# HMG-CoA 還元酵素阻害薬及びフィブラート系薬剤の添付文書

	一般名	ページ
	販売名(製造販売業者)	•
	プラバスタチンナトリウム	
	メバロチン錠/細粒(第一三共)	1
	シンバスタチン	
	リポバス錠 (MSD)	5
	アトルバスタチンカルシウム水和物	
	リピトール錠 (アステラス製薬)	9
HMG-CoA	フルバスタチンナトリウム	
	ローコール錠 (サンファーマ)	17
還元酵素	ピタバスタチンカルシウム水和物	
阻害薬	リバロ (興和)	21
阻古笨	ロスバスタチンカルシウム	
	クレストール錠/OD 錠(アストラゼネカ)	26
	アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物	
	カデュエット配合錠 (ファイザー)	32
	エゼチミブ・アトルバスタチンカルシウム水和物	
	アトーゼット配合錠 (MSD)	40
	クロフィブラート	
	クロフィブラートカプセル(鶴原製薬)	48
	クリノフィブラート	
	リポクリン錠 (大日本住友製薬)	50
フィブラー	ベザフィブラート	
	ベザトール SR 錠(キッセイ薬品工業)	52
ト系薬剤	フェノフィブラート	
	リピディル錠(あすか製薬)	56
	トライコア錠(マイラン EPD)	60
	ペマフィブラート	
	パルモディア(興和)	64

# \*2016年10月改訂

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 -

処方養医 品\*

プラバスタチンナトリウム錠 日本薬局方

# メバロチン錠5 メバロチン錠10

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム細粒

# メバロチン細粒 0.5% メバロチン細粒1%

MEVALOTIN® TABLETS, FINE GRANULES

日本標準商品分類番号 872189

82.5 錠10 承 認 番 号21300AMZ00549 20300AMZ00671 **添 価 収 数** 2001年9月 1991年12月 板 売 開 始 1989年10月 1991年12月 再審查結果 2007年10月 2007年10月 田際 艇 生 1989年3月

				細粒0.5%	
				21300AMZ00548	
薬	価	収	載	2001年9月	1991年12月
販	売	開	始	1989年10月	1991年12月
				2007年10月	2007年10月
	際	亞	生	1989	羊3月

※注意-医師等の処方箋により使用すること

# 【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.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 状 性

# 1.組 成

1錠又は細粒 1g中にそれぞれ次の成分を含有

	1,22 2 8 1 1 - 1 1 1	C TO CONTRACT C C C C C C C C C C C C C C C C C C
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(日局) 5 mg	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、 乳糖が和物、ステアリン酸マグネシウム
メパロチン 錠10		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、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メパロチン 細粒0.5%	プラバスタチン ナトリウム(日局) 5 mg	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、 乳糖水和物、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(日局) 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、 乳糖水和物、三二酸化鉄、ステア リン酸マグネシウム

# 2.製剤の性状

•		<u> </u>					
	販売名	剤形	色	直径	外形	重さ	識 別 コード
	メバロチン	素錠	白色	(mm)	(mm)	(mg)	SANKYO
	錠 5	30.20		6.5	2.1	90	231
	メバロチン 錠10	素錠 (割線入)	微紅色	232	$\bigcirc$		SANKYO 232
				7.5	2.6	140	

#### メバロチン 細粒 白色 細粒0.5% メバロチン 細粒 微紅色 細粒 1%

#### 【効 能 効 果】

#### 高脂血症

家族性高コレステロール血症

#### 用 【用 法

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回又は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、アルコール中毒 の患者[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。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。1
- (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)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。]
- (5)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。

\*\*(4)近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の 壊死、抗HMG-CoA還元酵素(HMGCR)抗体陽性等を特徴 とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与 中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を 十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善が みられたとの報告例がある(「重大な副作用」の項参照)。

#### 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	急激な腎機能悪化を伴う	危険因子: 腎機
薬剤	横紋筋融解症があらわれ	
	やすい。[自覚症状(筋肉	
ラート等	痛、脱力感)の発現、CK	
	(CPK)上昇、血中及び尿	
	中ミオグロピン上昇並び	
	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。]	

#### (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	急激な腎機能悪化を伴う	腎機能異常の有
薬剤	横紋筋融解症があらわれ	無にかかわら
ベザフィブ	やすい。[自覚症状(筋肉	ず、両剤とも単
ラート等	痛、脱力感)の発現、CK	独投与により横
	(CPK)上昇、血中及び尿	紋筋融解症が報
16	中ミオグロピン上昇を認	告されている。
免疫抑制剤	めた場合は直ちに投与を	危険因子: 重篤
シクロスポ		な賢障害のある
リン等		患者
ニコチン酸		

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11,137例中344例(3.09%)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%)、胃不快感 (0.10%)、下痢(0.07%)等であった。 [再審査終了時]

# (1)重大な副作用(頻度不明)

- \*\*1)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障害等の重篤な腎障害 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: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: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)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臓を行うこと。
  - 5)ミオパチー:ミオパチーがあらわれたとの報告がある。
- \*\*\*6)免疫介在性壊死性ミオパチー:免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 を行うこと。
  - 7)末梢神経障害:末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
  - 8)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たとの報告がある。

#### (2)その他の副作用

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚生1)	発疹	湿疹、蕁麻疹、 そう痒	紅斑、脱毛、 光線過敏
消化器		嘔気・嘔吐、 便秘、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>	CK(CPK)上昇	筋肉痛、筋痙攣	筋脱力
精神神経系		頭痛、不眠	めまい
血 液注1		白血球減少	血小板減少、 貧血
その他	尿酸値上昇	尿潜血、倦怠感、 浮腫、しびれ、 顔面潮紅	耳鳴、 関節痛、 味覚異常

- 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、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児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児の骨格奇形、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。]
- (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:メパ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<sup>1)</sup>。

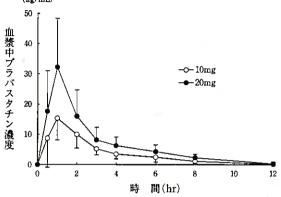
#### 【薬物・動態】

#### 1.血中濃度

健康成人男子11例に本剤10・20mgを空腹時単回経口投与した 結果、血漿中濃度は投与後速やかに上昇して投与約1時間後に ピークとなり、その後緩やかに低下した。また本剤の薬物動態 学的パラメータは以下のとおりであった。

なお、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でる こともあるが、脂質低下作用に影響は認められていない。

# 10・20mg単回経口投与後の血漿中プラバスタチン濃度推移 (ng/mL)



n=11, mean ±SD

#### プラバスタチンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
10	16.5±6.9	$1.1 \pm 0.5$	2.7±1.0	42.8±17.6
20	32.3±16.0	$1.1 \pm 0.3$	2.5±0.6	81.1±34.8

n=11, mean±SD

#### 2.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。

# 3.代 對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%、■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%、■中放射能の13.9%を占め、6-epi-異性体は尿中放射能の2.8%、■中放射能の0.7%を占めていた。

 $3\alpha$ -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31。

# (1)CYP3A4の代謝を受ける薬剤に対する影響4

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。

#### (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。

#### (3)グレープフルーツジュースの影響7

グレープフルーツジュースの反復飲用は、本剤の薬物動態に 有意な影響を与えなかったとの報告がある。

#### 5.排 泄

健康成人男子11例に本剤10・20mgを空腹時単回経口投与したところ、24時間までの累積尿中排泄率は未変化体として10.7~11.8%、代謝物として2.4~2.6%であった。

#### 6.連続投与時の蓄積性8

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、本剤の未変化体及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)9,10

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實中排泄が主で(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11.12 - 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、メパロチン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及び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 3

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、メパロチン10mg/日を1回朝又は夕に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、両群間に有業差はなかった。

#### 3.1日2回投与と1回(夕)投与との比較14

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、メパロチン10mgを1日2回(5 mg×2)又は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及び安全性が認められ、その有効率は87.5%(365/417)であった15.16。

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>17, 18</sup>。

# 5.市販後調査: MEGA Study<sup>19</sup>

冠動脈疾患又は脳卒中の既往のない高脂血症患者を、食事療法 +メパロチン10~20mg/日併用群又は食事療法単独群に無作為 に割付けた。非盲検下で平均5.3年追跡した解析対象例 7,832例において、致死性/非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死/ 突然死、及び冠動脈血行再建術施行のいずれかの冠動脈疾患 の発症は、本剤併用群66例(3.3/千人・年)、食事療法単独群 101例(5.0/千人・年)であり、有意差が認められた。

#### 6.その他

#### (1)血液凝固能への影響

高コレステロール血症患者にメパロチン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21

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22

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

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24

高脂血症患者にメパロチン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。

#### 【葉 쿭 理】 効

プラパ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25

- (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.冠状動脈病変及び黄色腫に及ぼす影響

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25)

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」7

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: Monosodium(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-{(1S,2S,6S,

8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2S)-2methylbutanoyloxy]-1,2,6,7,8,

8a-hexahydronaphthalen-1-yl} 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。

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に

やや溶けやすい。 吸湿性である。

#### 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 1

メバロチン錠 5

700錠 (PTP)100錠 140錠 500錠 1.000錠

(14錠×10) (14錠×50)

(瓶) 1,000錠 メバロチン錠10

> (PTP)100錠 700錠 140錠 500錠 1,000錠

(14錠×10) (14錠×50)

(瓶) 500錠

(日本薬局方プラバスタチンナトリウム錠)

# メバロチン細粒0.5%

(瓶) 100g

メバロチン細粒 1%

(瓶) 100g

(日本薬局方プラバスタチンナトリウム細粒)

#### 主 要 文 【猫

- 1)社内資料:亜急性毒性試験(イヌ)
- 2 ) Everett DW, et al.: Drug Metab Dispos. 1991; 19(4): 740-748
- 3)石神未知ほか: Prog Med. 1998; 18(5): 972-980
- 4) Tsuiita Y, et al.: Ann Rep Sankvo Res Lab. 1997; 49: 1-61
- 5) Neuvonen PJ, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1998; 63(3): 332-341
- 6 ) Azie NE, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(4): 369-377
- 7 ) Fukazawa I, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2004; 57(4): 448-455
- 8)笹原邦宏ほか:臨床医薬 1988;4(1):45-65
- 9) Komai T, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1992; 17 (2):103-113
- 10) Muramatsu S, et al.: Xenobiotica 1992: 22(5): 487-498
- 11)中谷矩章ほか:臨床医薬 1988;4(2):201-227
- 12)中谷矩章ほか:臨床医薬 1991;7(4):745-769
- 13)中谷矩章ほか:臨床医薬 1990;6(9):1803-1828
- 14) 松沢佑次ほか:臨床評価 1991:19(1):47-92
- 15)山本 章ほか: 臨床医薬 1988; 4(3): 409-437
- 16) 齋藤 康ほか: 臨床医薬 1991;7(4):771-797
- 17) 馬渕 宏ほか: Geriat Med. 1996; 34(3): 339-362
- 18) 中谷矩章ほか: Geriat Med. 1996; 34(3): 363-379
- 19) Nakamura H, et al.: Lancet 2006; 368(9542): 1155-1163
- 20)和田英夫ほか:臨床医薬 1988;4(11):2149-2160
- 21) 井藤英喜: 臨床医薬 1988; 4(3): 395-407
- 22)梶山梧朗ほか:臨床医薬 1988;4(2):191-200
- 23) 芳野 原ほか:糖尿病 1988;31(5):385-391
- 宏: 臨床医薬 1988; 4(6): 1041-1050
- 25) Tsujita Y, et al.: Biochim Biophys Acta. 1986; 877(1): 50-60
- 26) Watanabe Y, et al.: Biochim Biophys Acta. 1988; 960(3): 294-302
- 27) Kita T, et al.: Drugs Affecting Lipid Metabolism 1987: 251-254

# 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

第一三共株式会社 製品情報センター 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL: 0120-189-132

製造販売元



東京都中央区日本橋本町3-5-1

# HMG-CoA 還元酵素阻害剤

○高脂血症治療剤◎

#### シンバスタチン錠 日本薬局方

# リポバス®錠5 リポバス<sup>®</sup>錠 10 リポバス®錠20

	5mg	10mg	20mg
承認番号	20300AMZ00735000	21300AMZ00847000	21300AMZ00848000
薬価収載	1991年11月	2002年6月	2002年6月
販売開始	1991年12月	2002年6月	2002年6月
用法追加		2001年12月	
再審査結果	2008年10月		

MSD



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(開封後は湿気を避けて

保存すること。)

使用期間:3年

使用期限:外箱に表示(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。)

LIPOVAS® Tablets 5, 10, 20

#### 【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〕
- ※(4)イトラコナゾール、ミコナゾール、アタザナビル、サキナ ビルメシル酸塩、テラプレビル、コビシスタットを含有する 製剤、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投 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とし、本剤の投与量は 10mg/日を超えないこと。〔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	リポバス®錠5	リポバス®錠10	リポバス®錠20
剤形・色調		円形・裸錠・白色		精円形・ 裸錠・白色
有効成分	の名称	日本薬	局方 シンバス	タチン
含:	量	5mg	10mg	20mg
添加物		乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー 化デンプン、加水分解ゼラチン、クロスポビドン、 クエン酸水和物、ブチルヒドロキシアニソール ステアリン酸マグネシウム		
	表面	<b>直径</b> : 6.4mm	<b>直径:8.0mm</b>	<b>令 740</b> 長径:14.0mm
外形	裏面			短径:7.5mm
	側面			
		厚さ:2.4mm	厚さ:3.0mm	厚さ:4.6mm
識別コ	ード	<b>♦</b> 726	♦ 735	<b>♦</b> 740

# 【効能・効果】

高脂血症、家族性高コレステロール血症

# 【用法・用量】

通常、成人にはシンバスタチンとして5mg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、LDL-コレステロー ル値の低下が不十分な場合は 1 日 20mgまで増量できる。

# 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)あらかじめ高脂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)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 が報告されており、本剤の臨床試験においても、朝食後に 比べ、夕食後投与がより効果的であることが確認されてい る。したがって、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。

# 【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。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があ らわれやすいとの報告がある。(「重大な副作用」の項参照)〕
  - (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) 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。(「重 大な副作用」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

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) 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) 近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、 抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免 疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する 例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。 なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例があ る。〔「重大な副作用」の項参照〕

#### 3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により 代謝される。本剤の活性代謝物であるオープンアシド体はOATP1B1 の基質である。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
イトラコナゾール:	急激な腎機能悪化	これらの薬剤は
イトリゾール	を伴う横紋筋融解	CYP3A4を阻害し、
ミコナゾール:	症があらわれやす	本剤の代謝が抑制
フロリード	い。	される。

	アタザナビル: レイアタッツ サキナビルメシル酸塩: インビラーゼ テラプレビル: テラビック コビシスタットを含 有する製剤: スタリビルド	横紋筋融解症を含むミオパチー等の 重篤な副作用が起きるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4を阻害し、 本剤の代謝が抑制 される。
*	オムビタスビル・パ リタプレビル・リト ナビル: ヴィキラックス	横紋筋融解症を含むミオパチー等の 重篤な副作用が起 きるおそれがある。	リトナビルのCYP3A4 阻害作用及びパリ タプレビルのOATP 阻害作用により、本 剤の代謝及び肝へ の取り込みが抑制 されるおそれがあ 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
フィブラート系薬剤:ベザフィブラート等	急激な情報を 機筋れず体 を 性があむをには10mg/ と を は は り る り を り を り を り を り を り を り る は は り る し る し ま え な 、 の り と り し る し え な 、 の り と り と り と の と り と り と り の と り と り の と り と り	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
クマリン系抗凝血剤: ワルファリンカリウム	抗凝血体用る。 かに増強する。 クマリン・ がのでは、 がのでは、 がのでは、 がのでは、 がのでは、 がのでは、 がのでは、 がのでは、 でいる。 がのでは、 でいる。 でい。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 でいる。 で	機序不明
フィブラート系薬剤: ベザフィブラート等 ダナゾール	急性があれた。 急性があれた。 を性があける。 を性があける。 をはいのなりではいい。 をはいのは、 をはいのは、 をははいのが、 のが、 のが、 のが、 のが、 のが、 のが、 のが、	これらの薬剤も横紋筋融解症が知られている。  下降害のある患者には特に注意すること。

	シクロスポリン	急を症いる場合を症いる場合を症いる場合を症い。 機紋わ必は、いって、 を症が、一体のでは、いった。 というでは、ののでは、 を症が、ののでは、 のでいる。 のでは、 のでいる。 のでい。 のでいる。 のでい。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでい。 のでいる。 のでい。 のでいる。 のでいる。 のでい。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでいる。 のでい。	シクロスポリンは CYP3A4を阻害し、 併用により本剤の代 謝が抑制されるおそ れがある。シクロスポリンのOATPIBI 阻害作用により、本 剤の肝取り込みが抑 制され、血漿中濃度 が上昇、腎障害のある 患者には特に注意す ること。
*	エリスロマイシン クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ 阻害剤: リトナビル等	急激な情報を 機能悪化 を 機能を 機能を 機能を で し し し り し り し り し り し り し り し り り に り り に り り た い。 し り り た り た り た り た り た り た り た り た り た	これらの薬剤は CYP3A4を阻害し、 併用により本剤の 代謝が抑制される。 おそれがある患者に は特に注意すること。
	у тра	合は直ちに投与を 中止すること。〕	には特に注意すること。
	エファビレンツ	併用により本剤の 血漿中濃度が低下 したとの報告があ る。	エファビレンツの CYP3A4誘導作用 により本剤の代謝 が促進されるおそ れがある。
	アミオダロン アムロジピン ベラパミル	併用により本剤の AUCが上昇し、横 紋筋融解症又はミ	機序不明
	ジルチアゼム	オパチーが起きる おそれがある。	ジルチアゼムにより CYP3A4を介する本剤の代謝が抑制されるおそれがある。
	グレープフルーツ ジュース	併用により本剤のAUCが上昇したとの報告がある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツ ジュースはCYP3A4 を阻害し、本剤の代 謝が抑制されるおそ れがある。
*	グラゾプレビル	併用により本剤の 血漿中濃度が上昇 するおそれがある。	グラゾプレビルが 腸管のCYP3A及び BCRPを阻害する。

#### 4. 副作用 承認時

# 1. 治験(2.5~10mg/日投与)

# 2. 用量拡大治験(5~20mg/日投与)

総症例531例中、副作用は48例 (9.04%) に認められ、主なものは、筋肉痛 7 件、倦怠感 6 件、便秘 4 件、瘙痒 3 件、発疹 3 件、浮腫 3 件であった。また、臨床検査値の異常変動は、86例 (16.20%) に認められ、主なものはCK (CPK) 上昇26件、ミオグロビン上昇21件、LDH上昇16件、ALT (GPT) 上昇16件、γ-GTP上昇15件であった。

#### 再審査終了時

#### 1. 使用成績調査

総症例8,123例中、副作用(副作用と判定した臨床検査値異常含む)は219例(2,70%)に認められ、主なものは、CK(CPK)上昇65件、ALT(GPT)上昇30件、肝機能障害24件、AST(GOT)上昇22件、LDH上昇19件、γ-GTP上昇15件、Al-P上昇9件、瘙痒9件、倦怠感8件、嘔気・嘔吐8件、貧血8件であった。

#### 2. 使用成績調査に準じる調査

用量拡大承認後に実施した高用量 (10mg/日を超えた) 投与例を対象とした調査において、総症例764例中、副作用 (副作用と判定した臨床検査値異常含む) は40例 (5.24%) に認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇11件、肝機能障害7件、倦怠感3件であった。

#### (1)重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症 (0.01%)、ミオパチー (0.01%):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。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) 上昇などに注意すること。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)免疫介在性壊死性ミオパチー(頻度不明<sup>11</sup>):免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 3) 肝炎 (頻度不明<sup>11</sup>)、肝機能障害 (0.31%)、黄疸 (頻度不明<sup>11</sup>): 肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがある。また、まれに肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4)末梢神経障害(0.01%):四肢の感覚鈍麻、しびれ感・冷感等の感覚障害、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、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) 血小板減少 (0.04%):血小板減少があらわれることがある ので、血液検査等の観察を十分に行い、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。
- 6) 過敏症候群 (頻度不明<sup>注)</sup>):ループス様症候群、血管炎等を含む過敏症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎(頻度不明<sup>21</sup>):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。

### (2) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

るなと週別な処理を打りこと。				
種類/頻度	5%以上 <sup>#</sup> 又は 頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満	0.1%未満	
消化器	膵炎	腹痛、嘔気、 下痢、消化不 良	嘔吐、食欲不 振、便秘、鼓 腸放屁、腹部 膨満感、口内 炎、舌炎	
肝臓		AST(GOT)上 昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P上 昇、LDH上昇、 γ-GTP上昇	総ビリルビン 値上昇	
皮膚	光線過敏	瘙痒	発疹、蕁麻疹、 脱毛、紅斑	
筋肉		CK (CPK)上昇、 ミオグロビン 上昇、筋肉痛	筋痙攣	
血液		貧血	白血球減少	
精神神経系	認知機能障害 (記憶障害、混 乱等)、抑うつ		頭痛、不眠、め まい、しびれ	

その他	心悸亢進、頻 尿、テストス テロン低下*、 勃起不全、 HbAIc上昇、 血糖値上昇	倦怠感、BUN 上昇、浮腫	口渇、関節痛、 耳鳴、発熱、 ほてり、胸痛、 味覚異常
	血糖值上昇		

注) 自発報告又は海外で認められている。

#### 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。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 (「重大な副作用」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。〔ラットでシンバスタチンの活性代謝物(オープンアシド体)及び他のHMG-CoA還元酵素阻害剤の大量投与で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

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

海外において、本剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

#### 【薬物動態】

#### 1. 吸収・排泄・代謝

健康成人に2.5、5、10及び20mgを1回経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中にはシンバスタチンとともに、活性代謝物としてオープンアシド体が確認された。HMG-CoA還元酵素阻害活性より求めた血漿中薬物濃度は投与量に依存して増加し、投与後1.4~3.7時間で最高値に達した。本剤の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられ、投与後24時間までの総阻害物質の尿中排泄率は投与量の0.34~0.42%であった。2)

#### 2. 連続投与時の蓄積性

健康成人に20mg 1日1回又は10mg 1日2回を7日間連続経口投与したとき、投与7日目の薬物動態パラメータは投与1日目と比較して有意な変動はみられず、蓄積性は認められなかった。<sup>2)</sup>

### 【臨床成績】

〈臨床効果〉

国内で実施された臨床試験(二重盲検比較試験を含む)の総症例1,002例のうち、家族性高コレステロール血症患者170例を含む高脂血症患者545例に対し、本剤5~10mgを1日1回投与した臨床試験において、85.0%(463/545例)の有効率を示した。このうち最長27ヵ月まで投与した長期試験においても、本剤の優れた血清脂質改善効果及び安全性が認められ、有効率88.7%(134/151例)を示した。本剤の投与により血清総コレステロール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、二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。 $^{3)-6)}$ 本剤5~20mgを1日1回投与した別の二重盲検比較試験において、10mg又は20mg投与群で用量依存的なLDLコレステロールの低下がみられ、5mg 1日1回投与時に比較して明らかな増量効果が認められている。なお、用量間に安全性についての差異は認められなかった。 $^{7)}$ (その他)

HMG-CoA還元酵素阻害剤の臨床における有効性及び安全性は、脂溶性又は水溶性に基づくものではない。即ち、生化学的性質、薬理作用、経口投与後の体内動態等から総合的に得られる結果である。臨床試験の結果から脂溶性、水溶性の違いにより筋、睡眠への影響等、安全性に差異がみられるとの確証は得られていない。80~110

# 【薬効薬理】

シンバスタチンは吸収後、コレステロール合成の主要臓器である肝臓に選択的に分布し、活性型のオープンアシド体に加水分解される。オープンアシド体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し、肝臓のLDL受容体活性を増強させることによって、血清総コレステロールを速やかにかつ強力に低下させる。

#### 1. コレステロール合成阻害作用

in vitroにおいてシンバスタチンのオープンアシド体はHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害した。シンバスタチンは各種培養細胞を用いた試験及びラットに経口投与した試験において[14C] 酢酸からの[14C] コレ

ステロール合成を阻害した。また、ヒト肝癌細胞由来のHep G2細胞を用いた試験 $^{(2)}$ 及びコレステロール負荷ウサギに経口投与した試験 $^{(3)}$ において、シンバスタチンは肝LDL受容体活性を増強させた。

#### 2. 脂質低下作用

シンバスタチンは経口投与によりイヌ、コレステロール負荷ウサギ<sup>[3]、14]</sup>及び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)の血清総コレステロールを有意に低下させた。シンバスタチンはウサギに投与したときLDL-コレステロール及びVLDL-コレステロールを有意に低下させた。また、コレステロール負荷ウサギにおいてシンバスタチン0.7mg/kg/日はプラバスタチン18mg/kg/日とほぼ同等の血清脂質低下作用を示した。<sup>[3]</sup>

#### 3. 動脈硬化進展抑制作用

シンバスタチンは、コレステロール負荷ウサギにおける大動脈及び冠状動脈 硬化の進展を有意に抑制し<sup>14)</sup>、また、WHHLウサギにおける黄色腫発生を抑 制した。

#### 4. 外因性コレステロール吸収抑制作用

コレステロール負荷ウサギにおいてシンバスタチンを連続経口投与したとき、消化管からの〔 $^3$ H〕コレステロールの吸収が抑制された。 $^{15}$ 

# 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:シンバスタチン(Simvastatin)

化学名:(1*S*, 3*R*, 7*S*, 8*S*, 8a*R*)-8- |2-[(2*R*, 4*R*)-4-Hydroxy-6-

hexahydronaphthalen-1-yl 2, 2-dimethylbutanoate

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> 分子量: 418.57

性 状:白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル、メタノール又はエタノー

ル (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

#### 構造式:

# 【包 装】

※※リポバス®錠5 : PTP 100錠(10錠×10)

500錠 (10錠×10)

700錠 (14錠×50)

瓶 500錠

※※リポバス®錠10:PTP 100錠(10錠×10)

※※リポバス®錠20:PTP 100錠(10錠×10)

# 【主要文献】

1) Niemi, M.: Pharmacogenomics, 8(7): 787, 2007

2) 大多和昌克 他:臨床医薬, 5(6):1123, 1989

3) 齋藤 康 他:臨床医薬, 5(10): 2041, 1989

4) 板倉弘重 他:臨床医薬, 5(10):2011, 1989

5) 中谷矩章 他:臨床医薬, 5(12): 2627, 1989

6) 馬渕 宏 他:臨床医薬, 6(3):519, 1990

7) 中谷矩章 他:臨床医薬, 17(11):1501, 2001

8) Eckernäs, S. Å. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 35: 284, 1993

9) Bradford, R. H. et al. : Arch. Intern. Med., 151:43, 1991

10) The European Study Group : Am. J. Cardiol., 70:1281, 1992

11) Di Veroli, C. et al. : Curr. Ther. Res. , 52(1) : 1, 1992

12) Nagata, Y. et al. : Biochem. Pharmacol., 40(4): 843, 1990

13) Ishida, F. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1042: 365, 1990

14) Kobayashi, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol.,  $49:125,\ 1989$ 

15) Ishida, F. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 963:35, 1988

# 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方:フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

# MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7004675102







\*\*2018年 4 月改訂 (第27版) \*2017年 5 月改訂

> HMG-CoA還元酵素阻害剤 日本薬局方

処方箋医薬品

# アトルバスタチンカルシウム錠 **ピトール**錠 5 mg **ピトール**錠10mg

日本標準商品分類番号 872189

	錠5mg	錠10mg	
承認番号	21200AMZ00158	21200AMZ00159	
薬価収載	2000年5月		
販売開始	2000年5月		
再審査結果	2010年3月		
国際誕生	1996年11月		

Lipitor® Tablets 5mg · 10mg

法: 気密容器、室温保存 貯

[開封後は湿気を避けて保存すること。]

使用期限:ケース等に表示(製造後3年)

〔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。〕

注 意:【取扱い上の注意】の項参照

注意-医師等の処方箋により 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)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。(「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) \*\*(4)テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リト ナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中 の患者(「相互作用」の項参照)

# 【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

	有効成分(1錠中)	添加物
リピトール錠 5mg	日局 アトルバスタチン カルシウム水和物 5.42mg (アトルバスタチン として5mg)	乳糖水和物、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

	有効成分(1錠中)	添加物
リピトール錠 10mg	日局 アトルバスタチン カルシウム水和物 10.84mg (アトルバスタチン として10mg)	乳糖水和物、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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク

#### 2.製剤の性状

	剤形	色	外形	・大きさ・	重量	識別コード
			表	裏	側面	
リピトール 錠5mg	フィルム コーティ ング錠	ごくうすい 紅色	715			715ھ
乗りIIIg	ング錠	紅巴	直径	厚さ	重量	
			5.6mm	2.7mm	72mg	
			表	裏	側面	
リピトール 錠10mg	フィルム コーティ ング錠	白色	716			716 هـ
ж i Ullig	ング錠		直径	厚さ	重量	
			6.1mm	2.7mm	88mg	

# 【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)近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素(HMGCR)抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大な副作用」の項参照)
- (4)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。

# 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。(「薬物動態」の項参照)

# (1)併用禁忌 (併用しないこと)

( • /	17万元心(17万	0.84 C C /	
	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)	チ倍の 度篤危う筋ミがが を を するUCが7.9と ルA具がの昇は及象症チる アンに告者がの昇は及象症チる トのも性がであれている。 中、命す横含等そ です でしたる。 や、 の は が の は が の れ に る の れ に る の れ に る の れ に る い る い れ い る い る い る い る い る い る 。 と る ら る ら る ら る ら る 。 る ら る ら る ら る ら る ら	機序: テラプレビ ルによる CYP3A4 の阻害が考えら れている。
	オムビタスビル・ パリタプレビ ル・リトナビル (ヴィキラックス)	アン上又を副作った。 アン上又はほぼかなる。 というでは、 はないでも、 はないでも、 とはないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 とはないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 はないでも、 とっと。 はない。 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 はないも、 と。 はな。 はないも、 はないも、 はないも、 はない。 はないも、 はないも、 はないも、 はない。 はない。 はな。 は、 はな。 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、 は、	機序:リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。
**	グレカプレビル・ <u>ピブレンタスビ</u> ル (マヴィレット)	グレカプレビル・ ピブレンタスビル (400mg・120mg)と の併用により、アトル バスタチンのAUC が8.28倍、Cmaxが 22.0倍に上昇した との報告がある。 本剤の血中濃度が 上昇し、副作用が 発現しやすくなる おそれがある。	機序:グレカプレビル及びピプレンタスビルによる本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白(BCRP)阻害に基づく作用によるものと考えられている。

#### (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。

, iv , = = 0		
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	急激な情に悪い。 急激な情に悪い。 を確から覚脱れ、CK(CPK) を症が、病死現界すどに上の場合を が病に上れば、とないでは、 がのが上しのを直止といる。 をでいる。 でい。 でいる。 でい。	機序:フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還の相と HMG-B系発性の相が 子っての相が、 日本の相が、 日本のは、 日本のは

#### (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、 血中及び尿中早を中 グロビン上昇を特 徴とし、急激な骨 機能悪化解症がある。 告がある。	機序系列 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・

[	薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
	免疫抑制剤シクロスポリン等	1)筋肉(CPK) 成、CK(CPK) 成、CK(CPK) 成、血が微性に 大学では では、化解する では、化解する。 の対し がある場合の のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがあるが のがまたが のが のがまたが のがまたが のがまたが のがまたが のがまたが のがまたが のがまたが のがまたが のが のが のが のが のが のが のが のが のが の	機スでの大きなでは、 での人では、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる。 でのんでのんでいる。 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいる、 でのんでいるでのんでいる。 でのんでいるでのんでいる。 でのんでいるでのんでいるでのでのんでいるでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでのでので
	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、 血中及びン上昇、オ グロビ、上見激な引 後とし、化を伴う 機能悪解症がある。 告がある。	機序:アゾール系 抗耳ロマイシンによる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 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倍に上昇す るとの報告がある。	機序:これらの薬 剤によるCYP3A4 の阻害が考えられ ている。
*	グラゾプレビル	グラゾプレビル との併用により 本剤の血漿中薬物 濃度が上昇した (Cmax: 5.66倍、 AUC <sub>0∞</sub> : 3.00倍) との報告がある。	機序:グラゾプレビルによる腸管の CYP3A及び乳癌 耐性蛋白(BCRP) の阻害が考えられ ている。
	グレープフルーツ ジュース	グレープフルーツ ジュース1.2L/日 との併用により、 本剤のAUC <sub>0-72h</sub> 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 <sub>0-24h</sub> :-43%) との報告がある。	機序:エファビレンツによるCYP 3A4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CYP 3A4の誘導が考 えられている。
	ベキサロテン	ベキサロテンとの 併用により本剤の AUCが約50%低 下したとの報告が ある。	機序:ベキサロ テンによるCYP 3A4の誘導が考 えられている。

薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
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 阻害(吸着)に基 づく血漿中薬物患 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 血漿中が上昇すする (本剤10mg投与で Cmax:+9.9%、 AUC <sub>0.24h</sub> :+3.6%、 CLr:129→128mL/ min、80mg投与で Cmax:+20.0%、 AUC <sub>0.24h</sub> :+14.8 %、CLr:160→149 mL/min)ことが併 告さる場次に 上する場合に たった。	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	機序:本剤による

