













## 資料 4

HMG-C o A還元酵素阻害薬の  
添付文書（一部）

※2001年1月改訂(第4版)  
 ※1999年6月改訂

日本標準商品分類番号  
 872189

貯法
室温保存
使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
 高脂血症治療剤  
 指定医薬品

	錠	錠10	細粒	細粒1%
承認番号	(01AM) 0191	(03AM) 0671	(01AM) 0192	(03AM) 0672
薬価収載	1989年8月	1991年12月	1989年8月	1991年12月
販売開始	1989年10月	1991年12月	1989年10月	1991年12月

**メバロチン錠** | **メバロチン細粒**  
**メバロチン錠10** | **メバロチン細粒1%**  
 MEVALOTIN®  
 プラバスタチンナトリウム製剤

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**  
 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
 ※2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

※【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】**

**1. 組成**

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

成分	メバロチン錠	メバロチン錠10	メバロチン細粒	メバロチン細粒1%
プラバスタチンナトリウム	5mg	10mg	5mg	10mg

**2. 製剤の性状**

メバロチン錠：白色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。  
 メバロチン錠10：片面に割線の入った微紅色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。  
 メバロチン細粒：白色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。  
 メバロチン細粒1%：微紅色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。

販売名	識別コード	外形等
メバロチン錠	SANKYO 231	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 90 6.5 2.1
メバロチン錠10	SANKYO 232	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 140 7.5 2.6

**【効能又は効果】**

高脂血症  
 家族性高コレステロール血症

**【用法及び用量】**

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
  - 重篤な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。〕
  - フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)
  - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
  - 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
  - あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
  - 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。
- 相互作用
  - 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)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。〕	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

**(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	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者



4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例11,224例中329例(2.93%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは発疹(0.11%)、下痢(0.08%)、胃不快感(0.07%)等であった。  
〔新医薬品等の使用の成績等に関する調査結果報告書(第6次)〕

(1) 重大な副作用

1) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。

2) 肝障害(頻度不明): 黄疸、著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。

\*\*\* 3) 血小板減少(頻度不明): 血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと〔紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。〕。

4) ミオパシー(頻度不明): ミオパシーがあらわれたとの報告がある。

5) 末梢神経障害(頻度不明): 末梢神経障害があらわれたとの報告がある。

6) 過敏症状(頻度不明): ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1~1%未満	0.1%未満
皮膚 <sup>注1)</sup>	紅斑 脱毛 光線過敏	発疹	湿疹 蕁麻疹 痒疹
消化器			嘔気・嘔吐 便秘 下痢 腹痛 胃不快感 口内炎 消化不良 腹部膨満感 食欲不振 舌炎
肝臓		AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 ALP上昇 LDH上昇 γ-GTP上昇 肝機能異常	ビリルビン上昇
腎臓			BUN上昇 血清クレアチニン上昇
筋肉 <sup>注2)</sup>	筋脱力	CK(CPK)上昇	筋肉痛
精神神経系	めまい		頭痛 不眠
*** 血液 <sup>注1)</sup>	血小板減少 貧血		白血球減少
その他	耳鳴 関節痛 味覚異常	尿酸値上昇	尿潜血 倦怠感 浮腫 しびれ 顔面潮紅

注1) 投与を中止すること。

注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

\*\*\* (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生仔数の減少、生存・発育に対する影響及び胎子の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他のHMG-CoA還元酵素阻害剤においては、ラットに大量投与した場合に胎子の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎子の先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕。

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。

8. 適用上の注意

(1) 服用時: メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。

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

9. その他の注意

(1) SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(10・30・100mg/kg/日混餌投与 24ヵ月間)において、100mg/kg/日投与群(最大臨床用量の250倍)の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。

(2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(12.5・50・200mg/kg/日 5週 経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日 13週 経口)において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。(三共研究所)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子5例に本剤を1週間隔でそれぞれ1回5・10・20mg経口投与したところ、速やかに吸収され、血漿中にはプラバスタチンのほか、代謝物(プラバスタチンの異性体)が確認された。本剤の血漿中濃度はいずれも用量依存的に増加し、最高血漿中濃度到達時間は投与後1~2時間であった。また、血漿中半減期は約1.5時間であった。尚、本剤は肝抽出率が高いため食事摂取により肝血流量が増加した場合には肝クリアランスが変動し血漿中濃度が低くなることもあるが、脂質低下作用に影響は認められていない。

投与量	パラメータ	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
5mg		2.1	1.3	1.6
10mg		6.4	2.2	1.3
20mg		16.9	1.6	1.5

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup> 0.94hr<sup>-1</sup>
- (2) 消失速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup> 0.533hr<sup>-1</sup>
- (3) 分布容積(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup> 830.0L

(4) 血清蛋白結合率

健康成人6例に本剤10mgを経口投与し、投与1時間後と2時間後の血液をブールして、限外濾過法で測定した血清蛋白結合率は53.1%であった。(三共研究所)

(5) AUC(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup>

14.0±3.9ng×hr/mL

3. 代謝<sup>2)</sup>

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

4. 薬物代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったとの報告がある<sup>3)</sup>。

(三共研究所)

(1) CYP3A4の代謝を受ける薬剤に対する影響

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、CYP3A4の基質であると報告されているニフェジピン、メキサゾラム、テストステロンの代謝に影響を与えなかったとの報告がある<sup>4)</sup>。

