101.9	92.9～100.5
含量(%)	99.5～101.3	98.8～100.5

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6箇月)の結果、アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」⁷⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	光 (60万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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)」に準じて試験を実施した。

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」⁸⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	光 (60万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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)」に準じて試験を実施した。

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」⁹⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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」に準じて試験を実施した。

アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」¹⁰⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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」に準じて試験を実施した。

(4) 分割後の安定性

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」¹¹⁾

包装形態：開放プラスチックシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、1ロット(n=1)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)		94.1~95.7	99.5~106.5	94.3~100.1	99.4~101.1
含量(%)*		99.0	98.1	98.1	97.4

*：n=3 で実施した試験

包装形態：開放プラスチックシャーレ

試験条件：25℃、75%RH、1ロット(n=1)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月
性状	表面	白色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)		94.1~95.7	99.5~106.5	93.0~98.4
含量(%)*		99.0	98.1	97.8

*：n=3 で実施した試験

包装形態：開放プラスチックシャーレ

試験条件：25℃、60%RH、3000lx 散光下、1ロット(n=1)

試験項目		開始時	分割直後	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	表面	白色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	微黄白色
溶出率(%)		94.1~95.7	99.5~106.5	93.8~96.8	92.0~96.0
含量(%)*		99.0	98.1	97.3	96.4

*：n=3 で実施した試験

分割後の安定性試験(25℃、60%RH、3 箇月)、(25℃、75%RH、1 箇月)、(25℃、60%RH、3000lx 散光下、120 万 lx・hr)の結果、アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」は、120 万 lx・hr の性状分割面で変化を認めたが、その他の試験項目では、ほとんど変化を認めなかった

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)

■目的

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：室内散光下、成り行き温湿度下

保存容器：密栓した透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3時間後
アトルバスタチン錠 10mg 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の割線入りの フィルムコーティ ング錠であった	微黄白色のゼリー に1部崩壊した白 色のフィルムコー ティング錠が包ま れていた	微黄白色のゼリー に崩壊した白色の フィルムコーティ ング錠が包まれて いた
		におい	試験製剤： 無臭だった	レモン様のおい であった	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	102.4	102.4
		残存率 (%)		100.0	100.0
アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠で あった	微黄白色のゼリー 剤に割線入りの錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリー 剤に膨潤し一部崩 壊した割線入りの 錠剤が包まれてい た
		におい	試験製剤：無臭だ った	レモン様のおい であった	同左
		含量 (%)	試験製剤：103.0	98.7	99.2
		残存率 (%)		100.0	100.5
	おくすり飲めたね いちご味 (龍角散)	外観	試験製剤： 淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠で あった	紫みの赤色を帯び たゼリー剤に割線 入りの錠剤が包ま れていた	紫みの赤色を帯び たゼリー剤に膨潤 し一部崩壊した割 線入りの錠剤が包 まれていた
		におい	試験製剤：無臭だ った	イチゴ様のおい であった	同左
		含量 (%)	試験製剤：103.0	100.1	100.1
		残存率 (%)		100.0	100.0
	おくすり飲めたね チョコレート味 (龍角散)	外観	試験製剤： 淡黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠で あった	濃褐色のゼリー剤 であった	同左
		におい	試験製剤：無臭だ った	チョコレート様 のおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：103.0	97.4	99.0
		残存率 (%)		100.0	101.6

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

アトルバスタチン錠 5mg/10mg「トーワ」^{12) 13)}

アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン錠 10mg「トーワ」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カルシウム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。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：75rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg「トーワ」^{14) 15)}

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」は、設定された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。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 1 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

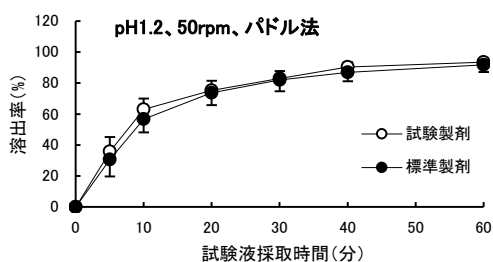
アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」¹⁶⁾

「含量が異なる経口固形剤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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたアトルバスタチン錠 10mg「トーワ」を標準剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

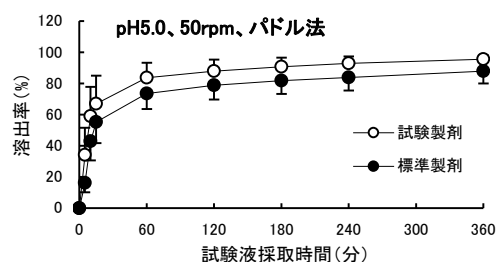
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験剤 : アトルバスタチン錠5mg「トーワ」

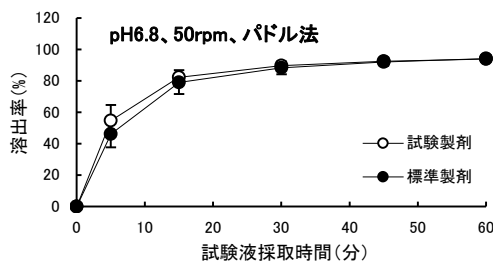
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準剤 : アトルバスタチン錠10mg「トーワ」



