

リピートル
(アトルバスタチンカルシウム水和物)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任は
ワーナー・ランパート株式会社および山之内製薬株式会社にある。

ワーナー・ランパート株式会社
山之内製薬株式会社

目 次

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況等	1
ロ. 物理的化学的性質ならびに規格および試験方法等	25
ハ. 安定性	25
二. 毒性	119
ホ. 薬理作用	187
ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄	223
ト. 臨床試験	287
◎効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)およびその設定根拠	495
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	507
補 遺	卷末

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況等

1. 起原または発見の経緯	1
2. 本邦における開発の経緯	1
3. 原薬の変更	6
4. 特長および有用性	6
5. 特許状況	8
6. 外国における使用状況	8
7. 一般的名称	9
8. 同種同効品一覧	9

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況等

1. 起原または発見の経緯

高脂血症治療の目的は、冠動脈硬化性疾患の発症予防や進展抑制により、患者の死亡率を低下させることにある。高脂血症の治療は、まず血清脂質値を指標として食事療法や運動療法等の生活改善から始め、その効果が認められない場合、薬物療法を適用することとなる。従来より、薬物療法にはフィブラーント系薬剤やニコチン酸製剤などが用いられてきたが、1980年代に入り 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMG-CoA 還元酵素) 阻害薬が開発され、従来の薬剤に比べ血清総コレステロール (TC) をより強く下げることが可能となった。1986年に公表された MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) の6年に及ぶ疫学的調査結果では、TC と冠動脈疾患による死亡率との間に正相関がみられ、血清コレステロールは 220mg/dL より 180mg/dL、さらに 140mg/dL と低ければ低いほど冠動脈疾患の発症頻度は低下すると報告されている¹⁾。その後、TC および LDL-コレステロール (LDL-C) の低下と冠動脈疾患との関係について多くの臨床的研究がなされ、米国や欧州ではそれぞれ治療指針として National Cholesterol Education Program(NCEP) Adult Treatment Panel(ATP) II や European Atherosclerosis Society(EAS)/ Treatment Goals for Lipids Management が設定され、TC および LDL-C を低下させるという高脂血症治療の臨床的意義はより明確となってきた^{2)~4)}。

アトルバスタチンは、1986年米国ワーナー・ランパート社により新規に合成された HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有する抗高コレステロール血症薬である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の作用機序は、生体内でコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより、細胞内のコレステロール生合成を抑制させ、細胞内に不足したコレステロールを補うため LDL 受容体活性を増加させる。その結果、血液中から細胞内への LDL 粒子の取り込みが促進され、血中のコレステロールを低下させると考えられる。動物実験において、本薬は世界で最初に開発された HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるロバスタチンよりも強力で用量依存的な TC, LDL-C 低下作用を示し、トリグリセリド (TG) の低下作用も認められた。また、本薬はロバスタチンおよびプラバスタチンに比し、作用の持続時間が長いという特長を有している。

これらの知見から、本薬は既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬より強く血清脂質を低下させることが可能な薬剤と考えられ、臨床における本薬の開発が決定された。その後、欧米において臨床開発が進められ、TC および LDL-C を用量依存的に低下させ、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬に比べ強力な血清脂質低下作用を有する薬剤であることが確認された。

これらの成績に基づき、アトルバスタチンは世界各国で製造承認申請がなされ、1996年11月より英国、ドイツにつづき米国で承認され、現在 68カ国で承認を取得している。

2. 本邦における開発の経緯

本邦の開発の経緯図を図イ-1に示す。1990年7月にワーナー・ランパート株式会社はアトルバスタチンの本邦における開発を決定した。米国ワーナー・ランパート社による非臨床および臨床試

験データ（急性毒性、亜急性毒性、生殖毒性、変異原性、効力薬理、吸収・排泄、第I相試験）に加え、本邦でも抗原性、一般薬理、吸収・排泄の各非臨床試験を追加した。その結果より、本邦における臨床試験実施の妥当性が確認されたので、1992年11月より臨床試験を開始した。

なお、1993年11月にワーナー・ランバート株式会社と山之内製薬株式会社は共同開発契約を締結し、以降の非臨床試験および臨床試験を共同で実施した。

(1) 第I相試験

1992年11月より健常成人男子を対象として単回投与試験（プラセボまたは本剤2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg）および単回・反復投与試験（プラセボまたは本剤10mg, 20mgを単回投与し、3日後より1日1回朝食後7日間投与）を実施し、本剤20mg/日までの忍容性が確認された。また、欧米の臨床試験成績で最大80mg/日までの忍容性と用量依存的な効果が確認されていることから、さらに重症の高脂血症である家族性高コレステロール血症に対しては20mg/日以上の高用量が必要となることを考慮し、1995年1月より成人男子高脂血症者を対象に本剤40mgの単回・反復投与試験（40mgを単回投与し、4日後より1日1回朝食後7日間投与）を実施し、その結果40mg反復投与の忍容性が確認された。

(2) 前期第II相試験

1993年12月より高脂血症患者を対象に前期第II相試験（1日1回プラセボまたは本剤5mg, 10mg, 20mg, 8週間投与）を二重盲検法により実施した。その結果、プラセボ群に比し最低用量である5mg/日群でTC, LDL-CおよびTGの有意な低下ならびにHDL-コレステロール（HDL-C）の有意な増加を認めた。また、TCおよびLDL-Cは用量依存的な低下を示し、最高用量20mg/日群の変化率はそれぞれ-37.9%, -49.6%であった。一方、副作用および関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はプラセボ群と有意差はなく、また用量依存性も認められなかった。以上より、高脂血症患者に対して本剤5～20mg/日の用量で有効性および安全性を有することが示唆された。

また、1994年10月より高脂血症患者を対象に12週投与試験（1日1回本剤10mg, 12週間投与、可能な症例では24週間まで長期投与）を実施した結果、前期第II相試験の10mg/日群と同様の有効性および安全性が認められた。

(3) 後期第II相試験

1995年10月より血清脂質の用量反応関係と安全性を検討し、本剤の初期用量を設定することを目的に、高脂血症患者を対象として後期第II相試験（1日1回本剤2.5mg, 5mg, 10mgまたは20mg, 12週間投与）を二重盲検法により実施した。その結果、TCの変化率は各用量群で-20.0%, -25.0%, -30.2%, -33.8%, LDL-Cの変化率は-29.1%, -32.0%, -39.6%, -49.5%と、いずれも用量依存的な低下が認められたが、副作用および関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率には用量依存性は認められなかった。本試験の結果より、大部分の高脂血症患者でTCを治療目標の220mg/dL未満まで低下させることから、初期用量としては10mg/日が妥当であると判断した。

(4) 第III相比較試験

1997年6月より高脂血症患者を対象に第III相二重盲検群間比較試験（1日1回本剤10mgまたは対照薬プラバスタチン10mg、12週間投与）を実施した。その結果、本剤ならびに対照薬の血清脂質値の変化率は、それぞれTCが-29.4%，-14.5%，LDL-Cが-41.9%，-21.5%，TGが-21.0%，-5.4%と、いずれも対照薬に比べて本剤が有意に優った。一方、副作用および関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率においても両群間に有意差は認められなかつた。本剤および対照薬の概括安全度が「問題なし」と判定された症例の割合はそれぞれ79.3%および80.2%と有意差を認めなかつた。以上より、本剤はプラバスタチンに比し血清脂質値（TC、LDL-CおよびTG）の変化率で有意に優つた。

(5) 長期投与試験

1997年5月より高脂血症患者を対象に長期投与試験（1日1回原則として本剤10mg、52週間投与）を実施した。その結果、TC、LDL-C、HDL-CおよびTGはいずれの項目でも投与後4週でほぼ最大効果に達し、その後52週までTC、LDL-CおよびTGはほぼ一定の値で推移した。なお、HDL-Cは40週目まではほぼ一定で推移したが、その後効果の減弱がみられた。安全性には特記すべき問題は認められなかつた。

以上より、本剤は52週間投与した際の有効性、安全性が認められ、長期間使用できる薬剤と考えられた。

(6) 高齢者投与試験

1997年6月より高齢高脂血症患者（65歳以上）を対象に高齢者投与試験（1日1回原則として本剤10mg、28週間投与）を実施した結果、TC、LDL-CおよびTGはいずれも投与直前値に比し投与後12、28週時点で有意な変化（改善）が認められ、安全性に特記すべき問題は認められなかつた。また、他の試験と比較しても高齢者に特有の傾向はなかつた。

(7) 家族性高コレステロール血症対象試験

1995年12月より家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした試験（1日1回本剤10mgより開始し、8週間ごとに20mg、40mgと漸増し、計24週間投与）を実施した。その結果、各投与量におけるTCの変化率はそれぞれ-31.8%，-37.3%，-41.1%であり、LDL-Cの変化率はそれぞれ-37.7%，-43.7%，-48.3%といずれも投与量の増加に伴い低下した。

また、1996年6月より家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした試験（LDLアフェレーシス施行下1日1回本剤10mgより開始し、8週間ごとに20mg、40mgと漸増し、さらに40mgを12週間投与し、計36週間投与）を実施した。その結果、本剤投与前に2剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度のTCおよびLDL-C低下作用が認められた症例もあった。

以上より、本剤は家族性高コレステロール血症患者に対しても有効であり、また40mg/日まで增量しても安全性に特記すべき問題は認められなかつた。

(8) 臨床薬理試験

1997年4月より、高脂血症患者を対象とした胆汁脂質に与える影響検討試験(1日1回本剤10mg, 12週間投与), 血液凝固・線溶系に及ぼす影響検討試験(1日1回本剤10mg, 28週間投与)および高脂血症を伴う糖尿病患者を対象とした糖代謝に及ぼす影響検討試験(1日1回本剤10mgまたはプラセボ, 12週間投与)を実施した。その結果、本剤は胆汁脂質組成、血液凝固・線溶系および糖代謝に悪影響を及ぼさず、血清脂質改善作用を有する薬剤と考えられた。

3. 原薬の変更

1994年12月に米国ワーナー・ランパート社は原薬の製造法を改良することにより、従来のアモルファス原薬に比し、より安定で純度が高いクリスタリン原薬に変更した。

このため、本邦でも後期第Ⅱ相試験以降はクリスタリン原薬から調製した製剤を使用した。

原薬の変更により、アモルファス原薬から調製した製剤に比べて、クリスタリン原薬から調製した製剤におけるバイオアベイラビリティが32.2%増加した(ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄の項: 258頁)。

この時点では、アモルファス製剤を用いた第Ⅰ相試験において、本邦では40mg/日、海外では80mg/日までの忍容性がすでに確認されており、また血漿中薬物濃度が用量依存的に上昇することから、この両製剤間のバイオアベイラビリティの違いが安全性に影響するものではないと判断した。また、両原薬を比較した橋渡し毒性試験(二. 毒性の項: 170~180頁)およびクリスタリン製剤を用いたヒト薬物動態試験(ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄の項: 261~262, 264~265頁)を実施した。

4. 特長および有用性

(1) 非臨床試験

1) 強い血中脂質低下作用を示す (ホ: 204, 208~210頁)

本薬(3~30mg/kg)は正常モルモットにおいて、用量依存的なTC低下作用を示し、30mg/kg投与時の低下率は、プラバスタチン14%, シンバスタチン34%に対して、本薬は45%であった。

また、蔗糖負荷高TG血症ラットにおいて、本薬(3~30mg/kg)は用量依存的なTG低下作用を示したが、プラバスタチン(150mg/kg), シンバスタチン(30mg/kg)はTGを有意に低下させなかった。

2) 強いHMG-CoA還元酵素阻害活性を示す (ホ: 194頁)

本薬(0.3~100nM)は、ヒト肝癌細胞由来HepG2細胞の酵素可溶性画分において濃度依存的にHMG-CoA還元酵素活性を阻害した。その阻害活性はシンバスタチンと同程度であり、プラバスタチンの5倍であった。

3) LDL 受容体活性を亢進させる (ホ：197～199 頁)

本薬 (3～30mg/kg) は、正常モルモットにおいて肝臓ミクロソームの LDL 受容体活性を増加させた。また、本薬 (1～1000nM) はヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、LDL 受容体活性および LDL 受容体 mRNA 発現量を増加させた。

4) 作用持続時間が長い (ホ：196～197 頁, ヘ：233, 237～242 頁)

本薬は経口投与後、主に小腸上部より吸収され、肝臓へ特異的に取り込まれる。本薬 (3mg/kg) はコレステラミン負荷ラットにおいて投与後 4 時間でもコレステロール合成の抑制を示したが、シンバスタチン (3mg/kg) およびプラバスタチン (15mg/kg) は投与後 2 時間までコレステロール合成抑制が認められ、投与後 4 時間には消失した。

5) 家族性高コレステロール血症モデルで血漿コレステロール低下作用を示す (ホ：207～208 頁)

本薬 (10mg/kg) は WHHL ウサギにおいて、TC 値および LDL-C 値を低下させた。また、本薬 (10～300mg/kg) は LDL 受容体欠損マウスにおいて、用量依存的な TC 低下作用を示し、その作用は プラバスタチン (10～300mg/kg) およびシンバスタチン (10～300mg/kg) よりも強力であった。

6) WHHL ウサギで抗動脈硬化作用を示す (ホ：211 頁)

本薬 (10mg/kg) は WHHL ウサギ胸部大動脈病変面積率および冠動脈内膜肥厚度を低下させた。

(2) 臨床試験成績からみた特長および有用性

1) プラバスタチンに比し、血清脂質 (TC, LDL-C ならびに TG) の低下作用が有意に優る

(ト：326～339 頁)

高脂血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験において本剤 10mg は対照薬である プラバスタチン 10mg (PR) に比し、TC (本剤； -29.4%, PR； -14.5% 以下同様), LDL-C (-41.9%, -21.5%) および TG (-21.0%, -5.4%) において有意な低下作用を示すことが検証された。

2) 用量依存的な TC および LDL-C の低下作用を示す (ト：311～325 頁)

高脂血症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験にて本剤 2.5mg, 5mg, 10mg または 20mg を投与したとき、TC と LDL-C の変化率はそれぞれ -20.0%, -25.0%, -30.2%, -33.8% と -29.1%, -32.0%, -39.6%, -49.5% であり、いずれも用量依存的に低下した。

3) 家族性高コレステロール血症患者に対して、単剤でも十分な血清脂質改善作用を示す

(ト：366～379 頁)

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした試験で、本剤を 10mg, 20mg, 40mg と增量することにより、TC, LDL-C の低下率が増大した。

また、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした試験において、本剤投与前に行われていた 2 効果以上の抗高脂血症薬の併用療法とほぼ同様の TC および LDL-C 低下作用が認められた症例もあった。

上述した本剤の特長に基づく臨床的有用性は、高コレステロール血症患者に対してプラバスタチンに比し有意な血清脂質低下効果が認められること、家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症のコレステロール値に応じた用量を選択することが可能となることである。

5. 特許状況

6. 外国における使用状況

(1) 外国での承認取得状況

1999年11月現在、アトルバスタチンは68カ国で承認を取得しており、その主要8カ国における承認状況を表イー2に示す。なお、米国ワーナー・ランパート社は1996年6月にFDAにNDAを提出し、本剤が家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者および難治性の高コレステロール血症患者に対する有効性を示したことから、優先審査が認められ、半年後の1996年12月に承認された。なお、米国では当初は高脂血症のWHO分類IIa、IIb型として適応を取得していたが、その後、1998年7月にIII型、IV型高脂血症の効能を追加取得している。

表イー2 承認国名および承認時期

承認国名	販売名	用量	承認時期
英国	Lipitor	10~80mg/日	1996年11月
ドイツ	Sortis	10~80mg/日	1996年11月
米国	Lipitor	10~80mg/日	1996年12月
カナダ	Lipitor	10~80mg/日	1997年2月
フランス	Tahor	10~80mg/日	1997年3月
スウェーデン	Lipitor	10~80mg/日	1997年4月
ノルウェー	Lipitor	10~80mg/日	1997年5月
オーストラリア	Lipitor	10~80mg/日	1997年9月

(2) 外国での添付文書

外国の代表的な添付文書として、
添付文書の概略を表イー3に示す。

米国の

7. 一般的名称

(1) JAN

1997年6月13日の医薬品名称調査会に報告され、以下のように決定された(医薬審第10号、
1998年1月9日通知)。

JAN : (日本名) アトルバスタチンカルシウム水和物

(英名) atorvastatin calcium hydrate

化学名 : (日本名) (-)-ビス{(3R,5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-

フェニル-4-フェニルカルバモイル-1H-ピロール-1-イル]-3,5-

ジヒドロキシヘプタン酸}カルシウム塩 三水和物

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

(2) INN

atorvastatin

[r-INN List 35, WHO Drug Information Vol.9, No.3, P168(1995)]

8. 同種同効品一覧

本剤の同種同効品として、HMG-CoA還元酵素阻害薬である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およびセリバスタチンナトリウムを表イー4に示す。

引用文献

- 1) Stamler J et al. JAMA. 256, 1986, 2823-2826.
- 2) NCEP Coordinating Committee. Circulation. 89, 1994, 1333-1445.
- 3) Scandinavian simvastatin survival study group. Lancet. 344, 1994, 1383-1389.
- 4) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Shepherd J et al. N Engl J Med. 333, 1995, 1301-1307.

表イー3 外国での添付文書：米国添付文書の概略（2-1）

国名・会社	米国、米国ワーナー・ランパート
販売名	リピトール
剤型・含量	リピトールはアトルバスタチン10, 20, 40mgを含有する白色の長円形フィルムコート錠である。
適応症	<p>リピトールは、原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合型家族性および非家族性）患者および複合型高脂血症（フレデリクソンⅡaおよびⅡb型）患者における食事療法の補助として総コレステロール、LDL-コレステロール、アポリボ蛋白B、トリグリセリドを低下させる。</p> <p>リピトールは、血清トリグリセリドレベルが高値（フレデリクソンⅣ型）の患者を治療する食事療法の補助療法として使用する。</p> <p>リピトールは、食事療法に対する反応が不十分な原発性高βリボ蛋白血症（フレデリクソンⅢ型）患者の治療に使用する。</p> <p>リピトールはさらに、ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者の総コレステロールおよびLDL-コレステロールを低下させる目的で、その他の脂質低下療法（LDLアフェレーシス等）の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能の場合に使用する。</p>
用法・用量	<p>リピトールの推奨される初回用量は1日1回10mgである。用量範囲は1日1回10~80mgとする。投与時間は、食後、空腹にかかわらず、1日のうちいつでもよい。用量は、治療目標および患者の反応性に合わせて個別に調節すること。</p> <p>ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者のリピトールの用量は10~80mg/日である。</p>
禁忌	<p>1. 活動性肝疾患または原因不明の持続性血清トランスアミナーゼ上昇患者。 本剤のいずれかの成分に対する過敏反応歴がある患者。</p> <p>2. 妊婦および授乳婦。 アテローム動脈硬化は慢性過程であり、妊娠中に脂質低下薬の投与を中止しても、原発性高コレステロール血症の長期の治療成績にほとんど影響はない。コレステロールおよび他のコレステロールの生合成産物は、基本的に胎児の発育に必須の成分（ステロイド合成および細胞膜等）である。HMG-CoA還元酵素阻害薬は、コレステロールの合成および他のコレステロールからの生理活性物質の合成を低下させるので、妊娠中の女性に投与した時、胎児に障害がおこる可能性がある。したがって、HMG-CoA還元酵素阻害薬は、妊娠している女性および授乳中の女性には禁忌とする。妊娠可能な年齢の女性に対するアトルバスタチンの投与は、その患者が妊娠の可能性が非常に低く、かつ胎児への危険性について十分説明した後でなければならない。患者が本剤投与中に妊娠した場合には、投与を中止し、患者に胎児に及ぶ可能性のある危険性について説明すること。</p>
警告	<p>1. 肝機能障害 HMG-CoA還元酵素阻害薬は、その他の脂質低下薬と同様、肝機能の生化学的異常を起こすことが知られている。投与開始時および增量時の前とそれらの12週間後、および以後定期的に（半年に1回など）、肝機能検査を行うことが推奨される。</p> <p>大量のアルコールを摂取している患者や肝疾患の既往がある患者にアトルバスタチンを使用する場合は、慎重に行うこと。活動性肝疾患と原因不明の持続性のトランスアミナーゼ上昇患者には、アトルバスタチンの使用を禁忌とする（禁忌の項参照）。</p> <p>2. 骨格筋 同系統の他の薬剤では、ミオグロビン尿から二次的に発現する急性腎不全を伴う横紋筋融解症が報告されている。ミオパシーを示唆する急性の重篤な病態、または横紋筋融解症に伴う二次性腎不全に至りやすい危険因子（重症な急性感染症、低血圧、大手術、外傷、重症な代謝・内分泌・電解質障害およびコントロール不良のてんかん発作等）を有する患者では、アトルバスタチンを休薬するか、投与を中止すること。</p>
使用上の注意	<p>1. 使用上の注意</p> <p>(1) 一般的注意 肥満患者の場合、アトルバスタチンを投与する前に、適切な食事、運動および減量による高コレステロール血症のコントロールと他の基礎疾患の治療を行うこと。</p> <p>(2) 患者に対する指示 原因不明の筋肉痛、圧痛もしくは脱力感が発現し、とくにそれに伴って倦怠感や発熱がある場合は、速やかに報告するよう患者に指示すること。</p> <p>2. 薬物相互作用 同系統の他の薬剤投与中にシクロスボリン、フィブラート誘導体、ナイアシン（ニコチン酸）、エリスロマイシン、アゾール系抗真菌薬を併用投与すると、ミオパシーの危険性が高まることが知られている。以下の薬剤と相互作用が知られているので併用に注意すること。</p> <p>制酸剤：マーロックスTC懸濁液と併用した場合、アトルバスタチンの血漿中濃度は約35%低下したが、LDL-コレステロールの低下作用には変化はなかった。</p> <p>アンチピリン：アンチピリンの薬物動態に影響を及ぼすことがないことから、同じチトクロームP450分子種を介して代謝される他の医薬品との相互作用は予期されない。</p> <p>コレステボール：コレステボールを併用すると、血漿中アトルバスタチン濃度は約25%低下したが、脂質に対する作用は、アトルバスタチンとコレステボールを併用したときの方が、それぞれを単独投与したより大きかった。</p> <p>シメチジン：アトルバスタチンの血漿中濃度およびLDL-コレステロールの低下作用のいずれにも、シメチジンの併用によって変化はなかった。</p> <p>ジゴキシン：ジゴキシンを同時に反復投与したとき、定常状態における血漿中ジゴキシン濃度が約20%上昇した。ジゴキシン投与患者は適切に観察すること。</p> <p>エリスロマイシン：健常人において、チトクロームP450 3A4の阻害薬として知られているエリスロマイシンを併用したとき、血漿中アトルバスタチン濃度が約40%上昇した。</p> <p>経口避妊薬：ノルエチンドロンとエチニルエストラジオールを含む経口避妊薬を併用したとき、ノルエチンドロンとエチニルエストラジオールのAUC値がそれぞれ約30%および20%上昇した。アトルバスタチンを使用している女性に経口避妊薬を選択するときは、これらの上昇を考慮すること。</p> <p>フルファリン：フルファリンを長期間使用している患者にアトルバスタチンを投与した時、プロトロンビン時間に臨床上問題となる影響は認められなかった。</p>

