

4. 副作用

承認時までの調査では916例中176例(19.2%)に、市販後の使用成績調査(2000年2月時点)では413例中16例(3.9%)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

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する横紋筋融解症(頻度不明)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) ミオパシー(頻度不明)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) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸(頻度不明)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()内は頻度不明)
1) 過敏症 ^{注1)}		湿疹、蕁麻疹、痒疹
2) 肝 臓 ^{注2)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇
** 3) 消化器		悪心、(嘔吐)、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、便秘、(下痢)、肺炎
4) 筋 肉	CK(CPK)上昇	筋肉痛、筋脱力
5) 精 神 神経系		頭痛、めまい、不眠、しびれ
6) 血 液		貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多
** 7) その他		倦怠感、(浮腫)、(関節痛)、ほてり、鼻出血、BUN、尿酸の上昇

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

マウスにセリバスタチンナトリウムとして1、5、25及び125ppm/日、ラットに0.1、0.5及び2.5ppm/日を24か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5ppm/日(ヒトの最大臨床用量0.3mg/日の約270倍)まで腫瘍の発生は認められないが、25ppm/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。

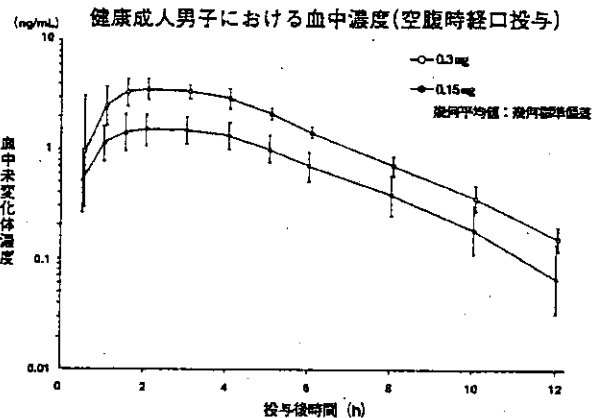
なお、マウスでは代謝試験の結果より、ヒトを含む他の動物に比べ代謝が速く、代謝経路も異なることが明らかになっている。

【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0.3mg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。^{1,2)}

なお、1回0.15、0.2及び0.3mg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	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{0-∞} * [ng·h/mL]	T _{1/2} [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(1.31)	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_{1/2}: 半減期

*: 0.15mg AUC_{0-∞} 0.3mg AUC_{0-∞}

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_{1/2}には大きな差は認められていない。³⁾

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 _{0-∞} [ng·h/mL]	T _{1/2} [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_{1/2})の変動は認められていない。⁴⁾ 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。⁴⁾

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。⁵⁾

4. 代謝^{1), 2), 3), 4)}

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_{1/2}は15~40%延長したが、T_{1/2}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_{1/2}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_{1/2}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_{1/2}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α₁-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)。⁴⁾

【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。¹⁾⁻¹⁷⁾

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。^{14), 16)}

さらに、長期投与試験(24~48週間投与)でも、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。^{18), 19)}

なお、上記疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用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。¹⁹⁾

(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。¹⁸⁾

(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。¹⁸⁾

(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。¹⁹⁾

【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。^{1), 12)}

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。²⁰⁾

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)。²¹⁾

(2) コレステロール合成阻害作用

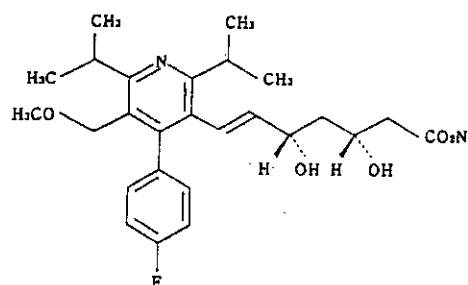
ヒト肝由来細胞(Hep G2)及び卵巣由来細胞(PA-1)を用いた試験(in vitro)においてコレステロール合成、また、ラット及びイヌ経口投与試験において肝臓におけるコレステロール合成をいずれも阻害することが認められている。²¹⁾

