

審査を受け、承認された後に実施する。

22. プロトコールの変更

試験開始後にプロトコールの変更が必要になった場合、登録を一時中止し、その旨を事務局より連絡する。変更後のプロトコールを検討後、登録を再開する。

重篤な有害事象に関する報告書

宛先：松本昌泰 殿 年 月 日

試験責任医師： 病院 科 印

重篤な有害事象等に関する報告書（第 報、追跡 回）

試験課題名：「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」において、下記の重篤と思われる有害事象・感染症を認めたので報告します。

被験者（シリアル）： 登録番号： 原疾患名： 発症日：	姓 名 男・女 入院・外来 年月日	生年月日： 年 月 日 身長： cm 体重： kg 職業： 基礎疾患：無・有（ ） 重症度：軽症・中等症・重症	危険因子：無・有 1. 妊娠： 週 2. アレルギ―素因 3. 喫煙 4. アルコール常習者 5. その他（ ） 合併症：無・有（ ）
試験薬/ 販売名	使用医薬品名	使用 方法	
	一般名 ロットNo.、 剤型、含量	経路	1 日量
	被 疑 薬 〇	開始 日時	終了 日時
		用法	使用理由
			有害事象の内容 有害事象名： 発現日時：
その他の治療：無・有 1. 放射線療法 2. 輸血 3. 手術 4. 麻酔 5. その他（ ）			
有害事象発現の原因と考えられるもの 1. 基礎疾患 2. 合併症 3. 薬物相互作用 4. 偶発症 5. 併用薬 6. 治療薬			
処置	有害事象の転帰： 年 月 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 増悪 5. 入院またはその長期化 6. 死亡（下の欄に記入） 7. 追跡調査不十分		
1. なし 2. 減量 3. 投薬中止後、再投薬 4. 当薬中止 5. 要加療 6. その他（ ）	死亡 1. 死亡日： 年 月 日 2. 死 因： 3. 使用医薬品との因果関係：無・有・不明 4. 剖検所見：無・有（有の場合は所見を添付） 死因と考えられる主な所見		
試験薬との因果関係 1. 関連なし 2. 関連ないともいえない 3. 多分関連あり 4. 明らかに関連あり 5. 関連不明 6. その他（ ）			
重篤と判断した理由 1. 死亡 2. 生命を脅かすもの 3. 入院（の長期化） を要する 4. 障害、機能不全 5. 先天異常 6. 癌 7. 過量投与 8. その他（ ）			

※2002年4月改訂(第6版)
 ※2001年7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5	錠10	細粒0.5%	細粒1%
承認番号	21300AMZ 00549	(03AM) 0671	21300AMZ 00548	(03AM) 0672
薬価収載	2001年9月	1991年12月	2001年9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5 | **メバロチン細粒0.5%**
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brate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)。

販売名	識別コード	外形等
メバロチン錠5	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】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 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。〕
 - (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brate系薬剤(ベザフィbrate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)
 - (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
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。
 - (2) 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。
 - (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。
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。

※【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

販売名	有効成分	添加物
メバロチン錠5	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン錠10	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒0.5%	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒1%	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

メバロチン錠5：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0.5%：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。

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

- 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。
- 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。
- 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。]
- 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。
- 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。
- 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 ^(注1)	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 Al-P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 ^(注2)	筋脱力	CK(CPK)上昇	筋肉痛
精神神経系	めまい		頭痛 不眠
血液 ^(注1)	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

- 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、動物実験で出生数減少、生存・発育に対する影響及び胎仔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、ラットに大量投与した場合に胎仔の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児の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

- 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。
- 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

- 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。(米国スクイブ研究所)
- 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¹⁾。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 _{1/2} (hr)
5 mg		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)¹⁾ 0.94hr⁻¹
- (2) 消失速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾ 0.533hr⁻¹
- (3) 分布容積(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾ 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時間後の血液をプールして、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)¹⁾ 14.0±3.9ng×hr/mL