表イ-3 外国での添付文書：米国添付文書の概略（2-2）

3. 妊娠中の投与						
妊娠カテゴリーX(禁忌の項参照)						
妊娠における安全性は確立していない。ラットにおいて、アトルバスタチンは胎盤を通過し、胎児の肝臓中で母動物の血漿中濃度と同程度の濃度になる。アトルバスタチンは、ラットにおいて300mg/kg/日までの用量、ウサギにおいては100mg/kg/日までの用量で、催奇形性を示さなかった。						
妊娠7日から21日の授乳期(離乳時)まで、20, 100または225mg/kg/日を投与したラットの試験において、225mg/kg/日投与群の母動物の産児の出生時、新生児期、離乳期および成熟期の生存性が低下した。100mg/kg/日投与群の母動物の産児の4日および21日の体重が減少し、225mg/kg/日投与群の産児の出生時、4, 21および91日の体重が減少した。産児に発育遅延が認められた。						
子宮内でHMG-CoA還元酵素阻害薬に暴露された後の先天異常の報告が1例あり、妊娠3カ月までにロバスタチンとデキストロアンフェタミンを服用した女性の産児に重度の先天骨奇形、気管食道ろう、および肛門閉鎖(VATER association)が認められている。妊娠可能な女性には、妊娠の可能性が非常に低く、かつ胎児に及ぶ可能性のある危険性について説明した後でなければ、リピトールを投与してはならない。女性がリピトール投与中に妊娠した場合には、投与を中止し、再度患者に胎児に及ぶ可能性のある危険性について説明すること。						
4. 授乳婦への投与						
ラットで乳汁中への移行が認められている。乳児に対する副作用の可能性があるため、リピトールを使用している女性は母乳哺育を行ってはならない(「禁忌」参照)。						
5. 小児への投与						
小児患者(9歳以上)に対する臨床経験としては、最高アトルバスタチン80mg/日をホモ接合型家族性高コレステロール血症患者8例に1年間投与したが、臨床的・生化学的異常は認められなかった。						
6. 高齢者への投与						
70歳以上の成人患者221例にリピトールを最高80mg/日投与した成績を評価した結果、安全性と有効性は70歳未満の患者と差がなかった。						
7. 有害事象						
一般的に、リピトールの耐容性は良好であり、通常有害事象は軽度かつ一過性である。						
患者2502例を対象とした臨床試験において、アトルバスタチンを原因とする副作用のため中止された患者は2%未満であった。アトルバスタチンに関連すると考えられる最も高頻度の有害事象は、便秘、鼓腸、消化不良および腹痛であった。						
表 プラセボを対照とした治験において2%以上の頻度で発現した有害事象(因果関係なしも含む)						
身体系／有害事象		プラセボ N=270	アトルバスタチン 10mg N=863	アトルバスタチン 20mg N=36	アトルバスタチン 40mg N=79	アトルバスタチン 80mg N=94
全身 感染症		10.0	10.3	2.8	10.1	7.4
頭痛		7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
偶発的外傷		3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
インフルエンザ		1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
腹痛		0.7	2.8	0.0	3.8	2.1
背部痛		3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
アレルギー反応		2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
無力症		1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
消化器系 便秘		1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
下痢		1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
消化不良		4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
鼓腸		3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
呼吸器系 副鼻腔炎		2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
咽頭炎		1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
皮膚および付属器 発疹		0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
筋骨格系 関節痛		1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
筋肉痛		1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

口. 物理的化学的性質ならびに規格および試験方法等
八. 安定性

1. 有効成分に関する理化学的知見

(1) 名 称

1) 一般名：

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

2) 化学名：

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

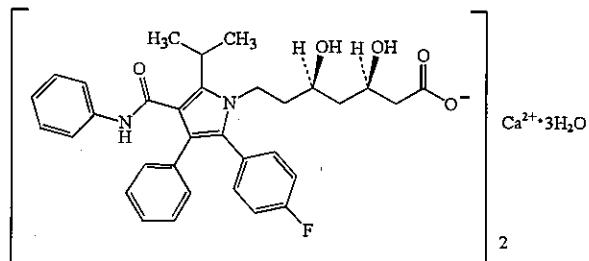
3) 分子式：

C₆₆H₈₈CaF₂N₄O₁₀ • 3H₂O

4) 分子量：

1209.41

5) 構造式：



(2) 物理的化学的性質

1) 性 状：

本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

2) 溶解性：

本品はメタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

2. 製剤学的事項

(1) 組成および性状

リピトール錠 5 mg: 1錠中にアトルバスタチンカルシウム水和物 5.42 mg (アトルバスタチンとして 5 mg) を含有するごくうすい紅色のフィルムコート錠である。本剤は添加物としてポリソルベート 80 を含有する。

リピトール錠 10 mg: 1錠中にアトルバスタチンカルシウム水和物 10.84 mg (アトルバスタチンとして 10 mg) を含有する白色のフィルムコート錠である。本剤は添加物としてポリソルベート 80 を含有する。

(2) 安定性

長期保存試験において室温で 2 年間安定であった。なお、長期保存試験は現在継続中である。

二. 毒 性

総 括	119
1. 急性毒性	125
(1) ラットにおける単回経口投与毒性試験	125
(2) ビーグル犬における漸増経口投与毒性試験	125
2. 亜急性毒性	127
(1) ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験	127
(2) ビーグル犬における 13 週間反復経口投与毒性試験	130
(3) ビーグル犬における用量探索経口投与毒性試験	131
3. 慢性毒性	135
(1) ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験	135
(2) ビーグル犬における 104 週間反復経口投与毒性試験	137
4. 生殖に及ぼす影響	146
(1) 雄ラットにおける経口投与生殖能試験 (雄 ICH-A 相当試験)	146
(2) 雌ラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験 (雌 ICH-A 相当試験)	148
(3) ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験 (ICH-C 相当試験)	149
(4) ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験 (ICH-C 相当試験)	151
(5) ラットにおける器官形成期、周産期および授乳期経口投与試験 (ICH-B 相当試験)	153
5. 依存性	158
6. 抗原性	159
(1) マウス-ラット系を用いた受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応試験 (マウス IgE 試験)	159
(2) モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー (ASA) 反応試験	160
(3) モルモットを用いた同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応試験	160
(4) 間接赤血球凝集 (PHA) 反応試験	161
7. 変異原性試験	162
(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験	162
(2) 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験	163
(3) マウスを用いた小核試験	164
8. がん原性試験	165
(1) マウスにおける 104 週間がん原性試験	165
(2) ラットにおける 104 週間がん原性試験	167
9. 橋渡し毒性試験 (アモルファス原薬およびクリスタリン原薬の毒性比較)	170
(1) マウスにおける 13 週間反復経口投与試験	170
(2) ラットにおける 13 週間反復経口投与試験	172
(3) ビーグル犬における 13 週間反復経口投与試験	175
10. 他剤との比較	180

二. 毒性

総括

アトルバスタチンの安全性をラットおよびイヌを用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験および慢性毒性試験、ラットおよびウサギを用いた生殖・発生毒性試験、細菌、培養細胞およびマウスを用いた変異原性試験、マウスおよびモルモットを用いた抗原性試験ならびにマウスおよびラットを用いたがん原性試験により評価した。一般毒性試験およびがん原性試験は FDA ガイドラインに、生殖・発生毒性試験は ICH ガイドラインに準拠して、抗原性試験については日本国内で一般的に汎用されている方法に準拠して実施した。これらの試験には開発当初の原薬であるアモルファス原薬を用いたが、開発の途中でクリスタリン原薬に切り換えられたため、両原薬の橋渡し試験としてマウス、ラットおよびイヌにおける 13 週間毒性試験を追加した。試験の一覧を表二-1 に示す。

表二-1 アトルバスタチンの毒性試験一覧（その1）

試験項目	動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績	試験実 施施設
急性毒性	ラット	経口、単回	200, 1000, 5000	LD ₅₀ : >5000mg/kg	
	イヌ	経口、漸増投与	10→20→40→80→ 150→200→300→ 400と增量	300mg/kg 以上で嘔吐、下痢、血便、体重・摂餌量減少、肝臓、胆嚢、腸に病理組織学的変化、GPT 上昇。	
亜急性毒性	ラット	経口、13 週 (+休薬 4 週)	5, 20, 70, 125, 175, 225	175mg/kg 以上で死亡、GOT・GPT・LDH・CPK 上昇、骨格筋壊死、肝細胞壊死。125mg/kg 以上の雄で体重增加抑制、GOT・GPT の上昇、肝細胞異型・壊死、胆管過形成、前胃部粘膜角化亢進、休薬で回復(肝組織変化を除く)。 無毒性量は雄で 5mg/kg、雌で 20mg/kg。	
	イヌ	経口、13 週	10, 40, 80* (*: 開始後 14 日間 は 80 bid)	40mg/kg 以上で軟・粘液便、水晶体の蛋白・グルコース・カリウム減少。80mg/kg で体重減少。無毒性量 10mg/kg。	
	イヌ	経口、12 週 (1~2 週ずつ漸増投与)	80→100→120→ 140→160→180→ 200→220→240→ 280→320 と增量	100mg/kg 以上で軟便、血便、下痢。 7 週(180 mg/kg)、11 週(280mg/kg)、12 週(320mg/kg)に瀕死屠殺。280mg/kg 屠殺例で脳に出血・変性・好中球浸潤、視神經の空胞形成。	
慢性毒性	ラット	経口、52 週 (26 週中間検査)	5, 70, 125	70mg/kg 以上で肝細胞異型、肝臓重量増加。 125mg/kg の雄で体重增加抑制、摂餌量減少。 雌雄で前胃粘膜角化亢進・棘細胞増生。 無毒性量 5mg/kg。	
	イヌ	経口、104 週 (52 週中間検査) (52 週投与後 12 週 間休薬群)	10, 40, 120	120mg/kg で雄 2 例瀕死屠殺。屠殺例では骨格筋の変性、大腸出血、十二指腸潰瘍など。 40mg/kg 以上で GOT・GPT・ALP・CPK(筋肉由来)の上昇。水晶体のグルコース減少。肝臓に胆汁鬱滯、胆管過形成。無毒性量 10mg/kg。	
生殖・発生	ラット (雄 ICH-A)	経口、雄に交配前 11 週+6 週	20, 100, 175	100mg/kg 以上で体重增加抑制、摂餌量減少。 その他は影響みられず。 無毒性量は雄一般毒性は 20mg/kg、生殖能は 175mg/kg 以上。	
	ラット (雌 ICH-A)	経口、雌に交配前 15 日～妊娠 7 日	20, 100, 225	225mg/kg で体重增加抑制、死亡。その他は影響みられず。 無毒性量は母動物は 100mg/kg、生殖能・初期胚発生は 225mg/kg 以上。	

表二ー1 アトルバスタチンの毒性試験一覧（その2）

試験項目	動物種 (試験系)	投与経路, 投与(処置)期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績	試験実 施施設
生殖・発生	ラット (ICH-C)	経口, 雌に妊娠 6 日～15日	10, 100, 300	300mg/kg で体重増加抑制, 摂餌量減少, 胚吸收, 着床後死亡率增加, 胎児体重減少, 催奇形性なし. 無毒性量は母動物, 胎児とも 100mg/kg.	
	ウサギ (ICH-C)	経口, 雌に妊娠 6 日～18日	10, 50, 100	50mg/kg 以上で死亡, 無便・軟便, 体重増加抑制, 胎児体重減少, 着床後死亡率の增加. 50mg/kg 以下で催奇形性なし. 無毒性量は母動物, 胎児とも 10mg/kg.	
	ラット (ICH-B)	経口, 雌に妊娠 7 日～授乳 20日	20, 100, 225	225mg/kg で死亡, 一般状態悪化, 体重増加抑制, 摂餌量減少, 死産・出産児死亡增加, 100mg/kg 以上で F ₁ 出生児の生存率低下, 低体重, 身体的・行動・機能発達の遅延. F ₁ 生殖能, F ₂ には影響なし. 無毒性量は母動物は 100mg/kg, 次世代に対しては 20mg/kg.	
抗原性	マウス IgE	経口, 週 3 回計 9 回	感作: 25μg/匹 惹起: 1 mg/匹	陰性	
	モルモット ASA	経口, 週 3 回計 9 回	感作: 400μg/匹 惹起: 1 mg/匹	陰性	
	モルモット PCA	経口, 週 3 回計 9 回	感作: 400μg/匹 惹起: 1 mg/匹	陰性	
	ヒツジ赤血球 PHA	経口, 週 3 回計 9 回	感作: 上記 羊赤血球 0.74mg/mL	陰性	
変異原性	ネズミチフス菌, 大腸菌 復帰突然変異	非代謝活性化法 代謝活性化法	312.5-5000 μg/plate	陰性 陰性	
	CHL 細胞 染色体異常	非代謝活性化法 代謝活性化法	50 - 300μg/mL 100 - 300μg/mL	陰性 陰性	
	マウス小核	経口, 単回	1, 2500, 5000	陰性	
	マウス	経口, 104 週	100, 200, 400,	400mg/kg 雄で肝細胞腺腫, 雌で肝細胞癌の有意な増加.	
がん原性	ラット	経口, 104 週	10, 30, 100	がん原性なし.	
	マウス	経口, 13 週	100, 200, 400	両原薬の血漿中濃度推移および毒性に差はない.	
	ラット	経口, 13 週	10, 30, 100	両原薬の血漿中濃度推移および毒性に差はない.	
	イヌ	経口, 13 週	10, 40, 120	クリスタリン原薬の 40mg/kg 以上で血漿中濃度が高く推移し, これに起因して毒性が増強したが, 質的な差はない.	
橋渡し毒性 アモルファスとクリスタリン原薬 の毒性および血漿中薬物濃度推移 を比較	マウス	経口, 13 週	100, 200, 400	両原薬の血漿中濃度推移および毒性に差はない.	
	ラット	経口, 13 週	10, 30, 100	両原薬の血漿中濃度推移および毒性に差はない.	
	イヌ	経口, 13 週	10, 40, 120	クリスタリン原薬の 40mg/kg 以上で血漿中濃度が高く推移し, これに起因して毒性が増強したが, 質的な差はない.	

トキシコキネティクス (TK) 試験における血漿中薬物濃度の測定方法として, 亜急性毒性試験ではラジオイムノアッセイ (RIA), その他の試験では生物学的検定法 (EIA) を採用した. RIA では活性の有無にかかわらずアトルバスタチンとその類縁物質を測定し, EIA では HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有するアトルバスタチンと活性代謝物を含む量を測定した. そのため両者の測定結果は厳密には内容が異なるが, いずれもアトルバスタチンに換算した当量 (ng eq/mL) で表した. なお, RIA による測定は開発初期に実施され, 十分なバリデーションがなされていないため, 参考値として示した.

1. 急性毒性

ラット単回経口投与試験における LD₅₀ 値は 5000mg/kg 以上であった。

イヌ漸増経口投与試験では 10mg/kg から 200mg/kg まで異常を認めず、300 および 400mg/kg で嘔吐、下痢、血便、体重および摂餌量の減少がみられた。400mg/kg で血清 GPT の上昇がみられ、病理組織学的検査で肝臓に炎症性細胞浸潤を伴う小葉中心性肝細胞変性および単細胞壊死、胆嚢に水腫を伴う鬱血と粘膜下織への炎症性細胞浸潤、大腸に好中球浸潤を伴う鬱血、出血、粘膜びらんが認められた。

2. 亜急性毒性

ラット 13 週間反復経口投与試験で認められた主な毒性は肝臓の病理組織学的变化であり、20mg/kg 以上で肝細胞異型および胆管過形成、70mg/kg 以上でさらに肝細胞空胞化および単細胞壊死が認められた。これらの変化は 20mg/kg では雄にのみ出現したが、投与量の増加に伴って雌にも認められるようになり、175mg/kg 以上ではいずれの所見も雌雄双方に認められた。一方、肝臓重量は 125mg/kg 以上の雌のみで増加した。その他の変化として、70mg/kg 以上で前胃粘膜の角化亢進がみられ、さらに 175mg/kg 以上では骨格筋の壊死が認められた。肝臓の形態学的変化を除き、上記変化は 4 週間の休薬後は認められなかった。無毒性量は雄で 5mg/kg、雌で 20mg/kg であった。

イヌ 13 週間反復経口投与試験では最高投与量群(160mg/kg; 80mg/kg ずつ 1 日 2 回投与)で体重減少が認められたため、2 週間経過時点で 160mg/kg を 80mg/kg (1 日 1 回投与) に切り替えて試験を継続した。投与量変更後、雌の体重は回復し、雄では回復傾向がみられた。40mg/kg 以上で軟便、粘液便、水晶体の蛋白、グルコース、カリウムの減少が認められたが、肝臓および消化管をはじめいずれの臓器にも病理組織学的変化はみられなかった。無毒性量は雌雄とも 10mg/kg であった。

イヌ 13 週間反復経口投与試験では最高投与量の 80mg/kg においても明らかな毒性が認められなかったことから、慢性毒性試験の最高投与量設定および反復投与時の最大耐量を検討する目的で、投与量を漸増する試験を追加した。2 週まで 80mg/kg を投与、その後 1 週間ごとに 20mg/kg ずつ增量して 8 週間投与し、11 週、12 週は 40mg/kg ずつ增量した。100～120mg/kg から消化器症状(軟便、血便、下痢、嘔吐)が発現し、血清 GOT、GPT(80mg/kg)および CPK(240mg/kg)の上昇がみられた。180mg/kg で雄 1 例、280mg/kg で雌 1 例を瀕死屠殺した。残った雌雄各 1 例は 320mg/kg まで投与を行い 12 週に解剖した。病理組織学的に大腸の鬱血、小腸のフィブリン血栓、肝細胞の萎縮、変性および単細胞壊死、胆管過形成、胆嚢の鬱血/出血、水腫および上皮過形成、骨格筋の変性・壊死、皮脂腺の萎縮・変性などがみられ、280mg/kg で瀕死屠殺した雌 1 例で脳の基底核および扁桃体に出血、壊死、好中球浸潤、視神經に空胞形成が認められた。

3. 慢性毒性

ラット 52 週間反復経口投与試験では、投与初期に最高投与量 125mg/kg の雄で軽度の体重増加抑制および摂餌量減少が認められた。また、13 週試験でみられたものと同様の肝細胞異型が 70mg/kg 以上の雌雄に、前胃粘膜の角化亢進が 125mg/kg の少數例に認められた。無毒性量は 5mg/kg であった。

イヌ 104 週間反復経口投与試験では、最高投与量の 120mg/kg 群の雄 2 例が軟便、粘液便、血性下痢、食欲不振を示し、急速に体重が減少したため 7 および 9 週に瀕死屠殺した。これらの屠殺例では、肝臓の胆汁鬱滯、胆管過形成、骨格筋の変性・壊死、大腸の出血、好中球浸潤、十二指腸の潰瘍などの変化が認められた。120mg/kg の残りの動物も体重減少、摂餌量減少がみられた。40mg/kg 以上の動物で血清 GOT, GPT, ALP, CPK の上昇が認められたが、変化は 26 週、52 週時点よりも 104 週の方が弱かった。52 週に解剖した動物では、水晶体グルコースの減少および病理組織学的に肝臓に胆汁鬱滯および胆管過形成が認められたが、投与量の増加に伴った所見の悪化はみられなかった。これらの変化は 104 週では肝臓の胆汁鬱滯を除いて対照群と差はみられなかった。無毒性量は 10mg/kg であった。52 週間投与後 12 週間の休薬により回復性を確認したところ、肝臓の組織所見を除き回復が認められた。

4. 生殖に及ぼす影響

雄ラットにおける生殖能試験および雌ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験を実施した。雄では 100mg/kg 以上で体重、摂餌量に軽度な低下が認められたものの、最高投与量の 175mg/kg でも生殖能に異常は認められず、精子形成、胚・胎児の発生にも影響はみられなかった。雄動物における一般毒性学的無毒性量は 20mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 175mg/kg 以上であった。雌では最高投与量の 225mg/kg で 1 例の死亡と体重增加の抑制、投与初期に摂餌量の減少が認められたが、交尾率や受胎能に影響はなく、胚・胎児への影響も認められなかった。したがって、雌親動物における一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg、生殖能・初期胚発生に対する無毒性量は 225mg/kg 以上であった。

ラットの器官形成期投与試験では、最高投与量の 300mg/kg で母動物に死亡、体重增加抑制、摂餌量の減少が認められ、胎児体重も軽度に低下したが、胚・胎児の生死および形態分化には影響はみられず、催奇形性はないと考えられた。無毒性量は母動物、胎児とも 100mg/kg であった。

ウサギの器官形成期投与試験では、50mg/kg 以上で母動物の死亡、体重增加抑制および流産がみられ、また、胎児体重減少および着床後死亡率の増加が認められた。50mg/kg 以下では催奇形性はないものと考えられた。無毒性量は母動物および胎児について 10mg/kg であった。

ラットの器官形成期、周産期および授乳期投与試験では、最高投与量の 225mg/kg において母動物の死亡、体重增加抑制、摂餌量の減少がみられたが、生殖能（妊娠の維持、出産等）に影響は認められなかった。しかし、F₁動物には 100mg/kg 群で軽度な体重減少、225mg/kg で死産児の増加、出生児生存率の低下、出生児の発育の遅延ならびに行動機能検査の一部の項目で反応の低下が認められた。生殖能および次世代（F₂胎児）の発生・分化には影響は認められなかった。無毒性量は母動物については 100mg/kg、F₁については 20mg/kg であった。

5. 依存性

一般毒性試験および一般薬理試験結果から、中枢神経系の作用は認められず、退薬症候もみられなかった。また、薬物動態試験で中枢神経系への分布がみられないことから、依存性についての検討は不要と判断し、実施しなかった。

6. 抗原性

マウス-ラット系における受身皮膚アナフィラキシー反応(IgE抗体産生能)試験、モルモットにおける全身性能動アナフィラキシー反応試験、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー反応試験および感作マウスおよび感作モルモット血清を用いた間接赤血球凝集反応試験を実施した。いずれの抗原性試験も、すべて陰性であった。

7. 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験およびマウス小核試験を実施した。いずれの試験においても、変異原性は陰性であった。

8. がん原性

マウスにおける 104 週間がん原性試験では、最高投与量の 400mg/kg で肝細胞腫瘍の発現が軽度に増加した。

ラットの 104 週間がん原性試験では、いずれの腫瘍にも有意な増加は認められなかった。

9. 橋渡し毒性（アモルファス原薬およびクリスタリン原薬の毒性比較）

アモルファス原薬からクリスタリン原薬への変更に伴い、橋渡し毒性試験として、マウス、ラットおよびイヌの 13 週間反復経口投与試験を実施し、両原薬の毒性および血漿中薬物濃度の推移を比較した。マウス、ラットでは両原薬の毒性および血漿中薬物濃度に大きな差はみられなかった。イヌでは 40mg/kg 以上の投与量で、質的には差はないものの、クリスタリン原薬の方が毒性が強く発現した。これはクリスタリン原薬投与時の血漿中薬物濃度が、アモルファス原薬投与時の血漿中薬物濃度より高いことに起因すると思われた。しかし、無毒性量はともに 10mg/kg で、両原薬に差はみられなかった。

10. 他剤との比較

本薬の亜急性・慢性毒性試験で認められた主な変化は、肝・胆道系の障害と消化管（前胃）障害であった。これらは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤でも認められており、プラバスタチンを除くと本薬の安全域は他剤と同等または他剤より幾分広いと考えられた。プラバスタチンはラットでは混餌または飲水投与により試験を行っており、比較が困難であった。致死量域では脳・神経系への影響や、骨格筋への影響も認められたが、他剤で認められているものと同質の変化であった。脳・神経毒性については総じて本薬の方が他剤より安全域が広いと考えられた。一方、骨格筋毒性につい

ては本薬は他剤と同等（ラット）または幾分強い（イヌ）と考えられた。なお、他剤で認められている白内障や精巣への影響はみられなかった。

生殖・発生毒性試験の高投与量において出生児（F₁）に対する毒性所見がみられたが、シンバスタチンやロバスタチン、フルバスタチンでも胎児の生存率低下、出生児の死亡率の上昇（死産児の増加を含む）が低用量で認められており、アトルバスタチンでみられた影響はこれらと比較して弱いと考えられた。ただし、プラバスタチンでは生殖能、次世代への影響は全く報告されておらず、本薬よりもさらに毒性が弱いと考えられた。

がん原性試験における肝細胞腫瘍の発現頻度の増加は他のHMG-CoA還元酵素阻害剤でも報告されており、それらと比較して本剤の誘発作用はむしろ弱いと考えられた。また、遺伝毒性および抗原性を示さなかった。

以上、本薬でみられた毒性はHMG-CoA還元酵素阻害剤に共通のものであり、本薬に特異的な毒性はみられなかった。他剤で認められた水晶体、精巣などへの影響がみられず、脳、視神経に対する影響も極めて高い投与量でのみ認められた原因として、本薬は組織選択性を持ち、標的組織である肝臓以外のこれらの臓器への分布が少ないためと考えられた。一方、肝臓への選択性が高いにもかかわらず、毒性試験結果からは他剤と比較して明らかな肝毒性の増強は示唆されなかった。

1. 急性毒性

(1) ラットにおける単回経口投与毒性試験

- 1) 投与量: 投与可能な最大量である 5000mg/kg を最高投与量とし, 以下, 1000 および 200mg/kg を設定した.
- 2) 試験方法: 1 群 2 匹の雌ラットに, 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを単回強制経口投与し, 15 日間観察後剖検した. さらに雌雄各 3 匹に 5000mg/kg を同様に単回経口投与し, 48 時間観察後に採血して血液学および血液生化学検査に供するとともに, 剖検を行った.
- 3) 試験成績: 成績を表二-2 に示す.