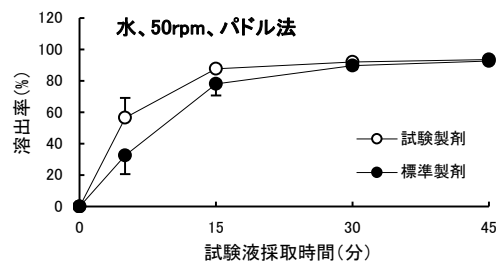
時間(分)	0	5	10	20	30	40	60
試験剤	0	35.8	63.1	75.3	83.0	90.4	93.5
標準偏差	0	9.4	6.9	6.1	4.8	3.0	2.6
標準剤	0	30.7	56.7	73.7	82.1	87.0	91.8
標準偏差	0	11.1	8.6	7.9	7.4	5.8	4.6



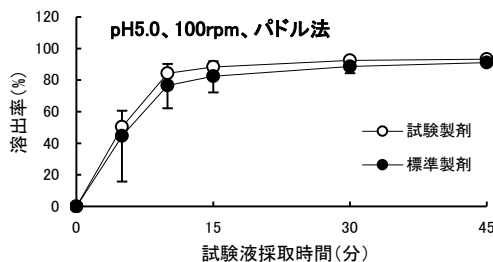
時間(分)	0	5	10	15	60	120	180	240	360
試験剤	0	34.2	59.1	67.0	83.7	87.9	90.8	93.0	95.7
標準偏差	0	17.3	18.7	18.0	9.6	7.4	5.7	4.4	2.5
標準剤	0	16.2	42.9	55.3	73.6	78.9	81.9	83.9	87.9
標準偏差	0	6.0	12.3	13.6	10.0	9.2	8.6	8.4	7.9



時間(分)	0	5	15	30	45	60
試験剤	0	54.8	82.4	89.7	92.6	93.9
標準偏差	0	9.9	4.4	2.7	2.3	2.2
標準剤	0	46.2	79.1	88.3	92.1	94.3
標準偏差	0	8.6	7.4	4.1	2.5	1.4



時間(分)	0	5	15	30	45
試験剤	0	56.6	87.7	92.1	93.7
標準偏差	0	12.6	1.9	0.8	0.6
標準剤	0	32.6	78.2	89.7	92.7
標準偏差	0	12.0	7.5	2.3	1.0



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験剤	0	50.5	84.3	88.4	92.5	93.3
標準偏差	0	10.1	6.0	3.5	1.3	0.9
標準剤	0	44.7	76.6	82.5	88.7	91.2
標準偏差	0	29.0	14.5	10.3	4.4	1.8

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		f ₂ 値	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	10	63.1	56.7	70.6	f ₂ 値が50以上	適
		20	75.3	73.7			
		30	83.0	82.1			
		40	90.4	87.0			
	pH5.0	60	83.7	73.6	51.5		適
		120	87.9	78.9			
		180	90.8	81.9			
		240	93.0	83.9			
	pH6.8	15	82.4	79.1	81.8		適
		30	89.7	88.3			
		45	92.6	92.1			
	水	15	87.7	78.2	61.9		適
30		92.1	89.7				
45		93.7	92.7				
100	pH5.0	15	88.4	82.5	68.1	適	
		30	92.5	88.7			
		45	93.3	91.2			

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(a)が (b)を 超えた 数	同等性の判定基準	判定
50	pH1.2	40	81.9 ~ 93.7	75.4 ~ 105.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	240	84.8 ~ 97.7	78.0 ~ 108.0	0		適
	pH6.8	45	87.6 ~ 95.1	77.6 ~ 107.6	0		適
	水	45	92.8 ~ 94.9	78.7 ~ 108.7	0		適
100	pH5.0	45	91.5 ~ 94.6	78.3 ~ 108.3	0	適	

(n=12)

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」と、標準製剤(アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

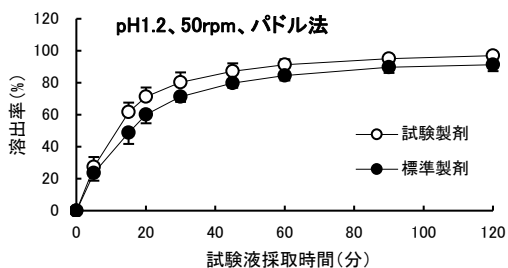
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」¹⁷⁾

「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 薬食審審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

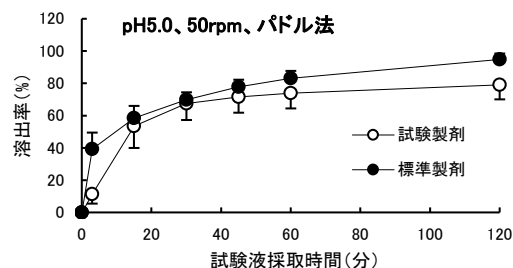
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アトルバスタチン錠10mg「トーワ」

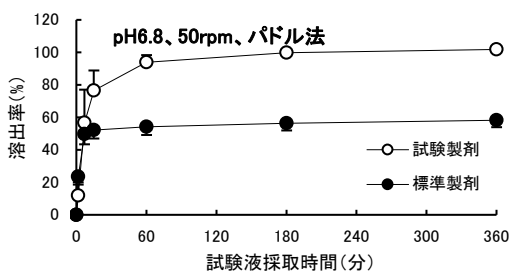
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、10mg