3. 代謝²⁾

健康成人男子(n=8)に[¹⁴C]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

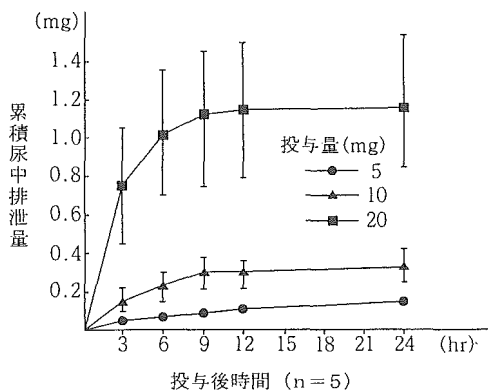
本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったとの報告がある³⁾。(三共研究所)

- (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⁴⁾。
- (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⁵⁾、ジルチアゼム⁶⁾)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¹⁾

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¹⁾

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)^{7,8)}

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、生殖器臓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^{9,10)}・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、本剤の有用性が認められた。

2. 1日1回朝投与と夕投与との比較¹¹⁾

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¹²⁾

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^{13,14)}。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^{15,16)}。

5. その他

(1) 血液凝固能への影響¹⁷⁾

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¹⁸⁾

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¹⁹⁾

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で影響は見られなかった。

(4) 血中糖代謝に及ぼす影響²⁰⁾

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²¹⁾

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²²⁾

(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²³⁾

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²²⁾

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²⁴⁾

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】

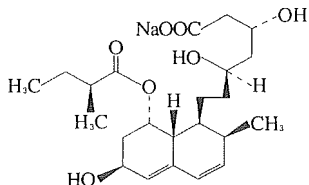
一般名：プラバスタチンナトリウム(Pravastatin sodium)

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：C₂₃H₃₅NaO₇

※※分子量：446.51

構造式：



※※性状：白色~帯黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、無水酢酸又はジエチル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5	100錠(PTP) 700錠(PTP) (14錠×50)	500錠(PTP)
メバロチン錠10	100錠(PTP) 500錠(PTP・瓶) 700錠(PTP) (14錠×50)	300錠(PTP) 1,000錠(PTP)
メバロチン細粒0.5%	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) 梶山梧朗ほか：臨床医薬 4 (2), 191(1988)
- 20) 芳野 原ほか：糖尿病 31(5), 385(1988)
- 21) 塩 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
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1



SANKYO

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)

1-1

**2003年4月改訂(第8版)
*2002年2月改訂

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

リピートル錠 5mg
リピートル錠 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	2000年5月	
販売開始	2000年5月	

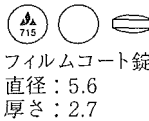
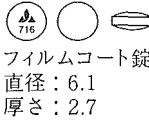
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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brate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	有効成分 (1錠中)	外形 (mm)	重量 (g)	色調	識別 コード
リピートル錠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 厚さ:2.7	0.072	ごく うすい 紅色	▲715
リピートル錠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 厚さ:2.7	0.088	白色	▲716

添加物:乳糖、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク
リピートル錠5mgには他に三二酸化鉄

【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。]
- (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brate系薬剤(ベザフィbrate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

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP 3A4により代謝される。

【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brate系薬剤 ベザフィbrate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brate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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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：1) フィブレート系薬剤、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 _{0-72h} : +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。
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%、CL _r : 129→128 mL/min、80mg投与でC _{max} : +20.0%、AUC _{0-24h} : +14.8%、CL _r : 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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等	メシル酸ネルフィナビルとの併用により本剤のAUCが約1.7倍上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤によるCYP 3A4の阻害が考えられている。