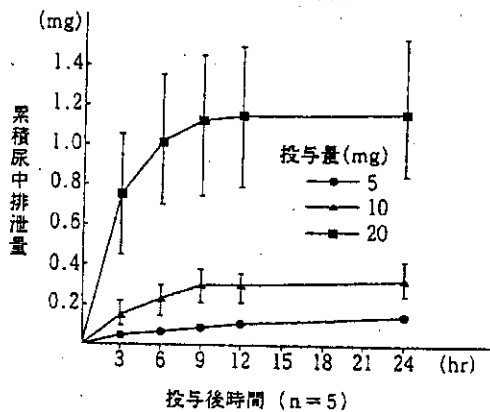
(2) CYP3A4を阻害する薬剤の影響

本剤の代謝は、CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール<sup>5)</sup>、ジルチアゼム<sup>6)</sup>)との併用により、有意な影響を受けなかったとの報告がある。

5. 排泄<sup>1)</sup>

健康成人男子5例に本剤を1週間間隔でそれぞれ1回5・10・20mg経口投与したところ24時間までの尿中回収率は未変化体として2~6%、代謝物として1.5~3%であった。

メバロチン5mg・10mg・20mg  
単回漸増投与後の尿中排泄



6. 連続投与時の蓄積性<sup>1)</sup>

健康成人男子5例に本剤20mg、1日2回、7日間連続投与した時の蓄積性について検討したところ朝投与前の血漿中には、本剤の未変化体および代謝物はともに検出されず、また尿中排泄パターンや回収率は投与期間中一定であった。

(参考: 動物)<sup>7, 8)</sup>

吸収・分布・排泄

プラバスタチンナトリウムは主として十二指腸から吸収され(ラット、イヌ)、コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸等に高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖器等他の臓器への分布は極めて低い。

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

プラバスタチンナトリウムは主として肝臓で酸化、異性化、抱合(主としてグルタチオン抱合)を受けて代謝されると推定されている。

【臨床成績】

1. 一般臨床試験<sup>9, 10)</sup>・二重盲検比較試験

本剤の一般臨床試験は家族性高コレステロール血症患者160例を含む高脂血症患者508例中、効果判定症例404例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回、12週間投与により80.0%(323/404)の有効率が得られた。血清総コレステロール値およびLDL-コレステロール値の著明な低下がみられ、HDL-コレステロール値の上昇が認められた。また、高値のトリグリセライドに対しても低下作用が認められた。また上記疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

2. 1日1回朝投与と夕投与との比較<sup>11)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者77例中、効果判定症例66例に対し、メバロチン10mg/日を1回朝または夕に12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは朝、夕投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ84.4%(27/32)、91.2%(31/34)であり、両群間に有意差はなかった。

3. 1日2回投与と1回(夕)投与との比較<sup>12)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者208例中、効果判定症例171例に対し、メバロチン10mgを1日2回(5mg×2)または1日1回(10mg×1)12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは1日2回投与、1日1回投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ93.0%(80/86)、92.9%(79/85)であり、両群間に有意差はなかった。

4. 長期投与試験

家族性高コレステロール血症患者207例を含む高脂血症患者484例中、効果判定症例417例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回を最長15ヵ月まで長期投与した結果、本剤の血清脂質に対する優れた改善効果および安全性が認められ、その有効率は87.5%(365/417)であった<sup>13, 14)</sup>。また、484例のうち、家族性高コレステロール血症患者107例、非家族性高コレステロール血症患者77例に対し、最長8年間の追跡調査を行った結果、長期投与におけるメバロチンの有効性と安全性が確認された<sup>15, 16)</sup>。

5. その他

(1) 血液凝固能への影響<sup>17)</sup>

高コレステロール血症患者にメバロチン10mg/日を12週間投与し、その前後における血液凝固系への影響を検討した結果、血清脂質の著明な改善とともに、凝固・血小板系亢進の改善が認められた。

(2) 血清ステロイドホルモンに及ぼす影響<sup>18)</sup>

老年者高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を投与し、経時的に各種ステロイドホルモンを測定した結果、いずれも影響は認められなかった。

(3) 胆汁脂質に及ぼす影響<sup>19)</sup>

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を12週間投与し、胆汁脂質、胆汁酸分画を測定した結果、最大コレステロール溶存能、胆石形成指数のいずれにも投与前後に影響は見られなかった。

(4) 血中糖代謝に及ぼす影響<sup>20)</sup>

高脂血症を伴う糖尿病患者にメバロチン10~20mg/日投与を行った結果、特に変化を認めなかった。

(5) 眼科検査に及ぼす影響<sup>21)</sup>

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日、6~12ヵ月投与し、投与前後に細隙灯検査を含む眼科検査を行った結果、特に異常を認めなかった。

【薬効薬理】

プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。

1. 脂質低下作用<sup>2)</sup>

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

2. 冠状動脈病変および黄色腫に及ぼす影響<sup>2)</sup>

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

3. 作用機序

プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質であるHMG-CoAと類似構造を有するため、HMG-CoAに対する作用は拮抗的である。

(1) 臓器選択的コレステロール合成阻害作用<sup>2)</sup>

プラバスタチンナトリウムはコレステロール合成の主要臓器である肝臓や小腸のコレステロール合成を選択的に阻害し、ホルモン産生臓器を含む他の臓器での阻害は非常に弱い。

(2) LDL受容体活性に及ぼす影響<sup>2)</sup>

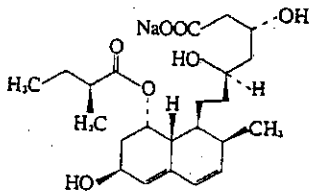
プラバスタチンナトリウムはコレステロールの生合成を阻害し肝細胞内のコレステロール含量を低下させる。その結果、LDL受容体活性が増強し、血中から肝細胞内へのLDLの取り込みが増加し血清中のLDL-コレステロール値が低下する。  
(WHHL-ウサギ)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラバスタチンナトリウム(Pravastatin sodium)