死亡はみられなかった. 1000mg/kg 群の 1 例で投与 3 日目に一過性の軟便を伴う脱水症状がみられた. 5000mg/kg 群の 1 例で 7 日目に体重減少(22%)がみられたが, 15 日目までにはほぼ回復した. 48 時間群では 2 日目に雌雄各 1 例で軽微な体重減少がみられた以外に, 一般状態, 血液学検査, 血液生化学検査, 剖検に異常は認められなかった. LD₅₀ 値は 5000mg/kg 以上と推定された.

雄ラットについては 14 日間の観察を行っていないが, 48 時間まで明らかな毒性はみられず, 雌と本質的な差はないと考えられた. また, 1 群の動物数が通常に比して少ないが, 致死量は 5000mg/kg を超えることが明確であったため, 因数を増やした追加試験は実施しなかった.

表二-2 ラットにおける単回経口投与毒性試験の成績

動物種, 系統, 週齢, 体重	Wistar 系ラット, 6 ~ 7 週齢, 100~120g			
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を, 25mL/kg で単回強制経口投与			
投与量 (mg/kg)	200	1000	5000	5000
動物数	雌 2	雌 2	雌 2	雄 3, 雌 3
観察期間	15 日間			
死亡動物数	0	0	0	0
一般状態	—	1 例で 3 日目に 軟便を伴う脱水症状	—	—
体重	—	—	1 例で 7 日目に 一過性の減少(22%)	雌雄各 1 例で 2 日目に 軽度な減少
血液学検査				
血液生化学検査	(検査せず)			
病理学検査 (剖検)				

—: 特記すべき変化なし

(2) ビーグル犬における漸増経口投与毒性試験

- 1) 投与量: 薬理試験においてイヌに 2 週間経口投与しても明らかな毒性徴候がみられなかった 10mg/kg より投与を開始した. 2 日目より, 20, 40, 80mg/kg と 4 日目まで漸増させ, 5, 6 日目は各々 150, 200mg/kg, 7~13 日目は 300mg/kg, 14 日目は 400mg/kg を投与した.
- 2) 試験方法: 雌雄各 1 匹のビーグル犬にゼラチンカプセルに充填したアトルバスタチンを, 経口投与した. 300mg/kg を投与した 7 日および 400mg/kg を投与した 14 日に臨床検査を実施し, 最終投与の翌日, 採血後に屠殺し病理検査を行った.

3) 試験成績：成績を表二-3に示す。

200mg/kgまで一般状態に異常はみられなかつたが、200mg/kgに上げた際、雌で摂餌量の減少がみられた。300mg/kgでは嘔吐、下痢、黒色便、血便が認められるとともに、3~5日目から雌雄で摂餌量減少、雌で体重減少がみられた。400mg/kg投与後の検査で、赤血球数、血色素量、ヘマトクリットの増加、血清GPTの上昇、グルコース、アルブミン、グロブリンの低下がみられた。投与量の増加に伴いコレステロール、HDL、トリグリセリドの低下がみられるとともに、尿の比重が軽度に増大し、尿のpHがやや酸性化した。400mg/kg投与後の剖検で肝重量が背景データと比較して低値を示した。病理組織学検査では、大腸に軽度の粘膜びらんを伴う多巣性鬱血/出血、肝臓に小葉中心性肝細胞変性および単細胞壊死、胆嚢に水腫を伴う鬱血および粘膜下織への炎症性細胞浸潤が認められた。

表二-3 ビーグル犬における漸増経口投与毒性試験の成績

動物種、系統、月齢	ビーグル犬、18カ月齢																				
投与方法	ゼラチンカプセルに充填した被験物質を強制経口投与																				
動物数(雄/雌)	1/1																				
投与日(日)	投与開始前	1	2	3	4	5	6	7	8	9-11	12	13	14								
投与量(mg/kg)	10 20 40 80 150 200	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	400								
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—	—	嘔吐、下痢、黒色便、血便	—	—	—								
体重(kg)	雄 11.6 雌 10.0	11.6 10.0	11.6 10.1	11.6 10.2	11.6 10.3	11.5 10.2	11.5 10.4	11.6 10.3	11.7 10.1	11.4→11.4 9.8→9.4	11.3 9.3	11.2 9.2	10.8 8.8								
摂餌量(300g給餌)	雄 300 雌 300	300	300	300	235	300	207	300	300→111 82→81	17 47	0 0	33 0	—								
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								
心電図・心拍数・血圧	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								
血液学検査(雄/雌)																					
赤血球数($10^{12}/L$)	7.0/6.0	(検査せず)			6.2/6.0	(検査せず)			7.8/7.7												
血色素量(g/L)	172/150				148/149				189/195												
ヘマトクリット(L/L)	0.47/0.41				0.42/0.42				0.53/0.53												
血液生化学検査(雄/雌)																					
GPT(U/L)	35/28				38/32				92/56												
グルコース(mmol/L)	4.8/4.3				4.6/4.5				2.8/2.0												
アルブミン(g/L)	31/30				30/28				26/24												
グロブリン(g/L)	34/33				34/31				27/28												
コレステロール(mmol/L)	3.46/6.68				2.36/4.29				1.90/2.17												
HDL(mmol/L)	2.55/4.74				1.88/3.06				1.30/1.40												
トリグリセリド(mmol/L)	0.55/0.72				0.35/0.39				0.22/0.30												
尿検査(雄/雌)																					
比重	1.015/1.015	(検査せず)			1.010/1.020	(検査せず)			1.040/1.025												
pH	8.5/8.5				>9/7.5				6.0/6.0												
病理学検査																					
器官重量(雄/雌)	(14日のすべての検査終了後剖解) 肝臓(g) 237.4↓ / 201.2↓ " (g/100g BW) 2.26↓ / 2.37↓																				
剖検	背景データ 256-397 / 198-355 2.43-4.08 / 2.40-4.34																				
病理組織学検査	大腸: 郁血、粘膜びらん 腸間膜リンパ節: 郁血(雌雄とも)																				
大腸	粘膜びらん、好中球浸潤を伴う鬱血/出血(雌雄とも)																				
肝臓	炎症性細胞浸潤を伴う小葉中心性肝細胞変性、単細胞壊死(雌雄とも)																				
胆嚢	水腫を伴う鬱血、粘膜下織への炎症性細胞浸潤(雌雄とも)																				

— : 特記すべき変化なし

↓ : 背景データと比較して減少

2. 亜急性毒性

(1) ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：2 週間経口投与試験 (20, 70, 250mg/kg) において、250mg/kg では体重減少あるいは、著しい体重増加抑制がみられ、13 週間の連投は無理と判断された。70mg/kg では軽度の体重増加抑制、GOT および GPT の上昇、肝臓および胃の病理組織学的变化がみられた。これらより、最高投与量 125mg/kg、最低投与量 5mg/kg、中間投与量として 20 および 70mg/kg を設定した。しかし、最高投与群での毒性発現が不充分であると判断されたため、175 および 225mg/kg を追加した。
- 2) 試験方法：ラットに 0.5%メチルセルロースに懸濁したアトルバスタチンを 1 日 1 回、13 週間反復強制経口投与した。一部の動物は投与終了後 4 週間の休薬期間を設け、変化の回復性を検討した。血漿中薬物濃度測定用の動物を別途設定し、薬物の動態が定常状態に達すると思われた投与 4 週の投与 0, 2, 4, 8, 12 時間後に採血し血漿中薬物濃度を測定した。その結果、発現した毒性が十分でないと思われたので、最大耐量を求めるため 175 および 225mg/kg の 2 群と対照群からなる追加試験を実施した。追加試験では、投与開始時からこれらの投与量を与えると死亡するおそれがあったので、それぞれ 100 および 150mg/kg を 2 週間投与し、動物を馴化させてから目的の投与量に增量し、さらに 11 週間投与を行った。投与 6 週時点、すなわち所期の投与量に達してから 4 週間後の投与 2, 4 時間後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。
- 3) 試験成績：成績を表ニー 4 に示す。

薬物投与による死亡/瀕死屠殺は 175mg/kg で 2 例（雄 1 例、雌 1 例）、225mg/kg で 7 例（雄 2 例、雌 5 例）認められた。これらの死亡/瀕死屠殺例では、175mg/kg の雄 1 例および 225mg/kg の 7 例すべてで広範な骨格筋の壊死が認められた。125mg/kg 以下でみられた死亡はいずれも誤投与によるものと判定された。雄の 125mg/kg 以上で体重増加抑制、雄の 175mg/kg 以上および雌の 225mg/kg で流涎、軟便、活動性低下、削瘦がみられ、血液学検査で白血球数の有意な増加が認められた。血液生化学検査では、雄の 70mg/kg 以上および雌の 175mg/kg 以上で GPT の上昇、雄の 175mg/kg 以上で GOT の上昇がみられた。雌の 125mg/kg 以上で肝臓重量の増加がみられ、組織検査では雄の 20mg/kg 以上、雌の 70mg/kg 以上で肥大、細胞質好酸性化、核の大小不同などを呈する肝細胞異型がみられたほか、胆管上皮過形成（雄 20mg/kg 以上、雌 125mg/kg 以上）、肝細胞空胞化（雄 70mg/kg 以上、雌 125mg/kg 以上）、肝細胞の単細胞壊死（雄 70mg/kg 以上、雌 175mg/kg 以上）も認められた。これらの所見から主たる標的器官は肝臓と考えられたが、トランスアミナーゼの上昇は正常値の 2 倍程度の範囲で収まっており、病理組織学的所見も重篤なものではなかった。その他の変化として、前胃粘膜の角化亢進が雄 70mg/kg 以上、雌 125mg/kg 以上で、骨格筋の壊死が 225mg/kg 群雄 1 例で認められた。4 週間の休薬後には、肝臓の組織学的变化を残して他の変化は認められなかった。肝臓の組織所見のうち胆管上皮過形成および単細胞壊死の出現頻度には総じて減少の傾向がみられた。

投与 4 週で測定した Cmax および AUC は、ほぼ投与量に依存して増加し、性差はとくに認められなかった。

以上から、本薬をラットに 13 週間経口投与した際の無毒性量は雄では 5mg/kg、雌では 20mg/kg と考えられた。

表二-4 ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験の成績（その1）

動物種、系統、年齢、体重		Wistar系ラット、6～7週齢、146～241g							
投与方法		0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kgで1回/日、13週間強制経口投与							
投与量(mg/kg)	0(媒体)	5	20	70	125	0(媒体)	175	225	
動物数(雄/雌)	20/20	35/35	35/35	35/35	35/35	15/15	23/23	23/23	
死亡動物総数	0/0	0/1	1/1	2/0	1/1	0/1	1/1	3/5	
誤投与による死亡	0/0	0/1	1/1	2/0	1/1	0/1	0/0	1/0	
投与終了時解剖数	10/10	10/10	10/9	10/10	10/10	10/10	10/9	8/7	
休薬後解剖数	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/4	5/5	4/5	
TK用動物数	5/5	20/19	19/20	19/20	19/19	0/0	7/8	8/6	
一般状態	—	—	—	—	—	—	流涎、軟便、活動性低下、削瘦(雄)	流涎、軟便、活動性低下、削瘦	
体重	—	—	—	—	4週以降増加抑制(雄)	—	3週以降増加抑制(雄)	3週以降増加抑制(雄)	
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—	
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
血液学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
投与終了時	—	—	—	—	—	—	—	—	
WBC (1000/mm ³)	雄 雌	6.7 5.2	7.6 4.2	7.0 4.6	8.8 5.0	8.2 5.2	6.1 4.9	11.2** 6.3	12.1** 7.3**
休薬後	—	—	—	—	—	—	—	—	
WBC (1000/mm ³)	雄 雌	8.4 4.2	5.6 5.0	7.9 3.4	8.4 4.9	8.1 6.5	7.4 4.8	7.8 5.5	7.1 5.9
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
血液生化学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
投与終了時	—	—	—	—	—	—	—	—	
GPT(IU/L)	雄 雌	22.5 24.3	20.5 22.3	27.3 17.9	40.5** 26.8	41.2** 29.4	19.7 20.7	41.7** 47.1**	44.9** 36.4
GOT(IU/L)	雄 雌	83.1 82.4	62.7 80.4	72.3 78.9	97.4 72.1	113.5 73.0	78.1 98.5	146.3** 97.2	164.8 95.4
休薬後	—	—	—	—	—	—	—	—	
GPT(IU/L)	雄 雌	35.0 22.8	31.4 22.2	29.4 23.0	27.8 24.8	24.4 22.6	29.0 19.8	23.0 18.8	22.5 16.8
GOT(IU/L)	雄 雌	124.2 100.4	175.8 73.6	105.8 120.0	96.8 148.8	96.6 73.4	86.8 79.8	66.8 83.0	84.5 73.0
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
病理学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	
投与終了時	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝臓(g)	雄 雌	14.95 8.59	13.80 8.62	14.10 8.79	13.76 9.30	13.46 10.09**	14.61 8.26	13.36 9.31**	13.31 10.43**
"(g/100g BW)	雄 雌	3.03 2.99	2.84 2.97	2.80 3.06	2.79 3.21	2.84 3.37**	2.95 2.98	2.95 3.46**	3.10 3.66**
休薬後	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝臓(g)	雄 雌	14.38 8.89	14.53 9.66	15.34 10.12	16.04 9.91	14.96 10.56	14.41 9.00	15.77 8.68	14.16 9.07
"(g/100g BW)	雄 雌	2.79 2.92	2.85 3.16	2.95 3.32	3.04 3.25	3.06 3.24	2.90 2.97	3.11 3.00	3.00 3.12
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	

—：特記すべき変化なし

例数以外の数値はすべて群平均値を示す

** p<0.01 (順位変換後一元配置分散分析、臨床検査値については対応のある Student の t 検定)

表二-4 ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験の成績（その2）

投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	5	20	70	125	0 (媒体)	175	225
投与終了時解剖数	10 / 10	10 / 10	10 / 9	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 9	8 / 7
休薬後解剖数	5 / 5	5 / 5	5 / 5	4 / 5	5 / 5	5 / 4	5 / 5	4 / 5
病理組織学検査								
(雄/雌)								
投与終了時 肝臓								
肝細胞異型	0 / 0	0 / 0	7 / 0	10 / 9	10 / 10	0 / 0	10 / 9	8 / 7
肝細胞空胞化	0 / 0	0 / 0	0 / 0	3 / 0	6 / 2	0 / 1	8 / 1	7 / 4
胆管上皮過形成	0 / 0	0 / 0	1 / 0	7 / 0	9 / 3	0 / 0	10 / 6	7 / 6
単細胞壊死	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	5 / 0	0 / 0	9 / 2	7 / 3
胃(前胃)								
角化亢進	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 0	1 / 1	0 / 0	2 / 1	0 / 3
骨格筋								
壊死	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0 ^b	1 / 0 ^b
休薬後 肝臓								
肝細胞異型	0 / 0	0 / 0	1 / 0	4 / 0	5 / 3	0 / 0	5 / 4	4 / 5
肝細胞空胞化	0 / 0	0 / 0	1 / 0	2 / 0	2 / 0	1 / 0	4 / 0	4 / 3
胆管上皮過形成	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	2 / 0	0 / 0	4 / 1	4 / 5
単細胞壊死	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	2 / 0
血漿中薬物濃度 ³⁾								
C _{max} (ng eq/mL)	雄		28.4	151	35948	9929		
AUC _{0→12} (ng eq·hr/mL)	雄		33.5	226	16156	19002	1.22×10 ⁶	2.22×10 ⁶
	雌		268	975	6.67×10 ⁵	64717	8608	17052
	雌		331	1424	66439	152815	N	N
無毒性量	雄 : 5mg/kg, 雌 : 20mg/kg							

- : 特記すべき変化なし 例数以外の数値はすべて群平均値を示す

** p<0.01 (順位変換後一元配置分散分析し傾向検定、臨床検査値については対応のある Student の t 検定)

1) : 雄雄各 1 例の瀕死屠殺例中、雄 1 例で広範な骨格筋壊死。

2) : 雄 3 例、雌 5 例の途中死亡/瀕死屠殺例中、誤投与による死亡雄 1 例を除く 7 例に広範な骨格筋壊死。

3) : 5~125mg/kg 群は 4 週の投与 0, 2, 4, 8, 12 時間後に、175, 225mg/kg 群は 6 週の投与 2, 4 時間後に採血し測定。測定法は RIA 法による。()

N : 2 時点のみの測定につき算出できます。

なお、ラットの 13 週間反復強制経口投与毒性試験に先立ち、「ラットにおける 13 週間反復経口（混餌）投与毒性試験」を実施した。被験物質の飼料中安定性が悪く、所定の投与量 (10, 30, 100, 200mg/kg) が得られなかつたことから、投与量と毒性発現を正確に評価することが困難であったので、申請本資料とはせず参考資料とした。以下にその概略を記載する。

雌雄の Wistar 系ラットにアトルバスタチンを混餌により 13 週間反復経口投与した。投与量は 0, 10, 30, 100, 200mg/kg とした。4 週間の休薬期間を設け回復性も確認した。

10mg/kg では雄の少数例に肝細胞異型がみられた。30mg/kg 以上の雌雄では、肝細胞異型が高い頻度でみられた。100mg/kg では雄で摂餌量の減少、GOT, ALP の上昇、総蛋白、アルブミンの減少、雌で GPT の上昇がみられ、雄の 1 例で前胃の棘細胞増生がみられた。200mg/kg では投与 2~8 週の間に、雌雄で削瘦、衰弱、粗毛がみられ、雄 7 例、雌 1 例が死亡あるいは瀕死屠殺された。200mg/kg ではさらに体重増加抑制（雄）、摂餌量の減少（雌雄）、血清 GOT, GPT および ALP の上昇、肝臓重量の増加、前胃粘膜の角化亢進（以上雌雄）がみられた。また、瀕死屠殺例では骨格筋の変性・壊死が認められた。

電顕観察により、肝細胞の異型は肝細胞の肥大と核の巨大化が特徴であり、膨大した核では入り組んだ構造の核膜、疎なヘテロクロマチン、核小体数の増加がみられた。肥大した肝細胞

の細胞質では滑面小胞体を主とする小胞体の増生が認められた。

30mg/kg 以上の肝細胞異型、100mg/kg 以上の雄の GOT の上昇を除いて、これらの所見は 4 週間の休薬後にはみられなかった。無毒性量は 10mg/kg 未満と考えられた。

以上の結果は、強制経口投与した際にみられた所見と質的な差ないと考えられた。

(2) ビーグル犬における 13 週間反復経口投与毒性試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：2 週間反復投与試験(20, 80, 150mg/kg)では 150mg/kg で体重減少、GOT, GPT の上昇、80mg/kg で GPT の上昇がみられた。この結果に基づき、80mg/kg の 1 日 2 回投与による 160mg/kg を最高投与量とし、1 日 1 回投与による 40 および 10mg/kg を設定した。投与開始後、160mg/kg 群で一般状態の著しい悪化がみられたため、投与 14 日から高投与量を 80mg/kg(1 日 1 回)に減じた。
- 2) 試験方法：ゼラチンカプセルに充填したアトルバスタチンを、1 日 1 回（高投与群は 2 週まで 1 日 2 回）13 週間反復強制経口投与した。投与 1, 4, 8 および 13 週の投与前および投与 2 時間後に血漿中薬物濃度を測定した。通常の検査に加え、解剖時に水晶体を摘出し生化学検査を実施した。
- 3) 試験成績：成績を表二-5 に示す。

最高投与群 (80mg/kg ずつ 1 日 2 回投与) では、顕著な体重減少(約 16%)および血便がみられたため、14 日目から投与量を 80mg/kg の 1 日 1 回投与に減じた。80mg/kg に変更後、雌の体重は回復した。雄の体重は投与 4 週までに減少率 10%以下まで回復したが、投与期間終了時においても投与開始前値より低かった。

水晶体の生化学検査は類薬で認められている白内障を惹起する可能性を調べるために実施した。測定したパラメータは重量、蛋白含量、AMP, ADP, ATP, glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphofructokinase, グルコース、還元型および酸化型グルタチオン、ナトリウムおよびカリウムであり、これらは糖尿病性あるいは脂質過酸化による白内障の成因に関連して変動することが知られているため選択した。その結果、40mg/kg 以上で蛋白、グルコース、カリウムの減少がみられたが、他のパラメータが不变であったため、典型的な糖尿病性ポリオール白内障や脂質過酸化による白内障が生じている可能性は否定された。

病理組織学的にはいずれの臓器組織にも薬物投与の影響は認められなかった。

薬理作用に関連すると考えられるコレステロール、リン脂質、HDL、LDL の減少が認められた。

以上から、本薬をビーグル犬に 13 週間経口投与した際の無毒性量は 10mg/kg と考えられた。

表二-5 ビーグル犬における13週間反復経口投与毒性試験の成績

動物種, 系統, 月齢, 体重	ビーグル犬, 12カ月齢, 雄10~14kg, 雌7~13kg			
投与方法	ゼラチンカプセルに充填した被験物質を13週間反復強制経口投与			
投与量 (mg/kg)	0	10	40	160(80,bid)→ 80(14日以降)
動物数 (雄/雌)	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
死亡動物数	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
一般状態	—	—	軟便, 粘液便, 下痢, 嘔吐	軟便, 粘液便, 下痢, 嘔吐
体重	—	—	—	雄で増加量の減少 ¹⁾
摂餌量	—	—	雌1例で初期に減少	投与初期に減少
血圧・心電図	—	—	—	—
眼科学検査	—	—	—	—
血液学検査	—	—	—	—
血液生化学検査(雄/雌)				
コレステロール(mg/dL)	開始前 13週	171.7 / 154.0 152.7 / 168.3	148.7 / 197.3 111.7 / 177.3	176.7 / 204.0 103.0** / 118.0
リン脂質(mg/dL)	開始前 13週	371.3 / 329.7 341.3 / 346.7	334.7 / 380.0 277.0 / 364.0	386.0 / 367.7 264.3** / 288.3
LDL(mg/dL)	開始前 13週	21.0 / 24.3 20.3 / 24.0	15.7 / 23.3 14.0 / 17.3	17.3 / 23.7 9.7** / 10.7**
HDL(mg/dL)	開始前 13週	131.3 / 120.3 116.0 / 122.0	122.3 / 167.7 86.0 / 134.7	146.3 / 161.7 83.3** / 94.7
尿検査	—	—	—	—
水晶体生化学検査 (雌雄平均値)				
蛋白(mg/g)	512.7	487.3	449.2**	459.5**
グルコース(μmol/g)	4.19	3.76	3.46**	3.54**
カリウム(μmol/g)	73.3	70.7	64.7**	63.0**
病理学検査				
器官重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—
血漿中薬物濃度 ²⁾ (雌雄平均値) (ng eq/mL)	1週 4週 8週 13週	64.8 60.8 29.0 17.5	99.0 92.6 141.0 78.5	321.0 436.0 543.0 111.0
無毒性量	10 mg/kg			

— : 特記すべき変化なし

** p<0.01 (対応のある Student の t 検定, 水晶体生化学的検査は一元配置ないし二元配置の分散分析後, 逆傾向性検定で
p<0.002)

1) : 160mg/kg 投与の投与開始から 2 週間は減少, その後 80mg/kg 投与では減少はほとんどなし.

