＊＊2014年11月改訂（第３版）
＊2014年４月改訂

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：気密容器、室温保存
使用期限：３年（外箱に記載）
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

日本標準商品分類番号
872189

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

J・P Atorvastatin Calcium Tablets

アトルバスタチン錠５mg「NS」
アトルバスタチン錠10mg「NS」

	５mg	10mg
承認番号	22500AMX00216	22500AMX00217
薬価収載	2013年６月	
販売開始	2013年６月	

【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、本剤の血漿中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婦人及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
４．テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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。［横紋筋融解症があらわれやすい。］（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	アトルバスタチン錠５mg「NS」	アトルバスタチン錠10mg「NS」
有効成分・含量（１錠中）	日本薬局方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）	日本薬局方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）
添加物	乳糖水和物、含水二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、含水二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ
性　状	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
外　形	NS 224　5	NS 225　10
大きさ	錠径：6.1mm 錠厚：3.1mm 重量：94mg	錠径：7.1mm 錠厚：3.5mm 重量：136mg
識別コード	NS 224	NS 225

【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。

【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。

【使用上の注意】

１．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）

２．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)　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。

〈裏面へ〉

3．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。

(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
テラプレビル（テラビック）	アトルバスタチンのAUCが7.9倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。

(2) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK(CPK)の上昇、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。	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 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

(3) 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 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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又はニコチン酸製剤と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、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	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によるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 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によるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩等	ネルフィナビルメシル酸塩との併用により本剤の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。
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-糖蛋白質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。

4．副作用

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。

(1) 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、急性腎不全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) **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。

3) **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。

4) **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。

5） **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**：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。

6） **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。

7） **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。

⑵ **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、膵炎、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、全身倦怠（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

5．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Cmax、$AUC_{0-\infty}$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。］

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴ **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［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ヵ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。］

⑵ **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。］

7．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）。

8．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）。

9．その他の注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。

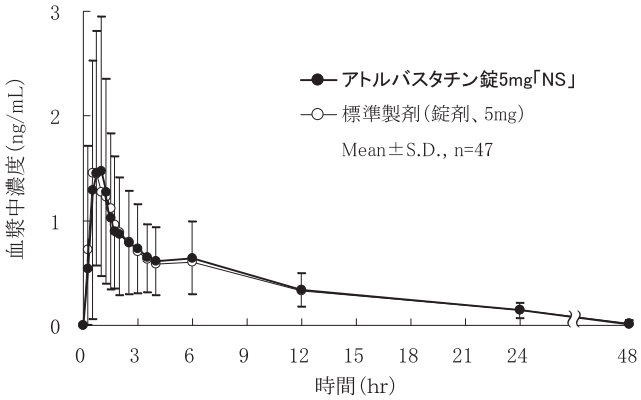
【薬物動態】

1．生物学的同等性試験[1)]

⑴ **アトルバスタチン錠5mg「NS」**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5mg）健康成人男子に絶食時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）～log（1.25）の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アトルバスタチン錠5mg「NS」	12.58±5.39	2.09±1.57	1.2±1.1	9.4±2.5
標準製剤（錠剤、5mg）	12.32±5.74	2.07±1.14	0.8±0.5	10.0±2.9

（Mean±S.D., n=47）

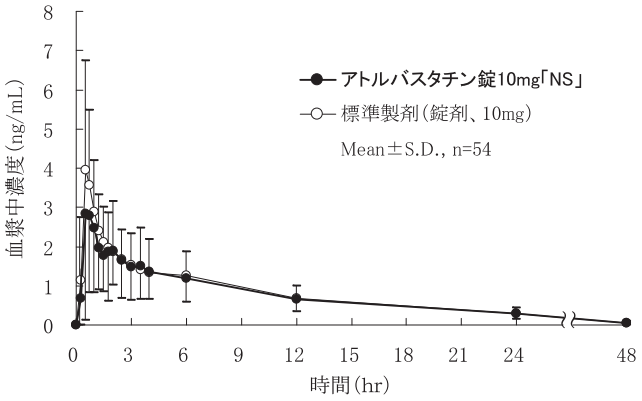


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

⑵ **アトルバスタチン錠10mg「NS」**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10mg）健康成人男子に絶食時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）～log（1.25）の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アトルバスタチン錠10mg「NS」	24.59±10.78	4.58±2.53	1.5±1.1	10.1±2.8
標準製剤（錠剤、10mg）	25.86±11.02	4.90±2.40	0.9±0.7	10.1±3.2

（Mean±S.D., n=54）



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．溶出挙動[1)]

アトルバスタチン錠５mg「NS」及び**アトルバスタチン錠10mg「NS」**は、それぞれ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適合していることが確認されている。

【薬効薬理】[2)]

アトルバスタチンカルシウム水和物はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

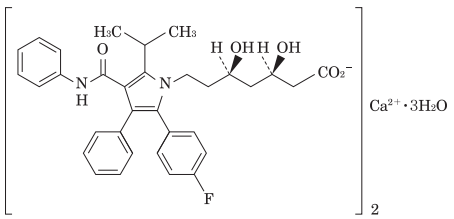
一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物
(Atorvastatin Calcium Hydrate)

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

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

分子量：1209.39

構造式：



性　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。
本品は光によって徐々に黄白色となる。
本品は結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

１．保管方法

(1)　使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

(2)　アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

＊＊２．安定性試験[3)]

アトルバスタチン錠５mg「NS」及び**アトルバスタチン錠10mg「NS」**は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75％、６ヵ月）の結果、室温保存において３年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60％、３年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における３年間の安定性が確認された。

【包　装】

アトルバスタチン錠５mg「NS」
（PTP包装）100錠　140錠(14錠×10)　500錠

アトルバスタチン錠10mg「NS」
（PTP包装）100錠　140錠(14錠×10)　500錠

【主要文献】

1)　日新製薬株式会社　社内資料：生物学的同等性に関する資料
2)　第十六改正日本薬局方解説書
3)　日新製薬株式会社　社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日新製薬株式会社　安全管理部
〒994-0069　山形県天童市清池東二丁目３番１号
TEL 023-655-2131　FAX 023-655-3419
E-mail：d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元
日新製薬株式会社
山形県天童市清池東二丁目３番１号

22501D