化学名：Sodium (+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NaO<sub>7</sub>：446.52



性状：白色～微灰黄白色の粉末又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

水、メタノール又は氷酢酸に溶けやすく、無水エタノールにやや溶けやすく、無水酢酸又はエーテルにほとんど溶けない。

分配係数：

水相のpH	4.5	5.0	6.0	7.0	8.0
分配係数(log Pow)	1.47	1.26	0.52	-0.33	-0.92

Pow=(オクタノール相のプラバスタチンナトリウム濃度/水相のプラバスタチンナトリウム濃度)

	【 包 装 】	
メバロチン錠	100錠(PTP) 700錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)	500錠(PTP)
メバロチン錠10	100錠(PTP) 500錠(PTP・瓶) 700錠(PTP)	300錠(PTP) 1,000錠(PTP)
メバロチン細粒	100g(瓶)	1g×504包
メバロチン細粒1%	100g(瓶)	

【主要文献】

- 1) 笹原邦宏ほか：臨床医薬 4 (1), 45(1988)
- 2) Everett, D.W. et al.: Drug Metab. Disp. 19(4), 740(1991)
- 3) 石神未知ほか：Prog. Med. 18(5), 972(1998)
- 4) Tsujita, Y. et al.: Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 49, 1(1997)
- 5) Neuvonen, P.J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 63(3), 332(1998)
- 6) Azie, N.E. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 64(4), 369(1998)
- 7) Komai, T. et al.: Eur. J. Drug Met. Pharmacokin. 17(2), 103(1992)
- 8) Muramatsu, S. et al.: Xenobiotica. 22(5), 487(1992)
- 9) 中谷矩章ほか：臨床医薬 4 (2), 201(1988)
- 10) 中谷矩章ほか：臨床医薬 7 (4), 745(1991)
- 11) 中谷矩章ほか：臨床医薬 6 (9), 1803(1990)
- 12) 松沢佑次ほか：臨床評価 19(1), 47(1991)
- 13) 山本 章ほか：臨床医薬 4 (3), 409(1988)
- 14) 齋藤 康ほか：臨床医薬 7 (4), 771(1991)
- 15) 馬淵 宏ほか：Geriat. Med. 34(3), 339(1996)
- 16) 中谷矩章ほか：Geriat. Med. 34(3), 363(1996)
- 17) 和田英夫ほか：臨床医薬 4 (11), 2149(1988)
- 18) 井藤英喜ほか：臨床医薬 4 (3), 395(1988)
- 19) 梶山悟朗ほか：臨床医薬 4 (2), 191(1988)
- 20) 芳野 原ほか：糖尿病 31(5), 385(1988)
- 21) 榎 宏：臨床医薬 4 (6), 1041(1988)
- 22) Tsujita, Y. et al.: Biochim. Biophys. Acta. 877, 50(1986)
- 23) Watanabe, Y. et al.: Biochim. Biophys. Acta. 960, 294(1988)
- 24) Kita, T. et al.: Drugs Affecting Lipid Metabolism, 251(1987)

【文献請求先】

三共株式会社 医薬情報第一部  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1



製造販売元

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1  
電話 03(5255)7111 (大代表)



貯法:

室温 (1~30℃) 保存  
開封後は湿気を避けて保  
存のこと

使用期限:

包装に表示の使用期限内  
に使用すること

HMG-CoA還元酵素阻害剤

指定医薬品

ローコール®カプセル 10mg

ローコール®カプセル 20mg

ローコール®カプセル 30mg

LOCHOL® Capsules

フルバスタチンナトリウムカプセル

承認番号	10mg : 21000AMZ00651000 20mg : 21000AMZ00652000 30mg : 21000AMZ00650000
薬価収載	1998年8月
販売開始	1998年9月
国際誕生	1993年8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. 重篤な肝障害のある患者 (本剤は主に肝臓において作用し、また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 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

ローコールカプセル	成分・含量	添加物	性状	外形 識別コード	大きさ(約)
10mg	1カプセル中フルバスタチンナトリウム 10.53mg (フルバスタチンとして10mg)	カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム含有	頭部が灰赤色不透明、胴部がくすんだ黄赤色不透明の4号硬カプセル剤 内容物 白色~淡黄白色の粉末	NV 10	長径: 14.1mm 短径: 5.2mm 重量: 0.13g
20mg	1カプセル中フルバスタチンナトリウム 21.06mg (フルバスタチンとして20mg)	カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム含有	灰赤黄色不透明の3号硬カプセル剤 内容物 白色~淡黄白色の粉末	NV 20	長径: 15.7mm 短径: 5.7mm 重量: 0.24g
30mg	1カプセル中フルバスタチンナトリウム 31.59mg (フルバスタチンとして30mg)	カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム含有	頭部が灰赤色不透明、胴部が灰赤黄色不透明の3号硬カプセル剤 内容物 白色~淡黄白色の粉末	NV 30	長径: 15.7mm 短径: 5.7mm 重量: 0.33g

【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

【用法及び用量】

フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg~30mgを経口投与する。

なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には1日60mg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) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者 (本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。)
  - (2) 重篤な腎障害又はその既往歴のある患者 [HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。]
2. 重要な基本的注意
  - (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) 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、運動療法等の非薬物療法を行い、十分な効果が認められない場合にのみ投与すること。また、非薬物療法は本剤投与中も継続すること。更に高血圧・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に考慮すること。
  - (3) 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。
  - (4) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後12週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。
3. 相互作用
  - (1) 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) 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。	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