2) : 投与 2 時間後に採血し測定. 測定法は RIA 法による. ()

(3) ビーグル犬における用量探索経口投与毒性試験

イヌの 13 週間経口投与試験で最高投与量の 80mg/kg においても明らかな毒性がみられなかつたため, イヌにおける反復投与時の最大耐量と, 104 週間試験の最高投与量を検討する目的で本試験を実施した.

1) 投与量および試験方法: ゼラチンカプセルに充填したアトルバスタチンを 1 日 1 回, ビーグル犬に経口投与した. 2 週までは 80mg/kg, 3 週以後は 1 週間毎に 20~40mg/kg ずつ投与量を漸増し, 12 週目には 320mg/kg を投与した. ほぼ毎週, 投与 0, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間に血漿中薬物濃度を測定した.

2) 試験成績：成績を表ニー6に示す。

80mg/kg以上で血清GPT, ALPの上昇が認められ, 100mg/kg以上で軟便, 血便, 下痢, 120mg/kg以上で嘔吐が散見された。140mg/kg以上では血清総蛋白およびアルブミンの減少, 180mg/kg以上ではコリンエステラーゼの減少も認められた。投与量の増加とともにこれらの変化が顕著となり, 7週目(180mg/kg, 7回投与後)で雄1例, 11週目(280mg/kg, 6回投与後)に雌1例を瀕死屠殺した。他の2例も12週目(320mg/kg, 4回投与後)で状態が悪化したので投与を終了し解剖した。220mg/kg以上の投与量では血清CPKおよびGOTの上昇がみられた。また, 骨髄検査でM/E比の増加がみられた。病理組織学的検査では, 副腎に束状帶微細空胞減少および皮髓境界部細胞質空胞化, 大腸の鬱血, 小腸のフィブリン血栓, 肝臓に小葉周辺性肝細胞萎縮, 肝細胞変性, 単細胞壊死, 胆管過形成, 胆嚢の鬱血/水腫および上皮過形成, 脾臓腺房細胞萎縮, 舌および骨格筋の筋線維変性・壊死, 皮膚皮脂腺萎縮・変性がみられ, 280mg/kgを投与後瀕死屠殺した雌1例で脳の基底核および扁桃体に出血, 壊死, 好中球浸潤が, また, 視神経に空胞形成がみられた。そのほか, 精巣精細管萎縮および骨髄細胞密度減少が認められた。

脾臓と皮脂腺にみられた変化はイヌにおける13週間試験(最高80mg/kg)および104週間試験(最高120mg/kg)では認められなかった。また, 13週間の橋渡し試験では, アモルファス原薬120mg/kgを投与した雄1例の脾臓に腺房の萎縮が認められたが, より高い血漿中濃度に曝露されたクリスタリン原薬投与群では変化がなかったことから, 薬物投与との関連は不明であった。これらの各試験の結果に加えて, 一般的に脾臓の腺房萎縮や皮脂腺の萎縮は一般状態の悪化に伴ってみられる所見であることから, 認められた脾臓および皮脂腺の所見は, 体重や摂餌量の減少ならびに動物の瀕死状態に関連した二次的な変化であると推定された。ただし, 104週間試験や13週間橋渡し試験では, 瀕死屠殺した動物でも変化がみられていないことから, 一般状態の悪化/瀕死状態に陥った動物がすべて同様の変化を示すわけではなく, したがって, 高用量のアトルバスタチンによる直接的な影響により変化が生じた可能性も完全には否定できない。精巣, 骨髄の所見についても, イヌを用いた他の反復投与試験では高投与量群でも認められておらず, また, 全身状態の悪化した動物でよくみられる所見であることから, 動物の状態の悪化に伴う二次的な変化と考えられた。いずれにしても, 104週間試験では変化がなく, 投与量で200倍以上, 曝露量(AUC)で10倍以上の安全域が存在することから, 臨床的に同様の変化が生じる可能性は少ないものと考えられる。

以上の結果から, 180mg/kgは反復投与時の致死量であり, 13週試験における160mg/kg(80mg/kg, b.i.d)の投与経験から長期間反復投与可能な最大量は120~140mg/kgと考えられた。

表二-6 ビーグル犬における用量探索経口投与試験の成績（薬物投与群のデータのみ示す）(その1)

動物種、系統、月齢、体重	ビーグル犬、8カ月齢、6.2~8.6kg												
投与方法	ゼラチンカプセルに充填した被験物質を1日1回強制経口投与した。												
動物数	対照群：雄2、雌2 被験物質投与群：雄2、雌2												
投与週（週）	開始前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
投与量 (mg/kg)	80	80	100	120	140	160	180	200	220	240	280	320	
死亡 ¹⁾ (雄/雌)	—	—	—	—	—	—	1/0	—	—	0/1	0/1	1/1	
一般状態 (雄/雌)	—	—	0/1	—	—	—	1/0	0/1	—	0/2	1/2	1/0	
摂餌量減少	—	—	—	1/0	1/0	2/0	1/0	2/2	1/2	1/1	1/2	1/1	
軟便/下痢/血便	—	—	—	—	1/1	—	1/0	1/0	—	—	0/1	0/1	
嘔吐	—	—	—	—	—	—	1/0	—	—	—	0/1	1/1	
運動性低下等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
体重 (kg)	雄1 雄2 雌1 雌2	6.8 8.6 6.2 7.7	7.0 8.6 6.2 7.5	7.1 8.6 6.1 7.6	7.2 8.5 6.2 7.6	6.9 8.4 6.1 7.5	6.9 8.4 6.2 7.7	6.8 6.7 6.3 7.8	6.8 (解剖) 6.2 7.5	6.8 — 5.9 7.6	6.7 — 5.6 7.4	6.2 — 5.3 7.0	5.7 — (解剖)
眼科学検査	—												
血液学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
血液生化学検査	—												
総蛋白 (g/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	61 62 48 54	62 56 50 54	63 52 48 55	65 54 52 56	61 48 50 54	61 43 50 51	57 32 48 48	58 — 46 47	55 — 36 47	54 — 33 40	42 — 26 42	32 — 27 —
アルブミン (g/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	27 28 25 30	28 26 26 29	27 24 27 28	28 26 25 29	26 22 26 28	26 19 25 26	24 24 24 24	23 — 23 24	20 — 16 20	19. — 14 16	15 — 10 15	12 — 13 —
コレステロール (IU/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	1317 1224 1634 1488	1434 1217 1563 1414	1426 1152 1557 1410	1484 1333 1668 1463	1466 1156 1670 1572	1527 1063 1688 1400	1375 621 1716 1339	1377 — 1653 1411	1406 — 1522 1601	1432 — 1300 1441	1349 — 894 1747	782 — 886 —
GOT (IU/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	31 35 28 34	47 30 31 40	55 42 41 43	52 38 34 38	59 42 34 44	47 35 33 40	51 2) 42 40	57 — 46 41	57 — 55 50	84 — 63 95	126 — 90 263	325 — 337 2596
GPT (IU/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	25 33 22 28	41 60 105 144	43 90 89 65	61 90 82 65	64 141 95 57	80 214 95 62	85 25 152 99	114 — 140 337	99 — 97 648	97 — 175 624	89 — 101 1784	98 — 157 —
ALP (IU/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	170 106 187 223	384 120 219 268	394 138 221 366	472 154 261 399	529 142 271 353	601 152 277 425	624 2) 311 393	690 — 263 519	705 — 166 714	716 — 228 691	478 — 160 1035	286 — 195 —
CPK (IU/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	274 1111 210 351	353 236 163 258	634 566 291 384	408 333 194 268	465 292 214 292	396 266 153 272	239 443 195 211	306 — 210 325	338 — 148 486	621 — 241 3750	823 — 270 27964	4112 — 6304 —

— : 特記すべき変化なし

--- : 解剖したため測定できず

1) : 濕死解剖 (180mg/kg の雄は7回投与後、280mg/kg の雌は6回投与後、320mg/kg は雌雄とも4回投与後解剖)

2) : 溶血あるいはサンプル量不足のため測定不能

表二-6 ビーグル犬における用量探索経口投与試験の成績(その2)

投与週(週)	開始前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
投与量(mg/kg)		80	80	100	120	140	160	180	200	220	240	280	320	
死亡 ¹⁾ (雄/雌)								1/0				0/1	1/1	
血液生化学検査 (続き)														
コレステロール (mmol/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	3.88 4.33 2.76 4.20		1.81 1.84 1.43 2.41	1.50 1.38 0.97 2.23	1.39 1.25 1.07 1.85	1.06 1.12 0.94 1.67	0.91 0.83 0.81 1.45	0.42 0.58 0.61 1.05	0.38 — 0.57 0.80	0.28 — 0.32 0.22	0.08 — 0.46 0.31	0.18 — 0.53 0.43	0.47 — 0.64 —
リン脂質 (mmol/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	4.01 4.25 2.89 4.22		1.74 1.67 1.39 2.16	1.49 1.23 1.18 1.97	1.54 1.49 1.26 2.06	1.22 1.31 1.08 1.88	1.16 1.08 1.02 1.75	0.51 0.80 0.75 1.32	0.54 — 0.80 1.02	0.25 — 0.70 0.61	0.26 — 0.72 0.43	0.32 — 0.62 0.52	0.60 — 0.64 —
トリグリセリド ²⁾ (mmol/L)	雄1 雄2 雌1 雌2	0.58 0.59 0.44 0.61		0.41 0.36 0.31 0.43	0.37 0.33 0.20 0.36	0.47 0.34 0.37 0.43	0.37 0.35 0.31 0.46	0.37 0.26 0.26 0.32	0.00 0.30 0.07 0.07	0.03 — 0.01 0.17	0.36 — 0.51 0.52	0.23 — 0.24 0.21	0.22 — 0.11 0.26	0.33 — 0.36 —
骨髓検査 M/E ³⁾ 比									対照群					
									雄 0.7, 0.7	0.9	4.3, 2.8,	6.1 2.5		
病理学検査 ⁴⁾									雄	/	雌			
検査動物数									2	/	2			
剖検														
胆嚢	肥厚								2	/	1			
大腸	鬱血								2	/	2			
胃	幽門部びらん								1	/	0			
腸間膜リンパ節	鬱血								2	/	2			
胸腺	退縮								1	/	0			
脳	脳室, 大脳辺縁部出血								0	/	1			
腎臓	乳頭部鬱血								1	/	0			
病理組織学検査														
副腎	皮髓境界部細胞質空胞化								2	/	2			
	束状帶微細空胞減少								2	/	2			
大腸	鬱血								2	/	2			
小腸	びらん								1	/	0			
肝臓	フィブリントラ栓								2	/	2			
	門脈周囲肝細胞萎縮								1	/	1			
	肝細胞変性								1	/	2			
	単細胞壊死								0	/	2			
	胆管過形成								1	/	1			
胆嚢	鬱血/出血								2	/	2			
	水腫								2	/	0			
	上皮過形成								0	/	2			
脾臓	腺房萎縮								1	/	2			
舌	筋変性/壊死/再生								1	/	2			
骨格筋(咬筋)	筋変性								1	/	1			
皮膚	皮脂腺萎縮, 変性								2	/	2			
精巢	精細管萎縮								2	/	2			
骨髄	細胞密度減少								2	/	1			
脳	出血/壊死/好中球浸潤								0	/	1	(基底核, 扁桃体)		
視神経	空胞形成								0	/	1			
血漿中薬物濃度 ⁵⁾														
Cmax (ng eq/mL)	295	644		2241	959	1580	526	2022	694	3958	2371	2100 ⁶⁾		
AUC (ng eq·hr/mL)	2394	3510		7712	3639	6427	4248	8985	7680	25549	11103	5923 ⁶⁾		

—: 特記すべき変化なし --: 解剖したため測定できず

1) : 濃死解剖 (180mg/kg の雄は 7 回投与後, 280mg/kg の雌は 6 回投与後, 320mg/kg は雄雄とも 4 回投与後解剖)

3) : 骨髄芽球/赤芽球比

4) : 発現例数

5) : 投与 0, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後採血. 80mg/kg は初回投与後と 14 回投与後のデータ. RIA 法による. ()

6) : 雄 1 例の投与 4 時間後までのデータに基づく (雌は投与後急速に状態悪化し採血不能)

3. 慢性毒性

(1) ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：13 週間反復強制経口投与試験では、175mg/kg 以上で雌雄ともに死亡がみられ、5mg/kg では薬物投与の影響はみられなかった。以上の結果に基づいて、最高投与量として 125mg/kg、低投与量として 5mg/kg、中間投与量として 70mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：ラットに 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを 1 日 1 回、52 週間反復強制経口投与した。26 週間投与終了後一部の動物を屠殺し中間検査を行った。また、別の動物に 26 週間投与し、最終投与 2 および 4 時間後の血漿中薬物濃度を測定した。
- 3) 試験成績：成績を表二一 7 に示す。

表二一 7 ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験の成績

動物種、系統、週齢、体重		Wistar 系ラット、6 ~ 7 週齢、148~247g							
投与方法		0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kg で 1 日 1 回、26 および 52 週間強制経口投与。							
投与量 (mg/kg)		0 (媒体)		5		70		125	
投与期間 (週)		26	52	26	52	26	52	26	52
動物数 (雄/雌)		10 / 10	15 / 15	10 / 10	15 / 15	10 / 10	15 / 15	10 / 10	15 / 15
死亡動物数 ¹⁾ (雄/雌)		0 / 0	2 / 0	1 / 1	1 / 2	2 / 0	2 / 0	0 / 2	2 / 1
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	雄で投与初期に増加抑制	雄で 1 週に減少
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学検査		—	—	—	—	—	—	—	—
骨髄検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学検査		—	—	—	—	—	—	—	—
トリグリセリド (雄/雌)		71.8/60.5	121.9/102.9	61.4/59.8	88.7/82.8	63.0/43.8	63.8**/87.8	48.3/52.6	70.6**/74.7
コレステロール (雄/雌) (mg/dL)		81.9/64.2	142.9/98.9	86.2/67.3	161.8/110.9	84.9/100.2	121.6/181.6**	64.8/100.8**	101.5/181.2**
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
病理学検査		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
肝臓(g)	雄	15.53	17.81	16.32	17.90	15.72	18.08	16.61	21.06**
	雌	8.74	10.46	9.64	11.90	10.35**	13.23**	11.76**	13.86**
" (g/100gBW)	雄	2.84	2.77	2.78	2.85	2.71	2.75	2.99	3.25**
	雌	2.91	2.68	2.97	2.91	3.29	3.47**	3.44**	3.61**
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学検査		—	—	—	—	—	—	—	—
検査動物数(雄/雌)		10 / 10	13 / 15	10 / 10	14 / 12	9 / 10	12 / 15	10 / 9	13 / 13
肝臓		—	—	—	—	—	—	—	—
肝細胞異型		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	8 / 6	8 / 15	10 / 9	11 / 10
好塩基性細胞巣		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
胆管上皮過形成		0 / 1	5 / 2	1 / 1	7 / 3	1 / 2	4 / 4	9 / 3	3 / 6
胃(前胃)		—	—	—	—	—	—	—	—
角化亢進		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 1
棘細胞増生		0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 0	0 / 0
血漿中薬物濃度(EIA)	(ng eq/mL)	2 hr		31.5 / 6.13		536 / 126		874 / 93.4	
26 週時点	(雄/雌)	4 hr		22.6 / 2.86		108 / 40.7		216 / 49.3	
無毒性量		5 mg/kg							

— : 特記すべき変化なし

** p<0.01 (順位変換し、一元配置分散分析後、用量傾向性検定、臨床検査値は対応のある Student の t 検定)

1) : 投与過誤あるいは被験物質投与に起因しない死亡と判断された。

26週，52週とも，70mg/kg以上で肝臓重量の増加と肝細胞異型が認められた。26週では125mg/kgにおいて肝臓の胆管上皮過形成の発現頻度が高かったが，52週では対照群でも頻度が増加し，投与群との差はほとんどみられなくなった。その他の変化としては，125mg/kgで，前胃粘膜の棘細胞増生，角化亢進が認められたが，その発現頻度は低かった。52週間投与したことによる新たな毒性所見は認められなかった。

無毒性量は5mg/kgと考えられた。これは，いずれの検査項目にも変化のみられない完全な無影響量であった。中間用量の70mg/kgでは，薬物投与の影響はみられたが，認められた変化は軽微な肝細胞異型と雌のみにおける肝重量の増加だけであった。これらの変化はいずれも，本薬のHMG-CoA還元酵素阻害作用に対するげっ歯類に特異的な代償性の反応と考えられる。即ち，ラットではコレステロール低下作用に対して代償性にHMG-CoA還元酵素が誘導されることに関連して，肝細胞異型が生じるものと考えられる。肝細胞の異型は細胞の肥大を主な所見とし，程度が強くなると巨大化など核の変化を伴っていた。電顕的には滑面小胞体を主とする小胞体の増生が確認されている。このような変化が肝臓の肥大，即ち肝重量の増加をもたらすものと考えられる。しかし，代償性の反応であっても過剰であれば毒性となることから，毒性との線引きは難しいと思われたため，5mg/kgを無毒性量とした。一方，ヒトではコレステロールの低下に対する代償反応はLDL受容体の活性化と考えられており，ラットにみられたような肝細胞異型が生ずる可能性は少ない。また，肝細胞異型を13週間試験と比較してみると程度は明らかに軽減しており，進行性の変化ではないと考えられ，70mg/kg群の52週における肝細胞異型は軽微な細胞肥大を主な所見とするものであった。

以上のように，本薬をラットに52週間投与したときの無毒性量は5mg/kgであった。しかし，70mg/kgで認められた所見は，HMG-CoA還元酵素阻害剤を投与したときのげっ歯類に特異的な変化であり，ヒトでは発現しないと考えられることから，ヒトにおける有害性の予測という点では意味のある変化ではないと考えられた。70mg/kgは臨床投与量に対して，投与量ベースで約88倍高い。曝露量ベースでは，橋渡し試験のアモルファス原薬30mg/kgのAUCが雄1230ng eq·hr/mL，雌635ng eq·hr/mLであることから，70mg/kgのAUCは線形に増加したとしても1480～2870ng eq·hr/mLとなり，ヒト曝露量に対して4～7.5倍高い。

(2) ビーグル犬における 104 週間反復経口投与毒性試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：用量探索経口投与毒性試験の結果から、 120mg/kg を最高投与量として選択した。低投与量は 13 週試験の無毒性量である 10mg/kg 、中間に 40mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：ビーグル犬にゼラチンカプセルに充填したアトルバスタチンを 1 日 1 回、104 週間、強制経口投与した。 120mg/kg は投与開始時からこの投与量を与えると死亡する恐れがあつたため、投与 1, 2 週は 80mg/kg 、3, 4 週は 100mg/kg を投与し動物を馴化させてから目的の投与量を投与した。途中 52 週間投与後解剖する群、52 週間投与後 12 週間休薬し、回復性を調べる 64 週解剖群も設けた。投与 50～52, 64, 78, 91, 104 週に各群の雄動物から精液を採取し、精子検査を実施した。また各解剖時点での精巣の精子細胞数および精巣上体の精子数について検査を行った。投与 24, 50, 76 および 102 週の投与 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間後に採血して血漿中薬物濃度を測定した。

3) 試験成績：成績を表二一-8 に示す。

10mg/kg では薬理作用によると考えられるコレステロール、リポ蛋白、トリグリセリドの減少がみられたが、明らかな毒性変化はみられなかった。

40mg/kg 以上で血清 GOT, GPT, ALP の上昇、水晶体グルコース減少、胆汁鬱滯、胆管過形成がみられた。胆管過形成と水晶体のグルコースの減少は 52 週では認められたものの、104 週では対照群と差はみられなかった。104 週で、精巣重量の増加がみられたが、組織学的变化はみられず、毒性上の意味はないものと思われた。

120mg/kg では、投与 7 および 9 週に各々雄 1 例を瀕死屠殺した。これらの動物では生前に軟便、粘液便、赤色下痢便、摂餌量の減少および急激な体重減少が認められ、病理組織学検査で舌骨格筋の変性、大腸の出血、好中球浸潤、十二指腸の潰瘍などがみられた。 120mg/kg の雌の生存例では血清 CPK の上昇が認められた。アイソザイムの分析結果から骨格筋由来であることが判明したが、病理組織学的には骨格筋にとくに変化はみられなかった。

52 週間投与後 12 週間休薬した動物では、52 週時点での肝臓の組織学的变化を除いて認められなかった。肝臓への影響も軽減する傾向がみられた。

雄動物について経時的に実施した精液の精子検査、雄の各解剖例について実施した精巣の精子細胞数検査および精巣上体の精子検査では 120mg/kg 群まで投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、無毒性量は 10mg/kg と考えられた。主要な標的器官は肝臓と考えられたが、長期間の投与を実施しても、毒性は著明な悪化を示さなかった。

血漿中薬物濃度は個体による差異が大きかったが、C_{max}, AUC はほぼ用量依存的に増大し、性差および投与期間による明らかな変動もみられなかった。なお、76 週の 120mg/kg 群雄の血漿中薬物濃度が異常に低かったが、原因は不明である。