*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、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。(承認時)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 横紋筋融解症、ミオパシー：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) 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) 血小板・出血凝血障害：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。
- 5) 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、白血球減少、貧血
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	AI-P 上昇、LDH 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	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、食欲不振、消化不良、悪心、口渇
呼吸器		咳	
筋骨格系	CK (CPK) 上昇		痙攣、筋炎、筋肉痛、無力症、関節痛、頸・肩のこり、胸痛、背部痛
感覚器			異常感覚、末梢神経障害
精神神経系		めまい、発赤、不眠(症)	勃起障害、四肢しびれ(感)、眠気、健忘症
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	
代謝異常		グルコース上昇、HbA _{1c} 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	浮腫(顔面・四肢等)、動悸、味覚異常、頻尿

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-∞}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

- (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。
[動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]
- (2) 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

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 $AUC_{0-\infty}$ 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>

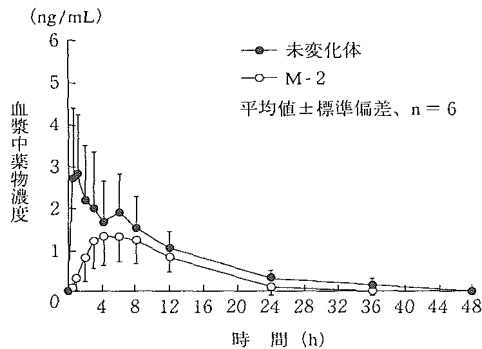
投与量 (mg/man)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	半減期 (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
5	2.64 ± 1.36	0.6 ± 0.2	10.60 ± 2.91	17.33 ± 9.29
10	3.42 ± 1.51	0.8 ± 0.3	9.44 ± 2.50	34.57 ± 15.79
20	11.29 ± 4.42	0.9 ± 0.6	10.69 ± 2.91	50.87 ± 18.44
40	27.05 ± 10.75	0.9 ± 0.6	10.08 ± 2.65	117.91 ± 40.88

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 $AUC_{0-\infty}$ は約2倍に増加したが⁵⁾、 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、腎障害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)腎障害患者：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、腎機能障害者は、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⁾。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1及びM-2はCYP 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-31.8%、-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1.2~15.2%、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²³⁾。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〕

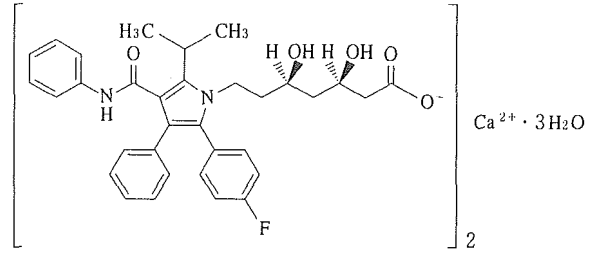
一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物
(atorvastatin calcium hydrate)

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

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀・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〕

リピトール®錠 5mg	100錠(PTP)、	500錠(PTP、バラ)、
	1,000錠(PTP)	
リピトール®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) ファイザー製薬(株)社内資料：D200000526-01, 1996.
- 7) Stern, R. H. et al. : J. Clin. Pharmacol. 37(9):816, 1997.
- 8) ファイザー製薬(株)社内資料：D200000540-01, 1994.
- 9) ファイザー製薬(株)社内資料：D200000529-01, 1995.
- 10) ファイザー製薬(株)社内資料：D200000528-01, 1998.
- 11) ファイザー製薬(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：新薬と臨床. 47(8):1230, 1998.
- 19) 船津敏之 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(1):127, 1994.
- 22) Bumett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17(11):2589, 1997.
- 23) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid. Res. 38(12):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) ファイザー製薬(株)社内資料：D200000469-01, 1995.
- 27) 船津敏之 他：薬理と治療. 26(9):1443, 1998.
- 28) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis. 157(1):107, 2001.
- 29) 角田裕俊 他：薬理と治療. 26(9):1461, 1998.