\*\* (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	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。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。	共に横紋筋融解症の報告がある。 「(1)原則併用禁忌」の項参照
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 エリスロマイシン	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。	危険因子：腎障害患者
クマリン系抗凝薬 ワルファリン	抗凝薬作用が増強することがある。	機序は解明されていない。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。	本剤がコレステラミンに吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。
ベザフィブラート	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。
シメチジン ラニチジン オメプラゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	シメチジン等の肝代謝阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCに変化は認められなかったが、最高血中濃度が上昇したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	機序は解明されていない。

\*\* 4. 副作用

総症例4,347例中、自他覚症状が219例(5.0%)、臨床検査値異常が317例(7.3%)、計511例(11.8%)に何らかの副作用が認められた。

主な自他覚症状は胃不快感18件(0.4%)、嘔気17件(0.4%)、発疹14件(0.3%)、頭痛11件(0.3%)、胸やけ10件(0.2%)、腹痛10件(0.2%)等であった。また、主な臨床検査値異常はγ-GTP上昇123件(2.8%)、ALT (GPT) 上昇101件(2.3%)、AST (GOT) 上昇75件(1.7%)、CK (CPK) 上昇65件(1.5%)、Al-P上昇59件(1.4%)、LDH 上昇46件(1.1%)等であった。

(承認時まで及び市販後2000年2月までの集計)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 横紋筋融解症、ミオパシー：著明なCK (CPK) 上昇を伴うミオパシーがあらわれることがあり、更には筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) 肝機能障害：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、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) 過敏症状：ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	1%~5%未満	1%未満
皮膚	尋麻疹、脱毛	-	発疹、湿疹、痒痒感
消化器	-	-	胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、口渇
肝臓	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇	LAP、コリンエステラーゼの上昇
腎臓	-	-	BUN、血清クレアチニンの上昇、頻尿
筋肉	-	CK (CPK) 上昇	筋肉痛、脱力感
精神神経系	-	-	めまい、睡眠障害、頭痛、しびれ
その他	ほてり	-	倦怠感、関節痛、発熱、血清カリウム上昇、尿酸上昇、浮腫、動悸、血小板減少、胸内苦悶感

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることがあるので、副作用が発現した場合には副作用の程度と有効性を勘案し、減量するなどの適切な処置を行うこと。

なお、臨床試験では65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)での周産期投与試験(3mg/kg以上)において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が報告されている。〕
- (2) 授乳婦には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

未熟児、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

動物実験(イヌ)で長期大量(24mg/kg以上を6ヵ月間、16mg/kgを2年間)経口投与により白内障が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人にフルバスタチンとして20mgを空腹時に単回経口投与した場合の薬物動態は次のとおりである。

フルバスタチン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
0.9	140.3	151.1	0.9

なお、健康成人にフルバスタチンとして10mgをクロスオーバー法で空腹時及び食後30分に単回経口投与したところ、本剤の消化管からの吸収速度は食事により影響を受け遅延するが、バイオアベイラビリティは変化しないものと考えられた。

## 2. 排泄

健康成人に<sup>3</sup>H-フルバスタチンナトリウム10mgを空腹時単回経口投与した際の尿中及び糞中排泄率は、投与放射能の5%及び92%であった(120時間値)<sup>2)</sup>(外国人のデータ)。

また、健康成人にフルバスタチンとして10、20、40、60mgを空腹時に単回経口投与した際の未変化体の尿中排泄は、投与後12時間までにはほぼ終了し、投与後24時間までの排泄率は投与量の0.02%以下であった<sup>1)</sup>。

## 3. 反復投与時の蓄積性<sup>1)</sup>

健康成人にフルバスタチンとして20、40mgを空腹時又は食後に1日1回、7日間経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び最終投与後の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった。

## 【臨床成績】

### 1. 臨床成績

家族性高コレステロール血症患者を含む高コレステロール血症患者を対象としたオープン試験(本剤20~40mg、1日夕食後1回の12週間投与)における有効率は、82.1%(243/296)であった。血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の著明な低下、HDL-コレステロール値の上昇及び150mg/dL以上の高値のトリグリセリド値に対しても低下作用が認められた<sup>2)</sup>。

更に上記試験に引き続き最長52週まで投与した結果、本剤の効果は投与期間中を通して維持され、その有効率は90.6%(192/212)であった<sup>3)</sup>。

また、上記疾患を対象としたプラセボ又は既存薬との二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

### 2. 高齢者における検討

高齢高コレステロール血症患者に本剤15~30mg/日16週間投与を行った結果、その有効率は84.9%(62/73)であった<sup>4)</sup>。

### 3. その他<sup>1-1)</sup>

胆汁脂質、眼、血中ステロイドホルモン及び糖代謝に及ぼす影響について検討した結果、悪影響を及ぼさなかった。また、糖尿病、高血圧又は狭心症合併例においても総コレステロールを有意に低下させ、合併症にも悪影響を及ぼすことはなかった。

## 【薬効薬理】

フルバスタチンナトリウムは、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的にかつ競合的に阻害し、主に肝におけるコレステロール合成を抑制する。この結果、肝のLDL受容体活性が増強し、血中からのLDLの取り込みが増加し、血中LDL濃度が低下する。この作用は、総コレステロール、LDLコレステロールの低下として観察される。