## 4.副作用

承認時までの臨床試験では、897例中78例(8.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう 痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭 痛、全身倦怠(感)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。

市販後の使用成績調査では、4,805例中576例(12.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。 (再審査結果通知:2010年3月)

# (1)重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症、ミオパチー(いずれも頻度不明): 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、急性腎障害等の重篤な腎障害があ らわれることがあるので、観察を十分に行い、 このような症状があらわれた場合には直ちに投与 を中止すること。また、ミオパチーがあらわれる ことがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明 なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与 を中止すること。
- 2) **免疫介在性壊死性ミオパチ**ー(頻度不明): 免疫 介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあ るので、観察を十分に行い、異常が認められた場 合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎** (頻度不明)、**肝炎** (頻度不明)、**肝機能 障害** (0.1%未満)、**黄疸** (頻度不明): 定期的に 検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められ た場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 4) **過敏症** (頻度不明):血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5)無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症(いずれも頻度不明):無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 7) **高血糖** (0.1%未満)、**糖尿病** (頻度不明):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。
- 8) 間質性肺炎 (頻度不明): 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。

#### (2)その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	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、		
消化器	ア昇便心便感心消感、ラ下嘔胸、心窩、、は不部の部との形で、、は不部の部とので、、、消感、、消感、、消感、、消感、、消感、、消水、、、、、、、、、、、、、、	嘔吐、胃炎、 口内炎、腹 痛、口口の のしびれ のしびれ	膵炎、胆汁う。 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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、HbAlc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	

# 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。(「薬物動態」の項参照)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

- (1) **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。]

# 【薬物動態】

#### 1.健康成人における体内動態

(1)単回投与:健康成人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Cmax及び  $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加し、Tmax及び半減期は 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、健康成人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 $^{3}$ )。

#### 薬物動態パラメータ

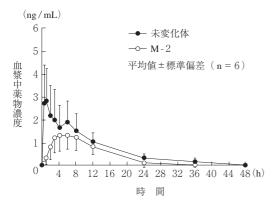
投与量 (mg/man)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	$\begin{array}{c} AUC_{0-\infty} \\ (ng \cdot h/mL) \end{array}$
5	2.64± 1.36	0.6±0.2	10.60±2.91	17.33± 9.29
10	3.42± 1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	34.57±15.79
20	11.29± 4.42	0.9±0.6	10.69±2.91	50.87±18.44
40	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	117.91±40.88

(平均値±標準偏差)

(2)反復投与:健康成人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、20 mg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を健康成人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Tmax、Cmax及び半減期はそれぞれ6.17時間、1.39ng/mL及び8.00時間であった<sup>1)</sup>。



アトルバスタチンを健康成人に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): 健康高齢者( $66\sim73$ 歳) 6 例及び若年者( $20\sim22$ 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Cmax及び $AUC_{0-\infty}$ は約2倍に増加したが、Tmax及び半減期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:健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつに本剤 10 mgを 1 日 1 回 2 週間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A患者及び Child-Pugh B患者において、1 Cmaxではそれぞれ 1 5.5倍及び 1 4.4倍、1 AUC 1 ではそれぞれ 1 4倍及び 1 9.8倍の増加、1 Tmaxではいずれも 1 2の短縮が認められたが半減期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 1 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、腎機能障害は、本剤の薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>7)</sup>。

#### 3.代謝、排泄

健康成人 6 例に本剤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、健康成人に $^{14}$ C-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、 $^{14}$ C-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 $43.7\sim70.2\%$ 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CYP3A4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 $95.6\sim99.0$ %以上を示した $^{12)}$ 。

# 【臨床成績】

#### 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  $5\sim20$ mg 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 総コレステロール<220mg/dLとなった症例の割合(総コレステロール<220mg/dL割合)、LDL-コレステロール<150mg/dLとなった症例の割合(LDL-コレステロール<150mg/dL割合)は下記のとおりである $^{13}$ 。

用量 (mg)	例数	総コレス テロール (%)	トリグリセリド (%)	HDL-コレステロール (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-コレス テロール (%)	総コレステロール <220mg/dL 割合(%)	LDL-コレステロール <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へテロ接合体患者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で総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-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10 mgを 4 週又は 8 週間投与し、その後20 mg(8 週間)、40 mg(8 ~ 20 週)へと漸増投与した $^{15}$ 。その結果、6 例で総コレステロールが $^{-}$ 31.4 $^{-}$ 4.9%、LDL-コレステロールが $^{-}$ 39.3 $^{-}$ 4.6%と低下した。他の3 例では総コレステロールが1.2 $^{-}$ 15.2%、LDL-コレステロールが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総コレステロール及びLDL-コレステロール低下が認められた。

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<sup>16)</sup>。

#### (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WI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<sup>17)</sup>。

#### (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、HbA1c、 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<sup>20)</sup>。

#### (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<sup>23) 24)</sup>。

#### 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ショ糖負荷高トリグ 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<sup>22) 25)</sup>。

# (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<sup>21) 24)</sup>。

#### (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<sup>26)</sup>。

#### (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<sup>29)</sup>。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<sup>22)</sup>。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)。ショ糖負荷高トリグ 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<sup>25)</sup>。

# 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-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1 H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate| trihydrate

#### 構造式:

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

分子量:1209.39

性 状:アトルバスタチンカルシウム水和物は白色~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。光に よって徐々に黄白色となる。

# 【取扱い上の注意】

注 意:本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかって

#### 【包 装】

錠 5mg:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、

500錠 (バラ)、1,000錠 (10錠×100)

錠10mg: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、 500錠 (バラ)、700錠 (14錠×50)、

1,000錠 (10錠×100)

# 【主要文献及び文献請求先】

## 1.主要文献

- 1) 大石紫満子 他:薬理と治療 26(8):1253,1998 [LIP-00174]
- 2) 大石紫満子 他:薬理と治療 26(8):1267,1998 [LIP-00175]
- 3) 社内報告書(海外及び国内健康成人・薬物動態) (D199802697-01.00, 1996)
- 4) 大石紫満子 他:薬理と治療 26(8):1279,1998 [LIP-00176]
- 5) 大石紫満子 他:薬理と治療 26(8):1295,1998 [LIP-00177]
- 6) ファイザー(株社内資料(健康成人及び肝機能障害患者・ 薬物動態) (D200000526-01.00, 1996)
- 7) Stern, R. H. et al.: J. Clin. Pharmacol. **37**(9): 816, 1997 [LIP-00056]
- 8) ファイザー(株)社内資料 (健康成人・薬物動態) (D200000540-01.00, 1994)
- 9) ファイザー(株社内資料 (健康成人・薬物動態) (D200000529-01.00, 1995)
- 10) ファイザー㈱社内資料 (健康成人・薬物動態) (D200000528-01.00, 1998)
- 11) ファイザー㈱社内資料(ヒトミクロソーム・代謝) (D200000530-01.00, 1995)
- 12) 根本裕之 他:薬理と治療 26(8):1229,1998 [LIP-00179]
- 13) 中村治雄 他:Prog. Med. **18**(7):1690, 1998 [LIP-00165]
- 14) 山村 卓 他:臨床医薬 14(11):2031,1998 [LIP-00172]
- 15) 社内報告書(ホモ接合型家族性高コレステロール血症 患者・臨床試験) (D200000488-01.00, 1999)
- 16) 田妻 進 他:臨床医薬 14(12):2163,1998 [LIP-00181]

- 17) 社内報告書(高脂血症患者・血液凝固・線溶系に及ぼす影響)(D200000490-01.00, 1998)
- 18) 田中 明 他:新薬と臨床 **47**(8):1230, 1998 [LIP-00171]
- 19) 舩津敏之 他:薬理と治療 **26**(9):1435,1998 [LIP-00183]
- 20) 田中秀行 他:薬理と治療 **26**(9):1451, 1998 [LIP-00185]
- 21) Bocan, T. M. et al.: Atherosclerosis 111(1): 127, 1994 [LIP-00141]
- 22) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 (11) : 2589, 1997 [LIP-00040]
- 23) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid. Res. **38**(12) : 2502, 1997 [LIP-00039]
- 24) 荒井幸規 他:薬理と治療 **26**(9):1475,1998 [LIP-00189]
- 25) 鈴木雅徳 他:薬理と治療 **26**(9):1469,1998 [LIP-00188]
- 26) ファイザー㈱社内資料 (ラット・代謝物の薬理作用) (D200000469-01.00, 1995)
- 27) 舩津敏之 他:薬理と治療 **26**(9): 1443, 1998 [LIP-00184]
- 28) Funatsu, T. et al.: Atherosclerosis **157**(1): 107, 2001 [LIP-00926]
- 29) 角田裕俊 他:薬理と治療 **26**(9):1461, 1998 [LIP-00187]

#### 2.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求 下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号 ■0120-189-371

製造販売 アステラス製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号 販売提携 ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木3-22-7

> 37535KnP LIP31127Z01

日本標準商品分類番号

872189

(計)

HMG-CoA還元酵素阻害剤 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

開封後は湿気を避けて保 存のこと

室温保存

使用期限:

貯法:

包装に表示の使用期限内 に使用すること ローコール<sup>®</sup>錠10mg ローコール<sup>®</sup>錠20mg ローコール<sup>®</sup>錠30mg

**」 ニュール** 乗らUm LOCHOL®Tablets

**\_\_\_ フルバスタチンナトリウム錠** 

 承認番号
 10mg: 21500AMZ00035000 20mg: 21500AMZ00036000 30mg: 21500AMZ00037000

 薬価収載
 2003年6月

 販売開始
 2003年6月

 国際誕生
 1993年8月

 再審查結果
 2008年12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にのみ併用すること。〔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】

		祖成・汪依』		
	成分・含量	1 錠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)		
ローコール	添加物	炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、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、三二酸化鉄		
錠10mg	性 状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外 形	NV 175		
	識別コード	NV 175		
	大きさ(約)	直径:5.7mm 厚み:2.4mm 質量:0.066g		
	成分・含量	1 錠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)		
ローコール	添加物	炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、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、三二酸化鉄		
ローコール 錠20mg	性 状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外 形	NV N		
	識別コード	NV 176		
	大きさ(約)	直径:6.7mm 厚み:3.4mm 質量:0.129g		

	成分・含量	1錠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)
添加物 ロース、カルメステアリン酸マグ		炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、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、三二酸化鉄
錠30mg	性 状	淡黄色のフィルムコート錠
	外 形	NV NV NV
	識別コード	NV 177
	大きさ(約)	直径:7.7mm 厚み:3.8mm 質量:0.192g

# 【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。また、アルコール中毒者は、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 [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。]
- (3) 次に掲げる患者又は状態〔横紋筋融解症があらわれやすい との報告がある。〕
  - 1)甲状腺機能低下症の患者
  - 2)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
  - 3)薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
  - 4) 感染症
  - 5)外傷後、日の浅い患者
  - 6) 重症な代謝、内分泌障害及び電解質異常
  - 7) コントロール困難なてんかんのある患者
- (4) 高齢者(「5. 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。
- \*(5) 近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の 壊死、抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特 徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後 も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に 観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられ たとの報告例がある。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項 参照)

#### 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	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 免疫抑制剤 シクロスポリン等	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	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 危険因子:腎障害患者
ニコチン酸 エリスロマイシン	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。	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。	機序は解明されてい ない。
陰イオン交換樹脂剤 コレスチラミン等	コレスチラミンとの併用 により本剤の血中濃度が の報告がある のでコレスチラミの特別を 後、少な対を投ラする とが望ましい。 なお、他の除イオン交換 樹脂剤にかいてするおそ 樹脂剤にが低下するおそれがある。	本剤が陰イオン交換 樹脂に吸着され、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。	これらの薬剤による 肝代謝酵素阻害作用 及び胃内pHの変化に よる影響が考えられ る。
フルコナゾール ホスフルコナゾール エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤は主にCYP2C9 で代謝されるため、 これらの薬剤のCYP 2C9阻害作用により 本剤の代謝が阻害される。
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 薬物代謝酵素誘導作 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

承認時までの調査1,487例中、何らかの副作用(自他覚的 副作用又は臨床検査値異常)が報告されたのは186例(12.5%)であった。主な自他覚的副作用は胃不快感 8 件(0.5%)、発疹 7 件(0.5%)、胸やけ 6 件(0.4%)、腹痛 6 件(0.4%)等であった。また、主な臨床検査値異常は $\gamma$ -GTP上昇58件(3.9%)、ALT(GPT)上昇55件(3.7%)、ALP上昇37件(2.5%)、AST(GOT)上昇35件(2.4%)、CK(CPK)上昇18件(1.2%)等であった。

市販後の使用成績調査4,903例中、何らかの副作用(自他 覚的副作用又は臨床検査値異常)が報告されたのは556例 (11.3%)であった。主な自他覚的副作用は肝機能障害49件 (1.0%)、腹痛17件 (0.3%)、胃不快感16件 (0.3%)、嘔気16件 (0.3%)、発疹16件 (0.3%)等であった。また、主な臨床検査値異常はy-GTP上昇122件 (2.5%)、ALT (GPT)上昇83件 (1.7%)、CK (CPK)上昇76件 (1.6%)、AST (GOT)上昇71件 (1.4%)等であった。

(カプセル剤の承認時まで及び再審査終了時までの集計)

- (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、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 ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、筋炎を 含むミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉 痛、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。
- \*2) **免疫性壊死性ミオパチー**:免疫性壊死性ミオパチーがあら われることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 3) **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。
  - 4) **過敏症状**:ループス様症候群、血管炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応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。
  - 5)**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。

#### (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	0.1%~5%未満	0.1%未満
皮		膚	脱毛、光線過敏	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹
消	化	器	膵炎	胃不快感、胸や け、腹痛、嘔気、 便秘、下痢、食 欲不振、腹部膨 満感	嘔吐、口内炎、 口渴
肝		臓	_	AST (GOT)、 ALT (GPT)、 ALP、LDH、 y-GTP、LAP 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
精补	申神系	圣系	_	めまい、頭痛	睡眠障害、知覚 異常(しびれ等)
ф		液	_	白血球減少	貧血、血小板減 少、好酸球增多
7	Ø	他	ほてり、勃起不 全	けん怠感、血清 カリウム上昇、 尿酸上昇	関節痛、発熱、動悸、味覚異常、 浮腫、胸内苦悶 感

#### 5. 高齢者への投与

- (1) 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。
- (2) 高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があるので慎重に投与すること。

#### 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。〔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(3 mg/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

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

- (1) 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。
- (2) 海外において、本剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

# 【薬物動態】

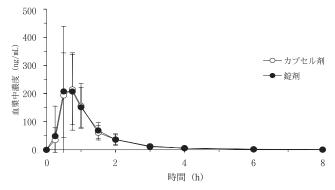
# 1. 血中濃度

健康成人にフルバスタチンとして30mgを錠剤又はカプセル剤で 空腹時に単回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は次のとお りである。

また、薬物動態パラメータから両剤の生物学的同等性が確認された。 $^{1)}$ 

錠剤、カプセル剤単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-8</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
錠剤	0.83	266.8	258.3	1.32
カプセル剤	0.76	235.6	251.5	1.22



フルバスタチン30mg(錠剤又はカプセル剤)を 1 回経口投与後の血漿中濃度の推移(平均値±標準偏差、n=24)

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。<sup>2)</sup>

# 2. 代謝3)

フルバスタチンはヒト肝ミクロソームにより水酸化体及び脱イソプロピル化体へと代謝され、水酸化及び脱イソプロピル化には主としてCYP2C9が関与している。

#### 3. 排泄

健康成人に³H-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、投与放射能量の5%及び92%であった(120時間値)。⁴) (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。²)

#### 4. 反復投与時の蓄積性2)

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 $20\sim40$ mg、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。50

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>6)</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。 $^{7}$ 

#### 3. その他8~13)

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、ラット肝ミクロゾーム画分)。

#### 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  $( \neg y ) ^{14}$ 

#### 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:細胞 $^{15)}$ 、高脂食負荷ハムスター、WHHLウサギ $^{16)}$ )。また、同受容体の蛋白量 (Hep G:細胞 $^{15)}$ )、mRNA量 (WHHLウサギ $^{16)}$ ) 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>17)</sup>、イヌ、サル)。

/Hep G₂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:(±)-(3RS,5SR,6E)-Sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-

 $(1-methylethyl) - 1 \\ H-indol-2-yl] - 3, \\ 5-dihydroxy-6-$ 

heptenoate

分子式: C24H25FNNaO4

分子量:433.45

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 (95) にやや溶けやすく、アセトニトリル又はジエチル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】

**ローコール錠10mg** 100錠(PTP)

500錠 (PTP)

**ローコール錠20mg** 100錠(PTP)

500錠 (PTP・バラ)

700錠 (PTP)

1,000錠 (PTP)

**ローコール錠30mg** 100錠(PTP)

500錠 (PTP)

700錠 (PTP)

#### 【主要文献】

 社内資料:フルバスタチン30mgの錠剤とカプセル剤の生物学的 同等性試験 (LOCU00039)

2) 増田直記ほか:臨床医薬 11(suppl. 1), 65, 1995 〔LOCJ00028〕

3) Fischer, V. et al.: Drug Metab. Dispo. 27(3), 410, 1999

(LOCM00541)

4 )  $\,$  Tse, F. L. S. et al. : J. Clin. Pharmacol.  $32\,(7)$  , 630 , 1992

(LOCM00021)

5) 寺本民生ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 181, 1995 (LOCJ00033)

6) 寺本民生ほか:臨床医薬 11(suppl. 1), 235, 1995 [LOCJ00035]

7) 橋本俊雄ほか: 臨床医薬 11(suppl. 2), 29, 1995 〔LOCJ00044〕

8) 梶山梧朗ほか: 臨床医薬 11(suppl. 1), 267, 1995 [LOCJ00036]

9) 山本田力也ほか:臨床医薬 11(3), 651, 1995 〔LOCJ00041〕

10) 井藤英喜ほか:臨床医薬 11 (suppl. 2), 45, 1995 〔LOCJ00045〕

11) 小堀祥三ほか:臨床医薬 11(suppl. 2), 45, 1935 (LOCJ00047)

12) 外山淳治ほか:臨床医薬 11 (suppl. 2), 153, 1995 [LOCJ00050]

13) 杉本恒明ほか:臨床医薬 11 (suppl. 2), 171, 1995 [LOCJ00051]

14) Yamamoto, A. et al.: Experientia 51(3), 223, 1995 (LOCM00116)

15) Hayashi, K. et al.: Biochim. Biophys. Acta 1167(2), 223, 1993

(LOCM00030)

16) Kurokawa, J. et al.: Biochim. Biophys. Acta 1259(1), 99, 1995 [LOCM00163]

Shiomi, M. et al.: Arzneim. -Forsch. Drug Res. 44(10), 1154,
 1994 (LOCM00077)

## 【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。

\*\*田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10 電話 0120-753-280

(01)

\*\* SUN サンファーマ株式会社 サンファーマ株式会社 pharma 東京都港区芝公園1-7-6



0801 1

2

規制区分:処方箋医薬品

使用期限:外箱等に表示



#### HMG-CoA還元酵素阻害剤

# 日本薬局方 ピタバスタチンカルシウム錠

LIVALO IAB. 1mg · 2mg · 4mg

	錠 lmg	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	21500AMZ00459	21500AMZ00460	22400AMX00047
薬価収載	2003	2012年6月	
販売開始	2003	2012年6月	
再審查結果	2013		
用法 用量遊加	2015		
国際誕生			

# 法:気密容器、遮光、室温保存

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

注意-医師等の処方箋 により使用すること

- (2) 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者[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、肝障害を悪化させるおそれがある。〕(「薬物動態」 の項参照)
- (3)シクロスポリンを投与中の患者(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、横紋筋融解症 等の重篤な副作用が発現するおそれがある。](「相互作用」「薬 物動態」の項参照)
- (4) 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 れる場合に限ること。[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	リバロ錠 lmg	リバロ錠 2mg	リバロ錠 4mg
成分 ·含量	ビタバスタチン カルシウム水和物 (1錠中ピタバスタ チンカルシウムとし て1.0mg)	ビタバスタチン カルシウム水和物 (1錠中ビタバスタ チンカルシウムとし て2.0mg)	ピタバスタチン カルシウム水和物 (1錠中ピタバスタ チンカルシウムとし て4.0mg)
添加物	乳糖水和物、低質 現度とドロキシブロ ビルセルロース、メタケ イ酸アルミン酸マグ ネシウム、ステアリン 酸マグネシウム、ク エン酸トリエチル、 含水二酸化ケイ素、 酸化チタン、カルナ ウパロウ	乳糖水和物、低置 換度ヒドロキシブロ ビルセルロース、メタケ イ酸アルミン酸マグ ネシウム、ステアリン 酸マグネシウム、ステアリン でで、ステアリン で、ステアリン で、ステアリン な、ステアリン で、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステアリン 、ステア 、ステア 、ステア 、ステア 、ステア 、ステア 、ステア 、ステア	乳糖水和物、低間ロビルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸でが、カンでは、カンでは、カンでは、カンでは、カンでは、カンでは、カンでは、カンでは
色調 ·剤形	白色・フィルムコー ティング錠	ごくうすい 黄赤 色・割線入りフィル ムコーティング錠	淡黄色・割線入り フィルムコーティン グ錠
外形	直径6.2mm 厚さ2.6mm 重量85mg	直径7.1mm 厚さ2.9mm 重量125mg	直径8.6mm 厚さ3.9mm 重量249mg
識別コード	<b>(Green)</b> 201	© 202	<b>(CACT)</b> 203

#### 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のうちホモ接合体については使用 経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、 LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を 考慮すること
- (3)小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の 治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が 適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。(「小 児等への投与」の項参照)
- (4)女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されて いる」ことも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リ スク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。(「副作用」「妊 婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)なお、国内臨床試験 において女児に対する使用経験はない。

#### 用法·用量

高コレステロール血症

通常、成人にはピタパスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回経口投 与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不 十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

#### 家族性高コレステロール血症

成人:通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回 経口投与する

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不 十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児:通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを 1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分 な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。 <参考>

# 成人

	錠lmg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	0	0	0
家族性高コレステロール血症	0	0	0

#### 小畑

7.70			
	錠lmg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	_	_	-
家族性高コレステロール血症	0	0	

○:承認用法・用量あり -:承認なし

#### [用法・用量に翻算する使用上の注意]

- (1) 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mg とし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児 に投与する場合には、1日1mgを投与する。(「慎重投与」「薬物 動態」の項参照)
- (2)本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連 有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK(CPK) 上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前 駆症状に注意すること。〔成人海外臨床試験において8mg以上 の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止さ れている。〕

# 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、アルコール中毒者(本剤は 主に肝臓に多く分布して作用す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 [ 横紋筋膜解症の報告例の 多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋臓解症に伴っ 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)、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)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。〕
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)小児(「小児等への投与」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)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も十分考慮すること。
- (2) 肝機能検査を投与開始時より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)に行うこと。
- (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)近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA還元酵素(HMGCR)抗体陽性等を特徴とする免疫 介在性壊死性ミオバチーがあらわれ、投与中止後も持続する 例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。 なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大な副作用」の項参照)

#### 3.相互作用

本剤は肝チトクロームP450(CYP)によりほとんど代謝されない(CYP2C9でわずかに代謝される)

# (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
シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)	急激な腎機能悪化を伴う 横紋筋融解症等の重篤な 有害事象が発現しやすい。	り本剤の血漿中濃

#### (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。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
	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。	に関する臨床検

# (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	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済クレ アチニン上昇等の腎機能 の悪化を認めた場合は直	腎機能障害の有無にかかわらず、 両剤とも横紋筋 酸解症が報告されている。 危険因子:腎障害
コレスチラミン	ちに投与を中止すること。本剤の血中濃度が低下	がある場合
コレステラミン	本剤の皿中版及が低下する可能性があるので、コレスチ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が望ましい。	同時投与により 本剤の吸収が低 下する可能性が ある。
エリスロマイシン	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 び尿中ミオクロピン上昇並 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。	左記薬剤により 本剤の肝臓への 取り込みが阻害 されるためと考え られる。(「薬物 動態」の項参照)
リファンピシン	併用により本剤のCmaxが 2.0倍、AUCが1.3倍に上 昇したとの報告がある。	

# 4.副作用

#### 成人:

承認時までに実施された臨床試験で、886例中197例(22.2%)に副作用が認められた。自他覚症状の副作用は50例(5.6%)で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は167例(18.8%)で、主なものはy-GTP上昇、CK(CPK)上昇、血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇などであった。(承認時)

使用成績調査において、安全性解析対象症例19,921例中1,082例 (5.4%)に副作用が認められた。(再審査終了時)

#### 小児:

・国内で実施された臨床試験では、全例(14例)に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128例中20例(15.6%)に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

# (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、このような症状があらわれた場合には投 与を中止すること。
- 2)ミオパチー (頻度不明):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。
- \*\*\*3) 免疫介在性境死性ミオパチー(頻度不明):免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 4) 肝機能障害、黄疸(0.1%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)の 著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある ので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、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。
  - 5) 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、血液検査等の観察を十分に行い、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
  - 6) 間質性肺炎(頻度不明): 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。



#### (2)その他の副作用

(2)1	てリンプ	也の副	作用		
_	\		0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過	敏	症	発疹、そう痒	<b>葦麻疹</b>	紅斑
消	化	器	嘔気·悪心、 胃不快感	口渴、消化不良、腹痛、 腹部膨満感、便秘、口内 炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、 下痢	
肝		注2) 版	LE ATT	ビリルビン上昇、コリンエ ステラーゼ上昇、AL-P 上昇	
腎		臟		頻尿、BUN上昇、血清ク レアチニン上昇	
筋		<sup>推3)</sup>	CK(CPK)上 昇、筋肉痛、 脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神	神神	圣系	頭痛・頭重感、 しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
Ú		液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球 増多、白血球増多、グロ ブリン上昇、クームス試 験の陽性化	
内	分	滋	テストステロン 低下	アルドステロン低下、アル ドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
7	Ø	他		動悸、疲労感、皮膚疼痛、 ほてり、関節痛、浮腫、霧 視、眼のちらつき、耳閉感、 尿潜血、尿酸値上昇、血 清K上昇、血清P上昇、 味覚異常、着色尿	脱毛

- 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は投与を中止する など適切な処置を行うこと
- 注3) 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。

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

# 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、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔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

- (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。動物実験(ラット)での周産期及び授乳期投与試験(1mg/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認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験(0.3mg/kg以上)において母動物の死亡が認められている。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。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(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

- (1)小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に 注意し、慎重に投与すること。[小児では運動の頻度や強度が成 人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそ れがある。]
- (2)低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全 性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳 未満の小児等に対する使用経験はない)。

#### 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。)

#### 9.その他の注意

イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット、サル)においては認められていない。

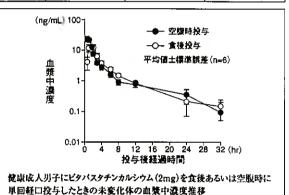
#### 茎物動態

#### 1.健康成人における体内動態

#### (1)単回経口投与時の血中濃度2)

健康成人男子各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体と主代謝物であるラクトン体が認められた。2mg投与時の未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりである。未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べTmaxの遅延とCmaxの低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった。

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
空腹時	0.8	26.1	58.8
食 後	1.8	16.8	54.3



# (2) 反復経口投与時の血中濃度2/3/

健康成人男子6例に1日1回朝食後ビタバスタチンカルシウムとして4mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは下表のとおり、反復投与による変動は小さく、T1/2は約11時間であった。21

	T <sub>max</sub> (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
投与1日目	1.7	55.6	1.4	174	10.5
投与7日目	1.1	59.5	2,2	221	11.6

また、高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ビタバスタチンカルシウム として2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態バラメー タに差は認められなかった。<sup>31</sup>

#### 2.肝機能障害者における体内動態

#### (1)肝硬変患者(外国人データ)4)

肝硬変思者12例と健康成人6例にピタパスタチンカルシウムとして 2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比し Child-Pugh grade Aの患者ではCmaxで1.3倍、AUCで1.6倍、 Child-Pugh grade Bの患者ではCmaxで2.7倍、AUCで3.9倍を 示した。

# (2)脂肪肝5

肝機能障害者(脂肪肝)6例と肝機能正常者6例に1日1回ビタバス タチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動 態への影響は少なかった。



#### 3.腎機能障害者における体内動態6

腎機能障害(血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下)を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比しCmaxで1.7倍、AUCで1.9倍を示した。

#### 4.小児における体内動態7

小児家族性高コレステロール血症患者(男児)各7例にピタバスタ チンカルシウムとして1mg又は2mgを1日1回朝食前に52週間反復 経口投与したとき、投与1時間後の血漿中未変化体の濃度は下表 のとおりであった。

投与量 投与1時間後の血漿中濃度 <sup>(t)</sup> (ng/mL)	
lmg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

#### 注) 投与8週時又は12週時に測定

 $(Mean \pm S.D., n=7)$ 

#### 5.薬物相互作用

#### (1) In vitro 試験<sup>8|9|</sup>

ビタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルプタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった。かまた、ビタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1(OATP-C/OATP2)が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンビシンによって取り込みが阻害された。か

#### (2) 臨床試験

#### 1)シクロスポリン100

健康成人男子6例に1日1回ビタバスタチンカルシウムとして 2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ビタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した。

# 2) エリスロマイシン(外国人データ) 11

健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復 経口投与し、4日目の朝にピタバスタチン4mgを併用投与した とき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで 3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した。

# 3)リファンピシン(外国人データ) 12

健康成人18例に1日1回リファンビシン600mgを15日間反復経口投与し、11~15日目に1日1回ピタバスタチン4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はCmaxで2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した。

#### 4) フィブラート系薬剤 (外国人データ) 13)

健康成人24例に1日1回ビタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを7日間併用投与したとき、ビタバスタチンの血漿中 濃度 (AUC)はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した。

#### 6.尿中排泄2

健康成人男子各6例にピタパスタチンカルシウムとして2mg、4mgを 単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で0.6%未満、 ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。

健康成人男子6例にビタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した。

# 7.代謝3)14]~16]

ビタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝され、主たる排泄経路は糞中排泄であった(ラット、イヌ)。 141151 ヒトにおいては、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロバン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた。 31161

#### 8. 塞物代謝酵素8)

ビタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主にCYP2C9により8位木酸化体を生じた(in vitro)。

#### 9.血漿蛋白結合率8

ビタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清 アルプミンで99.5~99.6%、0.06%ヒトα1酸性糖蛋白で94.3~ 94.9%であった(in vitro)。

#### 臨床成績

# 1.臨床効果

成人:高コレステロール血症(家族性高コレステロール血症を含む)17(~23)

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症患者を含む)を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)で、ビタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後1~4mgを8~104週間投与した862例の集計成績において、確実な血清脂質改善効果が認められた。投与8週時の総コレステロール低下率は28%、LDL・コレステロール低下率は40%、トリグリセリド低下率は投与前150mg/dL以上の症例で26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。17)~23)

また、高コレステロール血症患者を対象とした28~52週間長期投与試験(1日1回夕食後1~4mgを投与)において、持続的かつ安定した血清脂質改善効果が認められた。<sup>22</sup>さらに、家族性高コレステロール血症患者を対象にした52~104週間長期投与試験(1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して投与)においても安定した軽コレステロール値、LDL・コレステロール値の低下が認められた。<sup>23</sup>

# 小児:家族性高コレステロール血症?

10~15歳の家族性高コレステロール血症患者(男児)を対象にピタバスタチンカルシウムとして1日1回朝食前1mg又は2mgを52週間投与した試験において、LDL-コレステロールのベースラインを共変量とした投与8週時及び12週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均[95%信頼区間]は、1mg群(7例)では・27.258[-34.003,-20.513]%、2mg群(7例)では・34.273[-41.018,-27.528]%と有意なLDL-コレステロール低下効果を示し(p<0.001)、その効果は52週まで維持された。

#### 2.高齢者における血中ステロイドホルモンに及ぼす影響20

年齢70歳以上の高コレステロール血症患者34例を対象に、ビタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与した結果、血中ステロイドホルモンにおいて問題となる変動は認められなかった。

# 3.糖尿病合併例における糖代謝に及ぼす影響21

インスリン非依存型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者33例を対象に、ビタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与したところ、血糖コントロールに及ぼす影響は少なかった。

#### 薬効薬理

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA<br/>
湿元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿<br/>
縦コレステロールが低下する。

また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

# 1.HMG-CoA還元酵素阻害作用<sup>24</sup>

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用のICso値は6.8nMであった(in vitro)。

# 2.コレステロール合成阻害作用24 25

ビタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した(in vitro)<sup>25</sup>また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった(ラット)<sup>24</sup>

# 3.血漿脂質低下作用24/26

ビタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグ リセリドは有意に低下した(イヌ、モルモット)。

# 4.脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用27)28)

ピタバスタチンは、酸化LDLを負荷したマクロファージ(マウス単球 由来株細胞)においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した(in vitro)。<sup>271</sup>また、経口投与により頚動脈接過モデルにおける内膜肥 厚を有意に抑制した(ウサギ)。<sup>283</sup>

#### 5.作用機序

# (1)LDL受容体発現促進作用<sup>25</sup> (26) 29)

ピタバスタチンは、HepG2細胞においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した(in vitro)。<sup>251291</sup>また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した(モルモット)。<sup>261</sup>