* * <文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

山之内製薬株式会社 製品情報センター
〒174-8612 東京都板橋区蓮根 3-17-1
電話 (03) 5916-5195

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

販売提携

ファイザー製薬株式会社

東京都新宿区西新宿2-1-1 〒163-0461

®登録商標
LipT-KN01
Lip97100081

患者用説明文書

1. 臨床試験とは

新しく考え出された治療法が、ある病気に対して効果があり、また安全であるかどうかを、実際に患者さんに協力していただき、調査する研究を「臨床試験」と呼んでいます。厚生労働省の承認前の新薬に対して行われるこのような臨床試験は、特に「治験」と呼ばれていますが、臨床試験の中にはすでにある病気に対して承認されている薬を、別の病気の治療薬として検討する試験もあります。今回ご協力をお願いする研究は、この後者のタイプに相当する臨床試験です。

2. 本試験の目的

本試験は厚生労働省の研究費によって行われるもので、「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」がテーマです。

血液中のコレステロールの値が高いと動脈硬化が進行して、心筋梗塞などの虚血性心疾患を起しやすくなります。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（略称スタチン）といわれる種類の薬物は、血液中のコレステロール値を低下させることにより、虚血性心疾患の発症や再発を予防することが、これまでに主に欧米で行われた多くの臨床試験によって確認され、すでに世界的に広く使用されています。一方、同じ動脈硬化を基盤とする病気でも、脳血管疾患（脳卒中）においては、血圧との関連が強く、コレステロールの影響は少ないと考えられていました。しかし、上述した虚血性心疾患に対するスタチンの臨床試験の結果を詳しく分析すると、同時に脳卒中の発症率も少なくなっていることが明らかとなり、しかもこの効果は必ずしも高脂血症を伴わない患者さんでもみられることがわかってきました。また、まだ確認されてはいませんが、スタチンが痴呆の発症や進行を予防する可能性も指摘されています。わが国では欧米とは異なり、脳卒中は虚血性心疾患よりも患者数が多く、その発症と再発の予防は国民の健康生活上、重要なテーマです。そこで今回、日本人の脳卒中の患者さんを対象としたスタチンの再発予防効果を検討するための試験が計画されました。

3. 本試験の方法

本試験の研究計画は、厚生労働省の研究班によって薬事法で定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」に則り作成され、試験を担当する各施設における治験審査委員会によって承認されたものです。

本試験の対象となる患者さんは、脳梗塞の発症後 1 年以内で、年齢 60 歳～80 歳、血清コレステロール値が 180～240mg/dl の方です。試験に参加していただいた患者さんは、実際にスタチンを含んでいる薬剤か、含んでいない薬剤（偽薬）のどちらか一つを 1 日 1 回服用していただくこととなります。服用期間は平均 5 年間です。試験に参加していただく患者さんの数は計約 3,000 人を予定しています。どちらの薬剤を服用しているのかは、患者さんはもちろんのこと、担当医

師にもわからないようになっていきます。このような臨床試験の方法は二重盲検法といわれ、薬剤の真の効果の評価するために最適な方法で、多くの臨床試験で採用されています。本試験の結果の最終的な主要評価項目は、スタチンを含む薬剤を服用された群と含まない薬剤（偽薬）を服用された群の間に、脳卒中や心筋梗塞などの病気の発症率や有害事象の発生率に差があるかどうかを明らかにすることです。

患者さんには試験開始後は定期的に外来通院していただき、脳卒中を始めとした新たな病気の発症や薬剤の副作用出現の有無などを調べるために問診、診察を受けていただきます。また、この他、試験開始前、試験中に血液検査、尿検査、心電図、頭部画像診断（MRI または CT）、頸部血管エコー検査などの臨床検査や、脳の働きを調べるための神経心理検査などを定期的に受けていただくことになります。ただし、試験開始前 3 カ月以内にこれらの検査を受けていた場合には、一部の検査では試験開始前の検査データとして代用させていただきます。臨床試験の詳しいスケジュールについては別表をご参照下さい。これらの頭部画像診断、頸部血管エコー検査、神経心理検査の結果は本試験の副次的評価項目として評価されます。