(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。²²⁾

【有効成分に関する理化学的見解】

化学構造式：



セルタ錠0.1・0.15

一般名：セリバスタチンナトリウム(cerivastatin sodium) [JAN]
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：C₂₈H₃₈FNNaO₅

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】

セルタ錠0.1：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)
セルタ錠0.15：100錠(10錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50)、
700錠(14錠×50)、
1,000錠(10錠×100)

【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) M. Boberg et al. : Drug Metabolism Disposition, 25 (3), 321, 1997.
- 6) W. Steinke 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) 梶山悟明 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) H. Bischoff et al. : Atherosclerosis, 135, 119, 1997.
- 22) 安信祐治 他：Cardiovasc. Drugs Ther., 11, 567, 1997.

【文献請求先】

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部 医薬情報部
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

* 本剤は、厚生省告示第73号(平成12年3月17日付)により
1回30日間分の投薬が認められている。

製造発売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D7

*2000年3月改訂(第2版)
2000年3月作成

日本標準商品分類番号
872189

規制区分
指定医薬品

HMG-CoA還元酵素阻害剤

リピートール錠 5mg
リピートール錠 10mg

Lipitor

貯法 気密容器、室温保存

使用期限 外箱等の表示を参照

アトルバスタチンカルシウム水和物

	5mg	10mg
承認番号	21200AMZ00158	21200AMZ00159
薬価収載	薬価基準収載	
販売開始		

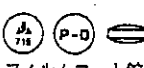
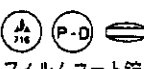
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝線維症、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
活性体濃度が健常者に比べて上昇した(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。[薬物動態]の項参照]
- (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	成分・含量 (1錠中)	剤形 (mm)	色調	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
リピートール 錠 5mg	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)	 フィルムコート錠 直径 5.6	ごく うすい 紅色	2.7	0.072	715
リピートール 錠 10mg	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)	 フィルムコート錠 直径 6.1	白色	2.7	0.088	716

本剤は添加物としてポリソルベート80を含有する。

【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40
mg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。]
 - (2)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。]
 - (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
ロスボリン等)、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]
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)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。
3. 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、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

[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、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。	ヒトにおけるアトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、チトクロームP-450 3A4の関与が明らかにされている。 機序：1) フィブラート系薬剤、シクロスポリン及びニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2) アゾール系抗真菌薬及び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、3) 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		
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		
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(C _{max} : +55.9%、AUC _{0-24h} : +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。
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。
トログリタゾン	本剤の血漿中薬物濃度は低下した(C _{max} : -20.7%、AUC _{0-24h} : -32.8%)が、LDL-コレステロールの低下率には変化がなかった。	機序：トログリタゾンによるチトクロームP-450 3A4の酵素誘導に基づく血漿中アトルバスタチン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C _{max} : +9.9%、AUC _{0-24h} : +3.6%、CLr: 129-128 mL/min、80mg投与でC _{max} : +20.0%、AUC _{0-24h} : +14.8%、CLr: 160-149 mL/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(C _{max} : +24%、AUC _{0-24h} : +28%)及びエチニルエストラジオール(C _{max} : +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

総症例897例中で、副作用が78例(8.7%)に認められた。主な副作用は胃不快感、痒痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP上昇、GPT上昇、テストステロン低下、GOT上昇、CPK上昇であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 横紋筋融解症、ミオパシー：筋肉痛、脱力感、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、ミオパシ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CPKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 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。
- 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。
- 血小板・出血凝固障害：血小板減少症が発生し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。
- 皮膚・皮膚付属器障害：多形紅斑、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症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。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚		痒痒感、発疹、皮疹	脱毛症
血液			血小板減少
肝臓	GOT・GPT・γ-GTPの上昇	ALP・LDHの上昇、肝障害	肝炎
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	脾炎、胆汁うっ滞性黄疸、食欲不振、消化不良、悪心
呼吸器		咳	
筋肉	CPK上昇		痙攣、筋炎、筋肉痛、無力症
感覚器			異常感覚、末梢神経障害
精神神経系		手指しびれ(感)、めまい、発赤、不眠(症)	インポテンス
内分泌	テストステロン低下	コリンエステラーゼ・TSH・ACTHの上昇、アルドステロン低下	
代謝異常		グルコース・HbA _{1c} の上昇、血清鉄低下	高血糖症、低血糖症
腎臓		K上昇	
その他		脳梗塞、肺炎、頭痛、全身倦怠(感)、帯状疱疹	