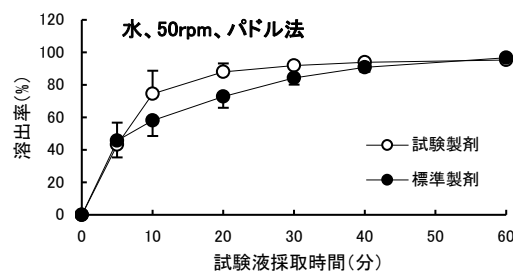
時間(分)	0	5	15	20	30	45	60	90	120
試験製剤	0	27.4	61.8	71.4	80.3	87.3	91.3	95.1	97.0
標準偏差	0	6.1	5.8	5.6	6.2	4.8	3.4	1.9	1.2
標準製剤	0	23.7	48.8	60.2	71.3	79.9	84.6	89.8	91.3
標準偏差	0	5.0	7.0	5.5	3.3	3.1	3.2	3.6	4.1



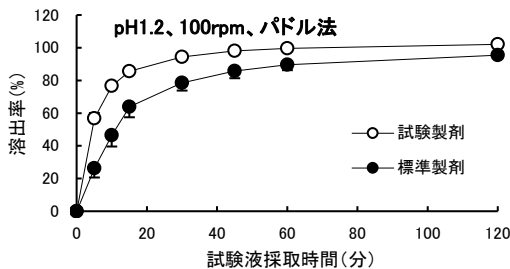
時間(分)	0	3	15	30	45	60	120
試験製剤	0	11.4	53.6	67.5	71.6	73.9	79.1
標準偏差	0	5.9	13.6	10.3	9.8	9.4	9.1
標準製剤	0	39.3	58.5	69.9	77.8	83.2	94.8
標準偏差	0	10.1	7.5	4.6	4.5	4.5	3.6



時間(分)	0	1.5	7	15	60	180	360
試験製剤	0	12.0	56.8	76.6	93.9	99.9	101.8
標準偏差	0	6.6	20.2	12.2	4.4	1.4	1.5
標準製剤	0	23.6	49.7	52.3	54.2	56.5	58.3
標準偏差	0	3.6	6.3	5.3	5.0	4.6	4.4



時間(分)	0	5	10	20	30	40	60
試験製剤	0	43.2	74.6	88.1	92.0	93.9	95.3
標準偏差	0	13.6	14.1	5.1	2.1	1.0	0.9
標準製剤	0	45.7	58.2	72.8	84.3	90.8	96.8
標準偏差	0	10.4	9.6	6.9	4.1	2.7	1.8



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	56.8	76.7	85.7	94.5	98.1	99.6	102.1
標準偏差	0	3.3	2.3	2.0	1.4	1.0	1.4	0.7
標準製剤	0	26.4	46.5	63.9	78.5	85.8	89.7	95.5
標準偏差	0	5.7	6.9	6.4	4.7	4.5	3.5	1.8

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定	
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤					
50	pH1.2	15	61.8	48.8	/	51.3	f ₂ 値が42以上	適	
		30	80.3	71.3					
		45	87.3	79.9					
		60	91.3	84.6					
	pH5.0	15	53.6	58.5	/	60.0		f ₂ 値が42以上	適
		30	67.5	69.9					
		45	71.6	77.8					
		60	73.9	83.2					
	pH6.8	1.5	12.0	23.6	-11.6	/	標準製剤の平均溶出率の±12%以内		不適
		360	101.8	58.3	43.5				
水	5	43.2	45.7	-2.5	/	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適		
	30	92.0	84.3	7.7					
100	pH1.2	10	76.7	46.5	30.2		/	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	不適
		45	98.1	85.8	12.3				

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件で溶出挙動の判定基準に適合しない差が認められたが、健康成人志願者を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、ヒトの薬物動態で生物学的同等性が確認された。このことから、ガイドラインで「溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」と述べられている通り、この溶出挙動の差は、ヒトの薬物動態に反映されず、問題ないものとする。

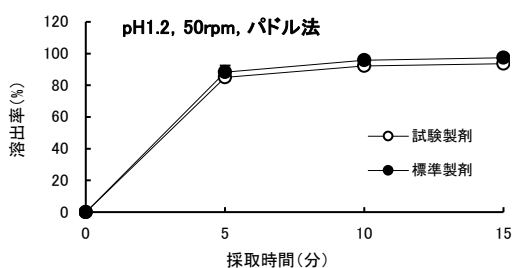
アトルバスタチン OD錠 5mg「トーワ」¹⁸⁾

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査 発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたアトルバスタチン OD錠 10mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

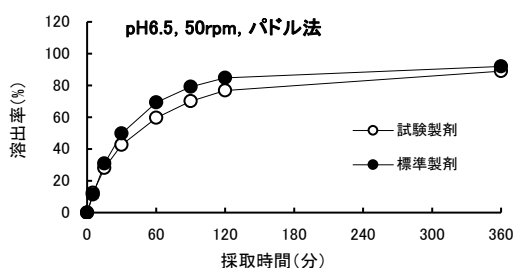
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH6.5、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アトルバスタチンOD錠5mg「トーワ」

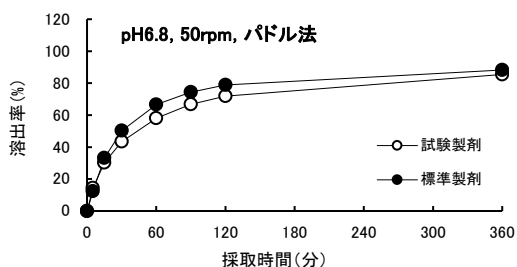
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : アトルバスタチンOD錠10mg「トーワ」



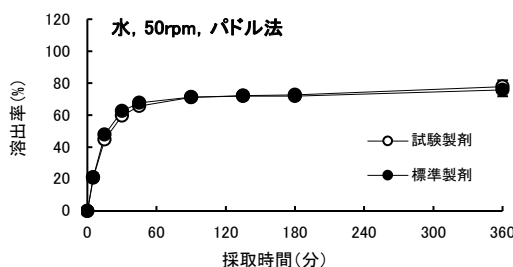
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	85.1	92.2	93.7
標準偏差	0	2.0	1.0	0.7
標準製剤	0	88.3	95.8	97.4
標準偏差	0	4.1	2.3	1.9