### 1. HMG-CoA還元酵素阻害作用

フルバスタチンナトリウムはHMG-CoA還元酵素を特異的にかつ競合的に阻害した(ラット肝培養細胞、ラット肝ミクロソーム画分)。

### 2. コレステロール合成阻害作用

フルバスタチンナトリウムの経口投与により、コレステロール合成の主要臓器である肝臓でコレステロール合成阻害が認められた(ラット)<sup>1)</sup>。

### 3. 肝臓におけるLDL受容体活性に及ぼす影響

フルバスタチンナトリウムは、肝LDL受容体活性を増強した(Hep G<sub>2</sub>細胞<sup>1)</sup>、高脂食負荷ハムスター、WHHLウサギ<sup>1)</sup>)。また、同受容体の蛋白量(Hep G<sub>2</sub>細胞<sup>1)</sup>)、mRNA量(WHHLウサギ<sup>1)</sup>)の増加が認められ、本剤によるLDL受容体数の増加が示唆された。

## 4. 血清コレステロール低下作用

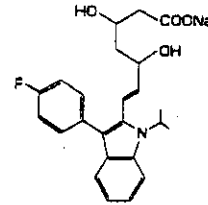
フルバスタチンナトリウムの経口投与により、血清総コレステロール及びLDLコレステロールが有意かつ用量依存的に低下した(高脂食負荷ハムスター、WHHLウサギ<sup>1)</sup>、イヌ、サル)。

(Hep G<sub>2</sub>細胞: ヒト由来肝癌細胞株)

(WHHLウサギ: ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: フルバスタチンナトリウム (Fluvastatin Sodium)

化学名: (±)-(3*R*S, 5*S*R, 6*E*)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3, 5-dihydroxy-6-heptenoate

分子式: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FNNaO<sub>4</sub>

分子量: 433.46

性状: 淡黄色~淡黄褐色の粉末で、においはない。メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエーテルにほとんど溶けない。

分配係数: 55.0 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

## 【包装】

ローコールカプセル10mg	100カプセル (10カプセル×10)	PTP
	500カプセル (10カプセル×50)	PTP
ローコールカプセル20mg	100カプセル (10カプセル×10)	PTP
	500カプセル (10カプセル×50)	PTP
	500カプセル	プラスチック瓶
	700カプセル (14カプセル×50)	PTP
	1,000カプセル (10カプセル×100)	PTP
ローコールカプセル30mg	100カプセル (10カプセル×10)	PTP
	500カプセル (10カプセル×50)	PTP

## 【主要文献】

- 1) 増田直記ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 65, 1995 [H9690531]
- 2) Tse, F. L. S. et al.: J. Clin. Pharmacol. 32, 630, 1992 [H9690021]
- 3) 寺本民生ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 181, 1995 [H9690517]
- 4) 寺本民生ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 235, 1995 [H9690521]
- 5) 橋本俊雄ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 29, 1995 [H9690524]
- 6) 梶山梧桐ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 267, 1995 [H9690522]
- 7) 山本田力也ほか: 臨床医薬 11(3), 651, 1995 [H9690532]
- 8) 井藤英喜ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 45, 1995 [H9690529]
- 9) 小堀祥三ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 95, 1995 [H9690535]
- 10) 外山淳治ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 153, 1995 [H9690513]
- 11) 杉本恒明ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 171, 1995 [H9690516]
- 12) Yamamoto, A. et al.: Experientia 51, 223, 1995 [H9690349]
- 13) Hayashi, K. et al.: Biochimica et Biophysica Acta 1167, 223, 1993 [H9690316]
- 14) Kurokawa, J. et al.: Biochimica et Biophysica Acta 1259, 99, 1995 [H9690322]
- 15) Shiomi, M. et al.: Arzneimittel-Forschung/Drug Research 44, 1154, 1994 [H9690314]



**【文献請求先】**

田辺製薬株式会社 医薬事業本部  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3丁目2番10号  
電話(06)6205-5565 FAX(06)6205-5363

\* 本剤は、厚生省告示第73号（平成12年3月17日付）に基づき、1  
回30日間分投薬が認められています。

製造

日本チバガイギー株式会社  
兵庫県宝塚市美幸町10番66号

発売

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

販売



田辺製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3丁目2番10号

\*\* 2000年9月改訂(第5版)  
\* 2000年6月改訂

貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示

指定医薬品

HMG-CoA還元酵素阻害剤



(セリバスタチンナトリウム製剤)

日本標準商品分類番号 872189		
承認番号	0.1 mg	21100AMZ00252
	0.15mg	21100AMZ00253
薬価収載	0.1 mg	1999年5月
	0.15mg	1999年5月
販売開始	0.1 mg	1999年5月
	0.15mg	1999年5月



Baycol<sup>®</sup>0.1 / Baycol<sup>®</sup>0.15

D7

■ 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)重篤な肝障害のある患者[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (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]

■ 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	バイコール錠0.1mg	バイコール錠0.15mg
1錠中の有効成分	セリバスタチンナトリウム0.1mg	セリバスタチンナトリウム0.15mg
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	淡黄色	淡黄褐色
外形	上面	
	下面	
	側面	
直径(mm)	6.1	6.1
厚さ(mm)	2.9	2.9
重さ(mg)	93	93

■ 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

■ 用法・用量

通常、成人にはセリバスタチンナトリウムとして0.15mg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0.3mg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)アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)中等度以上の腎障害のある患者又は重篤な腎障害の既往歴のある患者[中等度以上の腎障害(C<sub>cr</sub> ≤ 60mL/min)のある患者では本剤の血中濃度が高くなるおそれがあるため減量するなど注意すること。(「薬物動態」の項参照)]

HMG-CoA還元酵素阻害剤による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ので、重篤な腎障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。