5. 高齢者への投与

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_{0-24h}は高齢者で増加することがある。[薬物動態]の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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は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。]
- 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報告されている。]

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。[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。]

〔薬物動態〕

1. 健常成人における体内動態

(1)単回投与：健常成人6例に、本剤5、10、20及び40mgを絶食下単回投与した結果、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t_{1/2}はほぼ一定であったことから、本剤の体内動態は線形性を示すと考えられた¹⁾。また、健常成人12例で本剤10mgを絶食下及び食後に単回投与した結果、本剤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²⁾。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³⁾。

<臨床用量でのパラメータ>

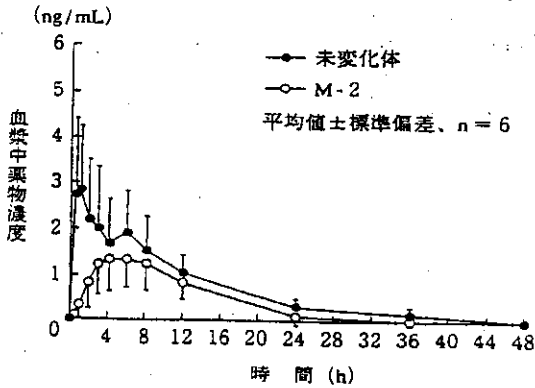
投与量 (mg/man)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
5	2.64 ± 1.36	0.6 ± 0.2	10.60 ± 2.91	17.33 ± 9.29
10	3.42 ± 1.51	0.8 ± 0.3	9.44 ± 2.50	34.57 ± 15.79
20	11.29 ± 4.42	0.9 ± 0.6	10.69 ± 2.91	50.87 ± 18.44
40	27.05 ± 10.75	0.9 ± 0.6	10.08 ± 2.65	117.91 ± 40.88

平均値 ± 標準偏差

(2)反復投与：健常成人6例に、本剤10及び20mgを1日1回朝食後、7日間反復投与した結果、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⁴⁾。

(3)代謝物の血漿中濃度：本剤10mgを健常成人6例に単回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t_{1/2}はそれぞれ6.17時間、1.39ng/mL及び8.00時間であった¹⁾。



アトルバスタチンを健常成人に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

(4)高齢者(単回投与)：健常高齢者(66~73歳)6例及び若年者(20~22歳)6例に、本剤10mgを絶食下単回投与した結果、高齢者は若年者に比べてC_{max}及びAUC_{0-∞}は約2倍に増加したが、T_{max}及びt_{1/2}に差は認められなかった⁵⁾。

2. 肝硬変患者、腎臓患者における体内動態(外国人データ)

(1)肝硬変患者：健常成人及び肝硬変患者8例ずつに本剤10mgを1日1回2週間反復投与したとき、肝硬変患者では健常成人に比べてChild-Pugh A患者及びChild-Pugh B患者において、C_{max}ではそれぞれ5.5倍及び14.4倍、AUC_{0-24h}ではそれぞれ4.4倍及び9.8倍の増加、T_{max}ではいずれも1/2の短縮が認められたが、t_{1/2}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⁶⁾。

(2)腎臓患者：腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例に本剤10mgを1日1回2週間反復投与したとき、腎機能障害は、本剤の薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった⁷⁾。

3. 代謝、排泄

健常成人6例に本剤の10及び40mgを単回投与したとき、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¹⁾。また、健常成人に¹⁴C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く(<2%)⁸⁾、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⁹⁾。更に、¹⁴C-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¹⁰⁾。なお、M-1及びM-2はチトクロームP-450 3A4によって生成することが明らかにされている¹¹⁾。