# (2)VLDL分泌低下作用<sup>26)</sup>

ピタパスタチンの経口投与により、VLDL・リグリセリドの分泌は 有意に低下した(モルモット)。

#### 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ビタバスタチンカルシウム水和物 (Pitavastatin Calcium Hydrate)

化学名: Monocalcium bis {(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl) quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-

enoatel pentahydrate

#### 構造式:

分子式: C50H46CaF2N2O8·5H2O

分子量:971.06

性 状: 白色~微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又 はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。 結晶多形が認められる。

#### 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

# <小児の家族性高コレステロール血症>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用思者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 包装

リバロ錠1mg PTP: 100錠、140錠(14錠×10)、500錠、

700錠(14錠×50)

プラスチックボトル:500錠

リバロ錠2mg PTP:100錠、140錠(14錠×10)、500錠、

700錠(14錠×50)、1000錠

プラスチックボトル:500錠

リバロ錠4mg PTP:100錠

#### 主要文献

- 1) Castelli WP.: Am. J. Med., 76(2A), 4(1984)
- 2) 中谷矩章他: 臨床医薬, 17. 741 (2001)
- 3) 中谷矩章他: 臨床医薬, 17. 957(2001)
- 4) 興和(株社内資料: 肝硬変患者における薬物動態
- 5) 森 治樹他: 臨床医薬, 19.371(2003)
- 6) 再審査報告售(リバロ錠1mg·2mg)
- 7) 興和(株)社内資料:小児臨床試験(国内第11/相試験)
- 8) Fujino H. et al.: 薬物動態, 14. 415 (1999)
- 9) Hirano M. et al.: Drug Metab. Dispos., 34. 1229 (2006)
- 10) 蓮沼智子他: 臨床医薬, 19. 381 (2003)
- 11) 與和(株)社内資料:エリスロマイシンとの相互作用
- 12) 興和(株社内資料:リファンビシンとの相互作用
- 13) Mathew P.: 診療と新薬, 40. 779 (2003)
- 14) Kojima J. et al.: Biol. Pharm. Bull., 22, 142 (1999)
- 15) Fujino H. et al.: 薬物動態, 14. 79 (1999)
- 16) 興和(株社内資料:健康成人男子における代謝物
- 17) 中谷矩章他: 臨床医薬, 17. 789(2001)
- 18) 佐々木淳他: 臨床医薬, 17.807(2001)
- 19) 斎藤 康他:臨床医薬, 17.829(2001)
- 20) 大内尉義他: Geriat. Med., 39. 849(2001)
- 21) 山田信博他: 臨床医薬, 17. 945(2001)
- 22) 寺本民生他:臨床医薬, 17.885(2001)
- 23) 馬渕 宏他: 臨床医薬, 17. 915(2001)
- 24) Aoki T. et al.: Arzneimittelforschung, 47. 904 (1997)
- 25) Morikawa S. et al.: J. Atheroscler. Thromb., 7. 138 (2000)
- 26) Suzuki H. et al.: Atherosclerosis, 146. 259 (1999)
- 27) 與和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用
- 28) Kitahara M. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 77. 117 (1998)
- 29) 中川俊次他: 薬理と治療, 29, 51 (2001)

#### 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ください。 興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部 〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

# 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120・508・514

03 - 3279 - 7587

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 與 和 採 去 會 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14 版 売 元 與 和 創 藥 株 去 会 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14 提 携 日産化学工業株式会社

日本標準商品分類番号 872189

\*\*2017年10月改訂(第15版)

\*2016年10月改訂

処方箋医薬品:

貯

注意-医師等の処方箋により使用すること

法:錠:室温保存、吸湿注意

すること

使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用

クレストール錠2.5mg クレストール錠5mg クレストールOD錠2.5mg クレストールOD錠5mg

HMG-CoA還元酵素阻害剤

ロスバスタチンカルシウム錠・口腔内崩壊錠 CRESTOR® Tablets 2.5mg・5mg CRESTOR® OD Tablets 2.5mg・5mg

		錠2.5mg	錠5mg
	承認番号	21700AMY00008	21700AMY00007
	薬価収載	2005年3月	
	販売開始	2005年4月	
٠	再審査結果	2017年6月	
	国際誕生	2002年11月	

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22800AMX00102 22800AMX00103	
薬価収載	2016年6月	
販売開始	2016年6月	
国際誕生	2002年11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

OD錠: 遮光、室温保存、吸湿注意

- 2. 肝機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[これらの患者 では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝 臓に分布して作用するので、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)
- シクロスポリンを投与中の患者(「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】

#### 1. 組成

#### クレストール錠

販売名	クレストール錠2.5mg	クレストール錠5mg
成分·含量 (1錠中)	ロスバスタチン2.5mg (ロスバスタチンカルシウム として2.6mg)	ロスバスタチン5mg (ロスバスタチンカルシウム として5.2mg)
添加物	乳糖水和物、セルロース、第三リン酸カルシウム ケロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロ トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄	

# クレストールOD錠

販売名	クレストールOD錠2.5mg	クレストールOD錠5mg
成分·含量 (1錠中)	ロスバスタチン2.5mg (ロスバスタチンカルシウム として2.6mg)	ロスバスタチン5mg (ロスバスタチンカルシウム として5.2mg)
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水 酸化マグネシウム、軽質無水 スクラロース、アセス ステアリン酸マグ	ケイ酸、黄色三二酸化鉄、 ルファムカリウム、

# 2. 性状

#### クレストール錠

2001 70 MC			
販売名	クレストール錠2.5mg	クレストール錠5mg	
剤形	うすい赤みの黄色から くすんだ赤みの黄色の フィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色から くすんだ赤みの黄色の フィルムコーティング錠	
外形 表面	(452) (27)	(2 2 2 2 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5	
外形 裏面 (21/2)			
外形 側面			
直径	約5.5mm	約7mm	
厚さ 約3.1mm		約3.8mm	
重量	約0.08g	約0.15g	
識別コード	ZD4522:2 1/2	ZD4522 5	

#### クレストールOD錠

販売名	クレストールOD錠2.5mg	クレストールOD錠5mg		
剤形	淡黄色の円形の素錠	淡黄色の円形の素錠		
外形 表面	AZ IS3	AZ 154		
外形 裏面	$\circ$			
外形 側面				
直径	約6mm	約8mm		
厚さ	約2.7mm	約3.1mm		
重量	約0.12g	約0.24g		
識別コード	AZ 153	AZ 154		

# 【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>

- 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】

通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者に投与する場合には、2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量は5mgとする。 (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
- 2. 特に20mg投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。20mg投与開始後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的(半年に1回等)に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 3. (OD錠のみ) OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を 期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

# 【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)

(「適用上の注意」の項参照)

(1) 腎障害又はその既往歴のある患者[重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、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。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)

- (2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者 [本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。] (「禁忌」及び「薬物動態」の項参照)
- (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸、アゾール系 抗真菌薬(イトラコナゾール等)、マクロライド系抗生物質(エリスロ マイシン等)を投与中の患者[一般に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 参昭)
- (4) 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。]
- (5) 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) 近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫 介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例 が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大 な副作用」の項参照)
  - (4) 投与開始又は増量後12週までの間は原則、月に1回、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、OATP1B1及びBCRPの基質である。

#### (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
*	シクロスポリン (サンディミュン、	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シ	
	ネオーラル等)	クロスポリンの血中濃度に影響は	BCRP等の機能
		なかったが、本剤のAUC <sub>0-24h</sub> が健康成人に単独で反復投与したと	
		きに比べて約7倍上昇したとの報	
		告がある。	

#### (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
	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。	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 (腎機能に関する臨床 検査値に異常を認めな い場合)	フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	融解症の報告が
ニコチン酸 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	能障害のある患

	薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序·危険因子
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも傾回にプロトロンと時間国際標準比(INR)値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序は不明
	制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム	本剤の血中濃度が約50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。(「薬物動態」の項参照)	機序は不明
**	ロピナビル・リトナビル アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル	本剤とロピナビル・リトナビルを併用したとき本剤のAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約3倍、Cmaxが7倍、またダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約1.5倍、Cmaxが約2.4倍上昇したとの報告がある。	左記 薬剤 が OATP1B1及び BCRPの機能を 阻害する可能性 がある。
	シメプレビル	本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメプレビルが OATP1B1の機 能を阻害する可 能性がある。
**	ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレ ビル・ベクラブビル	ビル、またはダクラタスビル・アス ナプレビル・ベクラブビル <sup>注)</sup> を併 用したとき、本剤の血中濃度が上 昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、 ベクラブビルが OATP1B1、1B3 及びBCRPの機 能を阻害する可 能性がある。よ た、アスナプレビ かがOATP1B1、 1B3の機能を阻 害する可能性が ある。
**	<u>レゴラフェニブ</u>	本剤とレゴラフェニブを併用した とき、本剤のAUC が3.8倍、 Cmaxが4.6倍上昇したとの報告 がある。	<u>レゴラフェニブが</u> BCRPの機能を 阻害する可能性 がある。
	エルトロンボパグ  ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・	本剤とエルトロンボパグを併用したとき、本剤のAUCが約1.6倍上昇したとの報告がある。	エルトロンボパグ がOATP1B1及 びBCRPの機能 を阻害する可能 性がある。

\*\* 注)承認用量外の用量における試験結果に基づく。

#### 4. 副作用

国内・外の臨床試験において、副作用評価対象例10,380例中1,950例 (18.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は筋肉痛335例 (3.2%)、ALT (GPT) 上昇179例 (1.7%)、CK (CPK) 上昇171例 (1.6%) であった。(承認時)

\*\* 使用成績調査において、安全性評価対象症例<u>8,700</u>例中<u>974</u>例 (<u>11.2</u>%)に副作用が認められた。主な副作用は、CK (CPK) 上昇201件 (2.3%)、筋痛126件(1.4%)、肝機能異常<u>89</u>件(1.0%)であった。(<u>再審査終了時</u>)

# (1) 重大な副作用

- \*\* 1) 横紋筋融解症(0.1%未満):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
  - 2) **ミオパチー**(0.1%未満):ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な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) 免疫介在性壊死性ミオパチー(頻度不明):免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸(0.1%未満): 肝炎、AST(GOT)、 ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、 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 うごと。
  - 5) **血小板減少**(0.1%未満): 血小板減少があらわれることがあ

るので、血液検査等の観察を十分に行い、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。

- 6) 過敏症状(0.1%未満):血管浮腫を含む過敏症状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。
- 7) 間質性肺炎(0.1%未満):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。
- 8) 末梢神経障害(0.1%未満):四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の 感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があ らわれることがあるので、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。
- 9) **多形紅斑**(頻度不明): 多形紅斑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

Z/ CV/ICV/曲11F/II				
	2~5%未満	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒症、発 疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、嘔 気、下痢	膵炎、口内 炎	
筋·骨格系	CK (CPK) 上昇	無力症、筋肉痛、関節痛	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	健忘、睡眠障害(不眠、 悪夢等)、抑 うつ	
内分泌				女性化乳房
代謝異常			HbA1c上昇、 血糖値上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT) 上昇、ALT (GPT)上昇)			
腎臓		蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、腎 機 能 異 常 (BUN上昇、血 清クレアチニン 上昇)		

- 注1) 症状が認められた場合には投与を中止すること。
- 注2) 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するな ど適切な処置を行うこと。

発現頻度は使用成績調査から算出した。

#### 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ことが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

なお、臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。(「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。[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。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。]
- (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

#### (1) 薬剤交付時:

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

# (2) 服用時(OD錠のみ):

OD錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

#### \*9. その他の注意

海外において、本剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者

では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

# 【薬物動態】

# 1. 血中濃度

# (1) 単回投与後の血漿中濃度

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウムを5mgの用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後5時間にCmaxを示し、消失半減期  $(t_{1/2})$  は20.2±7.8時間であった。また、Cmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ3.56±1.35ng/mL及び31.3±13.6ng・h/mLであった(平均値±標準偏差)<sup>1)</sup>。

なお、ロスバスタチンの体内動態は線形であると考えられている (外国人データ)<sup>2)</sup>。

#### (2) 生物学的同等性

- 1) 健康成人男性にクレストール錠5mg又はクレストールOD錠5mgそれぞれ1錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。Cmax及びAUCの対数の平均値の差について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、クレストールOD錠は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいてもクレストール錠と生物学的に同等であった3)。
- 2) クレストールOD錠2.5mgは、「含量が異なる経口固形製剤の 生物学的同等性ガイドライン」(平成24年2月29日付 薬食 審査発0229第10号)に基づき、クレストールOD錠5mgを標 準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみ なされた。

#### 表1 健康成人男性における薬物動態パラメータ

用量		n	Cmax <sup>a)</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-last</sub> a) (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)
クレストール錠5mg		65	4.56 (50.3)	4.02 ±1.49	48.90 (39.7)	14.0 ±10.9 <sup>c)</sup>
クレストール	水なし	65	4.31 (49.1)	3.89 ±1.35	48.26 (40.1)	14.2 ±11.8°)
OD錠5mg	水あり	64	4.53 (51.3)	3.92 ±1.47	48.31 (40.6)	14.7 ±10.3 <sup>d)</sup>

a) 幾何平均值(変動係数)、b) 平均值±標準偏差、c) n=64、d) n=63

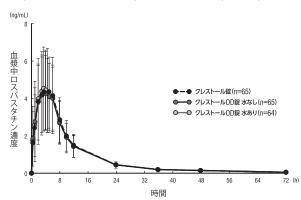


図 クレストール錠 5mg 及びクレストール OD 錠 5mg を水なし、水ありで 服用したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移(平均値 ± 標準偏差)

#### (3) 反復投与後の血漿中濃度4)

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウム10及び20mgを1日1回7日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後24時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与3回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態におけるAUC<sub>0-24h</sub>は単回投与時の1.2倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人におけるCmax及びAUCは白人の約2倍であった。

表2 健康成人男性におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータ(n=6)

	0,						
		月量 ng)	Cmax <sup>a)</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a)</sup> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>c)</sup> (h)
	10	単回	7.87 (54.4)	5 (4-5)	74.2 (56.0)	126 (39.3) d)	15.1±5.36 <sup>d)</sup>
	10	反復	9.38 (71.5)	5 (5-5)	90.5 (67.0)	167 (30.0) e)	18.4±4.62 <sup>e)</sup>
Ī	20	単回	20.5 (54.6)	4 (3-5)	171 (53.0)	209 (50.1)	19.1±5.81
	20	反復	22.1 (68.0)	5 (5-5)	206 (63.9)	248 (62.2)	14.8±5.76

- a) 幾何平均値(変動係数)、b) 中央値(範囲)、c) 平均値±標準偏差、
- d) n=3, e) n=4

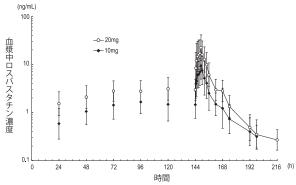


図 健康成人男性における1日1回7日間反復経口投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移(幾何平均値±標準偏差、n=6)

#### (4) 患者における血漿中濃度5)

高コレステロール血症患者に本剤2.5~20mgを1日1回6週間反復経口投与し、定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値(投与後10時間の幾何平均値、10mg:4.06ng/mL、20mg:9.82ng/mL)とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約2倍であった。

# 表3 高コレステロール血症患者における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度

投与量	血漿中ロスバスタチン濃度(ng/mL)
2.5mg (n=16)	1.26 (72.7)
5mg (n=12)	2.62 (41.5)
10mg (n=13)	4.17 (75.5)
20mg (n=17)	11.7 (50.0)

幾何平均値(変動係数) 採血時間:投与後7~16時間

# 2. 生物学的利用率6)

健康成人男性10例におけるロスバスタチンの生物学的利用率は29.0%(90%信頼区間:24.1~34.9)であった。また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ31.9及び11.6L/hであり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた。

#### 3. 食事の影響(外国人データ)7)

健康成人20例にロスバスタチンカルシウム10mgをクロスオーバー法で1日1回14日間、空腹時あるいは食後に経口投与した。食後投与したときの本剤の吸収は空腹時に比べて緩やかであり、Cmaxは食事によって20%低下した。しかし、食後投与時のAUC<sub>0-24h</sub>は空腹時投与の94%であり、本剤の吸収量への食事の影響はないと考えられた。

# 4. 投与時間の影響(外国人データ)<sup>8)</sup>

健康成人21例にロスバスタチンカルシウム10mgをクロスオーバー法で1日1回14日間、午前7時あるいは午後6時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で同様であり、本剤の体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた。

# 5. 性差及び加齢の影響(外国人データ)<sup>9)</sup>

男性若年者、男性高齢者、女性若年者及び女性高齢者各8例にロスバスタチンカルシウム40mg(承認外用量)を単回経口投与したところ、男性のCmax及びAUC<sub>0・</sub>はそれぞれ女性の82%及び91%であった。また、若年者のCmax及びAUC<sub>0・</sub>はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた。

#### 6. 代謝・排泄(外国人データ)

健康成人男性6例に $^{14}$ C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され(90.2%)、尿中放射能排泄率は10.4%であった。また、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、それぞれ投与量の4.9%及び76.8%であった。更に、尿糞中の主な代謝物は、N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった $^{10}$ 。 ヒト血漿中にはN-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されたが、HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度はロスバスタチン濃度と同様の推移を示し、血漿中におけるHMG-CoA還元酵素阻害活性に対する代謝物の寄与はわずかであると考えられた $^{11}$ 。

# 7. 肝障害の影響(外国人データ)12)

Child-Pugh A(スコア:5~6)あるいはChild-Pugh B(スコア:7~9)の 肝障害患者各6例にロスバスタチンカルシウム10mgを1日1回14日間 反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。肝障害患者 のCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>は健康成人群のそれぞれ1.5~2.1倍及び1.05~1.2倍であり、特に、Child-Pughスコアが8~9の患者2例における血漿中濃度は、他に比べて高かった。

# 8. 腎障害の影響(外国人データ)13)

重症度の異なる腎障害患者(4~8例)にロスバスタチンカルシウム20mgを1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかった。しかし、重度(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²)の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇した。

#### 9. 薬物相互作用

#### (1) 本剤が受ける影響

# 1) in vitro代謝試験<sup>14)</sup>

ヒト遊離肝細胞を用いるin vitro試験においてN-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、N-脱メチル化に関与する主なP450分子種はCYP2C9及びCYP2C19であったが、CYP2D6やCYP3A4が関与する可能性も示唆された。

# 2) 臨床試験(外国人データ)

ロスバスタチンの体内動態に及ぼすP450阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>15)</sup> (CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)、ケトコナゾール<sup>16)</sup>、イトラコナゾール<sup>17)</sup> 及びエリスロマイシン<sup>18)</sup> (以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった<sup>19)</sup>。

シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ10.6倍及び7.1倍上昇した<sup>20)</sup>。

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-l</sub>はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した<sup>21)</sup>。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている<sup>20,21)</sup>。

#### (2) 他剤に及ぼす影響

# 1) in vitro代謝試験<sup>14)</sup>

ロスバスタチン(50μg/mL)によるP450(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)活性の阻害率は10%以下であった。

# 2) 臨床試験(外国人データ)

ワルファリン<sup>22)</sup> (CYP2C9及びCYP3A4の基質) あるいはジゴキシン<sup>23)</sup>の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

CYP3A4誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンはCYP3A4に対する誘導作用を示さないと考えられた<sup>24</sup>。

# 10. 蛋白結合率(in vitro)<sup>25)</sup>

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は89.0%(日本人)~88.0%(外国人)であり、主結合蛋白はアルブミンであった。

#### 【臨床成績】

# 1. 薬力学的効果26)

本剤は、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリドには低下効果を、HDL-コレステロールには増加効果を示した。また、アポ蛋白B、非HDL-コレステロールを低下させ、アポ蛋白A-Iを増加させた。更に、LDL-コレステロール/HDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、非HDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、アポ蛋白B/アポ蛋白A-I比を低下させた。

本剤の薬効は、投与後1週間以内にあらわれ、通常2週間までに最大効果の90%となった。最大効果は通常4週間までにあらわれ、その後持続した。

#### 2. 臨床成績

# (1) 高コレステロール血症患者対象試験

二重盲検法により実施された試験において、本剤 $2.5\sim20$ mgを1日1回6週間投与した際の血清脂質値の平均変化率は表1のとおりであった $^{27}$ 。

なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人に おける定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約2倍で あった5)。

# 表1 血清脂質値の平均変化率

# (高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	2.5mg (n=17)	5mg (n=12)	10mg (n=14)	20mg (n=18)
LDL-コレステロール(%)	- 44.99	- 52.49	- 49.60	- 58.32
総コレステロール(%)	- 31.59	- 36.40	- 34.60	- 39.58
トリグリセリド(%)	- 17.35	- 23.58	- 19.59	- 17.01
HDL-コレステロール(%)	7.64	9.09	14.04	11.25
アポ蛋白B(%)	- 38.56	- 45.93	- 43.97	- 50.38
アポ蛋白A-I(%)	5.42	6.25	10.61	9.72
アポ蛋白A-II(%)	0.38	4.27	7.78	7.73

# (2) 家族性高コレステロール血症患者対象試験28)

家族性高コレステロール血症へテロ接合体患者に本剤10mgから 投与を開始し、6週間隔で強制増量した。そのときの血清脂質値 の平均変化率は表2のとおりであった。

#### 表2 血清脂質値の平均変化率

#### (家族性高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	10mg (n=36)	20mg (n=36)
LDL-コレステロール(%)	- 49.17	- 53.91
総コレステロール(%)	- 39.35	- 43.30
トリグリセリド(%)	- 18.20	- 23.62
HDL-コレステロール(%)	9.57	13.75

#### (3) 高コレステロール血症患者対象試験(外国人データ)29)

二重盲検法により実施された3試験の集積データをまとめた。本 剤5mg又は10mgを1日1回12週間投与した際の血清脂質の平均 変化率は表3のとおりであり、高コレステロール血症患者の脂質レ ベルを総合的に改善することが認められた。

#### 表3 血清脂質値の平均変化率

# (外国人高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	5mg (n=390)	10mg (n=389)
LDL-コレステロール(%)	- 41.9	- 46.7
総コレステロール(%)	- 29.6	- 33.0
トリグリセリド(%)	- 16.4	- 19.2
HDL-コレステロール(%)	8.2	8.9
非HDL-コレステロール(%)	- 38.2	- 42.6
アポ蛋白B(%)	- 32.7	- 36.5
アポ蛋白A-I(%)	6.0	7.3

# (4) 長期投与試験(外国人データ)30),31)

高コレステロール血症患者を対象として二重盲検法により実施された試験において、本剤5mg又は10mgから投与を開始し、LDL-コレステロール値がNCEP IIガイドラインの目標値に達するまで増量した。52週時において初回投与量の5mg又は10mgの継続投与を受けていた症例の割合は、それぞれ76%(92/121例)及び82%(88/107例)であった。

## 【薬効薬理】

ロスバスタチンカルシウムは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うためLDL受容体の発現が誘導される。このLDL受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白であるLDLの肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。本剤は、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ<sup>32)</sup>、脂質親和性が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的なHMG-CoA還元酵素阻害剤であると考えられる。

# 1. 血中コレステロール低下作用

ロスバスタチンカルシウムは、イヌ<sup>33)</sup>、カニクイザル<sup>34)</sup>、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)<sup>35)</sup>において血清総コレステロールを、また、アポ蛋白E\*3Leidenトランスジェニックマウス(高VLDL血症モデル動物)<sup>36)</sup>及びヒトアポ蛋白B/CETP(コレステロール

エステル転送蛋白)トランスジェニックマウス(ヒトのコレステロール代謝に類似した脂質代謝環境を有するモデル動物)<sup>37)</sup>においては血漿中コレステロールを有意に低下させた。イヌにおいては、HMG-CoA還元酵素の反応産物であるメバロン酸の血中濃度を用量依存的に低下させた<sup>33)</sup>。

# 2. 動脈硬化進展抑制作用35)

ロスバスタチンカルシウムは、WHHLウサギにおいて、大動脈の脂質沈着面積、コレステロール含量の低下をもたらし、動脈硬化病変の進展を抑制した。

#### 3. トリグリセル・低下作用36),37)

ロスバスタチンカルシウムは、アポ蛋白E\*3Leidenトランスジェニックマウス及びヒトアポ蛋白B/CETPトランスジェニックマウスの血漿中トリグリセリドを低下させた。

#### 4. 作用機序

#### (1) HMG-CoA還元酵素阻害作用<sup>38)</sup>

ロスバスタチンカルシウムは、ラット及びヒト肝ミクロソーム由来の HMG-CoA還元酵素及びヒトHMG-CoA還元酵素の触媒ドメイン に対して阻害作用を示した(*in vitro*)。

#### (2) 肝コレステロール合成阻害作用38)

ロスバスタチンカルシウムは、ラット肝細胞のコレステロール合成を 用量依存的に阻害した。また、その阻害作用は、他のHMG-CoA 還元酵素阻害剤に比べて長期間持続した。

#### (3) LDL受容体誘導作用<sup>39)</sup>

ロスバスタチンカルシウムは、ヒト肝癌由来HepG2細胞のLDL受容体mRNAの発現を濃度依存的に誘導し、また、LDL結合活性を増加させた(*in vitro*)。

# 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ロスバスタチンカルシウム(Rosuvastatin Calcium)(JAN)

化学名: Monocalcium bis ((3R,5S,6E)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

構造式

分子式:(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca

分子量:1001.14

性状 :白色の粉末である。

アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル及び*N,N-*ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99%)及び水に溶けにくく、1-オクタノールに極めて溶けにくい。

# 【包装】

クレストール錠2.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、

700錠(14錠×50)、 1000錠(10錠×100)

「バラ〕500錠

クレストール錠5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、

700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

クレストールOD錠2.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、

700錠(14錠×50)

クレストールOD錠5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)

#### 【主要文献】

- 1) 社内資料(単回投与後の血漿中濃度、1996)
- 2) Martin, P.D., et al.: Clin. Ther., 25, 2215, 2003
- 3) 社内資料(生物学的同等性, 2014)
- 4) 社内資料(反復投与後の血漿中濃度, 2001)
- 5) 社内資料(患者における血漿中濃度, 2002)
- 6) 社内資料(生物学的利用率, 2001)
- 7) 社内資料(食事の影響, 2000)
- 8) Martin, P.D., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 54, 472, 2002
- 9) Martin, P.D., et al.: J. Clin. Pharmacol., 42, 1116, 2002

- 10) 社内資料(尿糞中排泄率, 1999)
- 11) 社内資料 (HMG-CoA還元酵素阻害活性体の血漿中濃度, 2000)
- 12) Simonson, S.G., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 669, 2003
- 13) 社内資料(腎障害の影響, 2001)
- 14) McCormick, A.D., et al.: J. Clin. Pharmacol., 40, 1055, 2000
- 15) Cooper, K.J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 527, 2002
- 16) Cooper, K.J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 55, 94, 2003
- 17) Cooper, K.J., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 73, 322, 2003
- 18) Cooper, K.J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 59, 51, 2003
- 19) 社内資料(薬物相互作用-制酸剤, 2000)
- 20) Simonson, S.G., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 76, 167, 2004
- 21) Schneck, D.W., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 75, 455, 2004
- 22) Simonson, S.G., et al.: J. Clin. Pharmacol., 45, 927, 2005
- 23) Martin, P.D., et al.: J. Clin. Pharmacol., 42, 1352, 2002
- 24) Simonson, S.G., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 57, 279, 2004
- 25) 社内資料(蛋白結合率, 2000)
- 26) Schneck, D.W., et al.: Am. J. Cardiol., 91, 33, 2003
- 27) 社内資料(日本人高コレステロール血症患者における有効性、2002)
- 28) Mabuchi, H., et al.: J. Atheroscler. Thromb., 11, 152, 2004
- 29) 社内資料(外国人高コレステロール血症患者における有効性, 2001)
- 30) 社内資料(外国人高コレステロール血症患者の長期投与における有 効性, 2001)
- 31) Olsson, A.G., et al.: Am. Heart J., 144, 1044, 2002
- 32) Nezasa, K., et al.: Xenobiotica, 33, 379, 2003
- 33) 社内資料(イヌの血中脂質に対する作用, 2002)
- 34) 社内資料(カニクイザルの血清コレステロール及びリポ蛋白コレステ ロールに対する作用、2002)
- 35) 社内資料(WHHLウサギの血清コレステロール及び動脈硬化病変に 対する作用. 2002)
- 36) 社内資料(アポ蛋白E\*3Leidenトランスジェニックマウスに対する作用, 2002)
- 37) 社内資料(ヒトアポ蛋白B/CETPトランスジェニックマウスに対する作用、
- 38) McTaggart, F., et al.: Am. J. Cardiol., 87(Suppl.), 28B, 2001
- 39) 社内資料(LDL受容体に対する作用, 2002)

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115 FAX 06-6453-7376

®:アストラゼネカグループであるIPR社の登録商標です。

© AstraZeneca 2005



製造販売元 アストラゼネカ株式会社 大阪市北区大深町3番1号

> CRS CE7XT

# 持続性Ca拮抗薬/HMG-CoA還元酵素阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号 872190

# カデュエット。配合錠1番カデュエット。配合錠2番カデュエット。配合錠3番カデュエット。配合錠4番

# Caduet®Combination Tablets

アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤

	1番	2番	3番	4番		
承認番号	22100AMX01825	22100AMX01826	22100AMX01827	22100AMX01828		
薬価収載		2009年 9 月				
販売開始	2009年12月					
再審査結果	2014年12月					
国際誕生	2004年1月					



貯 法:室温保存

使用期限:最終年月を外箱等に記載

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

# 【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸[肝硬変 患者において、アトルバスタチンの血漿中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、これらの患者ではアト ルバスタチン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、アトルバスタチンは主に肝臓にお 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]
- (4)テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

# 【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」、アトルバスタチンの項参照]

# 【組成・性状】

**\*** \*

販 売 名	カデュエット配合錠1番			
成分·分量 [1錠中]	日局 アムロジピンベシル酸均 日局 アトルバスタチンカルシ て 5 mg)			
外形・大きさ (mm)	表 +-6.8-+1 (明	裏 CDT 255	側面 ————————————————————————————————————	
色/剤形/ 識別コード	白色/フィル	ムコーティング錠/CI	OT255	
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アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ボリソル80、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ボリビニルアル(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク			ース、ポリソルベート ポリビニルアルコール	

販 売 名	カデュエット配合錠2番
成分·分量 [1錠中]	日局 アムロジピンベシル酸塩3.47 mg(アムロジピンとして2.5 mg) 及び 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 $10.85$ mg(アトルバスタチンとして $10$ mg)

	表	裏	側面
外形・大きさ (mm)	19 52280° 6.4 ↓	(COT) 251	29 *
色/剤形/     前別コード       白色/フィルムコーティング錠/CDT251			CDT251
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クアルファー化デンプン、ヒドロキシプロビ 80、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネ(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴー		ヒドロキシプロピルセル テアリン酸マグネシウム	レロース、ポリソルベート ム、ポリビニルアルコール

販 売 名	カデュエット配合錠3番			
成分·分量 [1錠中]	日局 アムロジピンベシル酸塩6.94 mg(アムロジピンとして5 mg) 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物5.425 mg(アトルバスタチン て5 mg)			
外形・大きさ (mm)	表  +-6.6-+   カデュエット   6.2   3	表がユエット	側面 	
色/剤形/ 識別コード	白色	1./フィルムコーティング鈴	Ė∕ –	
添加物	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 アルファー化デンプン、ヒドロキシプロビルセルロース、ボリソルベー   80、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ボリビニルアルコー」 (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク			

販 売 名	カデュエット配合錠4番				
成分·分量 [1錠中]	日局 アムロジピンベシル酸塩6.94 mg(アムロジピンとして 5 mg)及0 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物10.85 mg(アトルバスタチンとし て10 mg)				
外形・大きさ (mm)	表 → 8.5 → 1 カデュエット 4.7 4 → 4.7 側面				
色/剤形/ 識別コード	白色/フィルムコーティング錠/ –				
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ーアルファー化デンブン、ヒドロキシブロビルセルロース、ポリソ80、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルア(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク					

# 【効能・効果】

本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。

高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

#### アムロジピン

- ・高血圧症
- · 狭心症

#### アトルバスタチン

- ・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]

#### アムロジピン

アムロジピンは効果発現が緩徐であるため、本剤は緊急な治療を 要する不安定狭心症には効果が期待できない。

#### アトルバスタチン

- (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】

本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。

#### アムロジピン

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして $2.5\sim5$  mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10 mgまで増量することができる。

• 狭心症

通常、成人にはアムロジピンとして 5 mgを 1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

#### アトルバスタチン

・高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを 1 日 1 回経口 投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日20 mgまで増量できる。

・家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして $10\,\mathrm{mg}\,\mathrm{e}\,1$ 日  $1\,\mathrm{回}$ 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。

# [用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1)原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- (2)本剤 (アムロジピン・アトルバスタチン配合剤) は次の4製剤がある。

カデュエット®配合錠

1番:アムロジピン2.5 mg/アトルバスタチン 5 mg

2番:アムロジピン2.5 mg/アトルバスタチン10 mg

3番:アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg

4番:アムロジピン5mg/アトルバスタチン10mg

上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

# 【使用上の注意】

本剤は、アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤であるため、 以下の【使用上の注意】は、各々の成分の【使用上の注意】及び、 本剤あるいは各成分併用投与の試験成績より記載している。