無毒性量は 10mg/kg と考えられた。

表二-8 ビーグル犬における104週間経口投与毒性試験の成績（その1）

動物種、系統、月齢、体重	ビーグル犬、11～15カ月齢、雄9.1～13.4kg、雌7.6～11.2kg							
投与方法	ゼラチンカプセルに充填した被験物質を1日1回、104週間反復強制経口投与。							
投与量 (mg/kg)	0							
投与期間 (週)	52	104	52	104	52	104	52	104
動物数 (雄/雌)	5 ²⁾ /5	5/5	5 ²⁾ /5	5/5	5 ²⁾ /5	5/5	7 ³⁾ /5	3/5
死亡動物数	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0	0/0
回復性検査動物数 (雄/雌)	2/2	0/0	2/2	0/0	2/2	0/0	2/2	0/0
一般状態	—	—	—	—	—	—	嘔吐、軟便、下痢、流涎	嘔吐、軟便、下痢、流涎
体重	—	—	—	—	—	—	減少	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	減少(雄)	減少(雄)
血圧・心電図・体温	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学検査 (雄/雌)								
GOT(IU/L)	13週	25.9/23.9	28.3/24.1	34.5/27.8	103.8/35.4			
	26週	27.6/23.8	32.3/25.4	35.8/30.0	51.5**/41.0**			
	52週	25.4/27.8	30.1/30.5	27.8/28.7	29.8/26.3			
	104週	32.8/24.2	40.2/29.0	40.4/38.0**	39.3/39.8**			
GPT(IU/L)	13週	37.8/26.2	34.6/27.8	64.8/37.2	128.0/73.8			
	26週	34.9/25.5	39.3/33.8	69.2/41.9	75.9/96.6**			
	52週	42.9/29.6	36.2/34.5	35.7/37.4	48.6/47.0			
	104週	66.6/33.8	55.0/35.4	55.2/61.2**	54.0/72.8**			
ALP(IU/L)	13週	52.6/53.2	69.2/68.5	94.9/85.4	164.3/109.7**			
	26週	49.3/51.3	67.6/66.4	82.7/95.4	106.0**/128.1**			
	52週	37.1/43.3	54.9/54.9	62.1**/56.4	66.9**/105.2**			
	104週	43.8/43.4	77.8/77.8	91.0/104.4	86.3/73.2			
CPK(meq/L)	13週	139.7/157.1	149.7/149.5	163.9/158.4	1718.8/168.8			
	26週	166.4/128.2	179.4/143.1	169.0/148.4	319.8/216.8			
	52週	133.3/132.0	177.3/159.4	144.7/158.7	150.3/168.9			
	104週	95.4/76.8	107.2/97.8	82.0/121.8	108.7/147.8**			
コレステロール(mg/dL)	13週	157.7/190.7	118.3**/147.2	86.7**/105.4**	69.4**/81.9**			
	26週	146.1/199.4	110.1**/124.7**	77.0**/100.3**	59.1**/73.7**			
	52週	160.7/210.7	121.7**/149.4**	98.0**/117.5**	72.0**/93.5**			
	104週	133.6/158.4	101.0**/123.2	80.4**/98.2	81.7**/77.8**			
HDL(eqmg/dL)	13週	128.8/176.1	101.9**/136.5	79.8**/97.7**	63.9**/76.3**			
	26週	130.0/184.0	99.5**/115.1**	71.1**/92.8**	55.1**/69.1**			
	52週	140.4/193.3	106.9**/137.2**	87.0**/106.8**	63.6**/87.1**			
	104週	113.4/140.8	87.8**/106.0	68.6**/88.8	70.3**/69.4**			
nonHDL(ehmg/dL)	13週	28.9/14.6	16.4**/10.7**	6.9**/7.7**	5.5**/5.6**			
	26週	16.1/15.4	10.6**/9.6**	5.9**/7.5**	4.0**/4.6**			
	52週	20.3/17.4	14.8**/12.2**	11.0**/10.7**	8.4**/6.4**			
	104週	20.2/17.6	13.2**/17.2	11.8**/9.4	11.3**/8.4**			
トリグリセリド (mg/dL)	13週	46.1/41.5	42.7/34.8	34.4**/39.7	31.1**/35.5			
	26週	45.6/42.0	41.7/35.9	30.6**/39.9	27.3**/32.3			
	52週	50.2/49.2	42.6/41.9	37.5**/38.2**	32.6**/30.6**			
	104週	34.6/31.6	26.6/32.8	23.8/33.0	36.3/29.8			

—：特記すべき変化なし

** p<0.01 (一元配置分散分析後、用量傾向性検定、器官重量、水晶体検査、骨髄検査値については順位変換後同様に実施)

1)：投与開始後2週間は80mg/kg、次の2週間は100mg/kgを投与した。

2)：52週群3匹、64週群(52週投与後12週休薬)2匹

3)：瀕死解剖例2匹、52週群3匹および64週群(52週投与後12週休薬)2匹

4)：MM型アイソザイムが高比率であった(85.9 - 100%)。

表二一8 ビーグル犬における104週間経口投与毒性試験の成績（その2）

投与量 (mg/kg)	0		10		40		120 ¹⁾		
投与期間 (週)	52	104	52	104	52	104	52	104	
動物数 (雄/雌)	5 ²⁾ / 5	5 / 5	5 ²⁾ / 5	5 / 5	5 ²⁾ / 5	5 / 5	7 ³⁾ / 5	3 / 5	
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	M/E比低下 (雄)	
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
水晶体生化学検査 グルコース (μmol/g)	5.6/5.9	8.1/7.6	5.5/5.8	8.5/7.7	4.2**/6.2	7.9/7.8	4.7**/6.0	8.0/7.9	
精子検査	—	—	—	—	—	—	—	—	
病理学検査 ⁵⁾ 投与終了時 器官重量	—	—	—	—	—	精巣重量 増加	—	精巣重量 増加	
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	
病理組織学的検査 検査動物数 (雄/雌)	3 / 3	5 / 5	3 / 3	5 / 5	3 / 3	5 / 5	5 ⁶⁾ / 3	3 / 5	
肝臓	肉芽腫 胆汁鬱滯 単細胞壊死 小葉中心性色素沈着 胆管過形成	0 / 0 0 / 0 0 / 0 1 / 2 0 / 0	0 / 1 0 / 0 0 / 0 2 / 0 0 / 0	2 / 0 0 / 0 0 / 0 1 / 0 0 / 0	1 / 1 0 / 0 0 / 0 2 / 0 0 / 0	1 / 0 2 / 0 0 / 0 2 / 0 1 / 0	1 / 2 2 / 3 0 / 0 2 / 3 0 / 0	2 / 2 2 / 3 1 / 1 3 / 3 2 / 2	1 / 1 1 / 5 0 / 0 3 / 2 0 / 0
休薬後 (64週解剖) 病理組織学検査 検査動物数 (雄/雌)	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	
肝臓	肉芽腫 胆汁鬱滯 多巣性／びまん性色素沈着 胆管過形成	0 / 0 0 / 0 1 / 2 0 / 0	1 / 0 0 / 0 2 / 2 0 / 0	0 / 1 0 / 0 2 / 2 0 / 1	0 / 1 0 / 0 2 / 2 0 / 1	1 / 1 0 / 1 2 / 2 0 / 2	1 / 1 0 / 1 2 / 2 0 / 2	1 / 1 1 / 5 0 / 0 3 / 2	
血漿中薬物濃度 ⁷⁾ (雄/雌)									
Cmax (ng eq/mL)	24週 50週 76週 102週								
AUC ₀₋₂₄ (ng eq·hr/mL)	24週 50週 76週 102週								
(EIA法)	102週								
無毒性量	10 mg/kg								

— : 特記すべき変化なし

** p<0.01 (一元配置分散分析後、用量傾向性検定、器官重量、水晶体検査、骨髄検査値については順位変換後同様に実施)

1) : 投与開始後2週間は80mg/kg、次の2週間は100mg/kgを投与した。

2) : 52週群3匹、64週群(52週投与後12週休薬)群2匹

3) : 激死解剖例2匹、52週群3匹および64週群(52週投与後12週休薬)2匹

5) : 発現例数

6) : 激死解剖2例では他に副腎の出血、壊死、網状帶細胞の空胞化、肝中心静脈付近の好中球浸潤、門脈域の線維化、舌の筋細胞の変性・再生、単核球浸潤、腸間膜リンパ節の出血、浮腫、大腸出血、好中球浸潤などが認められた。また、1例では空腸の固有層单細胞壊死、好中球浸潤などが認められ、他の1例では胆囊に出血、水腫、好中球浸潤、小血管のフィブリノイド壊死・血栓、潰瘍、線維化、総胆管に炎症、肉芽組織、潰瘍、また、十二指腸の潰瘍、絨毛鈍化などがみられた。

7) : 投与0,1,2,4,8,12,24時間後に採血し、血漿についてEIA法で測定した。

亜急性・慢性毒性試験で認められた所見についての考察

(1) 肝臓に対する影響について

ラット、イヌとともに肝臓に対する影響が認められた。

ラットの肝臓に認められた肝細胞異型は細胞肥大、核の大小不同あるいは核の形と大きさの変化、分裂像の増加、細胞質の好酸性化、核の好塩基性亢進、2核化あるいは倍数体化であり、これらの所見は主として小葉周辺性に認められた。電顕的には核の膨大、滑面小胞体の増生等の所見が認められた。この肝細胞の変化はロバスタチンをラットに投与したときの肝細胞異型と同じ変化であることが確認されている¹⁾。同様の肝細胞の変化は他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の毒性試験でも認められており^{2), 3)}、HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の変化と考えられる。この変化は、メバロン酸の同時投与により防止されるとの報告があり、薬理作用に由来する所見と考えられている⁴⁾。即ち、げっ歯類と他の動物種（ヒトを含む）では HMG-CoA 還元酵素阻害剤に対する反応が異なり、げっ歯類では肝における HMG-CoA 還元酵素の誘導（滑面小胞体に局在）により、肝細胞内コレステロールの低下を補償しようとするのに対し、その他の動物種では LDL レセプターの数を増加させて血中からのコレステロールの回収促進による対応が主となる⁵⁾。本薬に薬物代謝酵素の誘導作用は認められていないことから（ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄の項：250 頁）、電顕検査でみられた滑面小胞体の増生はこの HMG-CoA 還元酵素誘導を示す像と考えられる。核の形態変化の原因は現在のところ解明されていない。いずれにしても肝細胞異型はげっ歯類に特異的な所見と考えられる。アトルバスタチン投与により認められた肝細胞異型は進行性の病変ではなく、13 週間投与時より 52 週間投与時には程度が軽減していた。また、アトルバスタチンのラットを用いたがん原性試験では肝細胞腫瘍を含め、いずれの腫瘍に対しても陰性であったため、肝細胞異型は腫瘍形成とは結びつかないと考えられる。

肝毒性を示すその他の所見として、ラットでは肝細胞空胞化、単細胞壊死、胆管上皮過形成が認められた。これらの病理組織学的变化は、例えば進行した胆管過形成の場合にみられる門脈域の線維化を欠いていたり、GPT・GOTなどの逸脱酵素も 13 週間試験では対照群の 2 倍以内の増加にとどまり、52 週間試験では増加がみられなかったことなどから、それほど重篤な変化ではないことが示唆された。肝逸脱酵素の動きに一致して、52 週間試験では肝細胞異型を除く病理組織学的变化はいずれも消失するかあるいは対照と差がなくなるなど、むしろ長期間投与時には肝毒性の軽減が認められた。また、13 週間試験の回復試験の結果より、肝逸脱酵素の増加はもとより、組織学的変化もすべて可逆性の変化であることが示された。ただし、変化によって回復のし易さに差があり、肝細胞異型は 70mg/kg 以下、肝細胞空胞化は 125mg/kg 以下、胆管上皮過形成は 175mg/kg 以下、単細胞壊死および GPT・GOT 増加は 225mg/kg 以下の投与量で、それぞれ消失または軽減（頻度の低下）が認められた。以上のように、ラットにみられた肝障害は質的に重篤な変化とは考え難く、ヒトに重篤な肝障害を生ずることを示唆する変化である可能性は低いと考えられた。

一方、イヌの肝臓に対する影響としては、40mg/kg 以上で GPT・GOT・ALP 増加、胆汁鬱滞および胆管過形成、120mg/kg で単細胞壊死などの変化が認められた。120mg/kg 群の瀕死屠殺例では門脈域の線維化や中心静脈付近の好中球浸潤も認められた。その他、イヌの肝臓に対する影響としては、

用量探索試験でみられた肝細胞の萎縮や変性があげられる。以上の変化は、少なくとも瀕死屠殺例における所見を除けば、病理像の点から重篤と考えられるものではなく、また、52週間投与後にみられた変化のほとんどは12週間の休薬により軽減し、可逆性が示唆されたこと、ならびに単細胞壊死や胆管過形成などの変化は104週間投与後には認められなくなったことから、ラットにみられた変化と同様、イヌにおける肝障害も質的に重篤な変化ではないと考えられた。イヌの104週間試験における無毒性量は10mg/kgであり、臨床投与量との間に投与量ベースで12倍、曝露量ベース(AUC)で約1.2倍の開きがある。曝露量でみると十分な安全域を示していないことから、本薬の臨床使用に当たっては肝臓への影響に注意が必要と考えられるが、以上の理由から、通常の用法・用量の範囲で重篤な肝障害をもたらす可能性は少ないと考えられる。

また、関連臓器として胆管、胆囊にも変化がみられた。肝内胆管の変化については、各投与期間における変化の推移から、ラットでは自然発生性の変化の発現時期を早める程度の影響であり、長期間投与しても対照群に先行して変化が重篤化することはないこと、イヌでは長期間投与によって変化が消失し、一過性の影響であることが示唆された。一方、胆囊については、イヌにおける漸増経口投与試験、用量探索試験、104週間試験および13週間橋渡し試験の瀕死屠殺動物で、水腫、鬱血/出血、好中球浸潤、潰瘍、上皮過形成などの変化、総胆管にも炎症や潰瘍などの変化が認められた。同質の変化は、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤でも認められるが^{3,4)}、総胆管にまで変化が波及している点に関しては本薬の方が影響がやや強いと考えられる。発現機序として、フルバスタチンでは胆汁中に排泄された薬物の局所刺激性に起因する可能性が報告されている⁴⁾。本薬の主要な排泄経路も胆汁であることから、同様の発現機序が考えられるが、詳細は不明である。以上の変化は瀕死屠殺例にのみ認められた所見であり、通常の用法・用量の範囲で臨床的にこのような変化が起こる可能性は少ないものと考えられる。

以上のように、臨床において本薬が重篤な肝障害を引き起こす可能性は少ないと考えられたが、本薬の主たる作用臓器が肝臓であり、肝臓で代謝を受けて排泄されることから、肝障害を有する患者での安全性が懸念された。しかしながら、国内の臨床試験および海外での臨床試験や市販後における多数の使用例において本薬に他のHMG-CoA還元酵素阻害薬と異なった副作用は認められず、また、アトルバスタチンの全身暴露量が顕著に増加した肝硬変患者を対象とした薬物体内動態試験においても肝機能に対する重大な影響はみられなかった。これらの成績は他のHMG-CoA還元酵素阻害薬における広範な使用経験と併せて、本薬を肝障害患者に投与したときの安全性に対する指標を示すと考えられた。即ち、肝臓に重篤な障害を持つと考えられる急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝線維症、肝癌、黄疸については使用禁忌とし、肝障害またはその既往歴のある患者は慎重投与をしている。また、全般的に肝機能が低下している可能性が高く、その悪化原因となるアルコール摂取を抑制することが困難と予想されるアルコール中毒の患者も慎重投与をしている。さらに、重要な基本的注意として、投与中は投与開始または增量時より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よう記載し、注意を喚起している(500~501頁)。

引用文献

- 1) J.S.MacDonald et al., Am.J.Cardiol. 1988, 62, 16J-27J
- 2) R.J.Gerson et al., Am.J.Med. 1989, 87(Suppl 4A), 28S-38S
- 3) R.J.Gerson et al., Fundm.Appl.Toxicol, 1991, 16, 320-329
- 4) H.A.Hartman et al., Fundm.Appl.Toxicol, 1996, 29, 48-62

(2) ラットの前胃に認められた所見について

ラットでは前胃粘膜に棘細胞増生および角化亢進が認められた。このような前胃の変化は他のHMG-CoA還元酵素阻害剤のマウスあるいはラットにおける毒性試験でも認められている。他剤では非経口投与経路ではみられず¹⁾、また、薬理学的に非活性なエナンチオマーの投与では起らなかったとの報告²⁾があることから、薬理作用に関連した変化であると同時に、経口投与による局所に対する作用と考えられている。前胃に異常を認めた動物でも、重層扁平上皮からなる消化管の他の部位（食道等）に異常は認められなかった。この変化の機序として、ロバスタチンを投与した試験では前胃粘膜上皮細胞にHMG-CoA還元酵素の誘導が起り、顆粒細胞内の層板顆粒の減少と細胞間の脂肪層の変化がみられたと報告されている³⁾。また、ヘアレスマウスの皮膚に塗布した実験では、顆粒細胞のコレステロール合成が阻害され、層板顆粒の異常とバリアーの崩壊が発現し、過形成が生じたと報告されている⁴⁾。バリアーの障害から角質細胞の剥離が亢進し、その結果、上皮細胞の増生（棘細胞増生および角化亢進）が起き、長期間持続した場合には過形成を発現すると考えられる。いずれにしても解剖学的にヒトやイヌに前胃は存在せず、実際にイヌでは関連する所見が認められていないことから、ヒトでこのような消化管への影響が発現する可能性は少ないと考えられる。

なお、前胃粘膜の角化亢進、過形成はラットおよびマウスのがん原性試験においても認められており（表二-22, 23）、ラットではさらに潰瘍/びらんも認められている。前胃粘膜の変化はHMG-CoA還元酵素阻害剤による重層扁平上皮に対する障害作用に起因するものであることから、長期間の投与が潰瘍あるいはびらんを惹起する可能性は否定できない。しかし、がん原性試験における角化亢進および過形成は動物の生死にかかわらず用量相関的に増加しているのに対し、前胃の潰瘍/びらんは用量相関が明らかでなく、しかも、投与終了時まで生存した動物での発現頻度は極めて低く、ほとんどが途中屠殺/死亡動物で認められている。前胃の潰瘍あるいはびらんは自然発生性の疾病によって死亡したラットで通常よくみられる所見であり、死亡に際し動物にかかるストレスなどの影響により生ずるものと考えられている⁵⁾。したがって、ラットがん原性試験でみられた前胃の潰瘍/びらんは、角化亢進、過形成との関連は少ないと考えられ、頻度も低いことから本薬投与に起因する所見である可能性も少ないと考えられた。

引用文献

- 1) M.W.Kloss et al., Food Chem.Toxic. 1991, 29, 621-628
- 2) R.J.Gerson et al., Am.J.Med. 1989, 87(Suppl 4A), 28S-38S
- 3) I.I.Singer et al., Arteriosclerosis and Thrombosis, 1991, 11, 1156-1165
- 4) K.R.Feingold et al., J.Invest.Dermatol. 1991, 96, 201-209
- 5) A.Maekawa, Pathology of the Aging Rat, Vol 2.323-331, U.Mohr, D.L.Dungworth, and C.C.Capen eds. ILSI Press, 1994

(3) 水晶体に対する影響について

シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチンの毒性試験で白内障の発現が認められているため、イヌの試験において水晶体の生化学検査を実施した。その結果、40mg/kg以上の群で蛋白、グルコース、カリウム含量の低下が認められた。しかし、他のパラメーターが不变であったため、典型的なポリオール白内障や脂質過酸化による白内障の可能性は否定された。さらに、ラット、イヌとも1年以上の長期にわたり投与しても眼科学検査および病理組織学検査で水晶体に異常は認められなかった。

HMG-CoA還元酵素阻害剤による白内障は、水晶体内のコレステロール合成阻害が原因であるとする報告がある。ロバスタチンで白内障がみられ、プラバスタチンではみられない理由として、後者が組織選択性を持ち、水晶体内には分布しないので水晶体におけるHMG-CoA還元酵素活性を阻害せず、水晶体内でのコレステロール合成に影響を与えないからであるとしている¹⁾。本薬も組織選択性を有し、ラットのデータではあるが眼球の組織内濃度は極めて低く(表へー7, 239頁)，水晶体への分布は少ないと考えられる。このため白内障を惹起しなかったものと理解される。

引用文献

- 1) S.T.Mosley et al, J.Lipid Res., 1989, 30, 1411-1420

(4) 脳および視神経に対する影響について

イヌの用量探索経口投与試験において、280mg/kg投与後瀕死解剖した雌1例に、脳の基底核および扁桃体に出血、壞死、好中球浸潤が、また、視神経に空胞形成が認められた。同様の変化は他のHMG-CoA還元酵素阻害剤でも認められており、¹⁾、プラバスタチンのイヌ13週間投与試験では100mg/kgの死亡例で脳血管内皮の変性・腫脹・壞死、血管周囲出血が認められ、52週間投与試験では25mg/kg以上の投与量で中枢神経症状および脳血管周囲の出血・水腫、炎症性細胞浸潤が認められ死亡が多発している¹⁾。イヌの14週間投与試験でシンバスタチンでは180mg/kg、ロバスタチンでは120mg/kgで視神経変性、脳血管周囲炎が認められており、薬理作用の過剰な発現に由来する血管内皮細胞の変化に起因すると考えられている²⁾。本薬では、致死量域の高い投与量で瀕死状態となった動物で初めてこのような毒性が発現したが、120mg/kgを104週間投与しても中枢神経系の症状や同様の病理所見はみられなかった。この時の雌のAUCは4000~12000ng eq·hr/mLであり、ヒト40mg投与時のAUCである381ng eq·hr/mLと比較すると10~31倍高い。したがって、

脳および視神経の変化が発現する投与量と臨床投与量との間には十分な安全域があると考えられ、臨床で同様の変化を惹起する可能性はほとんどないものと考えられる。

引用文献

- 1) FDA Pharmacological review of NDA 19-898 (pravastatin)
- 2) P.H.Berry et al., Am.J.Pathol., 1988, 132, 427-443

(5)骨格筋に対する影響について

骨格筋の変性・壊死が高用量投与のラット、マウス [8. (1) マウスにおける 104 週間がん原性試験 165 頁] および瀕死屠殺したイヌで認められた。また、イヌで CPK の上昇が認められ、骨格筋由来であることが確認された。骨格筋に対する影響は他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の毒性試験でも認められている。また、ヒトでも横紋筋融解症として骨格筋障害がみられており、とくにサイクロスボリン等の免疫抑制剤あるいはフィブラー系の脂質低下剤と併用投与すると起きやすいことが知られている¹⁾。その機序については、ミトコンドリアでの呼吸およびエネルギー産生の低下¹⁾、ミトコンドリア中のユビキノン含量の低下²⁾、骨格筋細胞の膜抵抗が上昇し膜が不安定化することにより、電気的ミオトニー放電が起きる³⁾など様々な仮説が提唱されているが、いまだに明らかにはなっていない。いずれにしても薬効の過剰な発現の結果として発現するものと考えられている。

なお、心筋については本薬のラットおよびイヌを用いた亜急性毒性試験および慢性毒性試験、さらにラットおよびマウスを用いたがん原性試験において影響は認められていない。したがって、動物試験の結果からは心筋への影響は少ないものと考えられる。

本薬の臨床における投与量は最大で 40mg (0.8mg/kg) であるが、これに対し骨格筋障害の認められたアトルバスタチンの投与量はラットで 100mg/kg、マウスで 400mg/kg、イヌで 40mg/kg であり、投与量比で 50 倍以上の開きが認められる。これらの投与量の TK データとヒトに 40mg を投与した時の PK データ (EIA 法によるデータ、表ヘ-21, 257 頁) を比較しても、Cmax で 17 倍以上、AUC で 9 倍以上高い暴露量であった。このように本薬は動物試験では十分な安全域の広さを示すことから、臨床試験で横紋筋融解症を惹起する可能性は低いと思われた。しかし、上記のように他剤の臨床使用で横紋筋融解症が発現していること、また、本薬でも欧米での市販後に同症例が報告されている (表ト-140, 141) ことから、本薬の投与によるミオパシー、横紋筋融解症が起きる可能性がある。とくに、フィブラー系薬剤、免疫抑制剤、ニコチン酸製剤、アゾール系抗真菌薬と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用は骨格筋障害を起こしやすいことが知られているので、これらの情報を加味して使用上の注意 (案) の 1. 慎重投与および 3. 相互作用に [併用注意] として、また、4. 副作用に (1)重大な副作用として記載した (◎の項: 500~502 頁)。