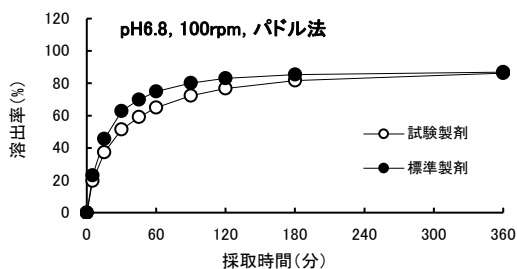
時間(分)	0	5	15	30	60	90	120	360
試験製剤	0	12.5	28.1	42.6	59.7	70.1	76.9	89.0
標準偏差	0	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6
標準製剤	0	11.4	31.0	49.9	69.3	79.2	84.9	92.1
標準偏差	0	1.9	2.0	1.2	0.8	0.6	0.6	0.8



時間(分)	0	5	15	30	60	90	120	360
試験製剤	0	14.4	30.3	43.5	58.2	66.8	72.0	85.5
標準偏差	0	1.1	0.6	0.4	0.6	0.7	0.5	0.7
標準製剤	0	12.4	33.3	50.4	66.7	74.5	79.0	88.3
標準偏差	0	1.3	2.2	2.2	1.8	1.3	0.9	1.0



時間(分)	0	5	15	30	45	90	135	180	360
試験製剤	0	20.9	44.7	59.7	65.7	71.2	72.3	72.8	77.9
標準偏差	0	1.7	0.9	0.7	0.7	0.9	0.7	1.0	3.8
標準製剤	0	21.2	47.8	62.6	67.7	71.3	72.0	72.0	75.9
標準偏差	0	2.3	1.2	1.0	1.3	1.8	2.0	2.1	4.1



時間(分)	0	5	15	30	45	60	90	120	180	360
試験製剤	0	19.7	37.3	51.4	59.1	65.0	72.4	76.8	81.7	86.3
標準偏差	0	0.3	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6
標準製剤	0	23.1	45.6	62.8	69.9	75.0	80.2	83.1	85.4	86.9
標準偏差	0	0.2	0.4	0.9	0.7	0.9	0.8	0.8	0.7	0.4

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f ₂ 値	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	93.7	97.4	-3.7	53.3	標準製剤の平均溶出率の±10%以内 f ₂ 値が50以上	適
	pH.6.5	30	42.6	49.9				
		60	59.7	69.3				
		90	70.1	79.2				
	pH6.8	120	76.9	84.9	-3.0	-2.8	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		15	30.3	33.3				
水	15	44.7	47.8	-3.1	2.0	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適	
	360	77.9	75.9					
100	pH6.8	15	37.3	45.6	-8.3	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適	
		180	81.7	85.4	-3.7			

(n=12)

②試験製剤の個々の溶出率と平均溶出率との比較(パドル法)

試験条件			a)最小値 ~最大 値 (%)	b)平均溶 出率の ±15%の 範囲 (%)	a)がb) を超え た数	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)					
50	pH1.2	15	92.0 ~95.0	78.7 ~108.7	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 試験製剤の平均溶出率± 15%の範囲を超えるもの が12個中1個以下で、± 25%の範囲を超えるもの がない	適
	pH.6.5	120	75.4 ~78.2	61.9 ~91.9	0		適
	pH6.8	360	84.2 ~86.3	70.5 ~100.5	0		適
100	pH6.8	180	80.9 ~82.9	66.7 ~96.7	0		適

(n=12)

試験条件			a)最小値 ~最大 値 (%)	b)平均溶 出率の ±12%の 範囲 (%)	a)がb) を超え た数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	水	360	72.7 ~81.7	65.9 ~89.9	0	最終比較時点における 個々の溶出率について、 試験製剤の平均溶出率± 12%の範囲を超えるもの が12個中1個以下で、± 20%の範囲を超えるもの がない	適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、アトルバスタチン OD 錠 5mg 「トーワ」と、標準製剤(アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

アトルバスタチンOD錠10mg「トーワ」¹⁹⁾

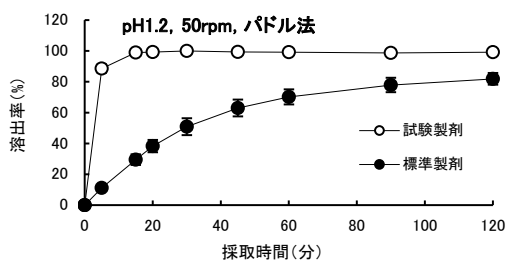
「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第783号)及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

(注) 標準製剤は普通錠である。

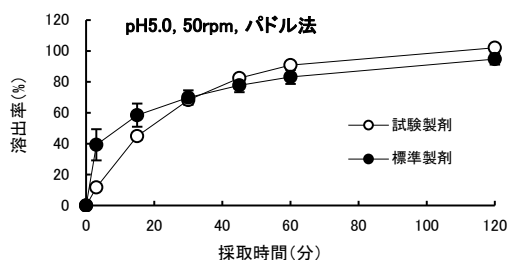
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アトルバスタチンOD錠10mg「トーワ」