#### 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

#### アムロジピン

- (1)過度に血圧の低い患者[さらに血圧が低下するおそれがある。]
- (2)肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度 時間曲線下面積 (AUC) が増大することがある。高用量 (10 mg) において副作用の発現率が高まる可能性があるので、増量時には慎重に投与すること。(「薬物動態」、「副作用」の項参照)]
- (3)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4)重篤な腎機能障害のある患者 [一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

#### アトルバスタチン

- (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 [アトルバスタチン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」、アトルバスタチンの項参昭]
- (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 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

本剤は、アムロジピン2.5 mgあるいは 5 mgとアトルバスタチン5 mgあるいは 10 mgとの配合剤であり、アムロジピンとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあることに留意すること。 [[副作用」の項参照]

#### アムロジピン

- (1)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (2)アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧 効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用す るときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観 察しながら慎重に投与すること。

#### アトルバスタチン

- (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)近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。[「重大な副作用」の項参照]
- (4)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。

# 3.相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により 代謝される。またアムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4が関与していると考えられている。

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

#### アトルバスタチン

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	采用有守	<b>咖水沚</b> 从 11 直 刀 広	饭厅 " 厄陕囚丁	
	テラプレビル (テラビック)	アトルバスタチンとの併用において、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。 アトルバスタチン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バチー等)が起こるおそれがある。	機序:テラブレビルによる CYP3A4の阻害が考えられて いる。	
	オムビタスビル・パ リタプレビル・リト ナビル (ヴィキラックス)	アトルバスタチンの血中濃度が 上昇し、重篤な又は生命に危険 を及ぼすような副作用が発現し やすくなるおそれがある。	機序:リトナビルのCYP3A4 阻害作用及びパリタブレビル による本剤の肝への取り込み 阻害に基づく作用によるもの と考えられている。	
**	グレカプレビル・ビ ブレンタスビル (マヴィレット)	グレカプレビル・ピプレンタス ビル $(400\mathrm{mg}\cdot 120\mathrm{mg})$ との 併用により、アトルバスタチン のAUCが8.28倍、 $C_{\mathrm{max}}$ が22.0倍 に上昇したとの報告がある。本 別の血中濃度が上昇し、副作用 が発現しやすくなるおそれがあ る。	機序:グレカプレビル及びビ ブレンタスビルによる本剤の 肝への取り込み阻害及び乳癌 耐性蛋白(BCRP)阻害に基 づく作用によるものと考えら れている。	

# (2)原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)

#### アトルバスタチン

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)

# アムロジピン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬 剤	相互に作用を増強するおそれがあ る。慎重に観察を行うなど注意し て使用すること。	相互に作用を増強するおそ れがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール 等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合 的に阻害される可能性が考 えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下す るおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進 される可能性が考えられる。
グレープフルーツ ジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれ る成分がアムロジピンの代 謝を阻害し、アムロジピン の血中濃度が上昇する可能 性が考えられる。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの由中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリム スは、主としてCYP3A4に より代謝されるため、併用 によりタクロリムスの代謝 が阻害される可能性が考え られる。

#### アトルバスタチン

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	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、	
ベザフィブラート 等	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	剤又はニコチン酸製剤と HMG-CoA環元酵素阻害剤
ニコチン酸製剤	う横紋筋融解症があらわれやすい	との副作用誘発性の相加作
ニセリトロール等	との報告がある。	用が示唆されている。
		危険因子:腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1)筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2)シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンのAUC0-244が87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・胆計中排泄に相す する競合阻害に基づく相互 成るアトルバスタチンの肝 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 別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	アトルバスタチンの血漿中薬物濃 度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> : +55.9%、 AUC <sub>0</sub> -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 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 によりアトルバスタチンのAUC が約1.7倍に上昇するとの報告があ る。	機序:これらの薬剤による CYP3A4の阻害が考えられ ている。
グラゾプレビル	グラゾプレビルとの併用により アトルバスタチンの血漿中薬物 濃度が上昇した( $C_{max}$ : 5.66倍、 $AUC_{0-\infty}$ : 3.00倍)との報告がある。	機序:グラゾプレビルによ る腸管のCYP3A及び乳癌 耐性蛋白 (BCRP) の阻害 が考えられている。
グレープフルーツ ジュース	グレープフルーツジュース $1.2L$ /日との併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0-72h}$ が約 $2.5$ 倍に上昇したとの報告がある。	機序:グレープフルーツ ジュースによるCYP3A4の 阻害が考えられている。
エファビレンツ	アトルバスタチンの血漿中薬物 濃度が低下した (C <sub>max</sub> : -12%、 AUC <sub>0-24h</sub> : -43%)との報告がある。	機序:エファビレンツによ るCYP3A4の誘導が考えら れている。
リファンピシン	リファンピシン投与17時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物 濃度が低下した (Cmax: -40%、AUC: -80%) との報告がある。	機序:リファンピシンによ るCYP3A4の誘導が考えら れている。
ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤のAUCが約50%低下したとの報告がある。	機序:ベキサロテンによる CYP3A4の誘導が考えられ ている。
陰イオン交換樹脂	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序:これらの薬剤による アトルバスタチンの吸収阻 害(吸着)に基づく血漿中 薬物濃度の低下が考えられ ている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する(アトルバスタチン10 mg投与で $C_{max}$ : +9.9%、AUCo-24h: +3.6%、CLr: 129→128 mL/min、80 mg投与で $C_{max}$ : +20.0%、AUCo-24h: +14.8%、CLr: $160 \rightarrow 149$ 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:アトルパスタチンに 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:アトルバスタチンに 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

# (1)国内における副作用

高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした臨床試験において、165例中22例(13.3%)に副作用が認められた。副作用の主なものは、動悸(1.2%)、肝機能障害(1.2%)、頭痛(1.2%)、眩暈・ふらつき(1.2%)であった。(承認時)

使用成績調査において、1245例中18例 (1.45%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、CK (CPK) 上昇 (0.24%)、そう痒 (0.16%)、ほてり (熱感、顔面潮紅等) (0.16%) であった。(再審査終了時)

製造販売後臨床試験において、159例中 9 例(5.66%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、腹痛(1.26%)、全身倦怠感(0.63%)等であった。(製造販売後臨床試験終了時)

アムロジピン製剤及びアトルバスタチン製剤の臨床試験 成績及び使用成績調査結果を以下に示す。

#### アムロジピン

開発時及び承認後6年間の調査(再審査終了時):

11,578例中529例(4.57%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の主なものは、ほてり(熱感、顔面潮紅等)(0.80%)、眩暈・ふらつき (0.67%)、頭痛・頭重 (0.58%)、動悸 (0.29%)等であった。

高用量(10 mg)投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時):

アムロジピンとして 5 mgを投与後に収縮期血圧が 140 mmHg以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5 mg 投与を継続又は10 mgに増量した第  $\square$  相試験(二重 盲検比較試験)において、5 mg群では154 例中 6 例(3.90 %)に、10 mg群では151 例中15 例(9.93 %)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量(10 mg)投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5 mg 群で0.65%、10 mg群で3.31%であった。

また、第 $\Pi$ 相試験対象症例のうち、継続して10 mg長期投与試験の対象となった134例では、投与開始後52週までに33例(24.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用の主なものは浮腫(10.4%)、眩暈・ふらつき(2.99%)等であった。

#### アトルバスタチン

承認時までの臨床試験では、897例中78例(8.7%)に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠(感)であった。また、主な臨床検査値異常変動は $\gamma$ -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。

市販後の使用成績調査では、4,805例中576例 (12.0%) に臨 床検査値異常を含む副作用が認められた。(再審査終了時)

#### 1)重大な副作用

#### アムロジピン

- ①**劇症肝炎(頻度不明**<sup>準)</sup>、**肝機能障害、黄疸(0.1%未満)**: 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの 上昇等を伴う肝機能障害や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無顆粒球症(頻度不明<sup>注)</sup>)、白血球減少(0.1%未満)、 血小板減少(頻度不明<sup>注)</sup>):無顆粒球症、白血球減少、 血小板減少があらわれることがあるので、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**房室ブロック**(0.1%未満):房室ブロック(初期症状: 徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異 常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 を行うこと。
- (4) 横紋筋融解症(頻度不明<sup>注</sup>):横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

#### アトルバスタチン

①横紋筋融解症、ミオパチー(いずれも頻度不明制): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミ オグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわ れ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれること があるので、観察を十分に行い、このような症状が

- あらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- ②免疫介在性壊死性ミオパチー(頻度不明<sup>注</sup>):免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与 を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③劇症肝炎 (頻度不明<sup>注</sup>)、肝炎 (頻度不明<sup>注</sup>)、肝機能 障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明<sup>注</sup>):定期的に検 査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた 場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (4) 過敏症 (頻度不明<sup>注)</sup>):血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (5)無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症(いずれも頻度不明性):無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ⑥中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、 多形紅斑(いずれも頻度不明<sup>注)</sup>):中毒性表皮壊死融 解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹が あらわれたとの報告があるので、このような症状があ らわれた場合には投与を中止すること。
- (⑦高血糖 (0.1%未満)、糖尿病 (頻度不明<sup>注)</sup>):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。
- ⑧間質性肺炎(頻度不明準):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。
- 注:自発報告のため頻度不明。

#### 2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、 減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 09				
		1 %~ 2 %未満注1)	1%未満注1)	頻度不明 注2)
過	<b>敏 症</b> 注4)		そう痒	光線過敏、発疹、多 形紅斑、蕁麻疹、血 管炎、血管浮腫
皮	膚			脱毛、带状疱疹、発 赤、皮膚変色、皮膚 乾燥、皮膚龟裂、多 汗、爪の障害
ш	液		好酸球増加	血小板減少、白血球 減少、白血球増加、 貧血、紫斑
肝	臓	肝機能障害	Al-P上昇、ALT (GPT)上昇	AST(GOT)上昇、 γ-GTP上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水
消	化 器		胃炎、胃食道逆 流性疾患、胃不	びれ、口唇炎、口渇、 (連用により) 歯肉肥
呼	吸 器			咳、呼吸困難、咽頭 不快感、肺炎、鼻炎、 鼻出血

	1%~2%未満注1)	1%未満注1)	頻度不明注2)
筋骨格系		筋肉痛	CK (CPK) 上昇、血 中ミオグロビン上昇、 無力症、筋痙攣、筋 緊張亢進、筋炎、関 節痛、背部痛、腱炎、 腱痛
感 覚 器			視力異常、霧視、耳 鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふ らつき	片頭痛、不眠症	振戦、眠気、気分動 揺、末梢神経障害、 健忘症、抑うつ、悪夢、 錐体外路症状
内 分 泌		甲状腺腫	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			血清コレステロール上昇、HbA1c上昇、 高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下
循環器	動悸	浮腫 <sup>注3)</sup> 、ほて り(熱感、顔面 潮紅等)、期外 収縮、血圧上昇	洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血 圧低下、失神
腎臓・泌尿器			BUN上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム減少、類尿・ で間頻尿・尿管腫尿・尿管腫陽性、尿中蛋白 に尿・尿管腫腎性、尿中蛋白 に尿・尿・尿管腫腎性、尿中蛋白 に尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・尿・
その他			脳梗塞、全身倦怠感、 脱力感、疲労、しび れ、発熱、体重増加、 体重減少、疼痛、異 常感覚、胸痛、着色 尿

注1:本剤国内臨床試験において報告された副作用

注2: アムロジピン製剤あるいは(及び)アトルバスタチン製剤で報告された 副作用

注3: アムロジピン10 mgへの増量により高頻度に認められた [[高用量 (10 mg) 投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験 (承認事項一部変更承認時)| 参照]。

注4:発現した場合には投与を中止すること

## (2)海外における副作用

海外で高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象に、本 剤又はアムロジピン製剤とアトルバスタチン製剤を併用 投与した6試験において、8033例中2069例(26%)に臨 床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は 末梢性浮腫729例(9.1%)、頭痛153例(1.9%)、浮動性め まい132例(1.6%)等であった。(承認時までの調査の集計)

## 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おり、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある<sup>1)</sup>。 [[薬物動態] の項参照]

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンは低用量(2.5 mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(アムロジピンによる)

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。[高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある(アトルバスタチンによる)。]

## 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。[アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている<sup>2</sup>。アトルバスタチンの動物実験において、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。[アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>3)</sup>。アトルバスタチンの動物実験において、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

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.過量投与

**症状**:アムロジピンの過量投与において、過度の末梢血管 拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈 を起こすことがある。

**処置**:心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。アムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている4。

#### 9. 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。]

## 10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に 心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報 告がある。

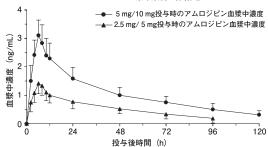
## 【薬物動態】

## 1.アムロジピン・アトルバスタチン配合剤の成績

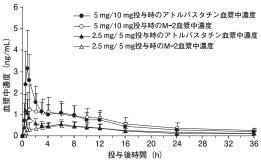
## (1)血中濃度

健康成人16例ずつに本剤(アムロジピン25 mg/アトルバスタチン5 mg又はアムロジピン5 mg/アトルバスタチン10 mg)をそれぞれ空腹時に単回投与したときのアムロジピン、アトルバスタチン未変化体及び主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化体 (M-2) の血漿中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。アムロジピン及びアトルバスタチンの $C_{max}$ 及びAUCは投与量に応じて増加し、両薬剤の $T_{max}$ 及びアムロジピンの $T_{1/2}$ は投与量に依存せず同様の値を示した5)。健康成人16例に本剤(アムロジピン5 mg/アトルバスタチン10 mg)を空腹時及び食後に単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に食事による大きな影響は認められず、アトルバスタチンの $C_{max}$ は食事により低下するもののAUCは影響を受けなかった5)。なお、日本人と外国人において本剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態を比較した結果、両薬剤の薬物動態に民族差は認められなかった。

## アムロジピン血漿中濃度-時間推移



### アトルバスタチン及びM-2血漿中濃度-時間推移



健康成人における本剤単回投与時の血漿中濃度推移 (N=16, 算術平均値±標準偏差)

### 健康成人における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

本剤投与量	薬物名	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-Tlast</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
	アムロジピン	$1.46 \pm 0.347$	6.3 ± 1.2	55.4 ± 19.9	$43.5 \pm 10.6$
2.5 mg/ 5 mg (N = 16)	アトルバスタチン	1.42 ± 0.708	$1.0 \pm 1.4$	9.51 ± 4.77	NC
(14 10)	M-2	$0.568 \pm 0.295$	5.5 ± 3.1	9.11 ± 4.67	NC
	アムロジピン	3.15 ± 0.545	$6.6 \pm 1.0$	125 ± 31.8	43.2 ± 6.6
5 mg/10 mg (N=16)	アトルバスタチン	3.61 ± 1.54	$1.0 \pm 0.7$	21.4 ± 8.73	$11.0 \pm 3.6 a$
(11 10)	M-2	1.57 ± 0.943	$2.6 \pm 2.8$	21.4 ± 10.7	NC

Cmax: 最高血漿中濃度、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間

AUCo-Tlast:血漿中濃度 – 時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ :血漿中濃度半減期、NC:算出せず

算術平均值 ± 標準偏差、a) N=8

#### (2)生物学的同等性(外国人データを含む)

健康成人(4 試験の合計170例)に本剤(アムロジピン/アトルバスタチンとして2.5 mg/5 mg、2.5 mg/10 mg、5 mg/5 mg又は5 mg/10 mgを含有) 1 錠と、アムロジピン錠(本剤と同量のアムロジピンを含有)及びアトルバスタチン錠(本剤と同量のアトルバスタチンを含有)各 1 錠を空腹時に単回投与した結果、本剤投与とアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠の併用投与は生物学的に同等であった6-9)。本剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータを表に示した。

#### 生物学的同等性試験における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	アムロ	ジピン	アトルバスタチン		
本剤投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	
2.5 mg/ 5 mg (N = 36)	1.26	50.5	1.40	11.5	
2.5 mg/10 mg (N = 40)	1.18	50.4	3.31	24.9	
5 mg/5 mg (N=39)	3.32	125	1.34	8.84	
5 mg/10 mg (N = 55)	2.84	124	3.18	21.3	

Cmax:最高血漿中濃度、AUCt:血漿中濃度-時間曲線下面積調整洛み幾何平均值

## 2.アムロジピンとアトルバスタチン併用投与での成績

## (1)単回投与(外国人データ)

健康成人25例にアムロジピン $10\,\mathrm{mg}$ 及びアトルバスタチン $80\,\mathrm{mg}^{(\pm)}$ の併用と、各製剤を単独で単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に対するアトルバスタチン併用投与の影響は認められなかった。アトルバスタチンのAUC0- $\infty$ はアムロジピン併用投与時に18%増加したが、 $C_{\mathrm{max}}$ に対する影響は認められなかった100。

## (2)反復投与(外国人データ)

健康成人16例にアムロジピン $10 \,\mathrm{mg}$ 及びアトルバスタチン $80 \,\mathrm{mg}^{(\pm)}$ の併用と、アトルバスタチン $80 \,\mathrm{mg}$ を単独で $1 \,\mathrm{H} \,\mathrm{I} \,\mathrm{I$ 

注: アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では  $1\,\mathrm{H20\,mg}$ まで、家族性高コレステロール血症では  $1\,\mathrm{H40\,mg}$ までである。 [「用法・用量」の項参照]

## 3.アムロジピン単独投与での成績

## (1)血中濃度

健康成人 6 例にアムロジピン2.5 mgを 1 日 1 回14日間反復投与した場合の血清中濃度は投与開始 6 日目以降に定常状態に達した。最終投与日(14日目)の $C_{max}$ 及びAUC $_{0-24h}$ はそれぞれ3.5 ng/mL及び61.8 ng·h/mLであり、初回投与時(1.4 ng/mL及び19.3 ng·h/mL)の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止5日目には0.24 ng/mLとなった $^{12}$ 。

### (2)血漿蛋白結合率

アムロジピンのヒト血漿蛋白との結合率は97.1%(in vitro、平衡透析法)であった。

#### (3)尿中排泄

アムロジピン2.5 mg又は5 mgを健康成人6 例に単回経口投与した場合の投与後6日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約8%であった。またアムロジピン2.5 mgを1日1回14日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始6日目でほぼ定常状態に達し、6日目以降の1日当たりの未変化体の尿中排泄率は6.3~7.4%であった $^{12}$ 。

### <参考>

Beresford ら<sup>13)</sup> は健康成人に<sup>14</sup>C-標識アムロジピン15 mgを単回経口投与した場合、投与12日目までに投与放射能の59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められたと報告している。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない<sup>14)</sup>。

#### (4)高齢者

高齢高血圧患者 6 例(平均年齢79.7歳)にアムロジピン 5 mgを単回、及び 8 日間反復投与した結果、若年健康者(平均22.3歳)に比し、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-48h}$ は有意に高値を示したが、 $T_{1/2}$ に有意差は認められなかった $^{1}$ 。

### (5)肝機能障害患者

肝硬変患者(Child分類A,B) 5 例にアムロジピン2.5 mgを単回投与した結果、健康成人に比し、投与72時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はやや高値を示したが有意差は認められなかった $^{15}$ )。

## 4.アトルバスタチン単独投与での成績

#### (1)血中濃度

健康成人6例にアトルバスタチン10 mg及び20 mg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、20 mg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<sup>16</sup>。

#### (2)血漿蛋白結合率

ヒト血漿を用いた in vitroの実験で、アトルバスタチンの蛋白結合率は95.6~99.0%以上を示した $^{17}$ )。

#### (3)代謝、排泄

健康成人 6 例にアトルバスタチン10 mg及 U 40 mg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U 8)。また、健康成人にU 4C-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  $(<2\%)^{19}$ 、糞中に未変化体、M-1及 U M-2が それぞれ糞中放射能の8.3%、U 1.7% 及U 18.2% 排泄されたU 90 更に、U 6C-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、未変化体のほかにM-1、M-2及 U 6M 2 U 7 U 9 U

## (4)高齢者

健康高齢者(66~73歳)6 例及び若年者(20~22歳)6 例に、アトルバスタチン10 mgを空腹時に単回投与した結果、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、 $T_{max}$ 及び $T_{1/2}$ に差は認められなかった $^{23}$ )。

## (5)肝硬変患者(外国人データ)

健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつにアトルバスタチン10 mgを 1 日 1 回14日間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて 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、AUC0-24h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<sup>24</sup>。

## (6)腎障害患者(外国人データ)

腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例にアトルバスタチン10 mgを1日1回14日間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>25)</sup>。

## 【臨床成績】

# <アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与における成績(外国人データ)><sup>26)</sup>

高血圧症と高脂血症を併発している患者1660例を対象とした二重盲検試験において、アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与(5 mg + 10 mg、5 mg + 20 mg、5 mg + 40 mg、5 mg + 80 mg、10 mg + 10 mg、10 mg + 20 mg、10 mg + 40 mg、10 mg + 80 mg) は とアムロジピン単独投与(5 mg、10 mg)又はアトルバスタチン単独投与(10 mg、20 mg、40 mg、80 mg) 注 を比較した。投与8 週後のSBP降圧作用及びLDL-C低下作用は以下のとおりであり、アムロジピン及

びアトルバスタチンを併用投与した場合でも、アムロジピンのSBP降 圧作用及びアトルバスタチンのLDL-C低下作用に臨床上問題となる 影響は認められなかった。

アトルバスタチンがアムロジピンのSBP降圧作用に及ぼす影響

	パラメータ/解析			アトルバスタチン				
	ハブメータ/解析		0 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
		平均変化量(mmHg)	-12.6	-13.6	- 15.3	-12.8	- 12.6	
アムロ	5 mg	アムロジピン単独投与 との差	-	-1.0	- 2.7	-0.2	0.1	
ジピン		平均変化量(mmHg)	- 16.5	- 15.9	-16.0	- 16.5	- 17.5	
ン	10 mg	アムロジピン単独投与 との差	-	0.6	0.5	0.0	- 1.1	

#### アムロジピンがアトルバスタチンのLDL-C低下作用に及ぼす影響

	パラメータ/解析		アトルバスタチン			
			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	0 mg	平均変化率(%)	- 33.5	- 39.5	- 43.1	- 47.0
7		平均変化率(%)	- 39.0	- 42.2	- 44.9	- 48.2
ムロジ	5 mg	アトルバスタチン単独 投与との差	- 5.5	- 2.8	-1.8	-1.2
ピン		平均変化率(%)	- 36.6	- 38.6	- 43.2	- 49.2
	10 mg	アトルバスタチン単独 投与との差	- 3.2	0.9	-0.2	-2.2

注: アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日20 mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日40 mgまでである。[[用法・用量」の項参照]

#### <アムロジピン単独投与における成績>

## 1.高血圧症<sup>27~34)</sup>

本態性高血圧症に対する有効率(「下降」以上、判定不能例は除く)は85.8%(467/544例)であった。また、腎障害を伴う高血圧症に対しては80.0%(28/35例)、重症高血圧症に対しては88.9%(8/9例)の有効率を示した。

アムロジピンとして 5 mgを 1 日 1 回 8 週間投与後に、収縮期血圧が 140 mmHg以上を示す患者 305 例を 2 群に分けて、アムロジピンとして 10 mg又は 5 mgを 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、10 mg群で 13.7 mmHgの低下、5 mg群で 13.7 mmHgの低下であり、両群間に統計的に有意な差がみられた。さらに、継続試験として実施した長期投与試験でアムロジピンとして 10 mgを 1 日 1 回通算して 13.7 回加算与した際、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、13.6 mmHgの低下を示した。

# 2.狭心症35~38)

狭心症に対する有効率(「改善」以上、判定不能例は除く)は74.0%(108/146例)であった。病型別の有効率は労作性狭心症82.0%(73/89例)、労作兼安静狭心症61.4%(35/57例)であった。

## <アトルバスタチン単独投与における成績>

## 1.高脂血症患者対象試験39)

二重盲検法により実施された試験において、アトルバスタチン5~20 mg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総コレステロール<220 mg/dLとなった症例の割合(総コレステロール<220 mg/dL割合)、LDL-コレステロール<150 mg/dLとなった症例の割合(LDL-コレステロール<150 mg/dL割合)は下記の通りである。

用量 (mg)	例数	総コレステロール (%)	トリグリセリド (%)	HDL-コレステロール (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-コレステロール (%)	総コレステロール <220mg/dL 割合(%)	LDL-コレステロール <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へテロ接合体患者24例にアトルバスタチン10 mgを 8 週間投与し、その後、8 週間毎に20 mg、40 mgへと漸増し検討した。その結果、10 mg及び40 mgで総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた $^{40}$ 。

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、アトルバスタチン10 mgを 4 週又は 8 週間投与し、その後20 mg(8 週間)、40 mg(8 ~20週)へと漸増 投与した $^{41}$ )。その結果、6 例で総コレステロールが $^{-}$ 31.4 $^{-}$ 4.9%、LDL-コレステロールが $^{-}$ 39.3 $^{-}$ 4.6%と低下した。他の 3 例では総コレステロールが $^{1}$ 1.2 $^{-}$ 15.2%、LDL-コレステロールが $^{3}$ 1. $^{-}$ 11.8%と

増加した。低下が認められた症例のうち 4 例ではアトルバスタチン投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の総コレステロール及びLDL-コレステロール低下が認められた。

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。

### 【薬効薬理】

#### アムロジピン

#### 1. 降圧作用

各種高血圧病態モデル(高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット・ イヌ)においてアムロジピン1日1回投与により持続的な降圧作用が 認められ、20日間の連続投与によっても耐性は生じなかった<sup>42</sup>。

麻酔又は無麻酔イヌにおいてアムロジピン投与により大腿動脈、冠動脈及び椎骨動脈の血流量は持続的に増加し、血圧の下降及び全末梢血管抵抗の持続的な減少が認められた<sup>43)</sup>。

#### 2. 高血圧に伴う心血管障害への作用

食塩感受性Dahlラットにアムロジピンを10週間以上連続投与することにより、加齢に伴う血圧上昇及び腸間膜動脈の石灰沈着、フィブリン沈着等の血管病変が抑制された(4)。脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン3mg/kg/日を79週間連続投与することにより、血圧上昇の抑制及び延命効果が認められた。また、心筋の線維化、腎の増殖性動脈炎、糸球基底膜肥厚、尿細管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された(45)。

#### 3. 抗狭心症作用

アムロジピンは麻酔モルモットでのセファデックス冠動脈塞栓による心筋虚血性ST上昇を抑制した $^{46}$ 。また、摘出ラット心臓において、虚血/再灌流時の心筋保護作用を調べた結果、アムロジピン投与群では対照群に比べて心収縮力の回復が促進され、組織内 $Ca^{2+}$ 量の増加が抑制された。組織内ATP量及びクレアチンリン酸量の回復も促進され、心筋保護作用が示された $^{47}$ 。

ネコ血液灌流摘出心臓において、左室dp/dt及び左室収縮期圧は低下し、心筋酸素消費量も減少した<sup>48)</sup>。

## 4.作用機序49,50)

アムロジピンは細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、 冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現 は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性 が認められている。

## アトルバスタチン

## 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 $^{51}$ )。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 $^{52}$ )。

## (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<sup>53,54)</sup>。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<sup>55,56)</sup>。

## 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ショ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54.57)。

## (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<sup>53,56)</sup>。

## (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58)。

## (5)リポたん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<sup>59,60)</sup>。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<sup>61)</sup>。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<sup>54)</sup>。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<sup>55)</sup>。

ショ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57)。

#### 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 ポたん自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】

#### アムロジピン

一般名:アムロジピンベシル酸塩(Amlodipine Besilate)

化学名: 3-Ethyl 5-methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式: C20H25CIN2O5 · C6H6O3S

分子量:567.05 融 点:約198℃ (分解)

構造式:

性 状:アムロジピンベシル酸塩は白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、 水に溶けにくい。メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

#### アトルバスタチン

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

化学名: Monocalcium bis {(3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-

(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] -3.5-dihydroxyheptanoatel trihydrate

分子式: C66H68CaF2N4O10·3H2O

分子量: 1209.39

構造式

性 状:アトルバスタチンカルシウム水和物は白色~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。光 によって徐々に黄白色となる。

#### 【包 装】

カデュエット®配合錠1番:100錠 (PTP) カデュエット<sup>®</sup>配合錠2番:100錠 (PTP) カデュエット®配合錠3番:100、500錠 (PTP) カデュエット®配合錠4番:100、500錠 (PTP)

## 【主要文献】

[L19961015202] 1)桑島 巌ほか: Geriatric Medicine 29(6): 899, 1991 [L19961015105] 2) 堀本 政夫ほか:応用薬理 42(2):167,1991 \*3) Naito T, et al. : J Hum Lact 31(2): 301, 2015 [L20150421049] 4) Laine, K. et al.: Br J Clin Pharmacol 43(1): 29, 1997 [119970613039] 5) 社内資料:健康成人における単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事 の影響 [L20090608055]

6) 社内資料: 2.5 mg/5 mgの生物学的同等性 [L20090608056] 7) 社内資料: 2.5 mg/10 mgの生物学的同等性 [L20090608057] 8) 社内資料: 5 mg/5 mgの生物学的同等性 [1.20090608058] 9) 社内資料: 5 mg/10 mgの生物学的同等性 [L20090608059] 10) 社内資料:アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用 [L20090608060] 11) 社内資料: アムロジピンのアトルバスタチンに対する作用 [L20090608061] 12) 中島 光好ほか: 臨床医薬 7(7): 1407 1991 [L19961015104] [L19961011314] 13) Beresford, A. P. et al.: Xenobiotica 18(2): 245, 1988 14) 社内資料: アムロジピンの主要代謝物及び分解物の薬理作用[L20060313008] 15)足立 幸彦ほか:薬理と治療 19(7): 2923, 1991 [L19961016301] 16) 大石 紫満子ほか:薬理と治療 26(8):1279,1998 [L20001006018] 裕之ほか:薬理と治療 26(8):1229,1998 [L20001011004] 18)大石 紫満子ほか:薬理と治療 26(8):1253,1998 [L20001006015] 19) 社内資料: <sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の尿及び糞中排泄率 [L20010112010] 20)社内資料:14C-アトルバスタチン投与時の糞中排泄率 [L20010115056] 21)社内資料: 14C-アトルバスタチン投与時の胆汁中排泄率 [L20010115019] 22)社内資料:アトルバスタチンのヒトミクロソームにおけるin vitro代謝 [120010115062] 23)大石 紫満子ほか:薬理と治療 26(8):1295,1998 [L20001006020] 24) 社内資料: 肝硬変患者におけるアトルバスタチンの薬物動態 [L20010112009] 25) Stern, R. H et al.: J Clin Pharmacol 37(9): 816, 1997 [L20001011024] 26) 社内資料: 高血圧症及び高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトル バスタチン併用の臨床効果 [L20090608062] 27) 増山 善明ほか:薬理と治療 19(7):2853,1991 [L19961108112] 善明ほか:薬理と治療 19(7):2873,1991 [L19961021104] 29) 増山 善明ほか:薬理と治療 19(7): 2895, 1991 [1 19961015304] 30) 増山 善明ほか: 臨床評価 19(2): 213, 1991 [L19961015305] 31) 猿田 享男ほか:薬理と治療 21(2):505,1993 [L19961014113] 32) 山田 和生ほか:薬理と治療 19(8):3189.1991 [L19961015302] 33) Fujiwara, T. et al.: J Hum Hypertens. 23(8): 521, 2009 [L20090113021] 34) 社内資料:アムロジピン  $5\,\mathrm{mg}$ で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10 mg長期投与時の安全性及び有効性 [L20090113022] 35)加藤 和三ほか: 基礎と臨床 26(2): 683, 1992 [L19961015203] 和三ほか: 臨床評価 19(3): 355, 1991 36)加藤 [L19961030108] 37)加藤 和三ほか: 臨床評価 19(3): 379, 1991 [L19961014317] 38)渡邊 賢一ほか:薬理と治療19(7):2909,1991 [L19980625002] 39)中村 治雄ほか: Progress in Medicine. 18(7): 1690, 1998 [L20001006004] 40)山村 卓ほか:臨床医薬 14(11):2031 1998 [L20001011035] 41)社内資料:家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバ スタチンの臨床効果 [120010115063] 42)山中 教造ほか:日本薬理学雑誌 97(2):115,1991 [L19961015403] 43) 社内資料:アムロジピンの降圧作用 [L20080515002] 44) Fleckenstein, A. et al. : Am J Cardiol 64(17) : 21 I , 1989 [L19961011112] 45) Suzuki, M. et al.: Eur J Pharmacol 228 (5-6): 269, 1993 [L19961014106] 46) 社内資料:アムロジピンの抗狭心症作用 [L20080515003] 47) Nayler, W. G.: Am J Cardiol 64(17): 65 I, 1989 [L19961014313] 48)田村 裕男ほか:薬理と治療 18(Suppl.2): S-339, 1990 [L19961015407] 49)山中 教造ほか:日本薬理学雑誌 97(3):167,1991 [L19961015404] 50) 社内資料: アムロジピンの作用機序 [1 20080515004] 51) 舩津 敏之ほか:薬理と治療 26(9):1435,1998 [L20000828002] 52)田中 秀行ほか:薬理と治療 26(9):1451,1998 [L20000828003] 53) Bocan, T. M et al. : Atherosclerosis. 111(1): 127, 1994 [L20001011022] 54) Burnett, J. R. et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(11): 2589, 1997 [L20001006012] 55) Bisgaier, C. L et al.: J Lipid Res 38(12): 2502, 1997 [L20001011018] 56) 荒井 幸規ほか:薬理と治療 26(9):1475,1998 [L20000828004] 57) 鈴木 雅徳ほか:薬理と治療 26(9):1469,1998 [L20000828006] 58) 社内資料:アトルバスタチン代謝物の薬理作用 [1 20010115070]