- (3)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者[HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。](「相互作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- (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のうち、ホモ接合体については本剤では検討されていない。
- (3)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。
- (4)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

- (1)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 [腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認められた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値の異常

(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
コレステラミン	コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与すること。(「薬物動態」の項参照)	同時投与により本剤の吸収が低下することが報告されている。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。(「薬物動態」の項参照)	左記の薬剤が本剤の代謝酵素の1つ(CYP3A)を阻害することによる。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 〔腎機能に関する臨床検査値の異常を認めない場合〕	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値の異常
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害

#### \*\* 4. 副作用

承認時までの調査では916例中176例(19.21%)に、市販後の使用成績調査(2000年2月時点)では413例中16例(3.87%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- ミオパシー：ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な筋脱力感や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

\*\* 3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

##### (2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満 ( $\langle$ )内は頻度不明)
過敏症 <sup>(1)</sup>		湿疹、蕁麻疹、痒疹
肝臓 <sup>(2)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇
** 消化器		悪心、 $\langle$ 嘔吐)、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、便秘、 $\langle$ 下痢)、肺炎
筋肉	CK(CPK)上昇	筋肉痛、筋脱力
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、しびれ
血液		貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多

	5%以上	0.1~5%未満 ( $\langle$ )内は頻度不明)
** その他		倦怠感、 $\langle$ 浮腫)、 $\langle$ 関節痛)、ほてり、鼻出血、BUN上昇、尿酸上昇

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)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。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、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。]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が観察されている。]

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

#### 8. 適用上の注意

(1)服用時間：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されているので、本剤の適用にあたっては、1日1回夕食後投与とすることが望ましい。

(2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤読により、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

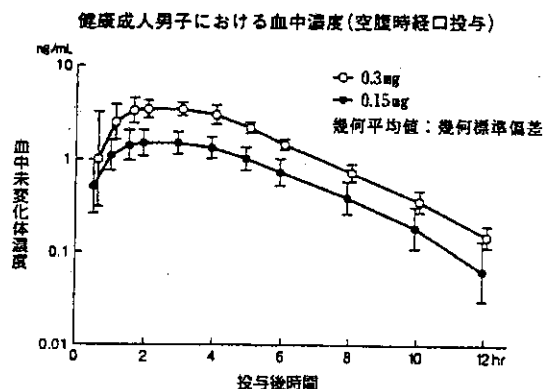
マウスにセリバスタチンナトリウムとして1, 5, 25及び125 ppm/日、ラットに0.1, 0.5及び2.5 ppm/日を24ヵ月間経口投与した試験において、ラットでは腫瘍の発生は認められていない。マウスでは5 ppm/日(ヒトの最大臨床用量0.3 mg/日の約270倍)まで腫瘍の発生は認められないが、25 ppm/日(ヒトの最大臨床用量の約1350倍)以上では肝臓の腺腫又は癌の発生が対照群に比較して有意に増加することが認められている。なお、マウスでは代謝試験の結果より、ヒトを含む他の動物に比べ代謝が速く、代謝経路も異なることが明らかになっている。

#### ■ 薬物動態

##### 1. 単回経口投与時の血中濃度

健康成人男子に空腹時1回セリバスタチンナトリウムとして0.15及び0.3 mg経口投与した場合、血中には主に未変化体が認められ、その血中濃度は次図のとおりである<sup>(2)</sup>。

なお、1回0.15, 0.2及び0.3 mgを空腹時又は食後に経口投与した場合の未変化体の血中濃度は用量依存性を示す。



幾何平均値(幾何標準偏差)

投与量	例数	パラメーター			
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC* (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
0.15mg	18	1.61(1.37)	2.27(1.39)	9.07(1.37)	2.16(1.14)
0.3 mg	6	3.70(1.25)	2.18(1.14)	19.12(1.24)	1.83(1.12)

Cmax: 最高血中濃度 Tmax: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中濃度時間曲線下面積 T<sub>1/2</sub>: 半減期

\*: 0.15mg AUC<sub>0-24h</sub> 0.3mg AUC<sub>0-∞</sub>

血中薬物動態に対する食事の影響については下表に示すとおりで、食後投与では空腹時投与に比べTmaxの遅延、Cmaxの低下傾向を示すが、食後投与と空腹時投与にAUC及びT<sub>1/2</sub>には大きな差は認められていない<sup>1)</sup>。

0.2mg空腹時及び食後経口投与時の血中薬物動態

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
空腹時	2.31(1.18)	1.91(1.57)	11.74(1.29)	1.91(1.25)
食後	1.83(1.16)	3.77(1.22)	10.19(1.22)	2.00(1.23)

幾何平均値(幾何標準偏差) n=6 交差比較試験

## 2. 反復経口投与時の血中濃度

健康成人男子16例に1日1回朝食後セリバスタチンナトリウムとして0.1, 0.2, 0.3mgを7日間反復経口投与、並びに高齢者6例(年齢: 66~72歳, 平均69.2歳)に1日1回朝食後セリバスタチンナトリウムとして0.15mgを7日間反復経口投与した場合、健康成人男子、高齢者のいずれにおいても反復経口投与による薬物動態(Cmax, Tmax, AUC及びT<sub>1/2</sub>)の変動は認められていない<sup>2)</sup>。また、高齢者と健康成人男子の間では高齢者においてTmaxがやや延長する傾向にあるが、Cmax及びAUCには大きな差は認められていない<sup>3)</sup>。