4. 蛋白結合

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¹²⁾。

〔臨床成績〕

<臨床効果>

1. 高脂血症患者対象試験

二重盲検法により実施された試験において、本剤5~20mg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TC<220mg/dLとなった症例の割合(TC<220mg/dL割合)、LDL-C<150mg/dLとなった症例の割合(LDL-C<150mg/dL割合)は下記の通りである¹³⁾。

用量 (mg)	例数	TC (%)	TG (%)	HDL-C (Δmg/dL)
5	51	-25.0	-19.7	3.2
10	51	-30.2	-16.7	5.2
20	52	-33.8	-12.0	6.1

用量 (mg)	例数	LDL-C (%)	TC<220mg/dL 割合 (%)	LDL-C<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

2. 家族性高コレステロール血症患者対象試験

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者24例に本剤10mgを8週間投与し、その後、8週間毎に20mg、40mgへと漸増し検討した¹⁴⁾。その結果、10mg及び40mgでTCはそれぞれ-1.8%、-41.1%、LDL-Cはそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。

また、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、本剤10mgを4週又は8週間投与し、その後20mg(8週間)、40mg(8~20週)へと漸増投与した¹⁵⁾。その結果、6例でTCが-31.4~-4.9%、LDL-Cが-39.3~-4.6%と低下した。他の3例ではTCが1.2~15.1%、LDL-Cが3.1~11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち4例では本剤投与前に2剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度のTC及びLDL-C低下が認められた。

なお、上記いずれの試験においても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。

3. 臨床薬理試験

(1)胆汁脂質に与える影響検討試験

本剤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¹⁶⁾。

(2)血液凝固線溶系に及ぼす影響検討試験

本剤10mgを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¹⁷⁾。

(3)糖代謝に及ぼす影響検討試験

高脂血症を合併した糖尿病患者に本剤10mg又はプラセボを二重盲検群間比較により、12週間投与した結果、HbA_{1c}、1,5-AG及びフルクトサミンに対する変化は、本剤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、本剤は糖代謝に対する影響はなかった¹⁸⁾。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した¹⁹⁾。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²⁰⁾。

(2) 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

1) コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポB値を低下させた^{21,22)}。

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^{23,24)}。

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蔗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^{22,25)}。

(3) 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{21,24)}。

(4) 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体(M-1)及び2位の水酸化体(M-2)は、アトルバスタチンの1/2~同程度の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した²⁶⁾。

(5) リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{27,28)}。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、アポB分泌量を低下させた²⁹⁾。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²²⁾。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²²⁾。蔗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²⁵⁾。

2. 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。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

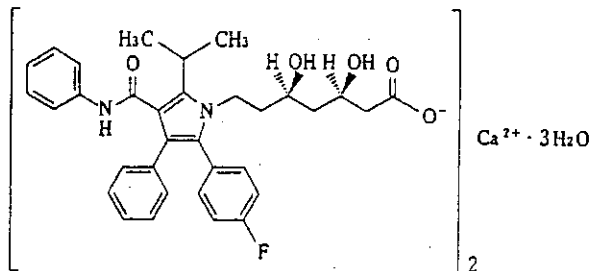
一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物
(atorvastatin calcium hydrate)

化学名：(-)-monocalcium bis[(3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate] trihydrate

分子式：C₅₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀・3H₂O

分子量：1209.41

構造式：



性状：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、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

〔包装〕

リビトール®錠5mg	100錠(PTP)、	500錠(PTP、バラ)
	1,000錠(PTP)	
リビトール®錠10mg	100錠(PTP)、	500錠(PTP、バラ)
	700錠(PTP)、	1,000錠(PTP)