引用文献

- 1) P.F.Smith et al., J.Pharmacol.Exp.Ther., 1991, 257, 1225-1235
- 2) R.Laaksonen et al., Am.J.Cardiol., 1996, 77, 851-854
- 3) 中原敬一 他, 基礎・治療, 1991, 11, 2499-2508

(6) ラット反復投与試験でみられた血漿中薬物濃度の非線形性増加について

ラット反復投与試験における血漿中薬物濃度の測定値を総合的にみると、10～30mg/kg の投与量まではほぼ線形性の推移を示したが、70mg/kg 以上では血漿中薬物濃度が非線形に上昇した。その原因として、本薬は肝代謝型の薬物であり、より高い投与量の場合は初回通過効果あるいは未変化体および活性代謝物の代謝の飽和により、投与量の比よりも高い割合で非線形に血漿中薬物濃度が上昇する可能性が考えられる。さらに、本薬は主に胆汁中に排泄されることから、血漿中薬物濃度に影響を与える可能性のあるもう一つの要因として、胆汁流量の減少があげられる。プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害剤の高投与量における共通の作用として、胆汁鬱帶によると思われる血中抱合型胆汁酸濃度の増加が知られている¹⁾。そのメカニズムは必ずしも明らかではないが、これらの化合物はラットで胆汁酸合成の律速酵素であるcholesterol-7- α -hydroxylase を阻害する¹⁾。肝臓からの胆汁酸の分泌量は胆汁の流量を支配する大きな要因であることから、胆汁酸合成量の継続的な減少が胆汁流量の減少を招来することは十分考えられることである。本薬を投与したラットに組織学的な胆汁鬱帶は認められていないが、高投与量では類薬と同様の機序により胆汁流量が減少し、そのために本薬の排泄が抑制された結果、上記原因による血漿中濃度の増加がさらに増幅された可能性が考えられる。

引用文献

- 1) P.F.Smith et al., J.Pharmacol.Exp.Therap., 1991, 257, 1225-1235

(7) 試験毎の血漿中薬物濃度の差について

同じ投与量での血漿中薬物濃度に試験間で差がみられたことについて考察する。

ラットにおける13週間試験、52週間試験および13週間橋渡し試験を比較すると、52週間試験で5mg/kg群の雌が例外的に低値を示したのを除くと、30mg/kg以下では各試験間で血漿中濃度に大きな差はみられなかった。これに対して、70mg/kg以上では各試験間で血漿中濃度に差があり、とくに13週間試験と他の2試験の間で大きな差が認められた。この原因として、一つにはラットでは13週間試験で用いたRIA法の特異性が低いために測定値を押し上げた可能性が考えられるが、高投与量でのみこのような現象が起きた理由は不明である。52週間試験と13週間橋渡し試験の間では、投与量および採血時間が異なるため厳密な比較は困難であり、また、説明困難な差も一部には存在するが、前項に記載したように、本薬の高投与量における血漿中濃度は肝臓における代謝や胆汁流量によって大きく影響される可能性があるため、両試験間での動物のロットや週齢を始めとする試験条件の違いに基づく動物の生理的条件の違いが、血漿中濃度の差となって表れたものと推

定される。また、肝臓における初回通過効果が飽和するような高用量域では、消化管吸収のわずかな差が血漿中濃度の大きなばらつきとなり得ることも、試験間の差を大きくした原因の一つと推定される。

イヌにおいても無毒性量である 10mg/kg では各試験間で大きな差は認められなかった。40mg/kg 以上で認められた試験間の値の差は、ラットと同様、動物側の条件の差に起因する部分が大きいと考えられるが、104 週間試験では 40mg/kg 以上で胆汁鬱帶が認められているのに対し、13 週間試験ではそのような変化が認められていないことも、両試験間の血漿中濃度の差を増幅させた（104 週間試験の方が高い）可能性が考えられる。ただし、そのような理由をもってしても 13 週間試験だけが全体的に血漿中濃度が低いことの説明は困難であり、また毒性所見についても他の試験に較べて 13 週間試験では弱く出ていると考えられることから、本薬をイヌに 13 週間投与した際の毒性評価データとしては、血漿中濃度を含めて 104 週間試験との矛盾が少ないと考えられる橋渡し試験の結果を重視すべきと考えられる。

4. 生殖に及ぼす影響

(1) 雄ラットにおける経口投与生殖能試験（雄 ICH-A 相当試験）

アトルバスタチンを雄ラットに投与した際の生殖能に及ぼす影響を検討した。先に実施した混餌による一般生殖能試験では 100mg/kg で精子形成への影響が疑われたため（156～157 頁）、ICH-A 相当試験は雌雄別に実施した。

- 1) 投与量およびその設定根拠：ラット 13 週間試験では 175mg/kg で雄 23 例中 1 例が死亡しただけであった。20mg/kg では肝臓に軽度の変化を認めたが他の毒性影響はなかった。これらのことから、最高投与量として 175mg/kg、最低投与量として 20mg/kg、中間に 100mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：雄ラットに、アトルバスタチンを 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 1 日 1 回反復強制経口投与した。交配前 11 週間投与した後、無処置の雌（約 12 週齢）と交配した。雌の妊娠を確認した雄動物は 15 週目に各群の 10 匹を安樂死させ、精巣、精巣上体、精嚢、前列腺、輸精管の重量測定、精巣の精子細胞数検査、精巣上体の精子検査、精巣、精巣上体の病理組織学検査を行った。また、残りの動物を用いて 15 週の投与 0, 1, 2, 8, 12, 24 時間後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。交尾した雌は妊娠 13～15 日に解剖し、着床の有無および胚の生存を観察した。

3) 試験成績：成績を表二-9 に示す。

雄ラットに薬物投与による死亡はみられず、一般状態に異常はみられなかつたが、100mg/kg 以上で体重増加抑制および摂餌量減少がみられた。剖検において投与に関連した所見はみられず、交尾までの所要日数、交尾率、授胎率に異常はなく、精巣の精子細胞数検査、精巣上体の精子検査、また、病理組織学検査においても異常は認められなかつた。交尾した雌に異常はみ

られず、胚にも着床前および着床後死亡率の増加は認められなかった。アトルバスタチンは毒性量においても雄ラットの生殖能に影響を及ぼさないと考えられた。

C_{max} および AUC₀₋₂₄ は用量依存的に増加した。175mg/kgにおける C_{max} は 1820ng eq/mL, AUC₀₋₂₄ は 14500ng eq·hr/mL であった。

無毒性量は雄動物に対する一般毒性については 20mg/kg と考えられたが、生殖能に対しては 175mg/kg でも影響を及ぼさなかった。

表二-9 雄ラットの経口投与生殖能試験(雄 ICH-A 試験)の成績

動物種, 系統, 週齢, 体重	ラット, Sprague-Dawley 雄(投与開始時): 約 11 週齢, 335~416g. 雌(同居開始時): 約 12 週齢, 238~321g.				
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 1日 1回経口投与				
投与期間	雄: 同居前 11 週より 15~17 週間 雌: 無処置				
投与量(mg/kg/day)	0(無処置)	0(媒体)	20	100	175
動物数(雄/雌)	25/25	30/30	30/30	30/30	30/30
死亡数 ¹⁾	0	1	1	0	1
一般状態	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	增加抑制(1~4 週)	增加抑制(1~4 週)
摂餌量	—	—	—	減少(1~2 週)	減少(1~4 週)
交尾率 (%)	100	100	100	100	100
授胎率 (%)	100	96.7	93.3	93.3	96.7
交配所要日数	3.4±0.48	3.6±0.72	3.5±0.50	3.0±0.39	3.2±0.43
精子数(10 ⁶ /g) ²⁾	1506±38.3	1738±111.5	1529±67.2	1541±77.9	1418±79.0
運動精子率(%)	93.8±0.94	94.1±1.01	97.5±0.55	95.3±1.07	94.0±1.65
F ₀ 精子形態検査(正常%)	96.3±1.75	98.9±0.49	97.2±0.85	97.0±1.11	98.3±0.63
精子細胞数(10 ⁶ /g) ³⁾	156±5.1	160±9.9	157±4.6	160±5.5	164±4.6
剖検	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—
親動物	黄体数	18.2±0.40	17.6±0.52	17.9±0.41	17.2±0.38
母雌	着床数	16.9±0.30	16.3±0.62	16.4±0.59	16.1±0.44
胚	着床前死亡率(%)	6.7±1.67	7.8±2.01	8.2±2.71	5.9±2.10
F ₁	着床後死亡率(%)	5.8±1.07	6.8±1.65	7.1±1.05	7.2±1.64
	生存胚数	15.9±0.37	15.2±0.66	15.2±0.55	15.0±0.48
血漿中薬物濃度(EIA 法)					
C _{max} (ng eq/mL)					
AUC ₀₋₂₄ (ng eq·hr/mL)					
無毒性量	雄親動物	20 mg/kg	110	1320	1820
	生殖能	175 mg/kg 以上	926	7240	14500

平均±標準偏差

— : 特記すべき所見なし

1) : 誤投与による死亡

2) : 精巣上体尾部重量あたりの精子数

3) : 精巣重量あたりの精子細胞数

検定法: 媒体対照群を基準群とし, Turkey の用量傾向性検定を順位変換したデータとしないデータの両方で検定(有意水準 5%).

動物数: 精子検査においては N=10, 血漿中薬物濃度測定については N=5 で実施した.

血漿中薬物濃度測定の採血時は投与 15 週の投与 0, 1, 2, 8, 12, 24 時間後とした.

(2) 雌ラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験（雌 ICH-A 相当試験）

アトルバスタチンを雌の SD 系ラットに投与し、生殖能に及ぼす影響を検討した。

- 1) 投与量およびその設定根拠：ラット 13 週間経口投与試験および他の生殖毒性試験の結果に基づき設定した。13 週間反復経口投与試験の 225mg/kg では瀕死解剖動物がみられたが、ラットの器官形成期投与試験では 300mg/kg でも、途中死亡は 1 例みられただけであった。これらのことから、最高投与量は 225mg/kg とし、中・低用量は器官形成期、周産期および授乳期投与試験（153 頁）と同じ 100, 20mg/kg とした。
- 2) 試験方法：雌ラットに 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを交配前 15 日から交配期間を経て妊娠 7 日まで 1 日 1 回、強制経口投与した。投与した雌は無処置の雄と交配した後、妊娠 13~15 日に剖検し、卵巣(黄体数)、子宮(妊娠の有無、死亡胚胎児数、生存胎児数)、胸・腹腔器官の観察を行った。別の各群 5 匹の動物について投与 14 日の投与 0, 1, 2, 8, 12, 24 時間後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。
- 3) 試験成績：成績を表二-10 に示す。

20 および 100mg/kg 群の一般状態、体重および摂餌量に影響はみられなかった。

225mg/kg 群の 1 例が妊娠 9 日に死亡した。この例では妊娠 7~8 日に脱水、削瘦、流涎、口周囲の汚れ、尿による下腹部の汚れおよび下痢がみられた。同様の症状を示した 13 週間試験の死亡例の病理検査結果から推測して、広範な骨格筋障害による全身状態の悪化により死亡した可能性が考えられた。流涎は 225mg/kg 群で、25 例中 5 例の動物に散発的に認められた。発現が散発的で概して投与期間の末期に偏っており、しかも投与の直前に認められていること、流涎はラットの 13 週間試験でもみられたが唾液腺に器質的な変化が認められていないこと、さらに、本薬の一般薬理に関する試験（表ホー18, 220 頁）で自律神経系への影響が認められていないことから、薬物の苦味に対する忌避反応が想定され、本薬の直接的な作用に関連した所見ではないと考えられた。同群の他の動物には、その他に脱毛の発現が増加した。交配前に体重の変化はみられなかったが、妊娠中の投与期間（0~8 日）には体重増加抑制がみられた。しかし、投与終了後の体重増加量は対照群を 25%以上上回っていた。摂餌量は最初の 1 週間で減少、その後増加した。死亡例の剖検で体脂肪の減少、盲腸内液体貯留、小腸内ガス貯留、胸腺が小さい等がみられたが、生存例では明らかな変化はみられなかった。性周期、交尾率、受胎率、交配所要日数、生存胚数には変化はみられなかった。

C_{max} および AUC_{0-24} は投与量依存的に増加した。225mg/kg の C_{max} は 7030ng eq/mL, AUC_{0-24} は 56200ng eq·hr/mL であった。

以上のように、母動物の無毒性量は 100mg/kg であったが、アトルバスタチンは 225mg/kg 投与しても雌ラットの生殖能および初期の胚発生に影響を及ぼさなかった。

表二-10 雌ラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験(雌 ICH-A 試験)の成績

動物種, 系統, 週齢, 体重	ラット, Sprague-Dawley		雄(同居開始時) : 約 11 週齢, 320~477g. 雌(投与開始時) : 約 13 週齢, 245~315g.
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 1 日 1 回経口投与		
投与期間	雌: 同居開始前 15 日より妊娠 7 日まで 雄: 無処置		
投与量 (mg/kg/day)	0(媒体)	20	100
動物数(雄/雌)	25/25	25/25	25/25
死亡数	0	0	0
一般症状	—	—	—
体重	—	—	—
摂餌量	—	—	—
性周期	—	—	—
交尾率 (%)	100	100	100
受胎率 (%)	96.0	100	92.0
F ₀ 交配所要日数	2.9±0.48	3.4±0.68	2.4±0.20
黄体数	18.0±0.55	19.2±0.71	19.2±0.50
着床数	15.9±0.97	17.3±0.65	17.3±0.62
剖検	—	—	—
胎児	着床前死亡率 (%)	12.6±4.91	9.0±2.99
F ₁	着床後死亡率 (%)	7.0±1.83	7.9±1.51
	生存胎児数	15.0±1.00	15.8±0.55
血漿中薬物濃度(EIA 法)			
(投与 14 日) C _{max} (ng eq/mL)			80.7
AUC ₀₋₂₄ (ng eq·hr/mL)			480
無毒性量	雌親動物	100 mg/kg	
	生殖能・初期胚発生	225 mg/kg 以上	

平均±標準偏差

— : 特記すべき所見なし

検定法: 溶媒対照群を基準群とし, Turkey の用量傾向性検定を順位変換したデータとしないデータの両方で検定 (有意水準 5%)。

血漿中薬物濃度測定については N=5 で実施し, 採血は投与 0, 1, 2, 8, 12, 24 時間後とした。

(3) ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験 (ICH-C 相当試験)

被験物質を妊娠ラットの胎児器官形成期に投与し, 母動物および胎児に及ぼす影響を検討した。

- 1) 投与量およびその設定理由: 妊娠ラットを用いた予備試験の結果, 400mg/kg で母動物, 胎児とも体重減少を認め, 25mg/kg でも軽度の体重増加抑制が母動物に認められたことから, 最高投与量を 300mg/kg, 低投与量を 10mg/kg, 中間に 100mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法: 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを妊娠 6 日目から 15 日目まで 1 日 1 回反復強制経口投与した。妊娠 20 日に全動物を帝王切開し, 卵巣(黄体数), 子宮(妊娠の有無, 死亡胚胎児数, 生存胎児数, 胎児体重, 性比), 胸・腹腔器官の観察および胎児の外観, 内臓および骨格検査を行った。胎児の 1/3 を内臓検査標本とし, 残りの胎児を骨格標本として形態学的観察を行った。
- 3) 試験成績: 成績を表二-11 に示す。

表二-11 ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験(ICH-C 試験)の成績

動物種, 系統, 月齢, 体重		ラット, Sprague-Dawley 雌 約 12 週齢(同居開始時), 203~252g(交尾成立時)			
投与方法		0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 1日1回経口投与			
投与期間		妊娠 6 日から 15 日まで			
投与量 (mg/kg/day)		0 (媒体)	10	100	300
動物数		20	18	19	19
母	死亡数	0	0	0	1(妊娠 12 日)
動物	一般症状	—	—	流涎	流涎
	体重	—	—	—	増加抑制(妊娠 6~9 日)
	摂餌量	—	—	—	減少(妊娠 6~20 日)
	黄体数	16.8±3.32	15.6±2.59	17.7±2.83	17.5±3.30
F ₀	着床数	15.0±2.21	14.0±2.38	14.7±1.66	14.9±1.41
剖検		—	—	—	—
着床後死亡率(%)		4.3	7.1	8.6	10.8
生存胎児数		14.3±2.54	13.0±2.43	13.5±1.71	13.3±3.59
体重 (g)	雄	3.6±0.26	3.6±0.22	3.5±0.25	3.4±0.22*
	雌	3.4±0.26	3.5±0.20	3.3±0.29	3.2±0.21
性比(雄/雌)		0.95	0.89	1.15	0.90
胎児	頻度(%)	0.3	0.4	0.8	0
	型・数	無頸, 無口, 無眼球, 短体 軀, 脘帯ヘルニア, 小肢: 1	小眼球: 1	臍帯ヘルニア: 1 臍帯ヘルニア, 外脳, 無眼瞼: 1	—
F ₁	内臓異常	頻度(%)	0.3	0.4	0.8
	型・数	内臓逆位, 肺動脈形成不全, 心血管系複合奇形: 1	動脈管狭窄: 1	動脈管狭窄: 1 大動脈位置異常, 心室中隔欠損: 1	精巣欠損: 1 心室中隔欠損, 大動脈弓拡張, 肺動脈幹狭窄: 1
骨格異常	頻度(%)	1.6	1.3	0.6	1.3
	型・数	肩甲骨弯曲: 1 頭蓋骨癒合, 椎体欠損, 肋骨欠損, 胸骨欠損, 四肢骨異常: 1 胸骨分離: 1	椎体異常: 1 頭蓋骨異常: 1	二分脊椎, 頭蓋骨癒合: 1	椎体異常: 1 胸骨癒合: 1
骨化進行度		—	—	—	—
無毒性量	母動物	100 mg/kg			
	胎児	100 mg/kg, 300 mg/kg でも催奇形性なし			

平均土標準偏差

—: 特記すべき所見なし

* p<0.05 (一元配置分散分析後 Bartlett 検定, Dunnett の多重比較検定)

性比, 胎児の形態異常, 變異の頻度については χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率法,

胎児の生死については Mann-Whitney の U 検定。)

100mg/kg 以下では母動物に投与後流涎がみられた以外に薬物投与の影響は認められなかった。

300mg/kg では、流涎に加えて体重増加抑制および摂餌量減少が投与期間中にみられ、1例が妊娠 12 日目に死亡したが、剖検で被験物質投与に関連した変化はみられなかった。帝王切開により着床後死亡率の軽度増加および胎児体重の減少がみられたが、生存胎児数、生存胎児性比、奇形胎児の発現頻度には被験物質投与の影響はみられなかった。

以上から、300mg/kg では胎児致死作用および発育抑制作用が認められたが、アトルバスタチンに催奇形性はないと考えられた。無毒性量は母動物および胎児ともに 100mg/kg と考えられた。

(4) ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験 (ICH-C相当試験)

被験物質を妊娠ウサギの胎児器官形成期に投与し、母動物および胎児に及ぼす影響を検討した。

- 1) 投与量およびその設定根拠：妊娠ウサギを用いた予備試験の結果、最高投与量の 75mg/kg でも母動物に軽度の体重増加抑制がみられただけであったため、最高投与量は 100mg/kg とし、以下、中用量として 50mg/kg、低用量として 10mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：交配させた雌のウサギ (New Zealand White) の妊娠 6 日目から 18 日目まで、アトルバスタチンを 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1 日 1 回反復強制経口投与した。妊娠 29 日に全動物を帝王切開し、胸・腹腔器官の観察の後、卵巣（黄体数）、子宮（妊娠の有無、死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重）の観察を行った。生存胎児については外表検査を行い、性別確認、内臓検査および骨格検査を実施した。
- 3) 試験成績：成績を表二-12 に示し、認められた主な奇形の発現状況および奇形を有する母体の発現率を試験実施施設における背景データとともに表参二-1, 2 に示す。

10mg/kg では流産(妊娠 26 日)が 1 例認められたが、他に異常はみられず、自然発生性の流産と考えられた。

50mg/kg では無便ないし糞便の減少、軟便の増加および体重増加抑制がみられ、2 例が途中死亡/瀕死屠殺（妊娠 14, 27 日）、2 例が流産（妊娠 22, 26 日）した。投与に起因すると考えられる着床後死亡率の軽度の増加がみられた。また、群平均の胎児体重に明らかな変化はみられなかったが、1 母体で胎児体重が低値であり、本薬投与の影響の可能性が考えられた。

100mg/kg では無便ないし糞便の減少、軟便の増加、体重減少および摂餌量減少がみられ、途中死亡/瀕死屠殺が 8 例（妊娠 15, 16, 24, 26, 27 日に各 1 例、妊娠 17 日に 3 例、17 日の 1 例は誤投与による）認められた。流産は 3 例（妊娠 24, 26, 27 日）あったが、全胚死亡はみられなかった。軽度の着床後死亡率の増加および胎児体重の減少がみられたが、剖検所見、黄体数、着床数、平均胎児数、胎児性比に被験物質投与の影響はみられなかった。多くの母動物が死亡ないし流産したため、胎児の評価可能な母動物は 6 例のみであり、奇形を有する胎児率はやや高い値を示した。奇形は対照群および薬物投与群のすべての群で低頻度で発生しており、奇形および変異の種類は対照群と同様で、奇形を有する母体の発現率は 100mg/kg 群で対照群ならびに背景データをわずかに超えるものも認められた。しかし、用量に依存した特定の奇形あるいは変異の増加はみられなかった。

以上から、アトルバスタチンは母体に毒性のみられる 50mg/kg 以上の投与量でウサギ胎児に致死作用および発育抑制作用を示した。また、母体の約半数が死亡する 100mg/kg では対照群および背景データの上限をわずかに超える奇形の発現を認めたが、少数の母体に死亡が認められる 50mg/kg では催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物に対しては 10mg/kg、胎児に対しても 10mg/kg と考えられた。

表二-12 ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験(ICH-C 試験)の成績

動物種, 系統, 週齢, 体重	ウサギ, New Zealand White 雌 32 週齢(妊娠 0 日), 3.3~5.0kg(妊娠 0 日)			
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 1 日 1 回経口投与			
投与期間	妊娠 6 日から 18 日まで			
投与量 (mg/kg/day)	0 (媒体)	10	50	100
交配動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	19	19	20	16
母	死亡数 ¹⁾	1 ¹⁾	0	2 ²⁾
動	流産数 ⁴⁾	0	1	2
物	一般症状	—	—	—
F ₀	体重	—	—	増加抑制
	摂餌量	—	—	減少
	黄体数	12.3±2.71	14.6±4.42	15.0±4.20
	着床数	8.9±2.80	7.8±3.59	8.4±3.14
	剖検	—	—	—
胎	着床評価母数 ⁵⁾	19	19	17
児	胎児評価母数 ⁶⁾	17	18	16
	着床前死亡率 (%)	24.4	46.8	43.8
	着床後死亡率 (%)	6.8	9.3	14.0
	平均生存胎児数	8.3±3.11	7.1±3.42	7.2±3.36
	体重 (g)	雄 42.6±5.86 雌 41.8±6.06	45.2±7.86 43.4±5.88	42.5±9.39 39.9±8.53
	性比 (雄/雌)	1.31	1.29	1.51
	頻度 (%)	1.3	0	0
	外表異常	型・数 無肢および臍位置異常: 1 無眼瞼および腹壁破裂: 1	—	—
	頻度 (%)	4.0	1.6	3.3
F ₁	内臓異常	型・数 心血管系異常: 4 心血管系異常および胆嚢欠損: 1 腎・尿管欠損: 1	心血管系異常: 2	心血管系異常および胆嚢欠損: 1 胆嚢欠損: 2 心血管系異常および肝の過剰分葉: 1
	骨格異常	頻度 (%) 型・数 胸骨, 肋骨, 椎体の異常: 5 胸骨, 肋骨, 椎体および肩甲骨の異常: 1 頭蓋骨および胸骨の異常: 1	6.3	4.1
	骨化進行度 ⁸⁾	—	—	—
無毒性量	母動物	10 mg/kg		
	胎児	10 mg/kg, 50 mg/kg 以下で催奇形性なし		

平均土標準偏差

—: 特記すべき所見なし

1): 粘液性腸炎で妊娠 15 日に死亡 2): 妊娠 14, 27 日に死亡/瀕死屠殺

3): 投与過誤 1 例 (17 日), 妊娠 15, 16, 24, 26, 27 日に各 1 例, 17 日に 2 例死亡/瀕死屠殺

4): 10mg/kg の流産は妊娠 26 日, 50mg/kg は妊娠 22, 26 日, 100mg/kg は妊娠 24, 26, 27 日に認められた.