## 3. 尿中排泄

健康成人男子6例にセリバスタチンナトリウムとして0.3mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、尿中には、未変化体はほとんど排泄されず、代謝物として存在し、尿中への排泄率は1日あたりほぼ一定で、その日の投与量の約13~15%で推移する<sup>4)</sup>。

## 4. 代謝<sup>1),2),5)</sup>

セリバスタチンナトリウムは体内で脱メチル化、ラクトン環の形成、イソプロピル基の水酸化、側鎖のβ酸化、側鎖α位の水酸化、抱合(ラットでは主にタウリン抱合、イヌではグルクロン酸抱合及びグルコシド抱合)等により代謝される。ヒトにおいては血中ではO-脱メチル体、6-イソプロピル水酸化体、尿中ではこれらに加えO-脱メチル・6-イソプロピル水酸化体がそれぞれ代謝物として存在する。ヒトで認められる上記代謝物は未変化体と同程度の薬理活性を示す。

## 5. 腎障害時の動態

健康成人9例及び腎障害患者26例(いずれも外国人)を対象に行われた薬物動態試験では、定常状態におけるセリバスタチンの血中濃度は、軽度腎障害(60<Clcr≤90mL/min)のある患者と健康成人(Clcr>90mL/min)との間で差はなかった。中等度(30≤Clcr≤60mL/min)又は高度腎障害(Clcr<30mL/min)のある患者では、健康成人に比べAUC, Cmaxがそれぞれ約40~70%、約20%上昇し、T<sub>1/2</sub>も15~40%延長したが、T<sub>1/2</sub>は最長でも6.4時間であり、AUC, Cmaxに投与1日目と7日目で大きな差は認められていない。

## 6. 薬物相互作用

コレステラミンについては、その併用により本剤の血中濃度が低下するものの、コレステラミン投与と本剤投与との間隔が長いほどその影響は小さくなる。本剤のAUCはコレステラミンの投与後1時間あけて投与すると有意に減少(単独投与時の83.7%)するが、5時間あけて投与すると有意差は認められず(単独投与時の92.3%) (外国人, 健康成人男子), 例えばコレステラミンを夕食前に

投与し本剤を就寝時に投与することにより、臨床的な影響を避けることができると考えられる。

イトラコナゾールとの併用により、本剤の未変化体のAUCが38%増加、T<sub>1/2</sub>が64%延長、また、未変化体と同程度の活性代謝物である6-イソプロピル水酸化体のAUCが51%増加、T<sub>1/2</sub>が77%延長することが認められている。エリスロマイシンとの併用では、本剤の未変化体のAUCが51%増加、T<sub>1/2</sub>が41%延長することが認められている(いずれも外国人, 高コレステロール血症患者)。

## 7. 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率は高く、ヒトの血漿、4%ヒト血清アルブミン溶液、0.07%ヒトα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白溶液でそれぞれ99.3~99.5、98.5、90.5%である(in vitro)<sup>6)</sup>。

## ■ 臨床成績

### 1. 臨床効果

家族性高コレステロール血症患者を含む高コレステロール血症患者を対象に、セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.15~0.3mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、血清総コレステロール値の改善度等の推移を総合して全般改善度が評価された614例の改善率(「中等度改善」以上)は87.8%(539例/614例)である<sup>7-10)</sup>。

また、高齢者と非高齢者で血清コレステロール値低下作用に差は認められていない<sup>11)</sup>。

さらに、長期投与試験(24~48週間投与)においても、安定した血清コレステロール値低下作用が認められている<sup>12)</sup>。

なお、上記疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められている。

### 2. その他

#### (1) 血中ステロイドホルモンに及ぼす影響

高コレステロール血症患者を対象にした長期投与試験(セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.15mgを24~48週間投与)において、デヒドロエピアンドロステロンサルフェートの血中濃度の上昇がみられた以外、血中ステロイドホルモン(コルチゾール、アルドステロン)への影響は認められていない<sup>13)</sup>。

#### (2) 血液凝固・線溶系に及ぼす影響

高コレステロール血症患者を対象に、セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.15mgを12~16週間投与した試験において、脂質結合型組織因子経路阻害物質(TFPI)が減少し、それに伴い活性型である遊離型TFPIの増加が認められ、外因系凝固開始機構の抑制が考えられたが、その他の項目では留意すべき変動は認められていない<sup>14)</sup>。

#### (3) 耐糖能に及ぼす影響

糖尿病を伴う高コレステロール血症患者を対象に、セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.15mgを24週間投与した試験において、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下及びHDL-コレステロール値の上昇が認められているが、血糖及び耐糖能検査では投与前後で明らかな変動は認められていない<sup>15)</sup>。

#### (4) 胆汁脂質に及ぼす影響

高コレステロール血症患者を対象に、セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.2mgを12週間投与した試験において、胆汁中の脂質組成、脂肪酸組成、胆汁酸組成を変化させることなく、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下及びHDL-コレステロール値の上昇が認められている<sup>16)</sup>。

## ■ 薬効薬理

セリバスタチンナトリウムは肝臓等でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害する。また、コレステロール生合成阻害による肝細胞内でのコレステロール含量の低下から二次的にLDL受容体の誘導が生じ、血中から肝臓へのコレステロール取り込み能の亢進、増強等により血中コレステロールを低下させる。

### 1. 血中コレステロール低下作用

高コレステロール血症患者を対象に、セリバスタチンナトリウムとして1日1回0.15mgを12-48週間投与した臨床試験において、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値の低下及びHDL-コレステロール値の上昇が認められている<sup>1,14)</sup>。