4. 予期される臨床上の利益と危険性

上述した海外における虚血性心疾患の患者さんを対象とした臨床試験ではスタチンを服用した群では服用しない群に比べ、脳卒中の発症率が 20～30%低下したという結果が報告されています。しかし、脳梗塞の患者さんに対して、スタチンの再発予防効果を検討した試験の成績はありません。現在欧米で本試験と同様の計画で進行中の臨床試験が一つあります。

スタチン系の薬剤は副作用の発現率が低く、また重大な副作用が少ないことから比較的安全性の高い薬剤です。しかし、稀に横紋筋融解症といわれる重大な副作用が筋肉に起こることがあります。これは筋肉が傷害されることにより、筋肉痛、筋脱力などをきたすもので、血液中の CK といわれる検査値が上昇することが特徴です。筋肉の傷害が高度であると、腎臓に悪影響を与えて、急性腎不全を起こすことがあります。横紋筋融解症まではいかなくても筋肉痛、筋脱力などの症状が出る場合や、症状はなくても CK が上昇する場合があります。特にこの副作用はもともと腎機能が悪い患者さんや、フィブラート系といわれるスタチンとは別の高脂血症治療薬（主に高中性脂肪血症に使われる）を併用している患者さんに起こりやすいことが知られています。また、この他、スタチンには頻度は低いが、肝機能障害、血小板減少、過敏症（薬に対するアレルギー）、末梢神経障害（手足のしびれ）、頭痛やめまいなどが起こることがあります。

5. 脳卒中に対する他の予防法と治療法

本試験の対象となる脳梗塞の患者さんにおいて、再発予防に有効であることが知られている治療法には、血圧の管理（降圧薬の服用など）、糖尿病の管理（血糖降下薬の服用など）、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジンなど）の服用、頸動脈内膜剥離術などがあります。今回の臨床試験でも担当医が必要と判断し

たときには、試験に参加されるすべての患者さんに対して上記の治療が行われます。また高脂血症治療薬として、スタチン以外にフィブラート系薬剤があります。この薬剤がスタチンと同様に虚血性心疾患患者における再発予防試験で、やはり脳卒中の発症を予防したという成績が報告されていますが、他の試験で確認されてはいません。ただし上述のようにこのフィブラート系薬剤とスタチンとの併用には副作用の点で十分な注意が必要です。

6. 本試験への参加とあなたの人権保護について

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」に基づき、あなたの人権やプライバシーに十分配慮した計画のもとに行われます。

1) 本試験への参加

本試験への参加はあなたの自由意志によるものです。本試験への参加に同意いただけない場合でも、何ら不利益を受けることはございませんし、今後の治療に影響を与えることもありません。

2) 人権保護について

この試験に関する情報はカルテに記録されます。情報の一部は本研究班の事務局に送られてコンピューターにも記録されます。しかし、患者名はすべて番号に置き換えられますので、あなたの名前などのプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。

また、本試験が適切に行われたかどうかをチェックするために、本試験の研究班、厚生労働省の関連機関、当施設の治験審査委員会などのメンバーがあなたのカルテを見ることがありますが、その場合もあなたの秘密は固く守られます。この試験の同意書に記名捺印または署名される場合は、あなたのカルテをこれらの関係者が見ることに同意したことになります。

本試験の途中経過および最終結果は厚生労働省に提出されます。また研究結果を国内外の学会や医学雑誌に報告する場合があります。しかし、いずれの場合もあなたの名前などのプライバシーは守られ、外部に漏れる心配はありません。

3) 参加の中止

本試験への参加に同意された場合でも、いつでもこれを取り消すことができますし、その後の治療に差し支えることもありません。

また、本試験に関連する新たな情報の入手があった場合には速やかにお話しします。新たな情報により本説明・同意文書の一部が変更された場合は、改めて本試験を続けるかどうかについて、あなたの意志をお尋ねします。