59) 舩津 敏之ほか:薬理と治療 26(9):1443,1998 [L20000828008] 60) Funatsu, T et al.: Atherosclerosis 157(1): 107, 2001 [L20010629076] 61) 角田 裕俊ほか:薬理と治療 26(9):1461,1998 [L20000828005]

## 【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ください。 ファイザー株式会社 製品情報センター 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053



【製造販売】 ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標 012 PAA109919

					配合錠 LD	配合錠 HD
	承	認	番	号	22900AMX00965000	22900AMX00966000
*	薬	価	収	載	2018 4	年4月
*	販	売	開	始	2018 1	年4月
	$\mathbb{E}$	際	誕	生	2013 4	年5月

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤/HMG-CoA 還元酵素阻害剤配合剤

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: 遮光、気密容器、室温保存

注意:「取扱い上の注意」の項参照

使用期限:外箱に表示

使用期間:LD:30 箇月、HD:29 箇月

アトーゼット。配合錠 LD アトーゼット。配合錠 HD

> ATOZET<sup>®</sup> Combination Tablets LD, HD エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠



# 【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) 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者

急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸 [肝硬変患者において、アトルパスタチンの血漿中 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、これらの患者ではアトルバスタチンの血漿中濃度が 上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。ま た、アトルバスタチン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〕
- ※※(4) テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の 患者〔「相互作用」の項参照〕

# 【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。〔HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用において、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	アトーゼット <sup>®</sup> 配合錠 LD	アトーゼット <sup>®</sup> 配合錠 HD
剤形・色調		ーティング錠・白色
有効成分の名称	エゼチ 日本薬局方 アトルバス	ミブ/ タチンカルシウム水和物
含量	10mg/10.8mg (アト ルバスタチンとして 10mg)	
添加物	乳糖水和物、結晶セリメロースナトリウム、硫酸ナトリウム、ファム、ヒドロキシプロトソルベート80、沈降が無水ケイ酸、ヒプロジル 6000、酸化チタン、	ポビドン、ラウリル テアリン酸マグネシウ ピルセルロース、ポリ 炭酸カルシウム、軽質 メロース、マクロゴー

販	売名	アトーゼット <sup>®</sup> 配合錠 LD	アトーゼット <sup>®</sup> 配合錠 HD
	表面	353	333
	<b>火</b> 曲	長径:12.7mm 短径:5.1mm	長径:14.5mm 短径:5.8mm
外形	裏面		
	側面		
		厚さ:4.5mm	厚さ:4.5mm
識別:	コード	353	333

## 【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. 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール 血症の治療の第一選択薬として用いないこと。
- 2. 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。
- 3. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、 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】

通常、成人には1日1回1錠(エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/10mg 又は10mg/20mg) を食後に経口投与する。

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1. 以下のエゼチミブとアトルバスタチンカルシウム水和物の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。
  - エゼチミブ

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回 食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量す る。

アトルバスタチンカルシウム水和物

- ・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 + 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。

- 2. 原則として、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチンとして 10mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD (エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg) の適用を検討すること。
- 3. 原則として、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチンとして 20mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 20mg 又はエゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 10mg/20mg) の適用を検討すること。

# 【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 〔エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度 の上昇が認められた。(「薬物動態」の項参照)アトルバスタ チン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、アトルバスタチンではアル 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〔アトルバスタチンでは横 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 [エゼチミブとシクロスポリンの併用により、エゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇が認められている。また、一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤とこれらの薬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)糖尿病患者 [エゼチミブでは空腹時血糖の上昇及びアトルバスタチンでは糖尿病の悪化が報告されている。]
  - (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[アトルバスタチンでは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)本剤は、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチンとして 10mg あるいは 20mg との配合剤であり、エゼチミブとアトルバス タチン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本 剤の使用を検討すること。〔「副作用」の項参照〕
- (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。
- (4)アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK (CPK) 高値、 炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオ パチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されてい るので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制 剤投与により改善がみられたとの報告例がある。〔「重大な副 作用」の項参昭〕
- (5)アトルバスタチン投与中に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投与を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。本剤の投与開始又はアトルバスタチンの増量時より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。
- (6)中等度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ま しい。[エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)〕
- (7) 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

※(8)エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。〔フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。(「その他の注意」の項参照)〕

## 3. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。〔〔薬物動態」の項参照〕

(1)併用禁忌(併用しないこと)

	(1) 併用条芯(併用		West A BA EST
	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)	アトルバスタチンとのス 併用によりアトルバスタチンバー タチンの AUC が 7.9 倍 によりアトルバス 9 年 にある。 アト濃度は生うなか、 では生うなきない。 (ますようなきないが、 がよれいがある。	機序: テラプレビル に よ るCYP3A4の阻害が考えられている。
		アトルバスタチンとの 併用によりアトルバス タチンの血中濃度が上 昇し、重篤な又は生命 に危険を及ぼすような 副作用が発現しやすく なるおそれがある。	ルのCYP3A4阻 害作用及びパリ
**	グレカプレビル・ ピプレンタスビ ル: (マヴィレッ <u>ト)</u>	アトルバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル (400mg・120mg) の併用により、アトルバスタチンのAUC が 8.28 倍、Cmaxが 22.0 倍に上昇したとの報告がある。アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	レビル及びピブ レンタスビルに よるアトルバス タチンの肝への 取り込み阻害及 び乳癌耐性蛋白 (BCRP) 阻害に 基づく作用によ るものと考えら
	(2) 原則併田林己(	<b>盾則として併用したいこと</b>	-)

(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 等	害剤との併用により急	機序:フィブラーと ド系 系 一人 ド系 不 一人 でのA 電子 でのA 電子 の 副作用作の の で の で の で の で の で の で の で の

# (3)併用注意(併用に注意すること)

(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	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、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、急激紋能悪化を伴う横紋に悪化を伴う横紋に変があらわれやすいとの報告がある。	機序:フィブラーニンフ A M M M M M M M M M M M M M M M M M M
<ul><li>免疫抑制剤:</li><li>シクロスポリン</li><li>等</li></ul>	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。本剤と併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。 2) ① HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び特徴とし、急激な腎融解症があらわれやすいとの解明により、大力に入び特悪化を伴う横紋的やすいとの辞明により、アルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUCロースポリンとの併用により、アルバスタチンの AUCロースにより、名、名、信に上昇したとの報告がある。	機序①ンプとのでは、 での名が、リーCoA 割発、リーとでののシンでのでは、リーとのののシンでののシンでののシンでのののののでは、リのみ相で、リのみ相で、は、リのみ相で、は、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、のは、の
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	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、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、急激紋能悪化を伴う横紋に悪化を伴う横紋にいとの報告がある。	機序:アゾール 系抗真ロスイランによる HMG- CoA 還元酵謝阻 害剤の代されている。 危険因子:腎機 能障害
クラリスロマイ シン	アトルバスタチンとの 併用によりアトルバス タチンの血漿中薬物濃 度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> : +55.9%、AUC <sub>0</sub> -Tlast: +81.8%) がみられたと の報告がある。	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: メシル酸ネルフィナビル等	アトルバスタチンとメシル酸 ネルフィナビルとの併用によ り、アトルバスタチンの AUC が約1.7 倍に上昇 するとの報告がある。	機序: これらの 薬 剤 に よ る CYP3A4の 阻害 が考えられてい る。
グラゾプレビル	アトルバスタチンとの併用に よりアトルバスタチンの血漿 中薬物濃度の上昇がみら れ た (C <sub>max</sub> : 5.66 倍、 AUC <sub>0</sub> -∞: 3.00 倍)。	機序:グラゾプ レビルによる腸 管 の CYP3A 及 び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の 阻害 が考えられてい る。
グレープフルー ツジュース	アトルバスタチンとグ レープフルーツジュー ス1.2L/日との併用に より、アトルバスタチ ンの AUC <sub>0-72hr</sub> 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿	機序:エファビレンツによる CYP3A4
	中薬物濃度が低下した (C <sub>max</sub> :-12%、AUC <sub>0-24hr</sub> : -43%) との報告がある。	の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与17 時間後にアトルバスタ チンを投与したところ	機序:リファンピシンによる CYP3A4の誘導が考えられ
	アトルバスタチンの血 漿中薬物濃度が低下し た (C <sub>max</sub> : -40%、AUC:	ている。
ベキサロテン	-80%) との報告がある。 アトルバスタチンとの	機序:ベキサロ
	併用によりアトルバス タチンの AUC が約 50% 低下したとの報告があ る。	テンによる CYP3A4の誘導 が考えられてい る。
陰イオン交換樹 脂:	1) エゼチミブとの併用 によりエゼチミブの血	機序:1) エゼチ ミブが陰イオン
コレスチミドコレスチラミ	中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交	交換樹脂と結合し、吸収が遅延
ン等	換樹脂の投与前2時間 あるいは投与後4時間	あるいは減少する可能性がある。
	以上の間隔をあけて投与すること。	2) これらの薬剤 によるアトルバ
	2) アトルバスタチンと の併用によりアトルバ	スタチンの吸収 阻害(吸着)に
	スタチンの血漿中薬物濃度が約25%低下した	基づく血漿中薬物濃度の低下が
	が、LDLコレステロー ルの低下率はそれぞれ	考えられている。
	を単独で使用したとき より大きかったとの報	
	告がある。	
ジゴキシン	アトルバスタチンとの併用に より定常状態において血 漿中ジゴキシン濃度が上 昇する(アトルバスタチン	機序:アトルバ スタチンによる ジゴキシンの P- 糖蛋白質を介し
	10mg投与でC <sub>max</sub> : +9.9%、AUC <sub>0-24hr</sub> : +3.6%、CLr:129→ 128mL/min、アトルバス	た排出の抑制が 示唆されている。
	タチン80mg 投与で C <sub>max</sub> : +20.0%、AUC <sub>0-24hr</sub> :	
	+14.8%、CLr:160 → 149mL/min) ことが報告	
	されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシンの	
	血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	
経口避妊薬: ノルエチンド	アトルバスタチンとの併用に よりノルエチンドロン	機序:アトルバ スタチンによる
フルエテンド ロン - エチニ ルエストラジ	(C <sub>max</sub> :+24%、AUC <sub>0</sub> -24hr:+28%) 及びエチニルエス	ノルエチンドロ ン及びエチニル
オール	トラジオール (C <sub>max</sub> : +30%、AUC <sub>0-24hr</sub> :	エストラジオールの初回通過効
	+19%) の血漿中濃度の 上昇が認められたとの報 告がある。	果の減少が考えられている。
クマリン系抗凝 血剤:	エゼチミブとの併用に よりプロトロンビン時	機序:不明
ワルファリン 等	間国際標準比(INR)の 上昇がみられた。本剤	
	を併用する場合には適 宜 INR 検査を行うこと。	

#### 4. 副作用

国内の臨床試験では、272 例中 4 例 (1.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

## (1)重大な副作用

- 1) 過敏症 (頻度不明): アナフィラキシー、血管神経性浮腫、 発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。
- 2)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、 多形紅斑(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、 皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれた との報告があるので、このような症状があらわれた場合に は投与を中止すること。
- 3) 横紋筋融解症、ミオパチー(いずれも頻度不明): 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、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 4)免疫介在性壊死性ミオパチー (頻度不明):免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明):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。
- 6)無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症(いずれも頻度 不明):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。
- 7)高血糖、糖尿病(いずれも頻度不明):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。
- 8) 間質性肺炎 (頻度不明): 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。

## (2) その他の副作用

	1%以上	1% 未満	頻度不明
感染症及び寄 生虫症			結膜炎、口腔へ ルペス、帯状疱 疹、インフルエ ンザ、肺炎
精神障害			悪夢、睡眠障害、 不眠 (症)、うつ 病、抑うつ
神経系障害			めまい、しびれ、 頭痛感覚、味覚気 常、眠梗気、健生 症、脳梗痛、末梢 性ニューロパ チー
心臓障害			期外収縮、動悸、 頻脈、洞性徐脈
呼吸器、胸郭 及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難

	1%以上	1% 未満	頻度不明
胃腸障害		胃炎、腹部膨満、便秘	悪化下唇口内しび痛食胃部病に腹部内して病、 と、 と、 な、 た、 な、
肝胆道系障害			胆汁うっ滞性黄 疸、胆石症、胆 嚢炎
皮膚及び皮下 組織障害			そう痒症、発疹、 ざ瘡、蕁麻疹、 発赤、光線過敏、 皮膚乾燥、皮膚 亀裂、脱毛症、 爪の障害
筋骨格系及び 結合組織障害			関節痛、筋肉痛、 筋痙縮、背部痛、 頸・肩のこり、 こわばり感、四 肢痛、筋肉疲労、 筋力低下、筋炎、 腱炎、腱痛
腎及び尿路障 害			蛋白尿、血尿、 着色尿、排尿困 難、頻尿
一般・全身障 害及び投与部 位の状態			胸痛、無力症、 浮腫 (顔面・四 肢等)、口渴、疼 痛、熱感、発熱、 全身倦怠 (感)、 疲労
臨床検査	A L T (GPT) 増加	A S T (GOT) 增加 、 γ-GTP 增加    加	血増加ス 中の、CPK) 中の、CPK) 中の、CPK) 中の、CPK) 中の、CPK) 中の、CPK) 中の、CPK) に増すたい。 では増すが、では、では、では、では、では、では、では、では、では、では、では、では、では、

	1%以上	1% 未満	頻度不明
その他			食欲減退、耳鳴、霧視、ほてり、 貧血、低血糖、 女性化乳房、勃 起不全

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用の発現に注意し、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、アトルバスタチンの Cmax、AUC0-∞は高齢者で増加することがある。(「薬物動態」の項参照)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

- (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。 [エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与において、ラットで胎児の発育抑制、ウサギで骨格奇形が認められている。アトルバスタチンの動物実験において、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。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔エゼチミブでは、ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。アトルバスタチンでは、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。]

#### 9. その他の注意

- (1) イヌでエゼチミブ (0.03mg/kg/日以上) の1ヵ月間投与により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約 $2\sim3$  倍増加したとの報告がある $^{1}$ 。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった $^{2}$ 。マウスに2週間投与(5mg/kg/日) しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった $^{3}$ 。
- (2) 複合型高脂血症患者を対象にエゼチミブとフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験(625 例が12 週間以内、576 例が1年以内の投与)において、血清トランスアミナーゼの上昇(基準値上限の3 倍を超える連続した上昇)の発現率は、フェノフィブラート単独群で4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CPK上昇(基準値上限の10 倍を超える)についてはいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない40.50。

# 【薬物動態】

## 1. 血漿中濃度

## (1) 生物学的同等性試験

健康成人男女に、本剤 1 錠 [エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg (149 例) 又は 10mg/20mg (48 例)] あるいは同用量のエゼチミブ (10mg 1 錠) 及びアトルバスタチン (10mg 1 錠又は 2 錠) の単剤を併用でクロスオーバー法により絶食下で経口投与した。本剤投与時のエゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであり、本剤と同用量のエゼチミブ及びアトルバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた 6.7)。

表 1 本剤 10mg/10mg 及び 10mg/20mg を単回経口投与した際の 薬物動態パラメータ

案初期思バブメータ			
薬物動態 パラメータ	エゼチミブ	エゼチミブ抱合体	アトルバスタチン
10mg/10mg			
例数	149	149	149
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq/mL <sup>‡</sup> )	5. 78 (5. 38, 6. 21)	73. 3 (68. 7, 78. 2)	3. 85 (3. 56, 4. 15)
AUCo-last (ng・hr/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq・hr/mL <sup>‡</sup> )	92. 2 (87. 2, 97. 5)	553 (520, 587)	18. 8 (17. 8, 19. 8)
T <sub>max</sub> §	1.50	1.02	0.750
(hr)	[0. 483, 24. 0]	[0. 483, 4. 00]	[0. 233, 6. 00]
t1/2	18. 2	17. 3	10.0
(hr)	(48)	(50)	(33)
10mg/20mg			
例数	48	48	48
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq/mL <sup>‡</sup> )	7. 65 (6. 73, 8. 68)	59. 8 (53. 9, 66. 3)	9. 53 (8. 22, 11. 0)
AUCo-last (ng・hr/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq・hr/mL <sup>‡</sup> )	97. 3 (86. 6, 109)	400 (361, 443)	39. 3 (35. 9, 43. 2)
T <sub>max</sub> §	1. 50	1.50	0.875
(hr)	[0. 500, 8. 03]	[0. 500, 3. 00]	[0. 500, 4. 00]
t1/2	19. 2	17. 1	9. 63
(hr)	(45)	(48)	(34)

各値は幾何平均値(95%信頼区間)

- †エゼチミブ及びアトルバスタチン
- ‡エゼチミブ抱合体
- § 中央值[最小值,最大值]
- | 幾何平均值 (CV%)

#### (2)食事の影響

#### エゼチミブ

健康成人男性に本剤 10mg/10mg (13 例) 及び 10mg/20mg (14 例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中エゼチミブ (非抱合体) の AUC は  $5\%\sim14\%$ 、 $C_{max}$  は  $14\%\sim18\%$  低かった  $^{8)}$ 。

#### アトルバスタチン

健康成人男性に本剤 10mg/10mg(13 例)及び 10mg/20mg(14 例)を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中アトルバスタチンの AUC は  $21\%\sim23\%$ 、 $C_{max}$  は  $47\%\sim68\%$  低かった  $^{8}$ 。

## 2. 分布

## エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、3H-エゼチミブ99.5%~99.8%、3H-エゼチミブ抱合体87.8%~92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない<sup>9)</sup>。

アトルバスタチン

ヒト血漿中の蛋白結合率は、95.6%~99.0%以上であった 10)。

## 3. 代謝

## エゼチミブ (外国人データ)

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体(フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体)に代謝される<sup>11)</sup>。

健康成人男性  $(8\, \rm M)$  に  $^{14}$ C-エゼチミブカプセル  $^{20}$ mg $^{(\pm)}$ を単回投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ ( 非抱合体)及びエゼチミブ抱合体の割合(AUC 比)はそれぞれ  $^{11}$ % 及び  $^{82}$ %(合計  $^{93}$ %)であった  $^{11}$ 。

## アトルバスタチン

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び  $40 \text{mg}^{\text{i}}$  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  $^{12)}$ 。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 CYP3A4 によって生成することが明らかにされている  $^{13)}$ 。

## 4. 排泄

## エゼチミブ

## 1)尿・糞中排泄

健康成人男性(外国人 8 例)に  $^{14}$ C-エゼチミブカプセル  $^{20}$ mg $^{12}$ )を 単回投与したとき、投与後  $^{240}$ 時間までの放射能排泄率は糞中に  $^{78}$ %、尿中に  $^{11}$ % であった  $^{11}$ 。

健康成人男性(各6例)にエゼチミブ 10、20<sup>注)</sup>、40mg<sup>注)</sup>を単回投与したとき、投与後 72 時間までのエゼチミブ(非抱合体)としての尿中排泄率は 0. 05% 未満であり、尿中総エゼチミブ(非抱合体+抱合体)排泄率は 8. 7%~11% であった 140。

## 2) 胆汁中排泄 (腸肝循環)

エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ(非抱合体)として再吸収される (腸肝循環)  $^{11}$ )。

(参考) 胆管カニューレを施した雌雄ラットに  $^{14}$ C-エゼチミブを単回投与したとき、投与後 24 時間までに排泄された放射能は、胆汁中に  $40\%\sim63\%$ 、尿中には 3% 以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は  $21\%\sim32\%$  であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の  $54\%\sim81\%$  が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された  $^{15}$ 。

## アトルバスタチン (外国人データ)

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -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%)、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。更に、 $^{14}\text{C}$ -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  $^{16}$ 。

#### 5. 腎機能障害患者 (外国人データ)

#### エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を重度の慢性腎機能障害患者(8 例、クレアチニンクリアランス  $10\sim29$ mL/min)に単回投与したとき、健康成人(9 例、クレアチニンクリアランス >80mL/min)と比較して血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC にそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍の上昇が認められた 170。

#### アトルバスタチン

腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例にアトルバスタチン10mgを 1日1回2週間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの 薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>18)</sup>。

## 6. 肝機能障害患者(外国人データ)

#### エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者(各 4 例)若しくは健康成人(8 例)に単回投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の血漿中エゼチミブ(非抱合体)の  $C_{max}$  は、健康成人と比べて、それぞれ 1.1 倍、3.4 倍及び 4.2 倍、AUC はそれぞれ 1.4 倍、5.8 倍及び 4.9 倍高く、エゼチミブ抱合体の  $C_{max}$  は、それぞれ 1.4 倍、1.8 倍及び 1.9 倍、AUC はそれぞれ 1.4 信、1.8 倍及び 1.9 倍、AUC はそれぞれ 1.7 倍、1.8 倍及び 1.9 6、AUC はそれぞれ 1.7 6、1.8 6 及び 1.9 6 本の血漿中薬物濃度の上昇が認められた 1.9 0。

#### アトルバスタチン

アトルバスタチン 10mg を健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつに 1 日 1 回 2 週間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者 (5 例) 及び Child-Pugh B 患者 (3 例) において、 $C_{max}$  及び AUCo-24hr の著しい増加がみられ、 $T_{max}$  及び半減期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。

## 7. 高齢者

#### エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を高齢者(12 例、年齢  $65\sim75$  歳)に 1 日 1 回 10 日間 反復投与したとき、非高齢対照群(11 例、年齢  $20\sim24$  歳)と比較して血 漿中エゼチミブ抱合体濃度の AUC に約 2. 4 倍の上昇が認められたが、血 漿中エゼチミブ(非抱合体)濃度の AUC に明らかな変化は認められな かった 200。

## アトルバスタチン

アトルバスタチン 10mg を高齢者(6 例、年齢 66~73 歳)に単回投与したとき、非高齢対照群(6 例、年齢 20~22 歳)と比較して血漿中アトルバスタチン濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ に約 2 倍の上昇が認められたが、 $C_{max}$  及び半減期に明らかな変化は認められなかった 21)。

## 8. 薬物相互作用

## エゼチミブ

1) チトクロム P450 酵素系への影響(外国人データ) $^{9)}$ 

健康成人 (12 例) を対象として、エゼチミブ  $20 \text{mg}^{(1)}$ と各種チトクロム P450 酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに N-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった。

2)フェノフィブラートとの相互作用(外国人データ)22)

健康成人 (8 例、LDL コレステロール値 $\geq$  130mg/dL) を対象として、フェノフィブラート 200mg(1日1回)とエゼチミブ 10mg(1日1回)を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった。

## \*\* 3)シクロスポリン製剤との相互作用(外国人データ)

クレアチニンクリアランスが  $50 \mathrm{mL/min}$  を超え、かつ、一定用量  $(75 \sim 150 \mathrm{mg} \ 1 \ \mathrm{H} \ 2 \ \mathrm{m})$  のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者  $(8 \ \mathrm{M})$  にエゼチミブ  $10 \mathrm{mg}$  を単回投与したとき、総エゼチミブ  $( \sharp 16 \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh})$  になき。 説の記験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者  $(1 \ \mathrm{M})$  クレアチニンクリアランス:  $13.2 \mathrm{mL/min}$  にエゼチミブ  $10 \mathrm{mg}$  を単回投与したとき、総エゼチミブ  $( \sharp 16 \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh})$  2 倍高値を示した  $( \sharp 16 \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh} \ \mathrm{mh})$  2 倍高値を示した  $( \sharp 16 \mathrm{mh} \ \mathrm{mh}$ 

4) コレスチラミンによる影響 (外国人データ) <sup>26)</sup>

健康成人 (8 例、LDL コレステロール値 $\geq$  130mg/dL) を対象として、コレスチラミン 4g(1日2回)とエゼチミブ 10mg(1日1回)を併用したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC はそれぞれ約 1/5 及び 1/2 に低下した。

5) その他の薬物動態学的相互作用 (外国人データ)

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ 10mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬(エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル)を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10mg を併用した結果、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった9。制酸剤(水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有)とエゼチミブ 10mg を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体 濃度の Cmax は約 30% 低下したが、AUC への影響は認められなかった270。

注)本剤の承認された用法・用量は 1 日 1 回 1 錠(エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg)を食後に経口投与である。

# 【臨床成績】

## ※※ 1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験 28)

日本人高コレステロール血症患者 309 例を対象に、エゼチミブ 10 mg、アトルバスタチン 10 mg、アトルバスタチン 20 mg をそれぞれ単剤、若しくはエゼチミブ 10 mg とアトルバスタチン 10 mg 併用投与、又はエゼチミブ 10 mg とアトルバスタチン 20 mg 併用投与のいずれかを 1 日 1 回 12 週間投与した結果は以下のとおりであった。

ベースラインからの LDL コレステロール変化率において、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の各単剤投与との間、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の各単剤投与との間に、有意差が認められた。

表2 高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果 (LDL コレステロール)

	投	与群	EZ10mg	AT10mg	AT20mg	EZ10mg +AT10mg	EZ10mg +AT20mg
	例	数†	35	68	68	68	69
^	ベース	ライン	163. 4	164. 8	166. 2	164. 6	172.6
	(mg	:/dL)	± 24.0	± 21.7	± 23.9	± 23.7	± 26.9
最終	冬評値	ऻ 12 週時	131.6	91.4	84. 1	72.8	68. 2
	(mg	:/dL)	± 19.3	± 16.0	± 17.5	± 15.8	± 22.7
			-19. 3	-44. 0	-49. 1	-55. 6	-59. 2
			(-22. 7,	(-46. 5,	(-51. 5,	(-58. 0,	(-61. 6,
			-15. 8)	-41. 6)	-46. 7)	-53. 2)	-56. 8)
गंड						-36. 3§	-39. 9 §
変化		vs.EZ10mg				(-40. 5,	(-44. 1,
率						-32. 2)	-35. 8)
(%)	群					-11.6§	
(%)	間	vs.AT10mg				(-14. 9,	
'	差					-8. 2)	
							−10. 1 §
		vs.AT20mg					(-13. 5,
							-6. 8)

EZ:エゼチミブ、AT:アトルバスタチン

ベースラインと最終評価 12 週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値 (95% 信頼区間) を示した

## †最大の解析対象集団

\*時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版のカテゴリー分類)の交互作用を因子とした cLDA モデル(反復測定データ間の相関構造として無構造型の分散共分散 行列を用いた)

§p<0.001、Hochberg 法により検定の多重性を調整</p>

## ※※ 2. 第Ⅲ相長期投与試験 29)

エゼチミブ 10mg 単剤投与又はアトルバスタチン 10mg 若しくは 20mg 単剤投与にて LDL コレステロールの脂質管理目標値 ${}^{12}$ に達していない日本人高コレステロール血症患者 135 例(ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者 21 例を含む)を対象に、本剤を 1 日 1 回 52 週間投与した(エゼチミブ 10mg 又はアトルバスタチン 10mg で治療を受けていた患者には配合剤として本剤 10mg/10mg を、アトルバスタチン 20mg で治療を受けていた患者には本剤 10mg/20mg を投与した)。ベースラインからの LDL コレステロール変化率(52 週時)の平均値  $\pm$ 標準偏差は、本剤 10mg/10mg 投与群で $-35.9 \pm 16.7%(<math>111$  例)、本剤 10mg/20mg 投与群で $-24.2 \pm 6.4%(<math>14$  例)であった。

注)動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく LDL コレステロールの脂質管理目標値

## 【薬効薬理】

本剤は小腸でのコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害す るエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配 合剤である。

#### Tゼチミブ

## 1. 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼ チミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験におい て、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓 のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた 30)~33)。 エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質 (Niemann-Pick C1 Like 1) を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する 34)~36)。こ のことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤(HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステ ロール)とは異なる。18 例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与によりコレステ ロール吸収をプラセボ群に比し 54% 阻害した 37)。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステ ロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的 に亢進する。コレステロールの生合成を抑制する HMG-CoA 還元酵素阻 害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、 イヌを用いた試験 32) 及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした 試験 38)~40) において示された。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロール及び植物ステ ロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、 エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影 響しなかった30)。

## 2. 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ 32) 及びアカゲザル 33) を用いて、エゼチミブのコレステ ロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コ レステロールの上昇を抑制した。

### 3. 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ 30)を含む各種粥状動脈硬化モデル 31)において、エゼ チミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の 進展を抑制した。

#### アトルバスタチン

#### 1. 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。

## 2. 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41)。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 42)。

## 3. 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 <sup>43),44)</sup>。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 <sup>45)、46)</sup>。

## 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ショ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 44)、47)。

## 4. 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 43)、46)

## 5 代謝物の薬理作用

ヒトにおける主代謝物は、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) であり、これらの代謝物は HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した 13)。

## 6. 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 48)、49) 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 50)。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<sup>44)</sup>。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45)。ショ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470。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

-般名:エゼチミブ (Ezetimibe)

化学名: (3R, 4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl) azetidin-2-one

分子式: C24H21F2NO3 分子量:409.4

性 状:白色の粉末で、メタノール、エタノール (99.5) 又はN,N-ジメチ ルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、 水にほとんど溶けない。

#### 点:約163℃

構造式:

-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-

yl]-3, 5-dihydroxyheptanoate| trihydrate

分子式: C66H68CaF2N4O10 · 3H2O

分子量: 1209 39

状:白色~微黄白色の結晶性の粉末で、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。光によって徐々に黄白色となる。

#### 構造式:

## 【取扱い上の注意】

光及び酸化を避けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シー トから取り出すこと。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 装】 包

アトーゼット®配合錠 LD: 100 錠(PTP10 錠×10)

500 錠 (PTP10 錠× 50)

アトーゼット $^{\mathbb{R}}$ 配合錠 HD : 100 錠(PTP10 錠× 10)

## 【主要文献】

1) 肝臓・胆汁への影響(社内資料)

2)毒性試験(社内資料)

3) 胆汁コレステロールへの影響(社内資料)

4) Farnier, M. et al.: Eur. Heart J., 26 (9), 897 (2005)

5) McKenney, J. M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 47 (8), 1584 (2006)

6) 生物学的同等性試験 -1(社内資料)

7) 生物学的同等性試験 -2(社内資料)

8)食事の影響試験(社内資料)

9) Kosoglou, T. et al.: Clin. Pharmacokinet., 44 (5), 467 (2005)

10)根本 裕之 ほか:薬理と治療,26(8),1229(1998)

11) Patrick, J. E. et al.: Drug Metab. Dispos., 30 (4), 430 (2002)

12)大石 紫満子ほか:薬理と治療,26(8),1253(1998) 13) Lennernäs, H.: Clin. Pharmacokinet., 42 (13), 1141 (2003)

14)深瀬 広幸 ほか: 臨床医薬, 23(6), 397(2007)

15) 胆汁中排泄 (社内資料)

16) 第十七改正 日本薬局方解説書

17) 腎機能障害患者における薬物動態(社内資料)

18) Stern, R.H. et al.: J. Clin. Pharmacol., 37 (9), 816 (1997)

19) 肝機能障害患者における薬物動態(社内資料)

20) 三上 洋 ほか: 臨床医薬, 23(6), 427(2007)

21)大石 紫満子 ほか:薬理と治療,26(8),1295(1998)

22)フェノフィブラートとの相互作用(社内資料)

23) Bergman, A.J. et al.: J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 328 (2006) 24)シクロスポリン投与症例における薬物動態(社内資料)

25) Bergman, A.J. et al.: J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 321 (2006) 26) コレスチラミンとの相互作用(社内資料)

27)制酸剤との相互作用(社内資料)

- \*\*\* 28) 寺本 民生 ほか:臨床医薬,33 (7),551 (2017)
- \*\*\* 29) 寺本 民生 ほか:臨床医薬,33 (8),655 (2017)
  - 30)薬理試験(社内資料)
  - 31) Davis, H. R. et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21 (12), 2032
  - 32) Davis, H. R. et al. : Metabolism, 50 (10) , 1234 (2001)
  - 33) van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 415  $\,$  (1) , 79  $\,$  (2001)
  - 34) Altmann, S. W. et al.: Science, 303 (5661), 1201 (2004)
  - 35) Davis, H. R. et al.: J. Biol. Chem., 279 (32), 33586 (2004)
  - 36) Garcia-Calvo, M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 102 (23), 8132
  - 37) Sudhop, T. et al.: Circulation, 106 (15), 1943 (2002)
  - 38) Davidson, M.H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 40 (12), 2125 (2002)
  - 39) Melani, L. et al.: Eur. Heart J., 24 (8), 717 (2003)
  - 40) Ballantyne, C. M. et al.: Circulation, 107 (19), 2409 (2003) 41) 舩津 敏之 ほか:薬理と治療, 26 (9), 1435 (1998)