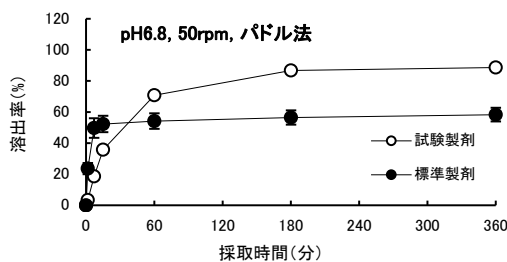
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、10mg



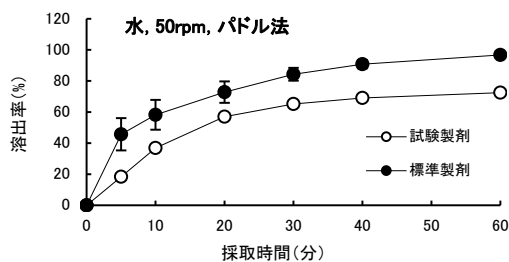
時間(分)	0	5	15	20	30	45	60	90	120
試験製剤	0	88.6	99.0	99.3	100.0	99.4	99.2	98.7	99.2
標準偏差	0	2.7	1.0	2.0	0.8	1.0	1.2	1.0	0.8
標準製剤	0	11.2	29.5	38.3	50.9	63.0	70.2	77.9	81.9
標準偏差	0	0.5	3.4	4.0	5.5	5.4	4.9	4.7	3.8



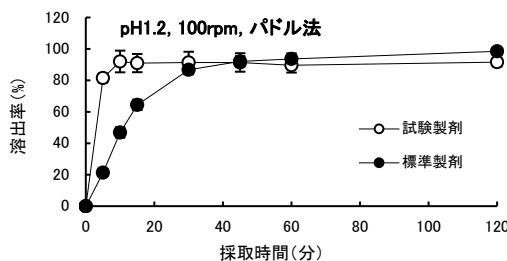
時間(分)	0	3	15	30	45	60	120
試験製剤	0	11.7	44.9	68.3	82.5	90.9	102.1
標準偏差	0	1.7	2.4	1.6	1.4	1.1	1.0
標準製剤	0	39.3	58.5	69.9	77.8	83.2	94.8
標準偏差	0	10.1	7.5	4.6	4.5	4.5	3.6



時間(分)	0	1.5	7	15	60	180	360
試験製剤	0	3.4	18.6	35.8	70.8	86.8	88.7
標準偏差	0	0.6	1.8	2.0	0.9	0.7	1.2
標準製剤	0	23.6	49.7	52.3	54.2	56.5	58.3
標準偏差	0	3.6	6.3	5.3	5.0	4.6	4.4



時間(分)	0	5	10	20	30	40	60
試験製剤	0	18.4	36.9	57.0	65.2	69.1	72.5
標準偏差	0	1.9	1.9	1.5	1.2	0.9	1.0
標準製剤	0	45.7	58.2	72.8	84.3	90.8	96.8
標準偏差	0	10.4	9.6	6.9	4.1	2.7	1.8



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120
試験製剤	0	81.5	92.0	91.0	91.4	91.4	89.7	91.6
標準偏差	0	2.9	6.9	5.8	6.8	5.9	4.7	2.8
標準製剤	0	21.3	46.9	64.4	86.8	92.1	93.7	98.5
標準偏差	0	2.5	3.3	3.3	2.9	3.3	3.5	2.2

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	99.0	29.5	/	15.7	f ₂ 関数の値が46以上	不適
		30	100.0	50.9				
		45	99.4	63.0				
		60	99.2	70.2				
	pH5.0	15	44.9	58.5	/	54.2	f ₂ 関数の値が42以上	適
		30	68.3	69.9				
		45	82.5	77.8				
		60	90.9	83.2				
	pH6.8	1.5	3.4	23.6	-20.2	/	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	不適
		360	88.7	58.3	30.4			
	水	5	18.4	45.7	-27.3	/	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	不適
		30	65.2	84.3	-19.1			
100	pH1.2	15	91.0	64.4	/	40.3	f ₂ 関数の値が42以上	不適
		30	91.4	86.8				
		45	91.4	92.1				

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤及び試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、アトルバスタチン OD錠 10mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

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

アトルバスタチン錠 5mg/10mg「トーワ」

日局「アトルバスタチンカルシウム錠」の確認試験による

アトルバスタチン OD錠 5mg/10mg「トーワ」

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

アトルバスタチン錠 5mg/10mg「トーワ」

日局「アトルバスタチンカルシウム錠」の定量法による

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg「トーワ」

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

主にラクトン体

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・効果

高コレステロール血症
家族性高コレステロール血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。

2. 用法・用量

- ・高コレステロール血症
通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mg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20 mg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10 mg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40 mg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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁰⁾

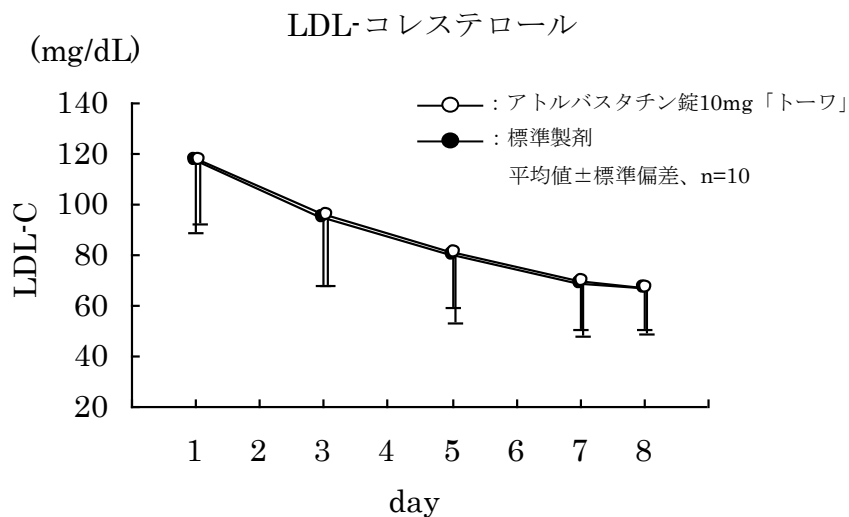
コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの合成を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血清脂質低下作用の比較試験²¹⁾