5): 妊娠 26 および 27 日に死亡ないし瀕死解剖した動物も評価した.

6): 生存胎児のいた母体数 7): 胎児の発育不良 (低体重) の 2 母体に由来 8): 胸骨の化骨数

検定法: 一元配置分散分析後 Bartlett 検定, Dunnett の多重比較検定. 性比, 胎児の形態異常, 変異の頻度については χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率法. 胎児の生死については Mann-Whitney の U 検定.

表参ニー 1 ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験（ICH-C 試験）で認められた奇形の発現状況と背景データ

奇 形	背景データ		アトルバスタチン（胎児数/母体数）			
	発現試験数 /総試験数	胎児数/母体 数の範囲	0mg/kg	10mg/kg	50mg/kg	100mg/kg
検査母体数	—	—	17	18	16	6
検査胎児数	—	—	150	128	123	43
大動脈弓狭窄	5/56	1/1-2/2	2/2	0/0	0/0	2/1
心室中隔欠損	13/56	1/1-2/2	2/2	0/0	1/1	3/1
胆嚢欠損	13/56	1/1-2/2	1/1	0/0	3/1	1/1
胸骨癒合	43/56	1/1-8/4	5/4	4/3	3/3	3/2
椎体異常	31/56	1/1-4/2	4/3	3/2	2/2	0/0
肋骨異常	5/56	1/1-2/2	1/1	0/0	0/0	1/1
肋骨未骨化	7/56	1/1-2/2	0/0	2/2	0/0	0/0

対照群、10 および 50mg/kg 群のみにみられた奇形は省略した。

表参ニー 2 ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験（ICH-C 試験）で認められた奇形を有する母体の発現率と背景データ

奇 形	背景データ		アトルバスタチン（母体%）			
	発現試験率 (%) ¹⁾	母体%範囲 ²⁾	0mg/kg	10mg/kg	50mg/kg	100mg/kg
大動脈弓狭窄	8.9	5.9-16.7	11.8	0	0	16.7
心室中隔欠損	23.2	5.6-11.8	11.8	0	6.3	16.7
胆嚢欠損	23.2	5.9-15.4	5.9	0	6.3	16.7
胸骨癒合	76.8	5.6-25.0	23.5	17.6	18.8	33.3
椎体異常	55.4	5.6-16.7	17.7	11.1	12.5	0
肋骨異常	8.9	6.2-11.1	5.9	0	0	16.7
肋骨未骨化	12.5	0.7-11.8	0	11.1	0	0

1) : 56 試験中で奇形が 1 例以上認められた試験の%

2) : 奇形が 1 例以上認められた母体の試験ごとの%

(5) ラットにおける器官形成期、周産期および授乳期経口投与試験（ICH-B 相当試験）

アトルバスタチンを雌ラットの胎児器官形成期、周産期および授乳期を通して投与した際の影響を検討した。

- 1) 投与量およびその設定根拠：13 週間反復経口投与試験の 225mg/kg においては、瀕死解剖例がみられたが、ラットの器官形成期投与試験では 300mg/kg でも 1 例の死亡がみられただけであった。そこで、最高投与量を 225mg/kg とし、以下、中用量に 100mg/kg、低用量に 20mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：妊娠雌ラットに妊娠 7 日から出産後 20 日まで、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを 1 日 1 回反復強制経口投与した。すべての F₀を自然分娩させ、離乳まで観察した。出生児 (F₁) の生死、性別を判定し、外表異常について観察した後、生存児の体重測定を行い、死産児および喰殺児は速やかに剖検した。一部の動物を用いて、出産後 8

日の投与 0, 2, 4, 8, 12, 24 時間後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。

F₁出生児は生死、一般状態、体重、発育・分化の指標について観察した。行動機能検査用および生殖能検査用に一母体あたり各 1 例を離乳させ、残りの動物を安楽死させた。行動機能検査用の F₁は行動機能検査後、13 週で剖検した。生殖能検査は 13 週齢時に開始し、雌は妊娠 21 日で帝王切開して剖検し、雄は雌の妊娠確認後(約 16 週齢時)に屠殺した。F₂胎児について外表の観察を行った。

3) 試験成績：成績を表二-13 に示す。

F₀雌：20mg/kg 群では異常は認められなかった。

100mg/kg 群では 1 例を子宮脱のため出産時に安楽死させた。他の動物では、全胚死亡が 2 例みられたが、妊娠中、分娩時、授乳時を通じて異常な所見は認められなかった。

225mg/kg 群では体重増加抑制および摂餌量減少がみられ、4 例が妊娠 21~22 日あるいは出産中に死亡あるいは瀕死屠殺された。妊娠期間、着床数、出産率には被験物質投与の影響は認められなかつたが、10 例は出生児が全例死亡したため出産後 1~10 日に屠殺された。死亡例の剖検では前胃粘膜表面の異常がみられた。

C_{max} および AUC₀₋₂₄ は投与量の増加率を上回って増大した。

F₁出生児：20mg/kg 群には異常は認められなかった。

100mg/kg 群では出生児の体重が対照に比して減少しており、生後 4 日および離乳日には有意に低値であった。雌で行動・機能検査として実施したロータロッドでの保持時間の短縮が認められた。

225mg/kg 群では死産および出生児死亡の増加がみられ、出生日、4, 21 日の生存率が低く、体重は出生日から有意に低値で、その体重差は 13 週齢まで継続した。耳介の開展および眼瞼開裂の遅延(1~1.5 日)、解剖学的変異としての腎孟拡張の頻度増加がみられた。腎孟拡張はすべて、子宮内で死亡、死産、または出生後 5 日までに死亡した出生児において観察されており、離乳時まで生存した新生児にはみられなかった。ラットにおける器官形成期投与試験(149 頁)では腎孟の異常の増加は 300mg/kg でも認められていない。本試験における出生児の死亡は誕生前の発達不良、母動物が十分に授乳しなかった、あるいは母動物の保育が十分でなかつたためであると考えられる。225mg/kg 群では妊娠末期の胎児の発育が遅延し、死産や新生児死亡の増加、新生児体重の減少と新生児の発育指標の遅延が認められており、腎孟拡張の頻度の増加はこれらの影響の二次的な結果であり、成長遅延および腎孟の発育抑制によるものと考えられた。さらに、雌でロータロッドでの保持時間の短縮、聴覚性驚愕反射の低下、および能動回避条件付け課題での回避率低下がみられた。生殖能検査および F₂ の検査では被験物質投与の影響はみられなかつた。

以上から、アトルバスタチンの無毒性量は母動物に対しては 100mg/kg、次世代の発育・発達に対しては 20mg/kg と考えられた。

表二-13 ラットにおける器官形成期、周産期および授乳期経口投与試験(ICH-B 試験)の成績(その1)

動物種、系統、週齢、体重	ラット, Sprague-Dawley 雄 交尾成立時 約 12~13 週齢, 226~314g			
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1日1回経口投与			
投与期間	妊娠 7 日から出産後 20 日まで			
投与量 (mg/kg/day)	0 (媒体)	20	100	225
動物数	27	22	26	22
全胚死亡	1	0	2	0
死亡数	2 ¹⁾	0	1 ²⁾	4 ³⁾
一般症状	—	—	—	— ⁴⁾
母動物	体重	妊娠期間	—	增加抑制
	授乳期間	—	—	増加
	摂餌量	妊娠期間	—	減少
	授乳期間	—	—	減少
妊娠期間(日)	21.9±0.08	22.2±0.13	22.0±0.07	21.9±0.08
着床数	16.5±0.47	16.2±0.80	16.6±0.48	16.0±0.71
剖検	—	—	—	— ⁴⁾
F ₀ 出産率(%)	96.0	100	92.3	81.8
血漿中薬物濃度 ⁵⁾				
C _{max} (ng eq/mL)		104	1050	5780
AUC ₀₋₂₄ (ng eq·hr/mL)		803	6130	21600
出生率(%)	90.9	90.7	90.5	88.2
死産児数	0.2	0.1	0.5	1.0*
生存出産児数	15.0	14.7	15.0	14.1
性比(雄 %)	51.9	49.6	53.9	47.1
4日生存率(%)	98.7	98.4	96.4	63.3
離乳率(%) ⁶⁾	100	98.3	100	55.4
出生児	0 日	6.4/6.1	6.6/6.3	6.4/6.0
	4 日	10.2/9.6	10.4/9.6	9.2*/8.6*
	7 日 (雄/雌)	16.6/15.4	16.9/15.4	14.3/13.3
	14 日	35.0/33.2	35.2/32.6	29.7/28.0
	21 日	57.4/54.5	58.0/53.5	49.4*/46.4*
F ₁	形態分化(分化日)			
	耳介開展	2.9±0.10	2.5±0.15	2.8±0.10
外表面異常	眼瞼開裂	14.5±0.16	14.5±0.19	15.2±0.19
	頻度(%)	0.9	3.3	0.8
内臓異常	型・数	鎖肛、無尾: 1	無眼球: 1, 巨眼: 1 口蓋裂, 外脳症, 舌突出: 1	無眼球: 1
	頻度(%)	0.9	3.3	0.8
骨格異常	型・数	腎孟拡大: 1	腎孟拡大: 3	腎孟拡大: 1
	頻度(%)	0	1.1	0
	型・数	—	頭蓋骨異常: 1	—

平均土標準偏差

— : 特記すべき所見なし

1) : 誤投与による死亡 2) : 子宮脱のため出産日に屠殺剖検

3) : 3 例は妊娠 21~22 日に死亡あるいは瀕死解剖, 1 例は出産中に死亡(妊娠 22 日).

4) : 瀕死状態となった動物では、自発運動の低下、体温低下、脱水、虚脱、腹から出血が認められた。剖検では、前胃粘膜表面の異常が認められた。

5) : 授乳 8 日目に N=5 (225mg/kg のみ N=3) で投与 0, 2, 4, 8, 12, 24 時間後に採血し、EIA 法にて測定。

6) : 生後 4 日に原則として一母体あたり雄 4 匹、雌 4 匹に調整。

* p<0.05 検定法: 一元配置分散分析後 Bartlett 検定、Dunnett の多重比較検定。

性比、胎児の形態異常、変異の頻度については χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率法。

胎児の生死については Mann-Whitney の U 検定。

表二-13 ラットにおける器官形成期、周産期および授乳期経口投与試験(ICH-B 試験)の成績(その2)

投与量 (mg/kg/day)		0 (媒体)	20	100	225
出生児 <i>F₁</i>	行動・機能検査 ロータロッド 聴覚性驚愕反射	— —	— —	雌で保持時間低下 —	雌で保持時間低下 雌で低下
	交尾率(%)	91.3	95.2	91.3	100
	受胎率(%)	95.2	85.0	95.2	85.7
	黄体数	17.4±0.62	17.9±0.63	18.1±0.64	16.0±0.86
	着床数	14.8±1.07	16.6±0.51	16.3±0.65	14.5±1.48
	着床前死亡率(%)	13.0±3.69	6.2±2.16	9.6±2.67	10.0±6.82
	着床後死亡率(%)	14.7±5.19	8.5±1.51	6.7±2.27	19.3±7.18
胎児 <i>F₂</i>	生存児数	13.2±1.06	15.2±0.53	15.2±0.67	12.0±1.65
	性比(雄 %)	47.4	46.9	48.8	43.4
	体重(g)(雄/雌)	5.4/5.1	5.4/5.0	5.4/5.1	5.4/5.1
	外観異常 頻度(%)	0	0	0.3	0
無毒性量		母動物 F ₁	100 mg/kg 20 mg/kg	二重体および外脳: 1	—

平均土標準偏差

—: 特記すべき所見なし

一連の生殖毒性試験に先立ち「ラットにおける経口(混餌)投与生殖能試験」を実施したが、被験物質の飼料中安定性が悪く、設定した投与量に達していなかったことから、投与量と毒性の発現を正確に評価することが困難であったので申請本資料とはせず、参考資料とした。以下にその概略を記載する。

雌雄のSD系ラットに投与した際の生殖能全般に及ぼす影響を検討する目的で、雄(72日齢前後)には交配前75日から交配期間を経て剖検時まで、雌(84日齢前後)の半数には交配前14日から交配、妊娠期間を経て授乳21日まで、残りの半数には交配前から妊娠20日(帝王切開時)まで、0, 10, 50, 100mg/kgとなるように飼料中に混合し、自由に摂取させた。

F₀雄: いずれの投与量においても一般状態に異常はなく、死亡もみられなかった。

50mg/kg以上で体重および摂餌量の減少がみられた。

100mg/kgでは精子細胞数減少(約50%), 運動精子率低下(対照群91%に対し58%), 異常精子率の増加(対照群4%に対し39%)がみられた。生殖器を含め測定した器官重量には変化はみられなかった。病理所見で精巣の萎縮、変性がみられたが、対照群にも同様な所見が認められた。精子検査の結果については個体間の変動が大きく、運動精子率の変動係数は91%にも及んだ。個別の所見をみると5例中2例に自然発生と考えられる精巣の萎縮が認められており、この2例の運動精子は0%で、精巣上体から採取した精子数も少なく、93%以上が異常精子であった。残りの3例は精巣上体の精子数は正常で運動精子率も90%以上、異常精子率も4%以下であったが、精巣の精子細胞数はやや低値を示した。この原因は不明であったが、精巣で形成された精子は精巣上体に移動することから、精巣上体における精子数は精巣あるいは精巣上体の変化を反映すると考えられる。交尾まで、精巣における全精子形成期間(約11週間)にわたって薬物を投与したこと考慮すると、精巣に投与による影響があった場合は精巣上体の精子数にも変化がみられるはずである。しかし、これら3例の精巣上体中の精子数には異常がみられず、背景データとも差はみられなかった。これらのことから100mg/kg群のこの3例でみられた精巣の精子細胞数の低値も薬物に関連した変化であるとは考えられなかった。

これらの精巣毒性は後に実施した ICH-A 相当試験では認められず、再現性は得られなかった。さらに、強制経口投与による反復毒性試験で精巣への影響は認められず、また、混餌投与による 13 週間試験でも、200mg/kg で精巣に変化はみられなかったことから、薬物投与との関連性がないことが裏付けられた。生殖能への影響はみられなかった。

F₀ 雌：50mg/kg 群の 1 例が出産後 1 日に死亡したが、誤投与によると考えられた。その他の動物には一般状態、体重、剖検所見に異常はみられなかった。被験物質投与全群で投与開始初期に摂餌量減少がみられた。いずれの投与群においても性周期、妊娠の維持、分娩、授乳および母性行動に異常はみられなかった。

F₁：胎児に異常はみられなかった。出生児について発育・分化・成長および反射・行動機能・繁殖能を検査したが、いずれも異常はみられず、交配検査で得られた F₂ 胎児にも異常はみられなかった。

以上の試験結果は、雄の精子に対する影響を除き、後日実施した生殖・発生毒性試験の結果と一致している。

生殖・発生毒性試験で認められた所見に対する考察

(1) 生殖・発生毒性試験の投与量の妥当性について

最高投与量については、いずれの試験においても試験の成立を妨げない程度に親動物に対する毒性が発現していることから妥当であったと考えられる。中間用量については、ラットにおいて血漿中薬物濃度が 70mg/kg 前後で変曲点を迎える非線形に増加することが亜急性毒性試験などの結果から推定された。認められた毒性の用量相関関係、とくに無毒性量を正確に評価するためには変曲点を挟んだ、即ち 20mg/kg（器官形成期投与試験では 10mg/kg）と 100mg/kg の間の投与量を設定することが必要と考えられる。しかし、雄生殖能試験では 175mg/kg、雌妊娠前および妊娠初期投与試験では 225mg/kg と最高投与量でも生殖毒性は認められず、器官形成期投与試験では 100mg/kg で胎児への影響はみられなかった。親動物に対する無毒性量も得られており、したがって、これらの試験の投与量設定は妥当であったと考える。

器官形成期・周産期および授乳期投与試験では 100mg/kg で母動物に毒性は認められなかったが、F₁ 出生児に体重低値、成長・分化・行動機能発達の遅延がみられた。20mg/kg では影響はみられなかった。したがって、ヒトへの安全性を評価するためには 20mg/kg と 100mg/kg の間の投与量における F₁ への影響を検討し、無毒性量（暴露量）を明確にするべきであったかもしれない。しかし、次項に示すように、母体に明らかな毒性のみられない投与量で次世代に対して影響がみられたことは、毒性所見として無視できないと考えられたため、他剤の情報とあわせて妊婦については禁忌とする必要があると判断した。そのため、それ以上の試験は行わなかった。

(2) 生殖・発生毒性試験で認められた所見について

生殖能には雌雄とも影響は認められず、催奇形性もみられなかった。しかし、器官形成期・周産期および授乳期経口投与試験の高投与量（225mg/kg）では、母体の死亡、胎児死亡、死産児の増加、

出生児の生存率低下が認められ、母体に毒性のみられない 100mg/kg でも出生児の体重減少、行動、機能への影響が認められた。これらの所見は 20mg/kg ではみられなかった。この様な胎児や授乳中の出生児に対する影響は、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤でも認められている。その作用機序の詳細はよく解っていないが、フルバスタチンの試験において、メバロン酸を同時に投与することによって、母体死亡、死産児の増加、出生児の低体重などが防止された¹⁾ことから、薬効に関連した作用である可能性が高いと考えられている。アトルバスタチンの 20mg/kg（無毒性量）における暴露量は、臨床投与量（40mg）と比較して、C_{max}、AUC とも約 2 倍であった。しかし、母体に明らかな毒性がみられない投与量で次世代に対して影響がみられるることは毒性として無視できないと考えられた。さらに、アトルバスタチンはラット胎盤を通過し、胎児肝臓の薬物濃度は母体血漿中濃度の約 1/4 まで上ることが確認されている（ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄の項：243 頁）。コレステロールおよびその他のコレステロール生合成産物は胎児の発育（ステロイドおよび細胞膜合成を含む）に必須の成分である。HMG-CoA 還元酵素阻害剤はコレステロール合成を低下させ、コレステロール由来の他の生理活性物質の合成も低下させると考えられる。さらに、最近の研究により、胎児の中核神経系の発達を調整している Hedgehog 遺伝子のシグナル伝達にはコレステロールが不可欠であることが明らかにされ、コレステロールの合成・輸送の異常は結果的に Hedgehog のシグナルを抑制すると考えられている。即ち、胎児の中核神経系の正常な発生には Hedgehog によるシグナルと共に役するコレステロールが重要な役割を担っている。このように、コレステロールが胎児の発育分化に重要な役割を果たしていることは明らかであり、母体に投与された HMG-CoA 還元酵素阻害薬が胎児の発育分化に影響を及ぼす可能性がある。したがって、本薬は妊娠中の母親に対しては禁忌とした。また、乳汁中へ移行し、乳汁中のアトルバスタチン由来成分の一部が哺乳児の消化管から吸収されることもラットの試験で確認されている（ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄の項：252 頁）。そのため、授乳婦に対しても禁忌とした。

引用文献

- 1) R.V.Hrab et al., Teratology, 1994, 50, 19-26

5. 依存性

アトルバスタチンは毒性試験において中枢神経系作用を示さず、反復投与終了後の休薬による退薬症候もみられなかった。一般薬理試験において軽度の腹筋緊張低下や、自発運動量の減少が認められたが、睡眠時間や脳波、筋力、協調運動に異常は認められず、これらは中枢神経系を介した作用とは考えられなかった。また、薬物動態試験より中枢神経系への分布を示さないことが判明している。以上のことから、依存性試験は実施しなかった。

6. 抗原性

- (1) マウスラット系を用いた受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応試験(マウス IgE 試験)
- 1) 投与量およびその設定根拠:アトルバスタチンの推定臨床用量は 1mg/kg 以下と考えられたため、マウスの体重を 25g として 1 匹あたり 25μg とした。
 - 2) 試験方法: BALB/c 系の雄マウスにアトルバスタチンを週 3 回(隔日)で計 9 回経口投与、あるいはアトルバスタチン+水酸化アルミニウムゲル(Alum)を 3 週に 1 回計 3 回腹腔内投与し感作した。陽性対照としてアトルバスタチン+卵白アルブミン(OVA)+Alum を同様に腹腔内投与した。投与経路は臨床と同じ経口投与と、本試験系で最も抗体産生が起きやすいとされる腹腔内投与を選択した。感作マウスから採取した血清をラット背部皮内に投与し、その 24 時間後に誘発抗原としてアトルバスタチンあるいはアトルバスタチン+モルモット血清アルブミン(GSA)と、エバンスブルー溶液を尾静脈内投与した。陽性対照群には OVA と色素液を誘発抗原に用いた。色素斑の長径+短径の平均値が 5mm 以上のものを陽性と判定した。
 - 3) 試験成績: 成績を表二-14 に示す。

アトルバスタチン感作動物から得られた血清では PCA 反応は認められなかった。

表二-14 マウスラット受身皮膚アナフィラキシー反応試験の成績

動物種、系統、年齢、体重	感作: BALB/c 系マウス、8 週齢、23.7~26.4g 誘発: SD 系ラット、9 週齢、314~364g			
感作方法	0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した下記の感作抗原を、週 3 回、計 9 回強制経口投与、または、3 週に 1 回、計 3 回腹腔内投与。			
感作抗原	CI-981 25μg/0.2mL、経口	CI-981+Alum 25μg/0.3mL、腹腔内	CI-981+OVA+Alum 25μg/0.3mL、腹腔内	媒体(0.5%CMC)+Alum 0.3mL、腹腔内
動物数	10	10	10	10
誘発方法	最終感作 7 日後にマウスから全採血し、血清を分離。ラットの背部皮内に希釀した血清を 50μL 投与し、24 時間後に誘発抗原液を投与して PCA 反応を観察。誘発抗原は CI-981, CI-981+GSA, OVA のをラットの尾部にエバンスブルーとともに静脈内投与。CI-981 の投与量は 1mg/kg とした。			
PCA 反応陽性例数	CI-981 0/10 CI-981+GSA 0/10 OVA ---	0/10 0/10 ---	0/10 0/10 10/10	0/10 0/10 ---

CI-981:アトルバスタチン

PCA 反応:受身皮膚アナフィラキシー反応

Alum:水酸化アルミニウムゲル

OVA:卵白アルブミン(感作時投与量は 5μg/匹、誘発時投与量は 2mg/匹とした)