また担当医師が試験に参加されている患者さんの健康が損なわれる可能性があるかと判断した場合、または何らかの理由で試験を継続することが困難と判断した場合は試験への参加を中止していただくことがあります。

7. 健康被害が発生した場合の補償

本試験で使用する薬剤はすでに市販されている医薬品であります。したがって、本試験に定められた用量を担当医師の指示に従って服薬して何らかの健康被害が発生した場合には、適切な処置を行い、責任をもって対応を行います。

す。

8. 試験中に守っていただきたいこと

1) 来院について

本試験に参加された場合は、予定されたスケジュール（別紙参照）に従って来院していただきます。都合がつかない場合は、できるだけ早くご連絡下さい。予定されたスケジュール以外でも体調不良や心配なことが生じた場合は、いつでもご連絡下さい。

2) 他の薬剤の服用

本試験参加中に他のお薬を新たに使用される場合は、必ず事前に担当医とご相談下さい。特に他の高脂血症治療薬との併用には十分な注意が必要です。他の医療機関にかかる場合には本試験に参加していることをお伝え下さい。必要があるときは、他の医療機関の担当医と連絡をとらせていただきます。

3) 試験薬の服用について

試験薬は用法、用量を正しく守って服用して下さい。服用しなかった薬剤は処分せずに次回来院時にご返却下さい。

9. 本試験に関わる費用負担について

本試験は、通常の診療の範囲内で行われますので、使用される薬剤や検査はあなたの健康保険が適用されることになり、通常の自己負担になります。

10. 当施設の連絡先および相談窓口

この説明を受けた後でも、本試験についてお聞きになりたいことや、説明を受けたいことがある場合は、いつでもご遠慮なく下記の担当医までお尋ね下さい。また担当医に連絡がつかない場合は下記の研究協力者までご連絡下さい。

■病院名

試験責任医師名：職名

■連絡先、相談窓口 病院電話番号（代表）

担当医名：診療科、職名、電話番号（内線）

研究協力者名：所属部署、職名、電話番号（内線）

以上、本試験についての説明をお聞きになり、十分に理解された上で、参加に同意していただける場合には、同意書に記名捺印または署名してください。同意書の原本はカルテに貼り、写しと本説明・同意文書とともにお渡しいたしますので、大切に保管して下さい。

J-STARS 患者用説明同意文書 V.1.1 平成15年3月10日作成

（事務局 一部改変）

文責：分担研究者 東京都済生会中央病院神経内科 高木 誠

患者用説明文書概要版

1. 臨床試験とは

新しく考え出された治療法が、ある病気に対して効果があり、また、安全であるかどうかを、患者さんに協力していただいて調査する研究を「臨床試験」と呼んでいます。今回ご協力をお願いするのは、厚生労働省の助成を受けて行われる「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」という臨床試験です。

2. 本試験の目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（略称スタチン）といわれる種類の薬物は、血液中のコレステロール値を低下させることによって虚血性心疾患を予防することが多くの臨床試験によって確認されています。一方、脳血管疾患（脳卒中）については、血圧との関連が強く、コレステロールの影響は少ないと従来考えられていましたが、脳卒中の発症もスタチンによって減少する可能性が欧米での研究によって示されました。そこで今回、わが国の患者さんを対象に、スタチンが脳卒中の再発予防に効果があるか否かを調べるために本試験が計画されました。

3. 本試験の方法

本試験は、薬事法で定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の精神に則って計画され、試験を担当する各施設における審査委員会によって承認されたものです。

試験に参加していただいた患者さんには、スタチンを含んでいる薬剤（実薬）か、含んでいない薬剤（偽薬）のどちらか一方を1日1回服用していただきます。どちらの薬剤を服用しているかは、ご本人はもちろんのこと、担当医師にもわからないようになっています。服用期間は原則5年間で、約3000人の患者さんが試験に参加していただくことになっています。