  - 42)田中 秀行 ほか:薬理と治療,26 (9),1451 (1998)
  - 43) Bocan, T. M. et al.: Atherosclerosis, 111 (1), 127 (1994)
  - 44) Burnett, J. R. et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17 (11), 2589 (1997)
  - 45) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid. Res., 38 (12) , 2502 (1997)
  - 46) 荒井 幸規 ほか:薬理と治療,26 (9),1475 (1998)
  - 47)鈴木 雅徳 ほか:薬理と治療,26 (9),1469 (1998)
  - 48) 舩津 敏之 ほか:薬理と治療,26 (9),1443 (1998)
  - 49) Funatsu, T. et al.: Atherosclerosis, 157 (1), 107 (2001)
  - 50) 角田 裕俊 ほか: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】

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。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北 1-13-12

医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社 東京都千代田区九段北1-13-12

7004900003

# 高脂質血症治療剤

区 分 処方箋医薬品(注意-医師等の 処方箋により使用すること)

法 遮光保存、密閉容器 使用期限 外箱、容器に表示

# 日本薬局方 クロフィブラートカプセル

クロフィブラートカプセル 250mg「ツルハラ」 Clofibrate Capsules 250mg [Tsuruhara]

**	承認番号	22100AMX00580000
**	薬価収載	2009年9月
	販売開始	1972年2月
	再評価結果	1992年6月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 胆石又はその既往歴のある患者〔本剤はコレステロ ールの胆汁中への排泄を促進するので、胆石形成能が 上昇するおそれがある。〕
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人・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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬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】

## 組成

**クロフィブラートカプセル250mg「ツルハラ」**は1カプセル中、クロ フィブラート250mg および添加物としてカプセル本体中に赤色102 号、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ゼラ チン、グリセリン、D-ソルビトールを含有する。

### 製剤の性状

クロフィブラートカプセル250mg「ツルハラ」は赤色透明の球形の軟 カプセル剤で、内容物は無色~淡黄色の澄明な油状の液で、特異なに おいがあり、味ははじめ苦くのちに甘い。

## 【効能・効果】

高脂質血症

## 【用法・用量】

クロフィブラートとして、通常成人1日750~1500mgを2 ~3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

# 【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・腎障害又はその既往歴のある患者〔本剤の代謝、排 泄が抑制され、症状の誘発又は悪化をまねくおそれがあ る。〕
  - 2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## (2) 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。(参 考情報については「その他の注意」の項参照)

- 1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であるこ とを確認した上で、本剤の適用を考慮すること。なお、 Fredrickson 分類のいずれに属するかを診断すること が望ましい。IIb、III、IV 型の場合は本剤に比較的よく 反応し、IIa、V型の場合にも反応することがある。
- 2) あらかじめ高脂質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に検討した上で、食事療 法又は他の療法で効果が不十分の場合にのみ適用を考慮 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) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を 伴う横紋筋融解症(「副作用 1) 重大な副作用」の項 参照) があらわれることがあるので、投与にあたっては 患者の腎機能を検査した上で投与の可否を決定し、血清 クレアチニン値に応じ減量又は投与間隔の延長等を行 うこと。

# (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。

- なく.C 山園 G 4	いる物でにひか民里に	-DIVID 7 .2 C C 0
薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還	急激な腎機能悪化	機序は不明である
元酵素阻害薬	を伴う横紋筋融解	が、フィブラート
プラバスタチ	症があらわれやす	系薬剤と HMG-
ンナトリウム	い。やむを得ず併用	CoA 還元酵素阻
シンバスタチ	する場合には、本剤	害薬の併用で、そ
ン	を少量から投与開	れぞれの薬剤単独
フルバスタチ	始するとともに、定	投与時に比べて併
ンナトリウム	期的に腎機能検査	用時に横紋筋融解
等	等を実施し、自覚症	症発現の危険性が
	状(筋肉痛、脱力感)	高まるという報告
	の発現、CK(CPK)	がある。
	の上昇、血中及び尿	危険因子:腎機能
	中ミオグロビン上	に関する臨床検査
	昇並びに血清クレ	値に異常が認めら
	アチニン上昇等の	れる患者
	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。	

## 2) 併用注意(併用に注意すること)

<u> </u>	ガラ江志りること	
薬剤名等	臨床症状•措置方法	機序•危険因子
経口抗凝血剤 ワルファリン 等	経口抗凝血剤の作用を増強するのには 併用する場合にといる プロトロンで、経口 間を測定して、経口 抗凝血剤など、 り 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に 数点に	機序は不明
経口糖尿病用剤 トルブタミド 等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによると考えられる。
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 の肝代謝酵素(P- 450)誘導作用によ り、本剤の肝代謝 が促進される。

## (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:特に腎機能障害を有する患者において、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、これに伴って急激に腎機能が悪化することがあるので注意すること。
- 2. 無顆粒球症:無顆粒球症があらわれることがある。

### 2) その他の副作用

/ (0)他0)	i) IFM
	頻 度 不 明
血 液	白血球数の変動、好中球減少症
肝 臓	肝腫脹、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 LDH 上昇、黄疸
胆のう	胆石
筋 肉注1)	筋肉痛、CK(CPK)上昇
中枢神経系	頭痛、めまい、脱力感、眠気等
過敏症注2)	発疹、瘙痒等
消化器	悪心、食欲不振、胃部不快感、便秘、下痢、 胸やけ等
その他	胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、性欲減退、 脱毛、インポテンス、体重増加

注1) このような場合には減量又は休薬すること。 注2) このような場合には投与を中止すること。

## (5) 高齢者への投与

本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強く、また主として 腎臓から排泄される。高齢者では、血漿アルブミンが減少 している場合が多く、また、腎機能が低下していることが 多いため、高い血中濃度が持続し、副作用が発現しやすい ので慎重に投与すること。(「重要な基本的注意」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、授乳中の婦人には投与しないこと。〔胎児並びに母乳中への移行が報告されている。〕

## (7) 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。)

## (8) その他の注意

- 1) 虚血性心疾患の一次予防効果を検討するために、健常男子を対象に二重盲検法にて本薬もしくはプラセボを平均5.3 年間投与したところ、投与中止約1年後及び約4.3年後の追跡調査では本薬投与群で総死亡率は有意に高かったが、約7.9年後の最終追跡調査では本薬投与群における総死亡率の増加はプラセボ投与群に比べ有意ではなかったことが報告されている。
- 2) ラット及びマウスに長期間臨床用量の 10 倍量 (300mg/kg) を投与したところ、対照群に比較して肝 腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。

#### 【薬効薬理】

クロフィブラートは血漿中のコレステロール、トリグリセライドを低下させる $^{1/2}$ )。その作用機序は明確にされていないが、コレステロール生合成においてメバロン酸からイソペンテニルピロリン酸への過程を抑制すると考えられている $^{2/2}$ )。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構浩式:

一般名:クロフィブラート (Clofibrate)

化学名: Ethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoate

分子式: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> 分子量: 242.70

性 状:クロフィブラートは無色~淡黄色の澄明な油状の液で、特異

なにおいがあり、味は初め苦く後に甘い。

メタノール、エタノール(95)、エタノール(99.5)、ジエチルエーテル又はヘキサンと混和し、水にほとんど溶けない。

光によって徐々に分解する。

## ※【取扱い上の注意】

## 安定性試験3)

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年)の結果、クロフィブラートカプセル 250mg「ツルハラ」は通常の市場流通下では5年間安定であることが確認された。

### 【包 装】

(PTP) 100 カプセル、1000 カプセル

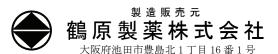
# 【主要文献】

- 1) Thorp, J. M. et al.: Nature, 194, 948(1962)
- 2) Azarnoff, D, L. et al.: Metabolism, 14, 959(1965)
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料についても下記へご請求ください。 鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252



 $\binom{\text{O4-20}}{\text{A412-SK}}$ 



\*\*2015年2月改訂(第7版) \*2009年8月改訂

貯法:室温保存

使用期限:外箱等に記載

リポ蛋白代謝改善剤

処方箋医薬品注)

# リポクリン錠200

Lipoclin

クリノフィブラート錠

日本標準商品分類番号 872183

承認書号	15600AMZ00581
聚価収載	1981年9月
販売開始	1981年9月
再審查結果	1989年3月

投与の可否を決定し、血清クレアチニン値に応じ減量又は 投与間隔の延長等を行うこと。

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

#) 注音- 疾師您の処方簿により使用すること

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、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HMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合 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	リボクリン錠200
有効成分	1錠中クリノフィブラート200mgを含有する。
添加物	カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色~帯黄白色素錠(割線入り)
外形	<b>(\$1</b> ) ←
大きさ	直径 約9mm
識別コード	<b>◆</b> 510

## ■効能・効果

## 高脂質血症

## ■用法・用量

通常、成人1日クリノフィブラートとして600mgを3回に 分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

## ■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) 腎障害又はその既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の 項参照)

2肝障害又はその既往歴のある患者

## 2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

- (1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であることを 確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2)あらかじめ高脂質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)フィブラート系薬剤で、腎機能障害を有する患者において 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大 な副作用 横紋筋融解症」の項参照)があらわれることがあ るので、投与にあたっては患者の腎機能を検査したうえで

## 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
HMG-CoA	急激な腎機能悪化を伴う	危険因子:腎機能に
遠元酵素阻	横紋筋融解症があらわれ	関する甌床検査値に
害薬:	やすい。やむを得ず併用す	異常が認められる患
プラバスタ	る場合には、本剤を少量	者
チンナトリ	から投与開始するとともに、	機序は不明であるが、
ウム	定期的に腎機能検査等を	フィブラート系薬剤と
シンパスタ	実施し、自覚症状(筋肉痛、	HMG-CoA還元酵
チン	脱力感)の発現、CK(CPK)	素阻害薬の併用で、
フルバスタ	の上昇、血中及び尿中ミオ	それぞれの薬剤単独
チンナトリ	グロビン上昇並びに血清ク	投与時に比べて併用
ウム 等	レアチニン上昇等の腎機	時に横紋筋融解症発
	能の悪化を認めた場合は	現の危険性が高まる
	直ちに投与を中止すること。	という報告がある。

## (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
抗凝血剤	抗凝血作用を増強する可能性がある。観察を十分に 行い、慎重に投与すること	本剤は血小板凝集能 の抑制がみられてい る。
HMG-CoA 還元酵素阻 害薬: プラバスタ	フィブラート系薬剤で、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	機序不明であるが、 フィブラート系薬剤と HMG-CoA還元酵 素阻害薬の併用で、
チンナトリ ウム シンバスタ	横紋筋融解症があらわれ、 これに伴って急激に腎機 能が悪化することがある。	それぞれの薬剤単独 投与時に比べて併用 時に横紋筋融解症発
チン フルバスタ チンナトリ ウム 等	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し、   適切な処置を行うこと。	現の危険性が高まる という報告がある。

## 4. 副作用

承認までの臨床試験における調査症例1411例及び承認後の使 用成績調査症例10264例計11675例中、副作用又は臨床検査値 の変動が認められたのは347例(3.0%)であった。主な副作用は 発疹64件(0.55%)、悪心・嘔吐51件(0.44%)、腹痛50件(0.43%)、 下痢45件(0.39%)等であった。また、臨床検査値の変動として AST(GOT)上昇25件(0.21%)、ALT(GPT)上昇24件(0.21%)、 CK(CPK)上昇12件(0.10%)等が認められた。[再審査資料]

## (1)重大な副作用

## 摸紋筋融解症

フィブラート系薬剤で、腎機能障害を有する患者において、 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 急激に腎機能が悪化することがあるので、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 止し、適切な処置を行うこと。

## (2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1 ~ 1%	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-Pの上昇等
筋肉	CK(CPK)の上昇	
中枢神経		頭痛・頭重感、めまい
皮膚	発疹*、瘙痒*	発赤、紅斑性発疹、蕁麻疹、湿疹、脱毛 等、 発汗、頭部粃糠の増加
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、消化 不良、腹痛、腹部膨満感、下 痢	心窩部痛、便秘、口内炎、 口角炎等
その他		ほてり、顔面浮腫、脱 力・倦怠感

※:発現した場合には投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、副作用が発現 しやすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」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、授乳中の婦人には 投与しないこと (動物実験で胎児並びに母乳中への移行が報 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、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

ラットに長期間臨床用量の10倍量(100mg/kg)を投与したところ、対照群に比して良性の乳腺腫瘍の発生頻度の高いことが報告されている。

## ■薬物動態

## 1. 血中濃度

健常成人に1回200mgを経口投与した場合、平均血清中濃度は4~6時間後に最高値(10μg/mL)に達し、以後約10時間の生物学的半減期で低下した。また、1日600mgを連続経口投与した場合、投与5日日で平均血消中濃度は平衡(20μg/mL)に達した。

## 2. 代謝

健常成人3例に、1回100mgを経口投与した場合、1例の尿中から 投与掛の0.1%以下にあたる微量の代謝体(モノエーテル体及び 水酸化体)が検出されたが、他の2例からは未変化体しか認められ なかった。

## 3. 排泄

主として費中に排泄され、投与量の1%以下が尿中に排泄される。

# ■臨床成績

## 臨床効果

- 重盲検試験を含む309例を対象とした臨床試験で、175例(56.6%) に高脂質血症の改善効果が認められている。血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上297例)は、投与4週以降平均10~13%前後の安定した低下率を維持し、血清トリグリセライド(投与前値120mg/dL以上221例)は投与4週以降平均25~35%低下することが認められている。1-9)

## ■薬効薬理

# 1. リボ蛋白代謝に対する作用

高脂質血症患者を対象とした試験で、血清中のLPL(リポ蛋白リパーゼ)、LCAT(Lecithin cholesterol acyltransferase) 活性等を亢進し、リポ蛋白VLDL、LDL分画のコレステロール、トリグリセライドを低下させ、一方HDL-コレステロールを増加させる。10-13)

#### 2. 血管壁及び LDL-レセプターに対する作用

(1)動脈硬化ラットを用いた実験で、血管壁細胞内でのコレステロール代謝の改善作用を示す 141

(2)高脂質血症患者及び成人健常者を対象とした試験で、LDL-レセプター活性の増加作用が認められている。<sup>[5]</sup>

## 3. 脂質生合成に対する作用

ラット肝切片を用いた実験で、肝におけるトリグリセライドの生合成に対しては、アセチルCoAから脂肪酸合成を抑制し、コレステロールの生合成に対しては、アセチルCoAからメバロン酸にいたる合成過程を抑制する。また、ラット、マウス及びウサギの実験で、肝重量に影響を与えない用量で血清脂質を低下させることが認められている。[6-19]

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名:クリノフィブラート (Clinofibrate)

化学名: 2,2'-(4,4'-Cyclohexylidenediphenoxy)-

2,2'-dimethyldibutanoic acid

構造式:HO<sub>2</sub>C CH<sub>3</sub> H<sub>3</sub>C CO<sub>2</sub>H

分子式: C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>(468.58)

性 状:白色~帯黄白色の粉末で、におい及び味はない。メタノール、エタノール(99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→20)

融 点:約146℃(分解)

## \*\*■包装

リポクリン錠200: [PTP]100錠(10錠×10)

は旋光性を示さない。

#### ■主要文献

1) 荻野耕 34: 臨床評価, 6:483, 1978.

1) 福本泰明 10: 老年医学, 15: 1084, 1977.

③ 奥野巍一:老年医学,16:1169, 1978.

4)中田 勲ほか:基礎と臨床, 15:1479, 1981.

5)村上暎二ほか:診療と新薬, 18:783, 1981.

6) 羽場利博はか:新薬と臨床, 26:1299, 1977.

7) 関本 博(はか): 日本臨床, 33:3223, 1975.

8) 永島敬士ほか: 皮膚科の臨床, 18:739, 1976.

9) 福士 堯:診療と新薬, 18:255, 1981.

10) 岩崎良文(まか: 内科宝函, 28:33, 1981.

11) 武内 望ほか: 臨床と研究, 58:597, 1981.

14 石川俊次(14th): Prog. Med., 3:101, 1983.

13) 湯川 進ほか:動脈硬化, 11:957, 1983.

14) 白井厚治ほか:動脈硬化, 11:611, 1983.

15) 内藤周幸まか: 動脈硬化, 12:303, 1984.

16) Toki, K. et al.: Atherosclerosis, 18: 101, 1973.

17) Suzuki, K. et al.: Jap. J. Pharmacology, 24: 407, 1974.

18) Suzuki, K.: Biochemical Pharmacology, 25: 325, 1976.

19) Suzuki, K.: Biochemical Pharmacology, 24: 1203, 1975.

## **国文献請求先、製品に関するお問い合わせ先**

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

B:登録商標

2017年1月改訂(第14版)

\*2016年2月改訂

**机方**箋医薬品<sup>8</sup>

貯 法:室温保存(開封後は湿気を避けて保存)

使用期限: 3年(外装容器に表示)

高脂血症治療剤

ベザトール。SR錠100mg ベザトール。SR錠200mg

BEZATOL'SRTab. 100mg · BEZATOL'SRTab. 200mg

〔日本薬局方ベザフィブラート徐放錠〕

注)注意-医師等の処方箋により使用すること。

	ベザトールSR錠100mg	ベザトールSR錠200mg
承認番号	07AM-0421	21600AMZ00267000
薬価収載	1995年 6 月	2004年 7 月
販売開始	1995年 6 月	2004年 8 月
再審査結果	1999年	F 3 月

日本標準商品分類番号

872183

※ベザトールSR錠(旧製品名)としての販売開始年月 ベザトールSR錠200mg: 1991年4月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1. 人工透析患者(腹膜透析を含む)[横紋筋融解症があらわれやすい。]
- 2. 腎不全などの重篤な腎疾患のある患者[横紋筋融解症があらわれやすい。]
- 3. 血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者[横紋筋融解症があらわれやすい。]
- 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「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 HMG-CoA還元酵素阻害薬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	ベザトールSR錠100mg			ベザト	〜ールSR錠	200mg
成分		E	局ベザフ	ィブラー	<b>-</b>	
含量 (1 錠中)	100mg				200mg	
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンフドン, ステアリン酸マグネシウム クロゴール, タルク, 酸化チタン,			/ウム, E	プロメロ	ース,マ
色・剤形		白色・フィル			錠	
	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
外形	K	BT 100		K	BT 200	
直径(mm)	7. 1			9. 1		
厚さ(mm)	3. 4		(mm) 3.4 4.1			
重量(mg)	133		133 265			
識別コード		<b>₭</b> ВТ100			<b>€</b> BT200	

## 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

## 【用法・用量】

通常,成人にはベザフィブラートとして1日400mgを2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

なお、腎機能障害を有する患者及び高齢者に対しては適宜減量すること。

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者への投与には十分注意する必要がある。投与にあたっては、下表の血清クレアチニン値に応じて減量すること。

また, 高齢者では, 加齢により腎機能の低下を認める一方で, 筋肉量の低下から血清クレアチニン値の上昇が軽微であるため, 下表のクレアチニンクリアランスに応じた投与量の調節を行うこと。

なお、投与量はクレアチニンクリアランスの実測値より設定することが望ましいが、患者の身体状況等を勘案し、実測することが困難である場合には、例えばクレアチニンクリアランスと高い相関性が得られる下記の安田の推定式を用いる等により、用量の設定を行うこと。

男性: (176-年齢)×体重/(100×血清クレアチニン値) 女性: (158-年齢)×体重/(100×血清クレアチニン値)

血清クレアチニン値	クレアチニンクリアランス	投与量
Scr≦1.5mg/dL	60mL/分≦Ccr	400mg/日 $(200$ mg× $2)$
1.5mg/dL < Scr < 2.0mg/dL	50mL/分 <ccr<60ml td="" 分<=""><td>200mg/日 (200mg×1)</td></ccr<60ml>	200mg/日 (200mg×1)

Scr:血清クレアチニン値 Ccr:クレアチニンクリアランス

## 【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)腎疾患のある患者[症状の増悪及び横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]
- (2)血清クレアチニン値が1.5mg/dLを超える患者[横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]
- (3)肝障害又はその既往歴のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (4)胆石又はその既往歴のある患者[胆石の形成がみられることがある。]
- (5)抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (6)HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム,シンバスタチン,フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7)スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド, グリクラジド, グリメピリド等), ナテグリニド及びインスリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

- (1)本剤投与中, 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがある。この症状は透析患者, 腎不全などの重篤な腎機能障害を有する患者であらわれやすいため, これらの患者には投与しないこと。
- (2)適用の前に十分な検査を実施し、高脂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。
- (3)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に考慮すること。
- (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
HMG-CoA還元酵素阻害	急激な腎機能悪化を伴	本剤は主として腎臓を
薬	う横紋筋融解症があら	経て排泄されるため,
プラバスタチンナト	われやすい。やむを得	腎機能に関する臨床検
リウム	ず併用する場合には,	査値に異常が認められ
シンバスタチン	本剤を少量から投与を	る患者では本剤の血中
フルバスタチンナト	開始するとともに,定	濃度が上昇しやすい。
リウム 等	期的に腎機能検査等を	このような患者に本剤
	実施し、自覚症状(筋	とHMG-CoA還元酵素阻
	肉痛,脱力感)の発現,	害薬を併用すると横紋
	CK(CPK)の上昇,血中	筋融解症が発現しやす
	及び尿中ミオグロビン	いので原則として併用
	上昇並びに血清クレア	しないこと。
	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。	

(2)併用注意(併用に	(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		
抗凝血薬 ワルファリンカリウ ム	測定して抗凝血薬の量 を調節すること。 出血 又はその傾向が認めら れた場合には、抗凝血	加による抗凝血薬の作		
薬	薬あるいは全ての該当 薬剤を減量又は中止す ること。 横紋筋融解症があらわ れることがある(「副作 用(1)重大な副作用」 の項参照)。	いずれも単独投与によ		
フルバスタチンナト リウム 等 フルバスタチンナトリ ウム	することがある。	ウム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。		
スルホニル尿素系血糖 降下薬 グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド 等 ナテグリニド	現が報告されているので, このような症状が あらわれた場合には血	本剤とこれらの薬剤と の血清アルブミン結合 部位における競合によ り、これらの薬剤の血 中遊離型濃度が上昇し 血糖降下作用が増強さ れると考えられる。 〈危険因子〉 高齢者		
インスリン	ることがある。併用す	インスリン感受性増強 等の作用により,血糖 降下作用を増強すると 考えられる。		
シクロスポリン	るので、腎機能検査値 (クレアチニン、BUN 等)の変動に十分注意 すること。			
陰イオン交換樹脂剤 コレスチラミン		陰イオン交換樹脂剤の 吸着作用によると考え られる。		

## \* 4. 副作用

総症例数9894例中387例(3.91%), 553件の副作用(臨床検査値 異常を含む)が認められた。

その主な副作用は、CK(CPK)上昇101件(1.02%)、AST(GOT)上 昇53件(0.54%), ALT(GPT)上昇37件(0.37%), クレアチニン上昇 35件(0.35%), BUN上昇34件(0.34%)等であった。〔再審査終了時〕 なお、以下の項には副作用発現頻度が算出できない自発報告 を含む。

### (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、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し, 適切な 処置を行うこと(「重要な基本的注意(1)」の項参照)。
- 2)アナフィラキシー(頻度不明):ショック,アナフィラキ シー(顔面浮腫、口唇の腫脹等)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直ちに投 薬を中止し、適切な処置を行うこと。
- **3)肝機能障害,黄疸**(頻度不明): AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害, 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。
- 4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 多形紅斑(頻 度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群),多 形紅斑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

(=)	ピジ曲川F刀		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	傾眠,不眠,しび		頭痛,めまい
	れ感		
筋肉性1)	筋痙攣	CK(CPK)上昇	筋肉痛
消化器	胃潰瘍, 胸やけ,	腹痛, 嘔気	食欲不振, 嘔吐,
	口渇		腹部膨満感,下
			痢, 口内炎, 便秘
皮膚	光線過敏症	発疹	瘙痒, 蕁麻疹
肝臓		AST(GOT)上昇,	
		ALT(GPT)上昇,	
		LDH上昇	
腎臓注2)		BUN上昇, クレア	
		チニン上昇	
血液	血小板減少	貧血	白血球減少, 血小
			板増加
その他	胆石, 勃起不全,	尿酸の上昇	低血糖, 全身倦怠
	味覚異常, 発熱,		感, 脱毛
	浮腫, 頻尿		

- 注1)このような場合には減量又は休薬すること。
- 注2)既に腎機能障害のある患者においては症状が増悪することが あるので、このような場合には直ちに投薬を中止し、適切な 処置を行うこと。

## 5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では、患者の合併症、既往歴、自・他覚症状などに留 意し、少量から開始するなど投与量に十分注意すること。 [肝・腎機能が低下していることが多く, また, 体重が少な い傾向があるなど、副作用が発現しやすい。]
- (2)腎機能については投与中も定期的に臨床検査等を行い、常に 機能低下がないかどうかを確認し、異常が認められた場合に は直ちに投薬を中止して、さらに腎機能悪化が進行しないよ う適切な処置を行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注 意」の項参照)。
- (3)高齢者においてスルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラ ミド)との併用により、冷汗、強い空腹感、動悸等の低血糖 症状の発現が報告されているので注意すること。

## 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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(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:本剤は徐放錠であるので、割ったり、砕いたりしないでそのまま服用させること。
- (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)外国では普通錠の1日600mg(分3)投与において,消化器症状等の副作用の発現頻度が比較的高いことが報告されている。
- (2)ラットの24ヵ月間投与試験で、雄の高投与量群(123及び256mg/kg、臨床用量の $20\sim40$ 倍)において、精巣の間質細胞腫が認められた。ラットの雌及びマウスでは発癌性は認められていない。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

(1) 単回投与1)

健康成人男子10名にベザトール8R錠200mg1錠を単回投与した結果,最高血中濃度到達時間は4.5時間,最高血中濃度は $3.5\,\mu\,\mathrm{g/mL}$ ,血中からの消失半減期は3.0時間であった。

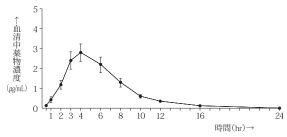


図 ベザトールSR錠200mg服用後の血清中ベザフィブラート濃度 推移

200mg錠単回投与時の速度論的パラメータ

(n=10: mean ± S. E.)

T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
4. 5 ± 0. 5	$3.45 \pm 0.32$	17. 97 ± 1. 22	$2.98 \pm 0.54$

## (2)連続投与2)

健康成人男子6名にベザトールSR錠200mg1回1錠,1日2回,7日間連続投与した結果,投与2日後に定常状態となり安定した血中濃度が得られた。

## 2. 代謝3)

健康成人男子における試験では尿中に未変化体及び代謝物(グルクロン酸抱合体及び水酸化体)を認めたが、血清中はほとんど未変化体であった。

## 3. 排泄3)

健康成人男子にベザトールSR錠200mg2錠を単回投与した結果、48時間までに投与量069.1%が尿中に排泄され、そのほとんどが24時間以内であった。

## 【臨床成績】

延べ172施設において行われた二重盲検を含む872例の臨床試験の概要は次のとおりである。4~19)

## 1. 一般臨床試験及び二重盲検比較試験成績

常用量を用いた臨床試験で、416/537例 (77.5%) に高脂血症改善効果が認められている。血清脂質の変化率は、総コレステロールの低下が $11\sim19\%$ 、LDL-コレステロールの低下が $12\sim21\%$ 、トリグリセリドの低下が $30\sim57\%$ 、HDL-コレステロールの上昇が $32\sim48\%$ であった。

WHO分類の型別改善率は下表のとおりであった。

タイプ	中等度改善以上
II a	135/181例(74.6%)
IIb	199/247例(80.6%)
III	4/5例(80.0%)
IV	63/86例(73.3%)
V	15/18例(83.3%)

また、二重盲検比較試験においてもベザトールSR錠100mg及び200mgの有用性が認められた。

## 2. 家族性高脂血症に対する成績

家族性高コレステロール血症に対して, ベザトールSR錠100mg及び200mgの有用性が認められている。

## 3. 長期投与成績

ベザトールSR錠200mg1年以上の長期投与例(99症例)では、投与1ヵ月後より有意な血清脂質の改善が得られ、以後安定した効果が認められた。

## 【薬効薬理】

## 1. 血清脂質改善作用

- (1)高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを 有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に上昇させた。<sup>4)</sup>
- (2)血清総コレステロール低下作用200

高コレステロール食負荷誘発高コレステロール血症ラットに対する, ベザフィブラートの経口投与は, 用量依存的に血清総コレステロール値の上昇を抑制した。

(3)血清トリグリセリド低下作用200

フルクトース誘発高トリグリセリド血症ラットに対する, ベザフィブラートの経口投与は, 用量依存的に血清トリグリセリド値の上昇を抑制した。

## 2. 作用機序

- (1) 脂質生合成に対する作用21,22)
  - 1)コレステロール生合成抑制

アセチルCoAからメバロン酸に至るコレステロール生合成過程を抑制する(ラット、ヒト)。

2)トリグリセリド生合成抑制

アセチルCoAカルボキシラーゼ活性を抑制し、トリグリセリドの生合成を抑制する(ラット)。

- (2) リポ蛋白代謝に対する作用5,23
  - 1)LPL(リポ蛋白リパーゼ)活性及びHTGL(肝性トリグリセリドリパーゼ)活性を亢進し、リポ蛋白の代謝を促進する(ヒト)。
  - 2)LDLレセプターの活性を亢進し、LDLの代謝を促進する(ヒト)。

## \*【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ベザフィブラート(Bezafibrate)

化学名: 2-(4-{2-[(4-Chlorobenzoy1)amino]ethyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

構造式:
OCO2H
H3C CH3

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>C1NO<sub>4</sub>

分子量:361.82

性 状:本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はN, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく, メタノール にやや溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けにくく, 水に ほとり ばなけない

ほとんど溶けない。 融 点:181~186℃

## 【包装】

ベザトールSR錠100mg:500錠,100錠[10×10],500錠[10×50],

1000錠[10×100]

ベザトールSR錠200mg:1000錠,100錠[10×10],500錠[10×50],

1000錠[10×100], 1400錠[14×100]

### 【主要文献】

- 1)健康成人を対象とした臨床薬理試験[単回投与](社内資料)
- 2)健康成人を対象とした臨床薬理試験[連続投与](社内資料)
- 3)健康成人を対象とした第I相臨床試験(社内資料)
- 4)中谷矩章ほか:臨床医薬, 4(10), 1779, 1988.
- 5)佐々木淳ほか:臨床医薬, 4(11), 2121, 1988.
- 6)高脂血症患者を対象とした臨床試験(社内資料)
- 7)梶山梧朗ほか:臨床医薬, 4(12), 2343, 1988.
- 8) 小沼富男ほか:薬理と治療、16(12)、4947、1988.
- 9)松沢佑次ほか:臨床医薬, 4(11), 2137, 1988.
- 10)山本 章ほか:臨床医薬, 4(10), 1811, 1988.
- 11) 末廣 正ほか: 臨床と研究, 65(8), 2673, 1988.
- 12) 竹迫賢一ほか:臨床医薬, 5(2), 397, 1989.
- 13)後藤由夫ほか:臨床と研究, 66(2), 571, 1989.
- 14) 高脂血症患者を対象とした長期投与試験(社内資料)
- 15) 斎藤 康ほか: 臨床医薬, 5(1), 175, 1989.
- 16) 井出 肇ほか:臨床と研究, 65(12), 4010, 1988.
- 17)甲斐元朗ほか:新薬と臨床, 37(12), 2229, 1988.
- 18)鬼原 彰ほか: Prog. Med., 13(12), 2761, 1993.
- 19)末廣 正ほか:基礎と臨床, 27(16), 6199, 1993.
- 20)草間 寛ほか:日本薬理学雑誌, 92(3), 175, 1988.
- 21)草間 寛ほか:日本薬理学雑誌,92(3),181,1988.
- 22)Blasi, F. et al.: Pharmacol. Res., 21(3), 247, 1989.
- 23) Stewart, J. M. et al. : Atherosclerosis, 44(3), 355, 1982.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

## キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号 TEL. 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622

® 登録商標





\*\*2017年2月改訂(第6版) \*2015年11月改訂

日本標準商品分類番号 872183

高脂血症治療剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# リピディル錠53.3mg リピディル錠80mg

**LIPIDIL®TABLETS** フェノフィブラート錠 季認番号53.3mg80mg薬価収載22300AMX0049822300AMX00499薬価収載2011年9月販売開始2011年12月国際誕生1974年11月再審査結果<br/>(カプセル製剤)2009年12月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

# 【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

法:室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)

- 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2. 肝障害のある患者

使用期限:外箱等に表示

- [肝障害を悪化させることがある.]
- 3. 中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)

[横紋筋融解症があらわれることがある.]

- 4. 胆のう疾患のある患者
  - [胆石形成が報告されている.]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性,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HMG-CoA還元酵素阻害薬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】

I JULIANO	1-1-	N. I					
販 売	名	リピディル錠53.3mg			リピディル錠80mg		
成分・含	量	1 錠中 フェノフ	ィブラー	Ւ 53.3mg	1 錠中 フェノフィブラート80mg		
添加	物	ロスポビ	ドン,軽	質無水ケィ	カルメロー イ酸, ヒド ラウリル(	ロキシプ	ロピルセ
剤	形			白色~微黄	黄白色素錠	:	
		表	側面	裏	表	側面	裏
外	形	(AK) (120)			AK 130		
		直径7.5mm 厚さ3.4mm 重量約173mg			直径8.5mm 厚さ4.0mm 重量約259mg		
識別コー	- F		AK120		AK130		

# 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

## <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1. 総コレステロールのみが高い高脂血症(Ⅱa型)に対し, 第一選択薬とはしないこと.
- 2. カイロミクロンが高い高脂血症(I型)に対する効果は 検討されていない。

## 【用法・用量】

通常,成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg~160mgを食後経口投与する.