1) 標準製剤との比較

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」および標準製剤をそれぞれ 1 錠(アトルバスタチンとして 10mg)健康成人男子(n=10)に 1 日 1 回、朝食後 7 日間連続で経口投与し、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬 28 日間)で血清脂質低下作用について比較検討した。その結果、LDL-コレステロールは投与前に比べて有意に低下し、その低下作用は両製剤間で有意差は認められず、同程度であった。



LDL-コレステロール

測定時点	投与1日目 (投与前)	投与3日目	投与5日目	投与7日目	投与8日目
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」	117.6±25.0	96.0±28.4***	80.8±27.8***	69.9±22.5***	66.8±18.1***
標準製剤	117.0±28.5	94.5±26.9***	80.1±21.1***	69.1±18.3***	67.3±16.8***
製剤間	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

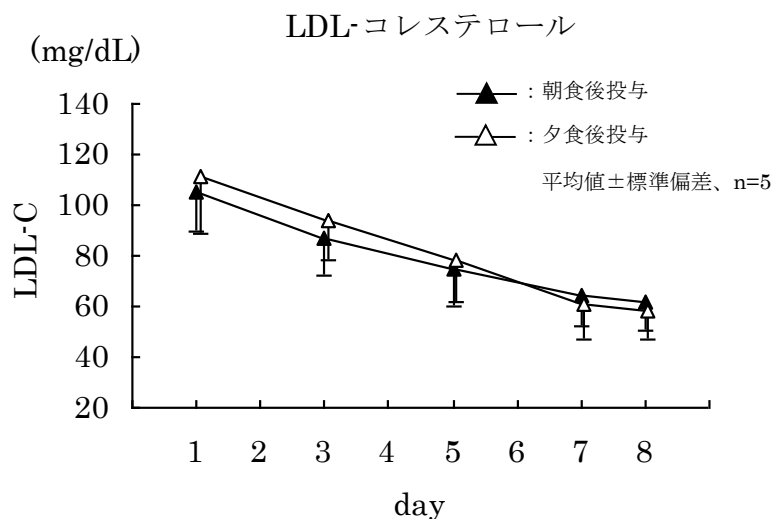
(平均値±標準偏差、単位：mg/dL)

対応のあるt検定(投与前との比較) * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

対応のあるt検定(製剤間の比較) N.S. : 有意差なし

2) 朝食後投与と夕食後投与の比較

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」を用いて、健康成人男子(n=5)に1日1回1錠、夕食後に7日間連続投与した後28日間の休薬をおき、朝食後に7日間連続投与して血清脂質低下作用について比較検討した。その結果、LDL-コレステロールは投与前に比べて有意に低下し、その低下作用は両投与群に有意差は認められず、同程度であった。



LDL-コレステロール

測定時点	投与1日目 (投与前)	投与3日目	投与5日目	投与7日目	投与8日目
朝食後投与群	105.0±15.6	87.2±15.1**	74.4±14.1**	64.6±12.1**	61.6±11.0**
夕食後投与群	111.4±22.3	93.8±15.7**	78.4±16.8**	61.0±13.8**	58.4±11.2**
投与群間	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

(平均値±標準偏差、単位：mg/dL)

対応のあるt検定(投与前との比較) * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

対応のあるt検定(投与前群間の比較) N.S. : 有意差なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

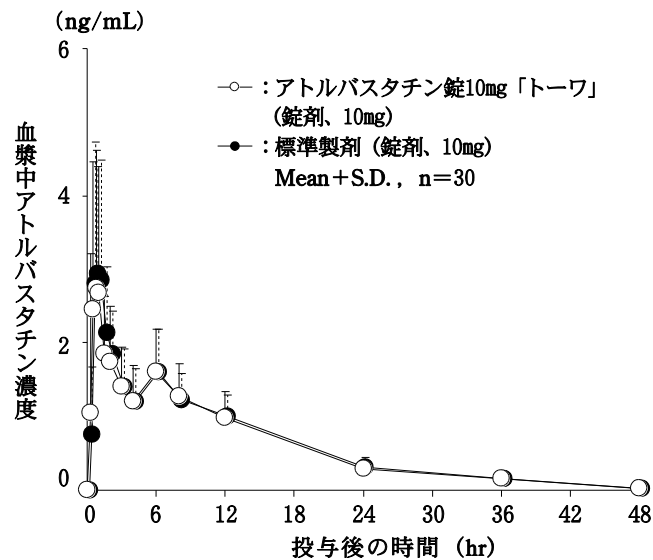
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 生物学的同等性試験

アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」²²⁾

アトルバスタチン錠 10 mg「トーワ」と標準製剤を、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 10 mg）健康成人男子（n=30）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 ₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」 (錠剤、10mg)	28.53 ± 8.57	4.328 ± 2.193	1.117 ± 1.068	9.42 ± 1.89
標準製剤 (錠剤、10mg)	28.86 ± 8.14	4.048 ± 1.469	0.958 ± 0.521	9.53 ± 2.81