試験開始後は、月に1度程度来院していただき、脳卒中を始めとした新たな病気の発症や薬剤の副作用の有無などを調べるために問診や診察を受けていただきます。また、この他、試験開始前、試験中に血液検査、尿検査、心電図、頭部画像診断（MRI または CT）などの臨床検査や、脳の働きを調べるための神経心理検査などを定期的に受けていただくことになります。

4. 本試験に参加する利益と危険性

虚血性心疾患の患者さんを対象とした海外の試験では、スタチンにより脳卒中の発症率が20～30%低下したという結果が報告されています。しかし、脳梗塞の患者さんに対してスタチンの再発予防効果を検討した試験の成績はなく、その効果は明らかではありません。

スタチンはわが国でも非常に多くの患者さんが服用している薬剤であり、重大な副作用が少ない比較的安全な薬剤です。しかし、横紋筋融解症といわれる

重大な副作用が起こることが稀にあります。これは筋肉が傷害されることによって筋肉痛や脱力感、腎機能障害などをきたすもので、血液中の CPK といわれる検査値が上昇することが特徴です。万一、そのような副作用が発生した場合には適切な処置を施します。

5. 脳卒中に対する他の予防法と治療法

本試験の対象となる脳梗塞の再発予防に有効な治療法には、血圧の管理（降圧薬の服用など）、糖尿病の管理（血糖降下薬の服用など）、抗血小板薬の服用、頸動脈内膜剥離術などがあります。今回の臨床試験でも担当医が必要と判断したときには、試験に参加するすべての患者さんに対してこれらの治療が行われます。

6. 本試験への参加とあなたの人権保護について

1) 本試験への参加： 本試験へ参加するか否かはあなたの自由です。本試験へ参加しない場合でも、何ら不利益を受けることはなく、今後の治療に影響を与えることもありません。

2) 人権保護について： この試験に関する情報はカルテに記録されます。情報の一部はデータセンターのコンピューターに送られて記録されます。また、研究結果を学会や医学雑誌に報告する場合があります。しかし、いずれの場合もあなたの名前などのプライバシーは十分に保護され、外部に漏れる心配はありません。

3) 参加の中止： 本試験への参加に同意された場合でも、いつでもこれを取り消すことができ、その後の治療に差し支えることもありません。

7. 健康被害が発生した場合の補償

本試験で使用する薬剤はすでに市販されている医薬品であります。したがって、本試験に定められた用量を担当医師の指示に従って服薬して何らかの健康被害が発生した場合には、適切な処置を行い、責任をもって対応を行います。

8. 本試験に関わる費用負担について

本試験は、通常の診療の範囲内で行われますので、使用される薬剤や検査はあなたの健康保険が適用されることになり、通常の自己負担になります。

9. 当施設の連絡先および相談窓口

この説明を受けた後でも、本試験についてお聞きになりたいことや、説明を受けたいことがある場合は、遠慮なく下記の試験担当医または研究事務局までご連絡下さい。

病院名： _____ 診療科： _____

試験担当医： _____

電話番号（内線）： _____

研究事務局： 広島大学大学院 脳神経内科 郡山達男
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

以上、本試験についての説明をお聞きになり、十分に理解された上で、参加に同意していただける場合には、同意書に記名捺印または署名してください。本説明文書と同意書はカルテに保存し、同じものをお渡しいたしますので大切に保管して下さい。

J-STARS 患者用説明同意文書概要版 V.1.1 (事務局 一部改変)
文責：分担研究者 東京都済生会中央病院神経内科 高木 誠

同意書 (担当医用)

私は脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究において、下記の項目について担当医師より十分な説明を受け、理解しました。そこで、今回、この研究に参加することに同意し、研究のためにそれぞれの治療群に振り分けられることに同意します。