なお、年齢、症状により適宜減量する. 1日160mgを超える 用量は投与しないこと.

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1. 総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い 高脂血症(Ⅱb及びⅢ型)には、1日投与量を106.6mgより 開始すること、なお、これらの高脂血症患者において、 高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを 有し、より高い治療目標値を設定する必要のある場合 には1日投与量を159.9mg~160mg<sup>泊</sup>とすること。
  - 注)159.9mgは53.3mg錠 を 3 錠, 160mgは80mg錠 を 2 錠 用いる.

- 2. トリグリセライドのみが高い高脂血症(IV及びV型)には、 1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められている ので、1日投与量を53.3mgより開始すること.
- 3. 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある 患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること(「慎重 投与」の項参照).
- 4. 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること.
- 5. 本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため, 固体分散体化した製剤であり, 本剤106.6mg(53.3mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと, また本剤160mg(80mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である(「薬物動態」の項参照).

## 【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) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のあ る患者

[肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある.]

(2) 軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)

[横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を 減ずるか、投与間隔を延長し使用すること.]

- (3) 胆石の既往歴のある患者 「胆石形成が報告されている.]
- (4) 抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (5) HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム,シンバスタチン,フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (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) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること.
  - 1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症の診断が確立した患者**に対してのみ本剤の適用を考慮すること.
  - 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に考慮すること.
  - 3) 投与中は**血清脂質値を定期的に検査**し、本剤の効果が 認められない場合には漫然と投与せず、中止すること.
- (2) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので, 使用にあたっては次の点に十分留意すること.
- 1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと(「禁忌」の項参照).
- 2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるので、 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のあ る患者には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照).
- AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, LDH, ALPの上昇, 黄疸, 並びに肝炎があらわれることがあるので, 肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月, その後は 3カ月ごとに行うこと.

異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切 な処置を講ずるとともに、少なくとも1ヵ月以内に肝 機能検査を実施すること.

なお、AST(GOT)又はALT(GPT)が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること.

## 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
HMG-CoA還元酵素 阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激情熱性 機能解化。 を と を を を を を を に の を に の を に の を に の を に の を に の を に の の に の の に の の に の の の の の の の に の の の に の の の の の の の の の の の の の	危険因という。 を強力を を関するに を を を を を を を を を を を の の の の の の の の の の の の の

#### 「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
抗凝血剤	プロトロンビン時間	抗凝血剤の作用を増
ワルファリン	を測定して抗凝血剤	強する.
	の用量を調節し、慎	
	重に投与すること.	
HMG-CoA還元酵素	筋肉痛, 脱力感,	横紋筋融解症に伴い
阻害薬	CK(CPK)アイソザ	急激に腎機能が悪化
プラバスタチンナトリウム	イム,尿中・血中ミ	することがある.
シンバスタチン	オグロビンの上昇が	
フルバスタチンナトリウム	みられた場合は直ち	
等	に投与を中止し、適	
	切な処置を行うこ	
	と.	
スルホニル尿素系血	低血糖症(冷汗,強	血糖降下作用が増強
糖降下薬	い空腹感, 動悸等)	される.
グリベンクラミド	があらわれるとの報	
グリメピリド	告があるので、併用	
等	する場合には, 血糖	
	値その他患者の状態	
	を十分観察しながら	
	投与すること.	
陰イオン交換樹脂剤	陰イオン交換樹脂剤	吸収が遅延あるいは
コレスチラミン	投与前1時間あるい	減少する可能性があ
	は投与後4~6時間以	る.
	上間隔をあけて投与	
	すること.	
シクロスポリン	外国において重症な	併用により腎機能へ
	腎機能障害が報告さ	の影響を増大させ
	れているので、腎機	る.
	能検査等に注意し,	
	慎重に投与するこ	
	と.	

## 4. 副 作 用

フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認められた。主な副作用はAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、発疹、瘙痒感等の皮膚及び皮下組織障害、CK(CPK)上昇等であった。

フェノフィブラートカプセル製剤の承認時:臨床試験 1,256例中70例(5.57%) に副作用が認められた。主な副作用は、胃部不快感、嘔気等の消化器症状が36例(2.87%)、発疹等の皮膚症状が24例(1.91%)、黄疸 1例(0.08%)、筋症状 1例(0.08%)であった。臨床検査値異常は442例(35.19%) に認められた。主なものは、AST (GOT) 上昇239件、ALT (GPT) 上昇251件、 $\gamma$ -GTP上昇218件等の肝機能検査値異常318例(25.32%)、CK (CPK) 上昇95例(8.48%)、BUN上昇44件、クレアチニン上昇38件等の腎機能検査値異常63例(5.02%)、好酸球の増加20例(2.04%)、赤血球数等の減少17例(1.48%)であった

フェノフィブラートカプセル製剤の再審査終了時:使用成績調査3,431例中553例(16.12%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇119件(3.47%)、 $\gamma$ -GTP上昇118件(3.44%)、ALT(GPT)上昇115件(3.35%)等の肝機能検査値異常364例(10.61%)、肝機能異常21件(0.61%)、肝障害16件(0.47%)等の肝胆道系

障害40例(1.17%), 血中クレアチニン増加34件(0.99%), BUN上 昇32件(0.93%)等の腎機能検査値異常52例 (1.52%), CK(CPK)上昇49例(1.43%), 胃部不快感15件(0.44%), 嘔気11件(0.32%)等の胃腸障害39例 (1.14%)等であった.

## (1) 重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症(0.1%未満):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し,適切な処置を行うこと.
- 2) 肝障害 $(0.1\sim5\%$ 未満): 肝炎や黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能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) **膵炎**(頻度不明):重度の腹痛,嘔気,嘔吐,アミラーゼ上昇,リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので,観察を十分に行い,このような場合には直ちに投与を中止し,適切な処置を行うこと.

## (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には,症状に応じて適切な処置を行うこと.

				5 %以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
	肝		臓	肝機能検査値異 常 [AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP上昇, LDH上昇, γ- GTP上昇等]		肝腫大
	皮		膚 <sup>注1)</sup>		発疹, 瘙痒感	蕁麻疹,多形紅斑,脱毛,光線 過敏症
	消	化	器	口内炎*, 鼓腸*	嘔気,便秘,下 痢,食欲不振, 心窩部痛,胃部 不快感,胸やけ	
	腎		臓		腎機能検査値異 常 (BUN上 昇, クレアチニン上 昇等)	
	筋		<b>肉</b> <sup>注2)</sup>		CK (CPK) 上昇	脱力感,筋肉痛,筋 痙攣,こわばり感
	血		液		貧血(赤血球減 少, ヘモグロビン減少, ヘマト クリット値球 少), 白血球増 多	
	精神	神組	<b>圣系</b>		頭痛, めまい, ふらつき	
	胆	管	<b>系</b> 注1)	胆石症*, 胆の う炎*		
*	そ	0	他	浮腫*, 発熱*, 勃起障害*, 頻 尿*, 血中ホモシ ステイン増加*	全身倦怠感,抗 核抗体陽性	腫脹, 動悸, 下 肢痛, しびれ感, 味覚異常, ほて り

- ※:自発報告等を含むため頻度不明
- 注1) 投与を中止すること
- 注2) 減量又は休薬すること.

発現頻度はフェノフィブラートカプセル製剤の承認時の 臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算 出した.

# 5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが 多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発 現しやすいので、投与に際しては、53.3mgから開始す るなど投与量に十分注意すること、特に腎機能につい ては投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認する など注意すること.
- (2) 高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド等)との併用により低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので注意すること.

## 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女性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.]

(2) 授乳婦には投与しないこと.

[動物(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(使用経験がない).

## 8. 過量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の 過量投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結 合率が高いため、血液透析によって除去できない(「薬物 動態」の項参照).

### 9. 適用上の注意

## (1) 服 用 時

本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に 投与すること.

## (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).

## 10. その他の注意

- (1) 外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病 患者」を対象とした無作為化試験の結果,本剤投与群 において膵炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症,深部静 脈血栓症)の危険性がプラセボ投与群より高くなると の報告がある<sup>1)</sup>.
- (2) マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群(60mg/kg) 以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群(45mg/kg)以上において肝細胞癌と膵腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた. 雌のラットとマウスでは、高投与量群(ともに200mg/kg)で肝細胞癌が認められた.

## 【薬物動態】

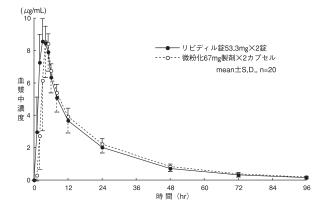
## 1. 血中濃度2,3)

本剤53.3mg及び80mgは,それぞれ微粉化フェノフィブ ラートカプセル製剤67mg及び100mgと生物学的に同等で ある.

健康成人男性に本剤106.6mg (53.3mg製剤 2 錠) 又は本剤 160mg (80mg製剤 2 錠) を食後単回経口投与したとき,活性代謝物であるフェノフィブリン酸の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度は以下のとおりである.

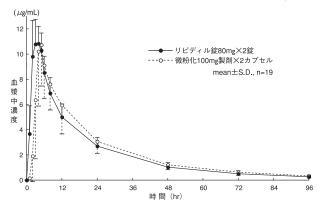
投与量	本剤106.6mg (53.3mg× 2 錠)	微粉化フェノフィブラート カプセル製剤134mg (67mg×2カプセル)
Cmax (µg/mL)	8.993±1.017	9.186±1.930
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	152.24±33.42	155.21±38.18
Tmax (hr)	3.40±0.94	4.30±0.73
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.36±3.72	21.01±4.06

 $(mean \pm S.D., n=20)$ 



投与量	本剤160mg (80mg×2錠)	微粉化フェノフィブラート カプセル製剤200mg (100mg×2カプセル)
Cmax (µg/mL)	11.796±1.550	12.256±3.074
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	207.12±42.11	216.68±54.09
Tmax (hr)	3.16±1.01	4.89±1.88
T <sub>1/2</sub> (hr)	22.54±3.24	24.49±4.26

(mean ± S.D., n=19)



#### 2. 蛋白結合率4)

フェノフィブラートの活性代謝産物であるフェノフィブ リン酸の血漿蛋白結合率(限外濾過法)は99%であった.

## 3. 代 謝5

ヒト血漿中には主にフェノフィブリン酸が存在し、また、 ヒト尿中にはフェノフィブリン酸とその還元体が主にグ ルクロン酸抱合体として排泄された.

## 4. 排 泄

健康成人男性に本剤160mgに相当する用量を食後単回経口投与したとき,投与後72時間までに投与量064%が尿中に排泄された6. なお,排泄経路は腎臓であることが報告されている7.

## 5. 薬物相互作用8)

ヒト肝ミクロソームを用いてフェノフィブリン酸のCYPの阻害について検討した結果、フェノフィブリン酸は CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1及び3A4による代謝は阻害しなかったが、CYP2C9による代謝を阻害し、その $IC_{50}$ は $112\mu M$ であった.

## 【臨床成績】

国内の延べ315施設において実施された二重盲検比較試験を含む総数992症例の臨床試験の概要は次のとおりである.

# 1. 一般臨床試験・二重盲検比較試験成績9-21

高脂血症患者を対象に、本剤106.6mg~160mgに相当する用量を1日1回8週間~1年以上経口投与した臨床試験において81%(804/992例)の改善率(中等度改善以上、以下同様)が認められている。

投与前に血清脂質が異常値であった血清脂質の変化率は、血清コレステロールの低下が9~22%、トリグリセライドの低下が33~54%、LDLコレステロールの低下が17~29%、HDLコレステロールの上昇が25~67%である。なお、高脂血症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が認められている。

## 

家族性複合型高脂血症患者を対象に,本剤159.9mg~160mgに相当する用量を1日1回6カ月間投与した試験において,改善率は90.5% (19/21例)であった.

# 3. 糖尿病を伴う高脂血症に対する成績10)

コントロール良好な糖尿病を伴う高脂血症患者を対象に、本剤159.9mg~160mgに相当する用量を1日1回6カ月間投与した試験において、改善率は85.7%(18/21例)であった。また、インスリン基礎値及び糖負荷後のインスリン値が低下した.

# 4. 高尿酸血症を伴う高脂血症に対する成績11,12)

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、本剤159.9mg  $\sim$ 160mgに相当する用量を1日1回8週間投与した試験において、改善率は78.3%(54/69例)であった。また、投与前に約8mg/dLであった尿酸値が投与8週後には約6mg/dLまで低下した。

# 5. 長期投与試験<sup>13,14)</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を対象に、本剤106.6mg~160mgに相当する用量を1日1回6カ月以上投与した試験において、改善率は85.4%(240/281例)であった。

6. 高齢者の高脂血症に対する成績9~21)

高齢者(65歳以上)の高脂血症患者を対象に,本剤106.6mg~160mgに相当する用量を1日1回8週間~1年以上投与した試験において,改善率は82.9%(194/234例)であった.

7. 高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響試験15)

胆汁脂質に及ぼす影響について検討した結果, 影響を及 ぼさなかった.

(注)フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績

## 【薬効薬理】

## 1. 血清脂質改善作用

高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセライドを有意に低下させ、HDLコレステロールを有意に上昇させた $^{16}$ .

(1) 血清総コレステロール低下作用<sup>22,23)</sup>

正脂血ラット, フルクトース負荷及びコレステロール 負荷ラット, コレステロール負荷ハムスターへの反復 経口投与において, 用量依存的に血清コレステロール 濃度を低下させた.

(2) 血清トリグリセライド低下作用<sup>22,23)</sup>

正脂血ラット, フルクトース負荷ラット及びコレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において, 用量依存的に血清トリグリセライド濃度を低下させた.

## 2. 作用機序

核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節することにより脂質代謝を総合的に改善させ, 血清コレステロール濃度と血清トリグリセライド濃度を低下させるとともに, 血清HDLコレステロールを上昇させる $^{24-26}$ ).

- (1) コレステロール低下作用
  - ① LDL異化速度を亢進させる(ラット)<sup>27)</sup>.
  - ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる(ラット)27).
  - ③ 肝コレステロール合成を抑制する(ラット)28).
- (2) トリグリセライド低下作用
  - ① リポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ、トリグリセライド消失速度を上昇させる(ラット)<sup>27</sup>.
  - ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する(ラット)28).
  - ③ VLDLトリグリセライドの分泌を抑制する(ラット)<sup>29</sup>.
- (3) HDLコレステロール上昇作用<sup>30,31)</sup>

HDLの主要構成蛋白であるアポA-I及びA-IIの産生を 増加させる(*in vitro*).

# 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:フェノフィブラート

Fenofibrate [JAN]

化学名:Isopropyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-

methylpropionate

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

化学構造式:

分子量:360.83 融 点:80~83℃

性 状:白色~微黄白色の結晶性の粉末である.

アセトニトリル, アセトン, 酢酸エチル又はジエチルエーテルに溶けやすく, エタノール(95)にやや溶けやすく, ヘキサンにやや溶けにくく, 水にほとんど溶けない.

## 【取扱い上の注意】

- 1. 光により微黄色に変化することがあるので、開封後は遮光して保存すること.
- 2. 開封後は湿気を避けて保存すること.

【包 装】

リピディル錠53.3mg: 100錠(10錠×10)

500錠 (10錠×50, バラ)

700錠(14錠×50)

リピディル錠80mg : 100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50, バラ)

700錠(14錠×50) 1,000錠(10錠×100)

## 【主要文献】

1) Keech A., et al.: Lancet, 366: 1849, 2005

- 2) 社内資料(薬物動態比較試験:健康成人, フェノフィブラート53.3mg錠と微粉化フェノフィブラート67mgカプセル)
- 3) 社内資料(薬物動態比較試験:健康成人, フェノフィブラート80mg錠と微粉化フェノフィブラート100mgカプセル)
- 4) 社内資料(蛋白結合率:健康成人,フェノフィブラートカプセル 製剤)
- 5) 社内資料(代謝:健康成人, フェノフィブラートカプセル製剤)
- 6) 社内資料(排泄:健康成人,微粉化フェノフィブラートカプセル製剤)
- 7) Brodie R.R., et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), **26**: 896, 1976
- 8) 社内資料(フェノフィブリン酸のCYP阻害試験)
- 9) 馬渕 宏他: Prog. Med., **15**(Suppl. 1): 1047, 1995
- 10) 藤島正敏他: Prog. Med., 15(Suppl. 1): 1069, 1995
- 11) 鹿住 敏他:臨床評価, 23:523, 1995
- 12) 赤岡家雄他: Prog. Med., 15(Suppl. 1): 1088, 1995
- 13) 板 倉 弘 重 他: Prog. Med., 17:635, 1997
- 14) 五島雄一郎 他: Geriat. Med., 33:909, 1995
- 15) 梶山梧朗他: Prog. Med., 15(Suppl. 1): 1037, 1995
- 16) 佐々木 淳他:臨床評価, 23:553, 1995
- 17) 松沢佑次他: Prog. Med., 15(Suppl. 1): 915, 1995
- 18) 齋藤 康他: Prog. Med., 15(Suppl. 1): 949, 1995
- 19) 中谷矩章他:臨床評価, 23:215, 1995
- 20) 秦 葭哉他: Geriat. Med., 33:765, 1995
- 21) 馬 渕 宏 他: 臨床評価, 23: 247, 1995
- 22) 土屋亜紀子 他:薬理と治療, 23(Suppl. 4): S1041, 1995
- 23) 永山 隆他:薬理と治療, 23(Suppl. 4): S1047, 1995
- 24) Schoonjans K., et al. : EMBO J., 15: 5336, 1996
- 25) Staels B., et al. : J. Clin. Invest., 95: 705, 1995
- 26) Schoonjans K., et al.: J. Lipid Res., 37:907, 1996
- 27) 荒川礼二郎 他:薬理と治療,**23**(Suppl. 4):S1055,1995
- 28) 永山 隆他:薬理と治療, **23**(Suppl. 4): S1071, 1995
- 29) 永山 隆他:薬理と治療, **23**(Suppl. 4): S1063, 1995
- 30) Vu-Dac N., et al.: J. Biol. Chem., **269**: 31012, 1994 31) Vu-Dac N., et al.: J. Clin. Invest., **96**: 741, 1995

# 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください.

あすか製薬株式会社 くすり相談室 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358

製造販売元

# あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

# 武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

\* 提携

マイラン N.V. グループ

## 高脂血症治療剤

**処方箋医薬品**注 注)注意-医師等の処方箋により 使用すること

法】: 室温保存

【使用期限】: 外箱に表示

# トライコア。錠53.3mg トライコア。錠80mg

フェノフィブラート錠

 $\mathsf{Tricor}^{\scriptscriptstyle{0}}\mathsf{Tablets}\, \mathsf{53.3}\mathsf{mg}\, \mathsf{,80}\mathsf{mg}$ 

	53.3mg	80mg	
承認番号	22300AMX00500000	22300AMX00501000	
薬価収載	2011年 9 月		
販売開始	2011年12月		
再審査結果 (カプセル製剤)	2009年	F12月	
国際誕生	1974年	F11月	

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(【取扱い上の注意】の項参照)

- 1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2. 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させることがある。]
- 3.中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)[横紋筋融解症があらわれることがある。]
- 4. 胆のう疾患のある患者 [胆石形成が報告されている。]
- 5.妊婦又は妊娠している可能性のある女性、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HMG-CoA還元酵素阻害薬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	も名	トライ	コア錠	53.3mg	トライコア錠80mg		
成分・含量 (1錠中)		フェノフィ	゚゚゚゙゙゙゙゙゙゙゚゙゙゙゙゙゙゙゙゚゚゙゙゙゙゙゙゚゚゙゙゙゙゙゙゚゚゙゚゙	- ト53.3mg	フェノフィ	ィブラー	- ト80mg
添加	旧物	含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム					
剤	形	錠剤					
色調・	・性状		I	白色~微黄	白色の素鏡	È	
		表	側面	裏	表	側面	裏
外	形	TJN 312		TCT	TJN 322		TCT
		直径約7.5mm、厚さ約3.4mm		直径約8.5mm、厚さ約4.0mm			
質	量	約173mg			約259mg		
識別二	コード	Т	`JN 31	2	TJN 322		

## 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

## <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1)総コレステロールのみが高い高脂血症(Ⅱa型)に対し、 第一選択薬とはしないこと。
- (2)カイロミクロンが高い高脂血症 (I型) に対する効果 は検討されていない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回106.6mg  $\sim 160$ mgを食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える 用量は投与しないこと。

## <用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い 高脂血症(Ⅱb及びⅢ型)には、1日投与量を106.6mgよ り開始すること。なお、これらの高脂血症患者において、 高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを

- 有し、より高い治療目標値を設定する必要のある場合には 1 日投与量を159.9mg  $\sim 160$ mg $^{(a)}$ とすること。
- 注)159.9mgは53.3mg錠を3錠、160mgは80mg錠を2錠 用いる。
- (2)トリグリセライドのみが高い高脂血症(IV及びV型) には、1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められているので、1日投与量を53.3mgより開始すること。
- (3)肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること(「慎重投与」の項参照)。
- (4)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。
- (5)本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため、固体分散体化した製剤であり、本剤106.6mg (53.3mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、また本剤160mg (80mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である。(【薬物動態】の項参照)

## 【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)肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者 [肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。]
- (2)軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)[横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。]
- (3)胆石の既往歴のある患者 [胆石形成が報告されている。] (4)抗凝血剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
- (5)HMG-CoA還元酵素阻害薬 (プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
- (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)本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
  - 1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症の診断が確立** した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
  - 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に考慮すること。
  - 3)投与中は**血清脂質値を定期的に検査**し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- (2)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。
  - 1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者 には投与しないこと(「禁忌」の項参照)。
  - 2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるので、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。
  - 3) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ-GTP、LDH、ALPの 上昇、黄疸、並びに肝炎があらわれることがあるので、



**肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月**、その後は3カ月ごとに行うこと。

異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに、少なくとも1カ月以内に肝機能検査を実施すること。

なお、AST(GOT)又はALT(GPT)が継続して正常 上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中 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
	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。やむを得	関する臨床検査値に 異常が認められる患
フルバスタチンナ	本剤を少量から投与開 始するとともに、定期	
	的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、 CK(CPK)の上昇、	薬剤とHMG-CoA還 元酵素阻害薬の併用
	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	単独投与時に比べて 併用時に横紋筋融解
	機能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること。	まるという報告があ

## (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
214 214 14	Hand to All Dodger	75.74
抗凝血剤	プロトロンビン時間を測定	
ワルファリン	して抗凝血剤の用量を調節	を増強する。
	し、慎重に投与すること。	
HMG-CoA還元酵素	筋肉痛、脱力感、CK(CPK)	横紋筋融解症に
阻害薬	アイソザイム、尿中・血中	伴い急激に腎機
プラバスタチンナ	ミオグロビンの上昇がみら	能が悪化するこ
トリウム	れた場合は直ちに投与を中	とがある。
シンバスタチン	止し、適切な処置を行うこ	
フルバスタチンナ	と。	
トリウム 等		
スルホニル尿素系血	低血糖症(冷汗、強い空腹	血糖降下作用が
糖降下薬	感、動悸等) があらわれる	増強される。
グリベンクラミド	との報告があるので、併用	
グリメピリド 等	する場合には、血糖値その	
	他患者の状態を十分観察し	
	ながら投与すること。	
陰イオン交換樹脂剤	陰イオン交換樹脂剤投与前	吸収が遅延ある
コレスチラミン	1時間あるいは投与後4	いは減少する可
	~ 6時間以上間隔をあけ	能性がある。
	て投与すること。	
シクロスポリン	外国において重症な腎機能	併用により腎機
	障害が報告されているの	
	一 町 株 水 人 木 休 1 2 小 立 1	_L, & ,1_ 7
	で、腎機能検査等に注意し、	大させる。

## 4.副作用

フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市 販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認 められた。主な副作用はAST(GOT)上昇、ALT(GPT) 上昇等の肝機能検査値異常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、 発疹、そう痒感等の皮膚及び皮下組織障害、CK(CPK)上 昇等であった。

フェノフィブラートカプセル製剤の承認時: 臨床試験1,256 例中70例 (5.57%) に副作用が認められた。主な副作用は、胃部不快感、嘔気等の消化器症状が36例 (2.87%)、発疹等の皮膚症状が24例 (1.91%)、黄疸1例 (0.08%)、筋症状1例 (0.08%) であった。臨床検査値異常は442例 (35.19%) に認められた。主なものは、AST (GOT) 上昇239件、ALT (GPT) 上昇251件、γ-GTP上昇218件等の肝機能検査値異常318例 (25.32%)、CK (CPK) 上昇95例 (8.48%)、BUN上昇44件、クレアチニン上昇38件等の腎機能検査値異常63例 (5.02%)、

好酸球の増加20例 (2.04%)、赤血球数等の減少17例 (1.48%) であった。

フェノフィブラートカプセル製剤の再審査終了時:使用成績調査3,431例中553例(16.12%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇119件(3.47%)、 $\gamma$ -GTP上昇118件(3.44%)、ALT(GPT)上昇115件(3.35%)等の肝機能検査値異常364例(10.61%)、肝機能異常21件(0.61%)、肝障害16件(0.47%)等の肝胆道系障害40例(1.17%)、血中クレアチニン増加34件(0.99%)、BUN上昇32件(0.93%)等の腎機能検査値異常52例(1.52%)、CK(CPK)上昇49例(1.43%)、胃部不快感15件(0.44%)、嘔気11件(0.32%)等の胃腸障害39例(1.14%)等であった。

#### (1)重大な副作用

- 1) **横紋筋融解症** (0.1%未満):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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝障害**  $(0.1 \sim 5\%$ 未満): 肝炎や黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能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) **膵炎** (頻度不明\*): 重度の腹痛、嘔気、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - \*:自発報告等を含むため頻度不明

## ※※(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	4			
種類	頻度	5 %以上又は 頻度不明	0.1 ~ 5 %未満	0.1%未満
肝	臓	肝機能検査値異常 〔AST (GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、ALP上昇、 LDH上昇、 γ-GTP上昇等〕		肝腫大
皮	<b>膚</b> <sup>注1)</sup>		発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅 斑、脱毛、光線 過敏症
消化	比器	口内炎*、鼓腸*	嘔気、便秘、下 痢、食欲不振、 心窩部痛、胃部 不快感、胸やけ	嘔吐、腹痛、口 渴、腹部膨満感
腎	臓		腎機能検査値異 常(BUN上昇、 クレアチニン上 昇等)	
筋	<b>肉</b> 注2)		CK (CPK) 上昇	脱力感、筋肉痛、 筋痙攣、こわば り感
Щ	液		貧血(赤血球域 少、ボグロマ、ボグロマ、ボグロマでででででででです。 から、ボグロマでででできる。 から、ボッションででは、ボッションでは、ボッカーでは、ボルボッシャンでは、ボッションでは、ボッシャンでは、ボッシャンでは、ボッシャンでは、ボッシャンでは、ボッシャンでは、ボッシャンでは、ボッシャンではは、ボッシャンではでは、ボッシャンでははいではは、ボッシャンでははいいはではいはでは、ボッシャンではいいではではいいではいいではではいいではいいではいいいではいいではいいで	酸球增多、血小 板減少、血小板
精神补	申経系		頭痛、めまい、 ふらつき	
胆管	<b>系</b> 注1)	胆石症*、胆のう 炎*		
	70他	浮腫*、発熱*、勃 起障害*、頻尿*、 血中ホモシステイ ン増加*	核抗体陽性	腫脹、動悸、下 肢痛、しびれ感、 味覚異常、ほて り

\*:自発報告等を含むため頻度不明

注1):投与を中止すること。

注2):減量又は休薬すること。

発現頻度はフェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試 験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。



## 5. 高齢者への投与

- (1)一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、投与に際しては、53.3mgから開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。
- (2)高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド等)との併用により低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので注意すること。

## 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女性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。]
- (2)授乳婦には投与しないこと。[動物 (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(使用経験がない)。

#### 8. 渦量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量 投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高 いため、血液透析によって除去できない(【薬物動態】の項 参照)。

### 9. 適用上の注意

- (1)**服用時**:本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。
- (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。]

## 10. その他の注意

- (1)外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膵炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある1)。
- (2)マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群(60mg/kg) 以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群(45mg/kg)以上において肝細胞癌と膵 腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群(ともに200mg/kg)で肝細 胞癌が認められた。

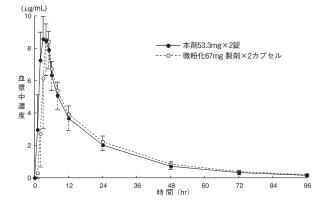
## 【薬物動態】

## 1.血中濃度<sup>2),3)</sup>

本剤53.3mg及び80mgは、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル製剤67mg及び100mgと生物学的に同等である。健康成人男性に本剤106.6mg(53.3mg製剤2錠)又は本剤160mg(80mg製剤2錠)を食後単回経口投与したとき、活性代謝物であるフェノフィブリン酸の薬物動態パラメーター及び血漿中濃度は以下のとおりである。

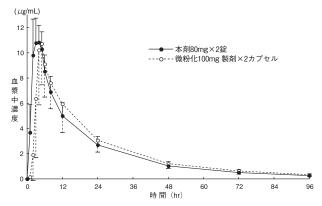
投与量	本剤106.6mg (53.3mg×2錠)	微粉化フェノフィブラート カプセル製剤134mg (67mg×2カプセル)
Cmax (µg/mL)	$8.993 \pm 1.017$	$9.186 \pm 1.930$
$AUC_{0-96hr}$ ( $\mu g \cdot hr/mL$ )	$152.24 \pm 33.42$	155.21 ± 38.18
Tmax (hr)	$3.40 \pm 0.94$	$4.30 \pm 0.73$
T <sub>1/2</sub> (hr)	$20.36 \pm 3.72$	21.01 ± 4.06

(20例の平均 ± 標準偏差)



投与量	本剤160mg (80mg×2錠)	微粉化フェノフィブラート カプセル製剤200mg (100mg×2カプセル)
Cmax (µg/mL)	$11.796 \pm 1.550$	$12.256 \pm 3.074$
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	207.12 ± 42.11	216.68 ± 54.09
Tmax (hr)	3.16 ± 1.01	4.89 ± 1.88
T <sub>1/2</sub> (hr)	$22.54 \pm 3.24$	24.49 ± 4.26

(19例の平均 ± 標準偏差)



#### 2.蛋白結合率4)

フェノフィブラートの活性代謝産物であるフェノフィブリン酸の血漿蛋白結合率(限外濾過法)は99%であった。

### 3.代謝5

ヒト血漿中には主にフェノフィブリン酸が存在し、また、ヒト尿中にはフェノフィブリン酸とその還元体が主にグルクロン酸抱合体として排泄された。

# 4.排泄6),7)

健康成人男性に本剤160mgに相当する用量を食後単回経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の64%が尿中に排泄された。なお、排泄経路は腎臓であることが報告されている。

## 5.薬物相互作用8)

ヒト肝ミクロソームを用いてフェノフィブリン酸のCYPの阻害について検討した結果、フェノフィブリン酸はCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1及 $\Im$ 3A4による代謝は阻害しなかったが、CYP2C9による代謝を阻害し、そのIC50は112 $\mu$ Mであった。

# 【臨床成績】

国内の延べ315施設において実施された二重盲検比較試験を含む総数992症例の臨床試験の概要は次のとおりである。

## 1.一般臨床試験·二重盲検比較試験成績<sup>9)~21)</sup>

高脂血症患者を対象に、本剤106.6mg~160mgに相当する 用量を1日1回8週間~1年以上経口投与した臨床試験に おいて81%(804/992例)の改善率(中等度改善以上、以下 同様)が認められている。

投与前に血清脂質が異常値であった血清脂質の変化率は、血清コレステロールの低下が 9 ~ 22%、トリグリセライドの低下が33 ~ 54%、LDLコレステロールの低下が17 ~ 29%、HDLコレステロールの上昇が25 ~ 67%である。

なお、高脂血症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、 有用性が認められている。

## 2. 家族性複合型高脂血症に対する成績®

家族性複合型高脂血症患者を対象に、本剤159.9mg ~ 160mg に相当する用量を1日1回6カ月間投与した試験において、改善率は90.5%(19/21例)であった。

## 3.糖尿病を伴う高脂血症に対する成績10)

コントロール良好な糖尿病を伴う高脂血症患者を対象に、本 剤159.9mg  $\sim 160$ mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与した試験において、改善率は85.7%(18/21例)であった。また、インスリン基礎値及び糖負荷後のインスリン値が低下した。

## 4. 高尿酸血症を伴う高脂血症に対する成績11).12)

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、本剤159.9mg ~ 160mg に相当する用量を1 日 1 回 8 週間投与した試験において、改善率は78.3%(54/69例)であった。また、投与前に約 8 mg/dLであった尿酸値が投与 8 週後には約 6 mg/dLまで低下した。