(Mean ± S.D., n=30)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

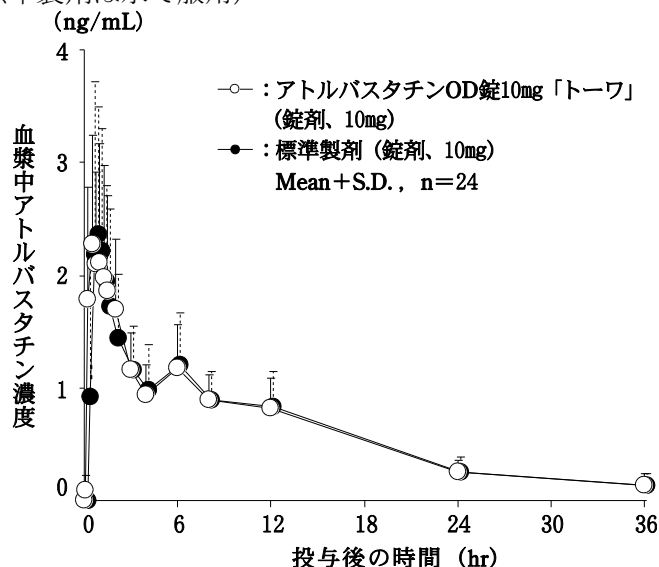
パラメータ	AUC ₄₈	Cmax
平均値の差	log(0.9860)	log(1.0205)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9411)～log(1.0330)	log(0.8663)～log(1.2022)

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OD錠10mg「トーワ」²³⁾

アトルバスタチンOD錠10mg「トーワ」と標準製剤(普通錠)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(水なしで服用(n=24)及び水で服用(n=24))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)～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。

1) 水なしで服用(標準製剤は水で服用)



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトルバスタチンOD錠 10mg「トーワ」 (錠剤、10mg)	22.33±5.48	2.908±1.072	1.000±0.566	9.94±3.52
標準製剤 (錠剤、10mg)	22.27±7.55	3.125±1.189	0.948±0.460	9.52±2.33

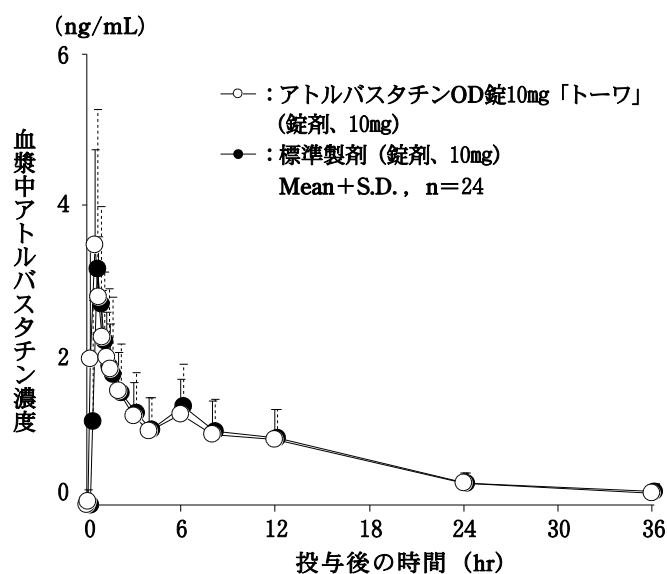
(Mean±S.D., n=24)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₃₆	Cmax
平均値の差	log(1.0237)	log(0.9432)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9574)～log(1.0946)	log(0.8052)～log(1.1049)

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。

2) 水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アトルバスタチンOD錠 10mg「トローワ」 (錠剤、10mg)	24.14±9.14	3.573±1.244	0.542±0.175	10.43±3.22
標準製剤 (錠剤、10mg)	24.50±9.38	3.765±1.813	0.927±0.789	11.16±3.90

(Mean±S.D., n=24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₃₆	Cmax
平均値の差	log(0.9940)	log(1.0079)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9362)～log(1.0555)	log(0.8510)～log(1.1937)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

-
- (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

該当資料なし

(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

アトルバスタチン錠 10mg 「トーワ」²²⁾

kel : $0.0766 \pm 0.0159 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

アトルバスタチン OD 錠 10mg 「トーワ」²³⁾

1) 水なしで服用

kel : $0.0763 \pm 0.0215 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) 水ありで服用

kel : $0.0719 \pm 0.0203 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔肝硬変患者において、アトルバスタチンカルシウム製剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した(AUC で 4.4~9.8 倍)臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 4) グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。

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

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) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 3) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブ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(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- 4) 近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）
- 5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、けん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。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

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	グレカプレビル・ピブレンタスビル (400 mg・120 mg) 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