ただし、今回の同意は私の申し出でにより、いつでも取り止めることができることを確認したうえで、この同意書に署名します。

記

1. 研究の目的及び方法
2. 本法において予期される副作用
3. 私が同意しない場合であっても、特に不利益は受けないこと。
4. 私が同意した場合でも随時これを撤回できること
5. その他、人権の保護に関し必要な事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 印 (又は自署名)

生年月日 年 月 日生

説明年月日 平成 年 月 日

担当医： 所属

氏名 印 (又は自署名)

同意書 (患者用)

私は脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究において、下記の項目について担当医師より十分な説明を受け、理解しました。そこで、今回、この研究に参加することに同意し、研究のためにそれぞれの治療群に振り分けられることに同意します。

ただし、今回の同意は私の申し出でにより、いつでも取り止めることができることを確認したうえで、この同意書に署名します。

記

1. 研究の目的及び方法
2. 本法において予期される副作用
3. 私が同意しない場合であっても、特に不利益は受けないこと。
4. 私が同意した場合でも随時これを撤回できること
5. その他、人権の保護に関し必要な事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 _____ 印 (又は自署名)

生年月日 _____ 年 月 日生

説明年月日 平成 年 月 日

担当医： 所属

氏名 _____ 印 (又は自署名)

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

		開始前 月 日	
1 A. 意識レベル	Score		0 : 覚醒 1 : 簡単な刺激で覚醒 2 : 強い刺激で反応 3 : 反射のみ または無反応 ③判定不能
1 B. 意識レベル (質問)	Score		現在の月名と年齢 0 : 両方正解 1 : 片方正解 2 : 両方不正解 ② : 判定不能
1 C. 意識レベル (命令)	Score		目の開閉と手の離握手 0 : 両方可能 1 : 片方可能 2 : 両方不可能 ②判定不能
2. 注視	Score		0 : 正常 1 : 部分注視麻痺 2 : 完全注視麻痺 ② : 判定不能
3. 視野	Score		0 : 正常 1 : 部分半盲 2 : 完全半盲 ③ : 判定不能
4. 顔面麻痺	Score		0 : 正常 1 : 軽度 2 : 部分麻痺 3 : 完全麻痺 ③ : 判定不能
5. 上肢運動	a. 右	Score	0 : 90度保持10秒 1 : 10秒以内に偏倚 2 : 10秒以内に落下 3 : 重力に抗せず 4 : 動かない ④判定不能
	b. 左	Score	0 : 90度保持10秒 1 : 10秒以内に偏倚 2 : 10秒以内に落下 3 : 重力に抗せず 4 : 動かない ④ : 判定不能
6. 下肢運動	a. 右	Score	0 : 30度保持5秒 1 : 5秒以内に偏倚 2 : 5秒以内に落下 3 : 重力に抗せず ④ : 動かない ④ : 判定不能
	b. 左	Score	0 : 30度保持5秒 1 : 5秒以内に偏倚 2 : 5秒以内に落下 3 : 重力に抗せず ④ : 動かない ④ : 判定不能
7. 失調	Score		0 : 正常 1 : 1肢 2 : 2肢 ② : 判定不能
8. 感覚障害	Score		0 : 正常 1 : 軽度～中等度 2 : 高度～脱失 ② : 判定不能
9. 構音障害	Score		0 : 正常 1 : 軽度～中等度、理解可能 2 : 高度、理解不能 ② : 判定不能
10. 言語	Score		0 : 正常 1 : 軽度～中等度失語 2 : 高度ブローカー又はウエルニッケ失語 3 : 全失語または無言 ③ : 判定不能
11. 消去、USN	Score		0 : 正常 1 : 視覚、触覚、聴覚 による消去または軽度USN 2 : 2種以上の消去、高度のUSN ② : 判定不能
合計	Score		

注) 判定不能の場合は、例えば③と記し、
合計にはその数字を加算して下さい。