# 5.長期投与試験13),14)

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者を対象に、本剤106.6mg  $\sim 160$ mg に相当する用量を1日1回6カ月以上投与した試験において、改善率は85.4%(240/281例)であった。

## 6. 高齢者の高脂血症に対する成績90~210

高齢者 (65歳以上) の高脂血症患者を対象に、本剤106.6mg  $\sim$  160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間  $\sim$  1 年以上投与した試験において、改善率は82.9% (194/234例) であった。

## 7. 高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響試験15)

胆汁脂質に及ぼす影響について検討した結果、影響を及ぼさなかった。

(注) フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績

## 【薬効薬理】

## 1.血清脂質改善作用

高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセライドを有意に低下させ、HDLコレステロールを有意に上昇させた<sup>16</sup>。

# (1)血清総コレステロール低下作用22),23)

正脂血ラット、フルクトース負荷及びコレステロール負荷 ラット、コレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与 において、用量依存的に血清コレステロール濃度を低下さ せた。

## (2)血清トリグリセライド低下作用22).23)

正脂血ラット、フルクトース負荷ラット及びコレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、用量依存的に血清トリグリセライド濃度を低下させた。

## 2.作用機序

核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor a (PPAR  $\alpha$ ) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節することにより脂質代謝を総合的に改善させ、血清コレステロール 濃度と血清トリグリセライド濃度を低下させるとともに、血清HDLコレステロールを上昇させる $^{24)\sim 26}$ 。

## (1)コレステロール低下作用

- ①LDL異化速度を亢進させる (ラット)27)。
- ②ステロールの胆汁中への排泄を促進させる (ラット)27)。
- ③肝コレステロール合成を抑制する (ラット)28)。

## (2)トリグリセライド低下作用

- ①リポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ、トリグリセライド消失速度を上昇させる (ラット)<sup>27)</sup>。
- ②肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する(ラット)28)。
- ③VLDLトリグリセライドの分泌を抑制する(ラット)<sup>29)</sup>。

## (3)HDLコレステロール上昇作用30).31)

HDLの主要構成蛋白であるアポA-I及びA-IIの産生を増加させる (*in vitro*)。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:フェノフィブラート(Fenofibrate)[JAN] 化学名:Isopropyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2methylpropionate

化学構造式:

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> 分子量: 360.83 融 点: 80 ~ 83℃

性 状:白色~微黄白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル又はジエチルエーテルに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

- 1.光により微黄色に変化することがあるので、開封後は遮光して保存すること。
- 2. 開封後は湿気を避けて保存すること。

## 【包 装】

# トライコア錠53.3mg

PTP: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、 700錠(14錠×50)

瓶:500錠(プラスチック製瓶入り)

## トライコア錠80mg

PTP: 100錠(10錠 $\times 10)$ 、140錠(14錠 $\times 10)$ 、500錠(10錠 $\times 50)$ 、700錠(14錠 $\times 50)$ 

瓶:500錠(プラスチック製瓶入り)

## 【主要文献】

- 1) Keech, A. et al.: Lancet, 366 (9500) 1849, 2005
- 2) あすか製薬(株)社内報告:薬物動態比較試験(健康成人、フェノフィブラート53.3mg錠と微粉化フェノフィブラート67mgカプセル), 2011
- 3) あすか製薬(株)社内報告:薬物動態比較試験(健康成人、フェノフィブラート80mg錠と微粉化フェノフィブラート100mgカプセル), 2011
- 4) あすか製薬(株)社内報告:蛋白結合率(健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤),1995
- 5) あすか製薬(株)社内報告:代謝(健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤), 1995
- 6) あすか製薬(株)社内報告:食後尿中排泄(健康成人、 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤),2004
- 7) Brodie, R. R. et al.: Arzneim.-Forsch.(Drug Res.), 26(5) 896, 1976
- 8) あすか製薬(株)社内報告:フェノフィブリン酸のCYP 阻害試験(ヒト肝ミクロソーム), 2004
- 9) 馬渕 宏ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)1047, 1995
- 10) 藤島正敏ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)1069, 1995
- 11) 鹿住 敏ほか:臨床評価, 23(3)523, 1995
- 12) 赤岡家雄ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)1088, 1995
- 13) 板倉弘重ほか: Prog. Med., 17(3)635, 1997
- 14) 五島雄一郎ほか: Geriat. Med., 33(7)909, 1995
- 15) 梶山梧朗ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)1037, 1995
- 16) 佐々木 淳ほか: 臨床評価, 23(3)553, 1995
- 17) 松沢佑次ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)915, 1995
- 18) 齋藤 康ほか: Prog. Med., 15(Suppl. 1)949, 1995
- 19) 中谷矩章ほか: 臨床評価, 23(2)215, 1995
- 20) 秦 葭哉ほか: Geriat. Med., 33(6)765, 1995
- 21) 馬渕 宏ほか:臨床評価, 23(2)247, 1995
- 22) 土屋亜紀子ほか:薬理と治療, 23(Suppl. 4)1041, 1995
- 23) 永山 隆ほか:薬理と治療, 23(Suppl. 4)1047, 1995
- 24) Schoonjans, K. et al.: EMBO J., 15(19)5336, 1996
- 25) Staels, B. et al.: J. Clin. Invest., 95(2)705, 1995
- 26) Schoonjans, K. et al.: J. Lipid Res., 37(5)907, 1996
- 27) 荒川礼二郎ほか:薬理と治療, 23(Suppl. 4)1055, 1995
- 28) 永山 隆ほか:薬理と治療, 23(Suppl. 4)1071, 1995
- 29) 永山 隆ほか:薬理と治療, 23(Suppl. 4)1063, 1995
- 30) Vu-Dac, N. et al. : J.Biol.Chem., 269 (49) 31012, 1994
- 31) Vu-Dac, N. et al. : J.Clin.Invest., 96(2)741, 1995

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 フリーダイヤル 0120-189-315

## 提携

# \*マイラン N.V. グループ

# 製造販売元

# \*マイラン EPD 合同会社

※東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

## 販売

# 帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

規制区分:処方養医薬品

使用期限:外箱等に表示

高脂血症治療剤

# パルモディア<sup>®</sup> 0.1mg

PARMODIA® TAB. 0.1mg

(ペマフィブラート錠)

	承認番号	22900AMX00581
*	薬価収載	2018年5月
*	販売開始	2018年6月
	国際誕生	2017年7月

# 禁忌(次の患者には投与しないこと)

法: 気密容器、室温保存

注意一医師等の処方箋 により使用すること

「取扱い上の注意」の項参照

- (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、Child-Pugh分類B又はCの肝硬変のある患者 あるいは胆道閉塞のある患者[肝障害を悪化させるおそれ がある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)〕
- (3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレ アチニン値が2.5mg/dL以上)(横紋筋融解症があらわれる ことがある。)
- (4)胆石のある患者(胆石形成が報告されている。)
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳 婦等への投与」の項参照)
- (6)シクロスポリン、リファンビシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」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HMG-CoA 湿元酵素阻害薬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

**************************************	
成分・含量	1錠中 ペマフィブラート 0.10mg
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶 セルロース、ヒドロキシブロビルセルロース、ステ アリン酸マグネシウム、ヒブロメロース、クエン酸 トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、カルナ ウバロウ
色調·剤形	白色、円形の割線入りフィルムコーティング錠
外 形	直径7.1mm、厚さ2.9mm、重量125mg
識別コード	Kowa 217
P	<u></u>

## 効能·効果

高脂血症(家族性を含む)

## [効能・効果に関連する使用上の注意]

LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。

# 用法·用量

通常、成人にはベマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に 経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用 量は1回0.2mgを1日2回までとする。

## [用法・用量に関連する使用上の注意]

- \* (1)肝障害のある患者 (Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など)又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「慎重投与」及び 「薬物動態」の項参照)
  - (2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。

## 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)
- - (2) 軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン 値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)[機紋筋融解症があらわれ ることがある。]
  - (3) 胆石の既往歴のある患者(胆石形成が報告されている。)
  - (4) HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シン バスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者 (「相互作用」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、高脂血症の診断が確立した 患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
- (2)あらかじめ高脂血症治療の基本である重事療法を行い、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 ターの軽減も十分考慮すること。
- (3) 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- (4) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがある ので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。
- (5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う機杖筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は減量又は投与関隔の延長等を行うこと。
- (6) 本剤投与中にLDL-コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中はLDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)

## 3.相互作用

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3Aにより代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

(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
シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)	血漿中濃度が上昇 したとの報告があ	左記薬剤のOATPIBI、 OATPIB3、CYP2C8、 CYP2C9及びCYP3A の阻害作用によると 考えられる。

薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序·危険因子
リファンピシン (リファジン)	血漿中濃度が上昇	左記薬剤のOATP1B1 及びOATP1B3の阻 害作用によると考 えられる。

## (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。

來剤名等	臨床症状·措置方法	機序·危険因子
HMG-CoA 還元酵 素阻害薬 プラパス タチン ナトリウム		危険因子:腎機能に 関する臨民 関する認められる 関帯が認められる 機序は不明ートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、フィブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイブラートを が、アイントで アイントを が、アイと が、アイントを が、ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・ア・
	1. i — i. · ·	がある。

## (3) 併用注意(併用に注意すること)

來剤名等	臨床症状·措置方法	機序·危険因子
クロピドグレル <b>硫酸</b> 塩 クラリスロマイシン	血漿中濃度が上昇 したとの報告があ るので、併用する 場合には必要に応	左記薬剤のCYP2C8 及びOATP1B1の阻 害作用によると考 えられる。 左記薬剤のCYP3A、
HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル等	じて本剤の減量を 考慮すること。(「薬 物動態」の項参照)	OATP1B1及び OATP1B3の阻害作 用によると考えら れる
フルコナゾール	併用により本剤の 血漿中濃度が上昇 したとの報告があ る。(「薬物動態」の 項参照)	
陰イオン交換樹脂 コレスチラミン コレスチミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるので、併用する限り間隔を設けて投与することが望ましい。	同時投与により本 剤が左記薬剤に吸 着され吸収が低下 する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビター ル フェニトイン セイヨウオトト リソウ(セント・ ジョーンズ・ワー ト)含有食品等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左 記 薬 剤 の 強 い CYP3Aの誘導作用 により、本剤の代謝 が促進されると考 えられる。

## 4.副作用

承認時までに実施された臨床試験において、1,418例中206例 (14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症20例 (1.4%)、糖尿病20例(1.4%)、CK(CPK)上昇12例(0.8%)等であった。(承認時)

#### (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腐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し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

		$\overline{}$	1%以上	0.3~1%未満
肝		臟	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇
そ	Ø	他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモ グロビン増加、低比重リポ蛋 白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加

#### 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、副作用発現に 留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には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。(動物実験(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。)

#### 9.その他の注意

マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び 肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原 性試験(雄0.3mg/kg/日以上、雌1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及 び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライ ディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度 の増加が認められた。

## 薬物動態

## 1.血漿中濃度

## (1) 単回投与<sup>()</sup>

健康成人男性(16例)に本剤0.1mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

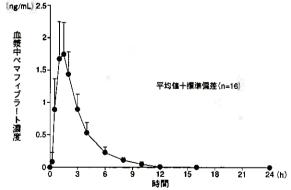


図 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移

## 表 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub>	AUC0-inf	t <sub>max</sub>	t1/2
(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)	(h)
$1.82 \pm 0.54$	$5.75 \pm 1.50$	1.50 (1.00,2.00)	$1.88 \pm 0.31$

Cmax、AUColes、tirz:平均值±標準偏差

tmax:中央値(最小値,最大値)

n=16

## (2) 反復投与2)

健康成人男性(8例)に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後7日間反復経口投与したときの投与1及び7日目の薬物動態パラメータを示す。血漿中濃度は2日目で定常状態に達した。AUCo-τに関する累積係数(反復投与時/初回投与時、平均値±標準偏差)は、それぞれ1.0997±0.0688及び1.1169±0.1814であった。

#### 表 健康成人男性における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

本剤投与量	測定時期	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC0-1 (ng·h/mL)	tmax (h)	t1 2 (h)
0.2mg 日 1日2回	1日日	1.401 ± 0.249	4.884 ± 1.201	2.000 (1.00,3.00)	_
	7日目	1.593 ± 0.366	5.404 ± 1.515	2,000 (1.00,3.00)	1.528 ± 0.402
0.4mg/日 1日2回	1日目	2.968 ± 0.905	10.975 ± 2.335	2.000 (1.00,3.00)	
	7日目	3.572 ± 1.021	12.207 ± 2.900	2.000 (1.00,3.00)	1.708 ± 0.158

Cmax、AUC0-で、t1/2:平均値±標準偏差、一:算出せず

tmax:中央值(最小值,最大值)

n=8

## (3)食事の影響」

健康成入男性(16例)に本剤0.1mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のCmax及びAUC0-tの幾何平均値の比[90%信頼区間]は、0.873[0.803,0.950]及び0.911[0.863,0.961]であった。

## 2.吸収3)

本剤の絶対バイオアベイラビリティは61.5%であった。(外国人 データ)

### 3.血漿蛋白結合率4

本剤のヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった。

## 4.代謝3)4)

- (1)健康成人にI<sup>I</sup>C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、 主な血漿中代謝物はベンジル位酸化体及びジカルボン酸体 のグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体の混合物であった。 (外国人データ)
- (2)ペマフィブラートは、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、 CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3及びUGT1A8の基質である (m vitro)。

# 5.排泄3[4]

- (1) 健康成人に<sup>14</sup>C.ペマフィブラートを単回経口投与したとき、 投与216時間後までの尿及び糞中へ投与放射能の14.53%及び 73.29%が排泄された』(外国人データ)
- (2)ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びNTCPの基質である(in vitro)。

## 6.薬物相互作用

(1) シクロスポリン、リファンビシン、クロビドグレル、クラリス ロマイシン、フルコナゾール、ジゴキシン、ワルファリンとの 併用<sup>5)</sup>

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用投与したとき、薬 物動態パラメータ等への影響は次表のとおりであった。

# 表 本剤と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータ等への影響(外国人データ)

併用薬	併用薬 投与量		測定 対象				[90%信頼区間] 単独投与時)
	12. 万里	1 双子里		Cmax	AUC0-inf		
シクロス ポリン	600mg 単回	0.4mg 単回	本剤	8.9644 [7.5151,10.6931] n=14	13.9947 [12.6175,15.5223] n=12		
リファン	600mg .நே.வு	0.4mg <b>唯间</b>	本剤	9.4336 [8.3626,10.6419] n=20	10.9009 [9.9154,11.9844] n=17		
ピシン	600mg/日 1日1回 10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本剤	0.3792a [0.3378,0.4257] n=20	0.2221 <sup>a)</sup> [0.2065,0.2389] n=16		

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	<b>測定</b> 対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
	12.子里	12子里	NA.	Cmax	AUC0-inf
クロピドグ	300mg 単回 4日目	0.4mg 単回 4日目	本剤	1.4855 [1.3915,1.5858] n=20	2.3728 [2.2473,2.5052] n=20
レル	75mg/日 1日1回 5日刊 5~9日目	0.4mg 単回 7日 H	本剤	1.3415 [1.2583,1.4302] n=20	2.0876 [1.9811,2.1998] n=20
クラリスロ マイシン	1,000mg/日 1日2回 8日間	0.4mg 単回	本剤	2.4246 [2.1632,2.7174] n=18	2.0975 [1.9158,2.2964] n=17
フルコナ ゾール	400mg/日 1日1回 11日間	0.4mg 単回	本剤	1.4409 [1.2899,1.6096] n=19	1.7891 [1.6638,1.9239] n=17
ジゴキシン	0.5mg/日 1日2回 (1日日)、 0.25mg/日 1日1回 16日間	0.8mg/日 1日2回 6日間 11~16日目	ジゴキシン	1.0325 [0.9511,1,1210] n=19	0.9463 <sup>b)</sup> [0.9090,0.9850] n=19
ワルファリン <sup>※</sup>	5mg/日 1日1回 (1、2日日)、	0.4mg/日 1日2回	R-ワル ファリン	1.004 [0.972,1.037] n=19	1.029 <sup>b)</sup> [1.004,1.055] n=19
7797	維持用瓜 <sup>c</sup> 1日1回 21日間	8日間 14~21日目	S-ワル ファリン	0.929 [0.889,0.970] n=19	0.951 <sup>b)</sup> [0.926,0.976] n=19

a)リファンピシン反復投与前の本剤単独投与時に対するリファンピシン反復 投与後の本剤単独投与時のCmax及びAUCoinfの幾何平均値の比[90%信頼区 問]

#### b) AUCo-r

- c)3~9日日はPT-INR(プロトロンビン時間の国際標準比)が1.2~2.2になるよう投与量を調整し、10日目以降はPT-INRが1.2~2.2になる維持用量を投与した。
- ※PT-INR及びPTのワルファリン単独反復投与時に対する本剤併用反復投与時の最小二乗平均値の比[90%信頼区間]は、1.0196[0.9878,1.0514] (n=19)及び1.0191[0.9869,1.0512] (n=19)であった。
- 注)本剤の承認された用法・用量は、1回0.1mgを1日2回経口投与、最大1回0.2mgを1日2回である。(「用法・用量」の項参照)
- (2) HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用6

健康成人男性(外国人を含む)に本剤とHMG-CoA還元酵素阻 害薬を併用投与したとき、薬物動態パラメータへの影響は次 表のとおりであった。

表 本剤と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国 人データを含む)

	7 T B U/					
併用薬	(3F 131 AOX		測定 対象	幾何平均慎の比[90%引頼区間] (併用投与時 単独投与時)		
	1XTM	10.7.	A3 AR.	Cmax	AUC0- t	
			本剤 (n=18)	1.166 [1.069,1.272]	1.098 [1.016,1.187]	
アトルパ	20mg/日 1日1回	0.4mg/日 1日2回	アトルバ スタチン (n=18)	1.032 [0.960,1.109]	0.934 [0.851,1.024]	
	7日間	7 D BB 7 D BB	ο-ヒドロキシ アトルバ スタチン (n=18)	0.875 [0.826,0.927]	0.784 [0.736,0.836]	
			0.4mg/日 1日2回	本剤 (n=18)	1.230 [1.090,1.388]	1,125 [0.997,1.270]
シンパスタチン		1日1回		目 1日2回	シンバ スタチン (n=19)	0.858 [0.660,1,114]
,,,,	7日間	7日間 7日間 シンパ スタチンオー ブンアシド体 (n=19)	0.626 [0.541,0.725]	0.405 [0.345,0.475]		
ピタバ	4mg/日	0.4mg/日	本剤 (n=18)	1.061 [0.970,1.160]	1,122 [1.041,1.209]	
スタチン	1日1回 7日閏			スタチン	1.011 [0.973,1.050]	1.036 [1.007,1.066]

併用薬 本剤 投与量 投与量	測定	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時 単独投与時)				
	投予城	女子里	対象	Cmax	AUC0- t	
プラパ	20mg/H 0.4mg/H	本剤 (n=18)	1.058 [0.964,1.162]	1.057 [1.013,1.102]		
スタチン	1日1回 7日間	1日2回 7日間	ブラバ スタチン (n=18)	1,107 [0.908,1.351]	1,065 [0.922,1.231]	
フルバ	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	0.4mg 日	本剤 (n=18)	1.181 [1.080,1.290]	1.207 [1.144,1.274]	
スタチン		1日2回			フルバ スタチン (n=18)	0.989 [0.790,1.239]
ロスパ	20mg/H 0.4mg/H	本利 (外国人、 20mg/日 0.4mg/日 n=24)	(外国人、	1.106 [1.048,1.167]	1.110 [1.046,1.177]	
スタチン	1日1回 7日間	1日2回 7日間	ロスバ スタチン (外国人、 n=24)	1.092 [1.016,1.174]	1.025 [0.964,1.091]	

## 7.脂肪肝患者及び肝硬変患者での薬物動態7)

脂肪肝患者及び肝硬変患者に、本剤0.2mgを単回経口投与したときの肝機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた。

表 肝機能正常者群(n=8)に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群のCmax及 びAUCa<sub>1</sub>の幾何平均値の比[90%信頼区間]

	Cmax	AUC0-t
脂肪肝患者群	1.198	1.194
(n=10)	[0.819,1.750]	[0.836,1.707]
軽度の肝硬変患者群	2.329	2.076
Child-Pugh分類A(n=8)	[1.561,3.475]	[1.425,3.026]
中等度の肝硬変患者群	3.882	4.191
Child-Pugh分類B(n=6)	[2.520,5.980]	[2.790,6.294]

## 8.腎機能障害者での薬物動態8

腎機能障害者(軽度、中等度、高度又は末期腎不全)に、本剤 0.2mgを単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動 態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比 較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機 能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。

表 野機能正常者群(n=8)に対する各野機能障害者群のCmax及びAUC0-tの 幾何平均値の比[90%信頼区間]

	Cmax	AUC0-t
軽度腎機能障害者群	1.644	1.629
[50≤Ccr<80mL/min](n=8)	[1.155,2.342]	[1.161,2.287]
中等度腎機能障害者群	1.093	1.154
[30≤Ccr<50mL/min](n=8)	[0.767,1.556]	[0.822,1.620]
高度腎機能障害者群	1.545	1.296
[Ccr<30mL/min](n=7)	[1.072,2.228]	[0.913,1.841]
末期腎不全者群	1.258	1.607
[血液透析で治療中](n=7)	[0.872,1.813]	[1.131,2.282]

# 臨床成績

# 1.第I/II相フェノフィブラートとの比較検証試験<sup>9</sup>

トリグリセライド(TG)高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル100mg/日又は200mg/日(錠剤80mg/日又は160mg/日に相当)を1日1回朝食後12週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤0.2mg/日及び0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 プラセボ群と本利各群の空腹時血清TG変化率

投与群	空腹時血清TG変化率b		
及び空腹時血清TG	ベースラインからの	プラセボとの	
ベースラインa (mg/dL)	変化率 <sup>c</sup> (%)	変化率の差 <sup>d</sup> (%)	
ブラセボ 346.1 ± 130.9、n=43	-2.775 [-11.783,6.233]	_	
本剤0.2mg/日	-46.766	-43.991**	
367.2±153.6、n=128	[-49.985,-43.547]	[-55.455,-32.528]	
本剤0.4mg/日	-51.902	-49.127**	
362.6 ± 158.5、n=84	[-55.841,-47.963]	[-60.922,-37.333]	

#### a)平均值±標準偏差

- b)全投与群についてベースライン値を共変量とし、投与8、10、12週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析(本利0.1mg/日群の結果は省略した。)
- c) 最小二乗平均值[95%信頼区間]
- d) 最小二乗平均值[**四整**95%信頼区間] \*\*:p≤0.01(Dunnett検定)
- 表 本剤各群と微粉化フェノフィブラートカブセル各群の空腹時血清TG 変化率

	空腹時血清TG変化率b		
投与群 及び空腹時血清TG ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	ベースラインからの変化率(%)	微粉化フェノフィ ブラートカブセル 200mg 日群 <sup>c)</sup> との 変化率の差(%)	
本剤0.2mg/日 367.2±153.6、n=128	-46.690 [-49.904,-43.477]	4.844 [0.388,9.299]	
本剤0.4mg/日 362.6±158.5、n=84	-51.836 [-55.768,-47.903]	-0.302 [-5.300,4.696]	
数粉化フェノフィブラート カブセル100mg/日 <sup>c)</sup> 362.0±135.1、n=85	-38.261 [-42.230,-34.291]	_	
微粉化フェノフィブラート カブセル200mg/日 <sup>cl</sup> 347.3 ± 123.8、n=140	-51.534 [-54.616,-48.452]	-	

## a) 平均值±標準偏差

b)全投与群についてペースライン値を共変量とし、投与8、10、12週を繰り返 し時点とした繰り返し測定型共分散分析(本剤0.1mg/日群の結果は省略 1.た。)

最小 乗平均値[95%信頼区間] 非劣性マージン:10%

c) 微粉化フェノフィブラートカブセル剤100mg、200mgは、錠剤80mg、160mg に相当

また、LDLコレステロールの推移は次表のとおりであった。

## 表 各群のLDLコレステロールの推移

	プラセボ群	本剤群		微粉化フェノフィブ ラートカプセル群	
		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg/日
ベース	133.8±33.9	131.4±35.5	125.9±33.5	133.8±35.9	133.8 ± 36.1
ライン	(43)	(128)	(84)	(85)	(140)
4週時	130.2±32.0	143.2 ± 33.0	139.5 ± 29.6	1422±34,1	136.5±30.5
	(43)	(127)	(83)	(83)	(139)
8週時	137.8±32.3	147.8 ± 35.7	141.7±30.6	1482±32.6	135.8±30.9
	(43)	(124)	(83)	(81)	(136)
12週時	131.8 ± 33.3	149.1 ± 33.3	1448±322	148.8±32.5	137.0±32.3
	(43)	(122)	(80)	(79)	(128)

平均值±標準偏差(mg/dL)(例数)

## 2.第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験101

TG高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、フェノフィブラート錠106.6mg/日を1日1回朝食後24週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のフェノフィブラート錠106.6mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 本剤各群とフェノフィブラート錠群の空腹時血清TG変化率

投与群	空腹時血清TG変化率b)		
及び空腹時血清TG ベースライン <sup>al</sup> (mg/dL)	ベースラインからの 変化率(%)	フェノフィブラート 錠106.6mg 日群と の変化率の差(%)	
本剤0.2mg/日 242.4±53.3、n=73	-46.226 [-50.122,-42.329]	-6.541 [-12.004,-1.078]	
本剤0.4mg/日 233.3±60.8、n=74	-45.850 [-49.678,-42.023]	-6.166 [-11.576,-0.755]	
フェノフィブラート錠 106.6mg/日 235.6±71.7、n=76	-39.685 [-43.511,-35.858]	_	

a)平均值±標準偏差

b)ペースライン値を共変量とし、投与8、12、16、20、24週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析

最小二乗平均值[95%信頼区間] 非劣性マージン:10%

また、LDLコレステロールの推移は次表のとおりであった。

### 表 各群のLDLコレステロールの推移

	本	フェノフィ			
	0.2mg/H 0.4mg/H		ブラート錠 106.6mg/日群		
ベースライン	$157.8 \pm 29.2(73)$	154.0 ± 27.4(74)	152.6 ± 26.1 (76)		
4週時	$145.4 \pm 23.0(73)$	144.2 ± 30.6 (74)	142.8 ± 27.2(76)		
8週時	145.4 ± 24.6 (72)	145.7 ± 32.3 (74)	139.7 ± 28.8(76)		
12週時	146.3 ± 23.9(71)	144.0 ± 33.4 (74)	143.6 ± 27.9(72)		
16週時	144.4 ± 25.0(71)	142.0±33.0(74)	138.8±30.0(71)		
20週時	145.1 ± 21.5(70)	143.1 ± 31.5(74)	139.0 ± 29.4(70)		
24週時	144.6 ± 26.5 (69)	147.0±32.2(73)	141.4±31.7(68)		
24週時(LOCF)	144.7 ± 25.8(73)	146.7±32.0(74)	142.2 ± 31.5(76)		

平均值±標準偏差(mg/dL)(例数)

LOCF:Last observation carried forward

# 3.第Ⅲ相TG高値を示す脂質異常症患者を対象とした長期投与試験<sup>(1)</sup>

TG高値を示す脂質異常症患者に本剤0.2mg/日(効果不十分の場合、12週以降に0.4mg/日に適宜増量可)を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与したとき、24週時及び52週時[LOCF (Last observation carried forward)法を適用]における空腹時血清TGのベースライン(249.7±77.5mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)、n=189)からの変化率は、それぞれ-48.77±20.47%及び-45.93±21.84%であった。また、LDLコレステロール値はベースラインで119.3±31.7mg/dLであり、52週時で116.6±29.1mg/dLであった(n=189)。

## 4.第Ⅲ相2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期 投与試験<sup>12)</sup>

2型糖尿病を合併した脂質異常症患者にプラセボ·本剤0.2mg/日(24週時よりプラセボから本剤0.2mg/日に切り替え)、本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与した。24週時及び52週時(LOCF)における空腹時血清TG変化率は次表のとおりであった。

## 表 プラセボ·本剤0.2mg/日群と本剤各群の空腹時血消TG変化率(24選時 及び52週時)

投与群	空腹時血清TG変化率b			
及び空腹時血清TG	時期	ベースラインからの	ブラセボとの	
ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)		変化率 <sup>c</sup> (%)	変化率の差 <sup>d)</sup> (%)	
プラセボ(~24週)	24 週時	-10.814 [-17.933,-3.694]	_	
本剤0.2mg/日(24週~)	52	-46.835	_	
284.3±117.6、n=57	週時	[-52.967,-40.704]		
本剤0.2mg/日	24	-44.347	-33.534	
	週時	[-51.656,-37.038]	[-45.154,-21.914]	
240.3±93.5\n=54	52 週時	-43.629 [-49.924,-37.334]	_	

投与群	空腹時血清TG変化率b)		
及び空腹時血清TG	時期	ベースラインからの	ブラセボとの
ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)		変化率 <sup>c</sup> (%)	変化率の差 <sup>d)</sup> (%)
本剤0.4mg/日	24	-45.093	-34.280
	週時	[-52.283,-37.904]	[-45.723,-22.836]
260.4±95.9、n=55	52 選時	-46.552 [-52.744,-40.360]	

a)平均值±標準偏差

bペースライン値を共変量とした共分散分析

LOCF Last observation carried forward) 法を適用した。

c 最小二乘平均值[95%信頼区間]

d) 最小二条平均值[調整95%信頼区間]

## 薬効薬理

## 1.作用复序13)

ペマフィブラートはPPARαに結合し、標的遺伝子の発現を調節することで、血漿トリグリセライド(TG)濃度の低下、HDL-コレステロールの増加等の作用を示す。14)~16

- (1) PPAR a に対する活性は、PPAR y 及びPPAR δ に対する活性に比べ強く、PPAR a に対する選択的な活性化作用を示した(in vitro)。
- (2)肝臓でのTGの合成を抑制した(ラット)。
- (3)TGの分泌速度を有意に低下させた(ラット)。
- (4) LPL活性を増加させた(ラット)。
- (5)LPL活性を負に制御する因子であるApoC-Ⅲ及び Angiopoietin-Like Protein 3の血漿中濃度を有意に低下させ、肝臓における遺伝子(Apoc3、Angptl3)の発現を抑制した。 また、LPL活性を阻害する遊離脂肪酸のβ酸化に関わる遺伝子(Aco、Cptla)の発現を亢進させた(ラット)。
- (6)血漿TGクリアランスを亢進させた(ラット)。
- (7) TG濃度を低下させHDL-コレステロール濃度を増加させる 蛋白であるFGF21の血漿中濃度を増加させた(ラット)。

## 2.薬理作用

# (1)血漿脂質低下作用13)

フルクトース負荷高TG血症ラットへのペマフィブラートの 経口投与により、用量依存的に血漿TG濃度が低下した。

(2) HDL-コレステロール増加作用<sup>13</sup>

ヒトApoA-Iトランスジェニックマウスへのペマフィブラート の経口投与により、血漿HDL-コレステロール濃度及びヒト ApoA-I濃度が増加した。

(3) 抗動脈硬化作用13

高脂肪・高コレステロール食を負荷したLDL受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、大動脈洞の脂質沈着面積が減少した。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ペマフィブラート (Pemafibrate) 化学名: (2R)-2-[3-(1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino| methyl) phenoxy]butanoic acid

構造式:

分子式: C28H30N2O6

分子量:490.55

性 状:白色の粉末である。ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチ ルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けや すく、アセトニトリル、エタノール(99.5)にやや溶けに

くく、水にほとんど溶けない。

#### 融 点:98.7℃

分配係数(logP): 4.63(pH2)、4.62(pH4)、2.87(pH6)、1.78(pH8)、 1.59(pH10)、1.63(pH12) [1-オクタノール Britton-Robinson緩衝液 (20±1℃)]

## 取扱い上の注意

本剤を分割後は、湿気を避けて室温で保管の上、4ヵ月以内に使用すること。

## 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 句类

\*\*PTP:100錠、500錠

プラスチックボトル:500錠

## 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料: 第Ⅲ相食事の影響試験
- 2) 興和(株)社内資料: 第 I 相反復投与試験
- 3) 興和(株)社内資料: 第 I 相マスパランス試験(海外)
- 4) 與和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験
- 5) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験①(海外)
- 6) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験②(海外を含む)
- 7) 興和(株)社内資料: 第Ⅲ相肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 8) 興和(株)社内資料: 第Ⅲ相腎機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 9) 興和(株)社内資料:第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検 証試験
- 10) 奥和(株)社内資料: 第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証 試験
- 11) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相TG高値を示す脂質異常症患者を対 象とした52週長期投与試験
- 12) 興和(株)社内資料: 第Ⅲ相2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験
- 13) 與和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験
- 14) Fruchart JC. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
- 15) Sahebkar A, et al. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(4): 493-503.
- 16) Pawlak M, et al. J Hepatol. 2015;62(3):720-33.

## 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ください。 興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部 〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

## 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

\*本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(2008年3月19日付、2006年厚生労働省告示第107号 一部改正)に基づき、2019年5月末日まで1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元 興 和 採 式 盦 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14 販 売 元 興 和 創 薬 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14