〔主要文献及び文献請求先〕

<主要文献>

- 1) 大石紫満子 他：薬理と治療.26(8):1253,1998.
- 2) 大石紫満子 他：薬理と治療.26(8):1267,1998.
- 3) 山之内製薬(株)社内資料：D199802697-01,1996.
- 4) 大石紫満子 他：薬理と治療.26(8):1279,1998.
- 5) 大石紫満子 他：薬理と治療.26(8):1295,1998.
- 6) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000526-01,1996.
- 7) Stern, R. H. et al. : J. Clin. Pharmacol. 37(9):816,1997.
- 8) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000540-01,1994.
- 9) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000529-01,1995.
- 10) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000528-01,1998.
- 11) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000530-01,1995.
- 12) 根本裕之 他：薬理と治療.26(8):1229,1998.
- 13) 中村治雄 他：Progress in Medicine. 18(7):1690,1998.
- 14) 山村 卓 他：臨床医薬.14(11):2031,1998.
- 15) 山之内製薬(株)社内資料：D200000488-01,1999.
- 16) 田妻 進 他：臨床医薬.14(12):2163,1998.
- 17) 山之内製薬(株)社内資料：D200000490-01,1998.
- 18) 田中 明 他：新薬と臨牀.47(8):1230,1998.
- 19) 松津敏之 他：薬理と治療.26(9):1435,1998.
- 20) 田中秀行 他：薬理と治療.26(9):1451,1998.
- 21) Bocan, T. M. et al. : Atherosclerosis. 111:127,1994.
- 22) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17:2589,1997.
- 23) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid. Res. 38:2502,1997.
- 24) 荒井幸規 他：薬理と治療.26(9):1475,1998.
- 25) 鈴木雅徳 他：薬理と治療.26(9):1469,1998.
- 26) ワーナー・ランバート(株)社内資料：D200000469-01,1995.
- 27) 松津敏之 他：薬理と治療.26(9):1443,1998.
- 28) 山之内製薬(株)社内資料：D199901316-01,1999.
- 29) 角田裕俊 他：薬理と治療.26(9):1461,1998.

<文献請求先>

山之内製薬株式会社 薬事部
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2-3-11

* 本剤は新医薬品であるため、厚生省告示第73号(平成12年3月17日付)に基づき、薬価基準収載の日以降1年を経過する日の属する月の末日まで1回30日分の投薬は認められていません。

製造発売元

山之内製薬株式会社

本社 東京都中央区日本橋本町2-3-11 〒103-8411
札幌・仙台・東京・横浜・名古屋・大阪・京都・広島・高松・福岡

提携

パーク・デービス医薬品事業部
ワーナー・ランバート株式会社
東京都品川区上大崎2-24-9 〒141-8656

登録商標
LipT-KH02

資料 5

HMG-C o A還元酵素阻害薬の副作用一覧

D. 結論

昨年度に引き続き本年度も、病院・診療所並びに薬局の全薬剤師を調査対象とした事例収集を行った。しかし、解析済み報告件数は、薬局に勤務する薬剤師からの報告が191件、病院・診療所等の薬局に勤務する薬剤師からの報告が64件であり、年度後半の報告例の解析を加味しても未だ十分な数とは言えない。そのため、薬局に勤務する薬剤師からの報告を増加させるために、医薬品卸業者の協力を得て、報告を収集する方法、及び、地域の薬剤師会に協力を仰ぎ、報告を収集する方法を検討している。また、病院・診療所等の薬局に勤務する薬剤師からの情報収集については、インターネットを用いたオンライン報告をさらに推進することによって、報告数を増加させる予定である。また、病院・診療所並びに薬局薬剤師間で医薬品に関する患者情報を共有化することにより、

副作用の重篤化を回避できた具体的な症例を収集する準備を進めている。現在までの知見では、病院薬剤師から保険薬局薬剤師に患者を介して「血清クレアチニン値」等の情報が提供されることにより、効果的な副作用回避のための情報提供が可能となることが示唆されている。一方、生活習慣病等の治療は長期に渡るため、薬物療法の大部分の期間が外来通院、在宅医療の対象となる。このような場合には、保険薬局薬剤師等から病院勤務薬剤師に患者を介する方法を取り、在宅・通院期間のアレルギー歴等を含む副作用歴の提供を受けることにより、情報提供と回避事例を効率的に収集できる可能性を示唆していた。次年度は、モデル地区等をもうけて、情報提供と現例の連携フォローアップに関する薬-薬連携による効率化を検討する必要があると考えられる。