### 2. 大動脈病変、冠動脈病変及び黄色腫に及ぼす影響

ホモ型WHHLウサギへのセリバスタチンナトリウムの反復皮下投与において、大動脈病変、冠動脈病変の進展抑制及び黄色腫の発症抑制が認められている<sup>2)</sup>。

### 3. 作用機序

#### (1) HMG-CoA還元酵素阻害作用

ラット肝細胞を用いた試験において、HMG-CoA還元酵素活性を拮抗的に阻害する(*in vitro*)<sup>1)</sup>。

#### (2) コレステロール合成阻害作用

ヒト肝由来細胞(Hep G2)及び卵巣由来細胞(PA-1)を用いた試験(*in vitro*)においてコレステロール合成、また、ラット及びイヌ経口投与試験において肝臓におけるコレステロール合成をいずれも阻害することが認められている<sup>1)</sup>。

#### (3) LDL受容体誘導作用

ヒト肝由来細胞(*in vitro*)、イヌ肝細胞(*ex vivo*)を用いた試験において、LDL受容体活性の増強が認められている<sup>2)</sup>。

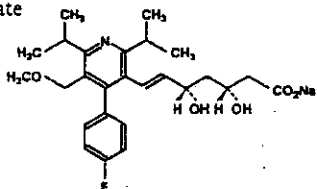
## ■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セリバスタチンナトリウム(cerivastatin sodium) JAN  
(cerivastatin INN)

化学名：(+)-sodium (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-3-pyridyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FNNaO<sub>4</sub>

分子量：481.54



性状：セリバスタチンナトリウムは白色の粉末である。各種溶媒中25℃で24時間振り混ぜるとき、水、メタノール、エタノール(99.5)又はエーテルに溶けやすく、*tert*-ブチルメチルエーテルにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくく、酢酸エチルに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はヘプタンにほとんど溶けない。

## ■ 包装

錠剤

0.1 mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

0.15mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ包装 500錠

## ■ 主要文献

- 1) 東 純一他：薬理と治療, 24(Suppl.9), 1239(1996)
- 2) 東 純一他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1277(1996)
- 3) 東 純一他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1247(1996)
- 4) 東 純一他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1265(1996)
- 5) Boberg, M. et al.: *Drug Metabolism Disposition*, 25(3), 321(1997)
- 6) Steinke, W. et al.: 薬理と治療, 24(Suppl.9), 1217(1996)
- 7) 中谷矩章他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1285(1996)
- 8) 五島雄一郎他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1297(1996)
- 9) 五島雄一郎他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1473(1996)
- 10) 荒川規矩男他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1357(1996)
- 11) 小泉順二他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1407(1996)
- 12) 梶山悟朗他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1445(1996)
- 13) 松沢佑次他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1327(1996)
- 14) 中谷矩章他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1381(1996)
- 15) 森崎信尋他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1425(1996)
- 16) 中谷矩章他：*ibid.*, 25(10), 2531(1997)
- 17) 荒川規矩男他：*ibid.*, 25(10), 2513(1997)
- 18) 和田英夫他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1453(1996)
- 19) 天野和彦他：*ibid.*, 24(Suppl.9), 1463(1996)
- 20) Shiomi, M. et al.: *Br. J. Pharmacol.*, 126, 961(1999)
- 21) Bischoff, H. et al.: *Atherosclerosis*, 135, 119(1997)
- 22) Yasunobu, Y. et al.: *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 11, 567(1997)

## ■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

\* (長期投与についての期間制限表示を削除。)

\*\*2000年9月改訂(第6版)  
\*2000年6月改訂

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本標準商品分類番号 872189

指定医薬品

# セルタ錠0.1 セルタ錠0.15

「タケタ」

CERTA® TABLETS 0.1 & 0.15

セリバスタチンナトリウム錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.1	21100AMZ00260	1999年5月	1999年5月
0.15	21100AMZ00261	1999年5月	1999年5月

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(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。)



### 【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)重篤な肝障害のある患者  
[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (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)

### 【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、本剤とフィブレート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。  
[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】

	セルタ錠0.1	セルタ錠0.15
1錠中の有効成分	セリバスタチンナトリウム 0.1mg	セリバスタチンナトリウム 0.15mg
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	淡黄色	淡黄褐色
識別コード	⊙ 290	⊙ 291
形状	上面 下面 側面	上面 下面 側面
		
直径(mm)	6.1	6.1
厚さ(mm)	3.3	3.3

### 【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

### 【用法・用量】

通常、成人にはセリバスタチンナトリウムとして0.15mg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0.3mg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)アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者  
[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。]
  - (2)中等度以上の腎障害のある患者又は重篤な腎障害の既往歴のある患者[中等度以上の腎障害(C<sub>cr</sub> ≤ 60mL/min)のある患者では本剤の血中濃度が高くなるおそれがあるので減量するなど注意すること。] (「薬物動態」の項参照)  
HMG-CoA還元酵素阻害剤による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ので、重篤な腎障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。]

- (3)フィブレート系薬剤(ベザフィブレート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者[HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。] (「相互作用」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- 本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。
- (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のうち、ホモ接合体については本剤では検討されていない。
  - (3)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。
  - (4)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

### 3. 相互作用

- (1)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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート 等 [腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値の異常

- (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
コレステラミン	コレステラミンの投与後十分な間隔を空けて本剤を投与すること。 (「薬物動態」の項参照)	同時投与により本剤の吸収が低下することが報告されている。
イトラコナゾール エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。 (「薬物動態」の項参照)	左記の薬剤が本剤の代謝酵素の1つ(CYP3A)を阻害することによる。
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート 等 [腎機能に関する臨床検査値の異常を認めない場合]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値の異常
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害