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	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、 血中及び尿中ミオグロビン上 昇を特徴とし、急激な腎機能悪 化を伴う横紋筋融解症があら われやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と 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		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	1) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビ ン上昇を特徴とし、急激な腎機 能悪化を伴う横紋筋融解症が あらわれやすいとの報告があ る。 2) シクロスポリンとの併用に より、アトルバスタチンカルシ ウム製剤の AUC _{0-24h} が 8.7 倍に 上昇したとの報告がある。	機序：1) シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副 作用誘発性の相加作用、2) シ クロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁 中排泄に対する競合阻害に基 づく相互作用、3) シクロスポ リンによる本剤の肝への取り 込み阻害に基づく相互作用が 示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等 エリスロマイシン	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、 血中及び尿中ミオグロビン上 昇を特徴とし、急激な腎機能悪 化を伴う横紋筋融解症があら われやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又 はエリスロマイシンの 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	アトルバスタチンカルシウム 製剤の血漿中薬物濃度の有意 な上昇（C _{max} ：+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 メシル酸ネルフィナビル 等	ロピナビル・リトナビルとの併用によりアトルバスタチンカルシウム製剤の AUC が 5.88 倍、メシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンカルシウム製剤の AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
グラゾプレビル	グラゾプレビル(200 mg)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。
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、アトルバスタチンカルシウム製剤の 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	アトルバスタチンカルシウム製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 時間後にアトルバスタチンカルシウム製剤を投与したところアトルバスタチンカルシウム製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	アトルバスタチンカルシウム製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(アトルバスタチンカルシウム製剤 10 mg 投与で Cmax : +9.9%、AUC _{0-24h} : +3.6%、CLr : 129→128mL/min、80 mg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

(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、ミオパチー**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- (2) **免疫介在性壊死性ミオパチー**：免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- (4) **過敏症**：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたと

の報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- (5) **無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症**：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (6) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (7) **高血糖、糖尿病**：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身けん怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) **間質性肺炎**：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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、爪の障害
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害
消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ、腭炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器	咳
筋骨格系	CK(CPK) 上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、痙攣、無力症、関節痛、胸痛、筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
感覚器	異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視
精神神経系	めまい、不眠（症）、四肢しびれ（感）、眠気、勃起障害、健忘症、抑うつ、悪夢
内分泌	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	グルコース上昇、HbA _{1c} 上昇、血清鉄低下、低血糖症
腎臓	K 上昇、BUN 上昇、血中クレアチニン増加、血尿
その他	頭痛、全身けん怠（感）、浮腫（顔面・四肢等）、脳梗塞、肺炎、帯状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感、頻脈、頻尿、排尿困難、発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「Ⅷ. 8. (2)重大な副作用と初期症状」の項を参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

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) 妊婦等：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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]
- 2) 授乳婦：授乳婦には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

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。(使用経験が少ない)

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

アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

適用上の注意

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

アトルバスタチン OD錠 5mg/10mg 「トーフ」

適用上の注意

- 1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 服用時：
 - (1) 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
 - (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

該当しない

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を参照

(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

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(4) 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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

アトルバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

貯法：室温保存

アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg 「トーワ」

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(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

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
アトルバスタチン錠 5mg「トール」	PTP 包装	100 錠、500 錠、1000 錠 140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	300 錠
アトルバスタチン錠 10mg「トール」	PTP 包装	100 錠、500 錠、1000 錠 700 錠(14 錠×50)
	バラ包装	300 錠
アトルバスタチン OD 錠 5mg「トール」	PTP 包装	100 錠、500 錠 140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	300 錠
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トール」	PTP 包装	100 錠、500 錠 140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	300 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
アトルバスタチン錠 5mg「トール」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート
アトルバスタチン錠 10mg「トール」	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
ピロー(乾燥剤入り) : アルミ・ポリエチレンラミネート		
アトルバスタチン OD 錠 5mg「トール」	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート		
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トール」	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート		
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トール」	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リピトール錠 5mg、リピトール錠 10mg

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

9. 国際誕生年月日

1996 年 11 月 8 日

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	備考
アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」	2011年 7月 15日	22300AMX00973000	
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」	2011年 7月 15日	22300AMX00972000	
アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」	2013年 8月 15日	22500AMX01684000	
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」	2013年 8月 15日	22500AMX01688000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」	2011年 11月 28日	
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」	2011年 11月 28日	
アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」	2013年 12月 13日	
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」	2013年 12月 13日	

12. 効能・効果追加、用法・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	HOT 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
アトルバスタチン錠 5mg「トーワ」	121104701	2189015F1015 (統一名) 2189015F1074 (個別)	622475000 (統一名) 622110401 (個別)
アトルバスタチン錠 10mg「トーワ」	121105401	2189015F2070	622110501
アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」	122807601	2189015F3018 (統一名) 2189015F3026 (個別)	622957900 (統一名) 622280701 (個別)
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」	122808301	2189015F4022	622280801

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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 5mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 10mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 5mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 10mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 5mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 10mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 5mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 10mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 5mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 10mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 10mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 5mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 10mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 5mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 10mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 5mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 10mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 5mg)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 10mg)
- 20) 第十七改正日本薬局方解説書, C-168, 2016
- 21) 松木 俊二ほか：医学と薬学, 66(3), 509, 2011
- 22) 陶 易王ほか：医学と薬学, 66(2), 265, 2011
- 23) 陶 易王ほか：新薬と臨牀, 62(9), 173, 2013
- 24) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製) (OD 錠 5mg/10mg)
- 25) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(タカゾノ製) (OD 錠 5mg/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

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

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II)²⁴⁾

検 体：アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」
を Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7 日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷
のかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」	1 包あたり 5 錠包装	
	最下段	最上段
Initial	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7 日間	0/50 包	0/50 包
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」	1 包あたり 5 錠包装	
	最下段	最上段
Initial	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7 日間	0/50 包	0/50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」は加湿
の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

2) タカゾノ製 全自動錠剤分包機(ESER 128HS-GP)²⁵⁾

検 体：アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」
を Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7 日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷
のかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7 日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
アトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包
25°C75%RH・7 日間	0/50 包	0/50 包	0/50 包	0/50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

アトルバスタチン OD 錠 5mg「トーワ」及びアトルバスタチン OD 錠 10mg「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号