GSA:モルモット血清アルブミン(誘発時投与量は 2mg/匹とした)

---:実施せず

(2) モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー(ASA)反応試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：アトルバスタチンの推定臨床用量は 1mg/kg 以下と考えられたため、モルモットの体重を 400g として 1 匹あたり 400μg とした。
- 2) 試験方法：Hartley 系の雄モルモットにアトルバスタチンを週 3 回(隔日)で計 9 回経口投与、あるいはアトルバスタチン+Freund 完全アジュバント(FCA)を 2 週に 1 回計 3 回皮下投与で感作した。陽性対象としてアトルバスタチン+OVA+FCA を同様に皮下投与した。投与経路は臨床と同じ経口投与と、本試験系で最も抗体産生が起きやすいとされる皮下投与を選択した。最終感作 14 日後にアトルバスタチン、あるいはアトルバスタチン+GSA を後肢静脈内に誘発投与した。陽性対照群のみ OVA 液を静脈内に誘発投与した。誘発された症状を観察し、アナフィラキシーの有無を判定した。
- 3) 試験成績：成績を表二-15 に示す。
アトルバスタチンは経口あるいは皮下のいずれの投与経路でもアナフィラキシー反応を示さなかった。

表二-15 モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー反応試験の成績

動物種、系統、年齢、体重	Hartley 系モルモット、5 週齢、339~382g			
感作方法	0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した下記の感作抗原を、週 3 回、計 9 回強制経口投与、または、2 週に 1 回、計 3 回皮下投与。			
感作抗原	CI-981 400μg/2mL、経口	CI-981+FCA 400μg/0.5mL、皮下	CI-981+OVA+FCA 400μg/0.5mL、皮下	媒体(0.5%CMC)+FCA 0.5mL、皮下
動物数	20	20	20	10
誘発方法	最終感作 11 日後に動物から部分採血し、血清を分離(この血清は次項試験で使用)。 最終感作 14 日後に誘発抗原をモルモットの後肢静脈内に投与し ASA 反応を観察。 誘発抗原は CI-981, CI-981+GSA, OVA, CI-981 の投与量は 1mg/kg とした。			
ASA 反応陽性例数	CI-981 0/10	CI-981+GSA 0/10	OVA ---	0/10 0/10 10/10 ¹⁾
				0/5 0/5 ---

CI-981:アトルバスタチン

ASA 反応:能動全身性アナフィラキシー反応

FCA: Freund complete adjuvant

OVA:卵白アルブミン(感作時投与量は 1mg/匹、誘発時投与量は 2mg/匹とした)

GSA:モルモット血清アルブミン(誘発時投与量は 2mg/匹とした)

1) : CI-981+GSA 誘発で何も症状が認められなかったため、同一動物を用いて 1 時間後に OVA で誘発投与した。

---:実施せず

(3) モルモットを用いた同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応試験

- 1) 試験方法：前記試験の感作モルモットから採取した血清を無処置モルモットの背部皮内に投与し、その 4 時間後に誘発抗原としてアトルバスタチン、アトルバスタチン+GSA、あるいは OVA 液をエバンスブルー溶液とともに後肢静脈内に投与した。色素斑の長径+短径の平均値が 5mm 以上のものを陽性と判定した。
- 2) 試験成績：成績を表二-16 に示す。
アトルバスタチンに起因する PCA 反応は認められなかった。

表二-16 モルモットにおける同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	感作：Hartley 系モルモット、5 週齢、339～382g（前記試験の動物） 誘発：Hartley 系モルモット、5 週齢、350～390g			
被験血清	前記試験の感作モルモットより得た血清			
感作抗原	CI-981 400μg/2mL、経口	CI-981+FCA 400μg/0.5mL、皮下	CI-981+OVA+FCA 400μg/0.5mL、皮下	媒体(0.5%CMC)+FCA 0.5mL、皮下
動物数	20	20	20	10
誘発方法	最終感作 11 日後に動物（上記試験）から部分採血し、血清を分離。 別のモルモットの背部皮内に希釀した血清を 50μL 投与し、4 時間後に誘発抗原液を投与して PCA 反応を観察。誘発抗原は CI-981、CI-981+GSA、OVA をラットの尾部にエバンスブルーとともに静脈内投与。 CI-981 の投与量は 1mg/kg とした。			
PCA 反応陽性例数				
CI-981	0/10	0/10	0/10	0/10
CI-981+GSA	0/10	0/10	0/10	0/10
OVA	---	---	10/10	---

CI-981:アトルバスタチン

PCA 反応:受身皮膚アナフィラキシー反応

FCA: Freund complete adjuvant

OVA:卵白アルブミン（感作時投与量は 1mg/匹、誘発時投与量は 2mg/匹とした）

GSA:モルモット血清アルブミン（誘発時投与量は 2mg/匹とした）

---:実施せず

(4) 間接赤血球凝集(PHA)反応試験

1) 試験方法：アトルバスタチン+GSA を吸着させたヒツジ赤血球と、前記試験で感作したマウスあるいはモルモット血清を反応させ、凝集の有無を観察した。

2) 試験成績：成績はまとめて表二-17 に示す。

アトルバスタチンに起因する PHA 反応は認められなかった。

表二-17 感作マウスおよびモルモット血清を用いた間接赤血球凝集反応試験の成績

被験血清	前記試験の感作マウスおよび感作モルモットより得た血清			
抗原感作赤血球	10%ホルマリン処理ヒツジ赤血球をタンニン酸処理し、抗原液とインキュベート後、洗浄して 1%GSA を含む PBS に浮遊し 1%赤血球液とした。			
血球感作抗原	CI-981+GSA(0.74mg/mL)あるいは OVA			
凝集反応誘発方法	V字底マイクロタイパープレートに被験血清の希釀系列を作成し、抗原感作血球液を添加。攪拌後翌日判定して凝集の認められる最大希釀率を PHA 抗体価とした。 被験血清は予めタンニン酸処理赤血球液で吸収操作を施した。			
マウス感作血清	CI-981 経口	CI-981+Alum 腹腔内	CI-981+OVA+Alum 腹腔内	媒体(0.5%CMC)+Alum 腹腔内
動物数	10	10	10	10
PHA 反応 陽性例数	CI-981+GSA OVA	0/10 ---	0/10 ---	0/10 10/10
PHA 抗体価	CI-981+GSA OVA	<4 ---	<4 ---	<4 160-905
モルモット感作血清	CI-981 経口	CI-981+FCA 皮下	CI-981+OVA+FCA 皮下	媒体(0.5%CMC)+FCA 皮下
動物数	10	10	20	10
PHA 反応 陽性例数	CI-981+GSA OVA	0/10 ---	1/10 ---	1/10 10/10
PHA 抗体価	CI-981+GSA OVA	<2 ---	2 ---	2 1600-9051

CI-981:アトルバスタチン

PHA 反応:間接赤血球凝集反応

Alum:水酸化アルミニウムゲル

FCA: Freund complete adjuvant

OVA:卵白アルブミン

GSA:モルモット血清アルブミン

---:実施せず

7. 変異原性試験

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌および大腸菌を用いて復帰突然変異を指標に変異原性を検討した。

1) 試験方法：ネズミチフス菌 5 種 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) および大腸菌 1 種 (WP2s) にアトルバスタチンを暴露し、代謝活性化系の存在下(S9+)および非存在下(S9-)で、プレート法により復帰変異コロニー数の増加の有無を調べた。予備試験として 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ から公比 $\sqrt{10}$ で段階希釈し、0.50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ までの 9 用量で暴露を行った。その結果から主試験では 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ から公比 2 で 312.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$ までの 5 用量で暴露を行った。復帰変異コロニー数の増加が、統計学的に有意であり、再現性があると同時に、対照群のコロニー数の少なくとも 2 倍 (TA98, TA100 および E.coli WP2s) ないし 3 倍 (TA1535, TA1537, TA1538) に増加した場合に、生物学的に意義ありと判定した。

2) 試験成績：予備試験の成績を表二-18 に、主試験の成績を表二-19 に示す。

アトルバスタチンは突然変異誘発性を示さなかった。

表二-18 細菌を用いた復帰突然変異試験（予備試験）の成績

試験菌株	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 大腸菌 WP2s					
試験方法	2 × 10 ⁷ の菌を S-9 存在下および非存在下で被験薬液と軟寒天中で混合後、寒天プレート上に播種し、3 日間培養してコロニー形成数を数えた。被験薬物はジメチルスルフォキサイドに溶解した。					
試験物質 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) \ 菌株	TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100	E. coli WP2s
S9 存 在 下	媒体 0	15	11	15	19	98
	アトルバスタチン 0.50	10	9	16	20	99
	1.58	4	8	14	19	100
	5.00	12	5	12	23	97
	15.80	8	6	14	25	91
	50.00	10	8	15	19	89
	158.00	12	8	19	31	94
	500.00	9	8	16	21	106
	1580.00	14	12	18	19	98
	5000.00	10	6	12	20	97
陽性対照薬						763
S9 存 在 下	媒体 0	13	12	20	28	110
	アトルバスタチン 0.50	9	11	20	21	104
	1.58	12	12	18	29	96
	5.00	12	11	21	19	102
	15.80	12	10	19	22	95
	50.00	9	11	21	23	113
	158.00	8	6	16	34	100
	500.00	13	13	23	26	90
	1580.00	13	10	17	21	85
	5000.00	11	7	22	24	103
陽性対照薬						236

陽性対照薬：S9 非存在下では TA1535 および TA100 に対してアジ化ナトリウム (それぞれ 1 および 5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) TA1537 に対しては 9-アミノアクリジン (75 $\mu\text{g}/\text{plate}$) TA1538 および TA98 に対しては 2-ニトロフルオレン (1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

E. coli WP2s に対してはメチルメタンスルフォネート (3.24mg/plate)

S9 存在下ではすべての菌に対し 2-アミノアントラセン (2 $\mu\text{g}/\text{plate}$, E.coliWP2s のみ 20 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

表中の数字は N=2 の平均復帰変異コロニー数を示す

陽性判定基準：統計学的に有意な増加で、用量相関性があり、対照と比較して 2 倍 (TA98, 100, E.coli) ないし 3 倍 (TA1535, 1537, 1538) の増加

検定法：復帰変異コロニー数を平方根変換し、用量順位との傾向性検定を被験薬群について実施

表二-19 細菌を用いた復帰突然変異試験（主試験）の成績

試験菌株		ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 大腸菌 WP2s					
試験方法		2 × 10 ⁷ の菌を S-9 存在下および非存在下で被験薬液と軟寒天中で混合後、寒天プレート上に播種し、3 日間培養してコロニー形成数を数えた。被験薬物はジメチルスルフォキサイドに溶解した。					
試験物質 (μg/plate)	菌株	TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100	E. coli WP2s
		媒体 0 アトルバスタチン	8	12	17	30	98
S9 非 存 在 下	312.5	12	8	18	21	102	22
	625	15	8	19	22	92	30
	1250	12	8	13	17	107	28
	2500	11	9	15	23	95	27
	5000	13	6	17	20	93	30
	陽性対照薬	533	717	1320	1273	959	717
	媒体 0 アトルバスタチン	16	10	19	25	104	45
S9 存 在 下	312.5	11	13	21	29	109	42
	625	11	11	18	22	120	44
	1250	10	11	26	24	109	46
	2500	13	11	17	29	116	46
	5000	12	8	22	30	116	46
	陽性対照薬	259	143	849	1583	1390	289

陽性対照薬：S9 非存在下では TA1535 および TA100 に対してアジ化ナトリウム（それぞれ 1 および 5 μg/plate）
TA1537 に対しては 9-アミノアクリジン (75 μg/plate)

TA1538 および TA98 に対しては 2-ニトロフルオレン (1 μg/plate)

E. coli WP2s に対してはメチルメタンスルフォネート (3.24 mg/plate)

S9 存在下では全ての菌に対し 2-アミノアントラゼン (2 μg/plate, E. coli WP2s のみ 20 μg/plate)

表中の数字は N=3 の平均復帰変異コロニー数を示す。

検定法：復帰変異コロニー数を平方根変換し、用量順位との傾向性検定を被験薬群について実施

(2) 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

哺乳類の培養細胞を用いてアトルバスタチンの染色体異常誘発性を検討した。

- 1) 試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の V79 線維芽細胞に、アトルバスタチンを代謝活性化系非存在下(S9-)では 50~300 μg/mL の 8 濃度、代謝活性化系存在下(S9+)では 100~300 μg/mL の 8 濃度を 3 時間処理後洗浄し、さらに 12 および 24 時間培養した。染色体標本を作製後、数的および構造的異常を検査した。異常の頻度が対照群の値よりも統計学的に有意に高く、連続する 2 用量以上で用量相関性が認められる場合に、生物学的に意義ありと判定した。

- 2) 試験成績：成績を表二-20 に示す。

アトルバスタチンは染色体異常誘発性を示さなかった。

表二-20 哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験の成績

試験系	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 V79 株, 2N=22, 平均細胞周期 11 時間										
投与量設定根拠	予備試験を行い細胞毒性が認められる濃度を最高濃度に設定し、以下順次希釈して 8 段階の用量を設定										
投与方法	細胞を被験薬液に S9 存在下あるいは非存在下で 3 時間暴露しさらに 9ないし 21 時間後に低張処理して固定した。低張処理の 2 時間前にコルセミドを添加し、中期分裂期で停滞させた。 陽性対照薬として S9 非存在下ではマイトイシン C, S9 存在下ではシクロホスファミドを用いた。										
評価方法	固定した細胞標本をギムザ染色し、顕微鏡下で観察した。良く伸展した中期分裂像を選び、染色体数を数えて異数性を確認し、染色体の構造異常を数えた。 薬物暴露開始後 12 および 24 時間で評価したが、差はみられなかったので下記には 24 時間値を示す。										
試験物質 (μg/mL)	観察 細胞 数	染色体構造異常細胞の出現数									判定
		ギャップ g(%)	染色分体型		染色体型		その他 (%)	合計			
	ctb(%)	cte(%)	csb(%)	cse(%)		TAG (%)	TA (%)				
S9 非 存 在 下	媒体	0	200	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	-
	アトルバスタチン	50	200	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	-
		100	200	6 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	1 (0.5)	-
		125	200	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	2 (1.0)	-
		150	200	5 (2.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	3 (1.5)	-
		175	200	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	3 (1.5)	-
		200	200	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	-
		250	200	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.5)	3 (1.5)	-
		300	200	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	-
	マイトイシン C	1	200	30 (15.0)	22 (11.0)	6 (3.0)	10 (5.0)	1 (0.5)	54** (27.0)	32** (16.0)	+
	1.25	200	28 (14.0)	59 (29.5)	4 (2.0)	10 (5.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	77** (38.5)	66** (33.0)	+
S9 存 在 下	媒体	0	200	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	1 (0.5)	-
	アトルバスタチン	100	200	7 (3.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	1 (0.5)	-
		150	200	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	-
		175	200	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	0 (0.0)	-
		200	200	6 (3.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	2 (1.0)	-
		225	200	4 (2.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	3 (1.5)	-
		250	200	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	-
		275	200	11 (5.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	13 (6.5)	3 (1.5)	-
		300	200	11 (5.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.5)	4 (2.0)	-
	シクロホスファミド	4	200	9 (4.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	14 (7.0)	5 (2.5)
	8	200	17 (8.5)	10 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	28** (14.0)	11* (5.5)	+

*: p<0.05 **: p<0.01 (下記参照)

g:ギャップ ctb:染色分体型切断, cte:染色分体交換, csb:染色体切断, cse:染色体交換

TAG:ギャップを含む構造異常を有する細胞数

TA:ギャップを含まない構造異常を有する細胞数

陽性判定基準: 統計学的に有意な異常頻度の増加、かつ連続 2 用量以上での用量相関性が認められること

検定法: 異常保有細胞数について Fisher 直接確率法(p<0.01), Armitage の連続傾向性検定(p<0.05), ANOVA の連続傾向性検定(p<0.05)

(3) マウスを用いた小核試験

アトルバスタチンの in vivo での染色体異常誘発性を検討した。

- 投与量およびその設定根拠: 経口投与可能な最大量である 5000mg/kg を最高投与量、推定臨床用量は 1mg/kg 以下と考えられたため、低用量を 1mg/kg とし、中間に 2500mg/kg を設定した。

2) 試験方法: 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを雌雄のマウスに単回経口投与し、24, 48, 72 時間後に骨髓（大腿骨）を採取し、塗抹標本を作製した。ギムザ染色後、顕微鏡観察により、1 匹あたり 400 個の細胞を計数して多染性赤血球(PCE)の全赤血球(多染性と正染性赤血球)に対する比率を求め、2000 個の多染性赤血球中の小核保有多染性赤血球数(MNPCE)を計測した。統計学的に有意で用量相関的に増加を示す場合に陽性と判定した。

3) 試験成績：成績を表二-21 に示す。

小核発現率に統計学的に有意な増加がみられる場合もあったが、媒体対照群あるいは背景対照データの値の範囲内の増加であり、生物学的意義のある変化とは判断されなかった。したがって、アトルバスタチンに *in vivo* 染色体異常誘発性はないものと判断された。

表二-21 マウスを用いた小核試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	ICR 系マウス、5~7 週齢、雌雄 21~33g				
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を単回強制経口投与。陽性対照薬としてシクロホスファミドの 40mg/kg を単回腹腔内投与。				
被験薬物	媒体	アトルバスタチン 1 mg/kg	アトルバスタチン 2500 mg/kg	アトルバスタチン 5000 mg/kg	シクロホスファミド 40 mg/kg
動物数(雄/雌)	15/15	15/15	15/15	15/15	5/5
試験方法	投与 24, 48 および 72 時間後に解剖し大腿骨骨髓を採取。骨髄細胞塗抹標本をギムザ染色して顕微鏡観察し、全赤血球に対する多染性赤血球比率(%) および小核を保有する多染性赤血球数(1000 個当たりの数)を求めた。				
24 時間後解剖 雄/雌 (雌雄平均)					
MNPCE/100PCE	1.9/2.7 (2.3)	1.4/1.9 (1.6)	1.7/1.5 (1.6)	1.7/2.2 (1.9)	28.6*/44.7* (36.6*)
PCE/E%	48.9/59.0 (53.9)	48.1/65.3* (56.7)	59.3*/61.0 (60.2)	55.3*/68.4 (61.9**)	59.0*/66.8 (62.9*)
48 時間後解剖 雄/雌 (雌雄平均)					---
MNPCE/100PCE	1.6/1.4 (1.5)	2.5/1.1 (1.8)	2.1/2.6 (2.3*)	2.7*/1.6 (2.1*)	
PCE/E%	53.4/59.0 (56.2)	59.8/56.7 (58.3)	57.4/54.3 (55.8)	50.9/61.3 (56.1)	
72 時間後解剖 雄/雌 (雌雄平均)					---
MNPCE/100PCE	1.9/2.6 (2.3)	2.7/1.8 (2.3)	2.0/1.5 (1.8)	1.6/1.7 (1.6)	
PCE/E%	58.4/63.6 (61.0)	61.3/62.7 (62.0)	60.8/58.6 (59.7)	57.5/55.5 (56.5)	

PCE: 多染性赤血球

* p<0.05 ** p<0.01 (下記参照)

MNPCE: 小核保有多染性赤血球

E: 全赤血球(多染性赤血球+正染性赤血球)

---: 実施せず

検定法: MNPCE 率, PCE 率については逆正弦変換して ANOVA(p<0.05) と Student の t 検定(p<0.01)

8. がん原性試験

(1) マウスにおける 104 週間がん原性試験

1) 投与量およびその設定根拠: 2 週間の予備試験で、強い肝臓への影響がみられ、他の試験では死亡もみられた 400mg/kg を高投与量、肝臓への影響がごく軽度にみられる 100mg/kg を低投与量、中間に 200mg/kg を設定した。しかし、13 週間投与量設定試験では 400mg/kg でも軽度の肝臓の変化がみられたのみであった。そこで、400mg/kg が最大耐量に達しない場合に備えて、更に、800mg/kg を設定した。

2) 試験方法: 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを 1 日 1 回、104 週間反復強制経口投与した。800mg/kg 群は投与 2 週までに雄 13 匹、雌 25 匹が死亡あるいは瀕死解

剖され、13週で投与を中止し試験から除外した。投与100週に一部の動物から投与30分後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。

3) 試験成績：成績を表二-22に示す。

いずれの投与量でも、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査に薬物の影響はみられなかつた。

100mg/kg以上で白血球数の軽度の増加および肝臓重量の増加が認められた。

表二-22 マウスにおける104週間がん原性試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	B6C3F1マウス、8週齢、雄22~30g、雌17~23g				
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kgで1日1回、104週間強制経口投与				
投与量 (mg/kg/day)	0 (無処置)	0 (媒体)	100	200	400
動物数(雄/雌)	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65
死亡動物数	7 / 18	14 / 15	8 / 16	17 / 18	21 / 18
生存率 (%)	89 / 72	78 / 77	88 / 75	74 / 72	68 / 72
一般状態	—	—	—	—	—
体重・摂餌量	—	—	—	—	—
血液学検査	—	—	WBC 増加	WBC 増加	WBC 増加, RBC(雌), Hb(雄), Ht(雄) 減少
器官重量	—	—	肝臓重量増加		
病理組織学検査(雄/雌) ¹⁾					
主な腫瘍性病変 検査動物数	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65
肝臓					
肝細胞腺腫	17 / 4	19 / 6	15 / 2	21 / 9	33** / 2
肝細胞癌	8 / 0	16 / 2	15 / 1	21 / 1	20 / 9**
肝胆管細胞腺腫	0 / 0	1 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
肝胆管細胞癌	1 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 0	0 / 0
肺					
腺腫	5 / 4	7 / 2	8 / 2	9 / 1	8 / 1
癌	6 / 1	4 / 2	1 / 0	1 / 0	2 / 1
胃(前胃)					
乳頭腫	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0	0 / 1
造血系組織					
悪性リンパ腫	2 / 8	2 / 7	1 / 13	2 / 19	6 / 12
ハーダー腺					
腺腫	8 / 5	1 / 2	4 / 3	4 / 1	2 / 3
下垂体					
腺腫	0 / 6	0 / 4	0 / 12	0 / 5	0 / 5
甲状腺					
滤胞細胞腺腫	1 / 1	2 / 1	0 / 0	0 / 1	0 / 1
主な非腫瘍性病変 検査動物数	58(7)/47(17)	51(14)/50(15)	57(8)/49(16)	48(17)/47(18)	44(21)/47(18)
肝臓					
肝細胞過形成	4(0)/0(0)	1(0)/0(0)	0(0)/0(0)	0(1)/0(1)	0(3)/0(2)
好塩基性細胞巣	3(1)/1(0)	1(0)/2(0)	4(2)/3(0)	6(2)/1(0)	12(4)/3(2)
明細胞性細胞巣	0(0)/1(0)	1(0)/1(0)	6(1)/1(0)	13(1)/5(0)	12(0)/6(0)
好酸性細胞巣	3(1)/3(1)	7(1)/2(1)	11(0)/1(0)	21(3)/4(0)	35(6)/5(2)
骨格筋					
変性	2(0)/1(2)	3(0)/2(0)	1(0)/3(0)	4(2)/1(1)	23(7)/25(5)
胃(前胃)					
角化亢進	0(0)/0(3)	1(0)/0(1)	0(0)/0(0)	0(1)/1(0)	1(2)/0(3)
過形成	0(0)/0(0)	1(0)/0(0)	0(0)/0(0)	1(1)/2(0)	0(0)/1(0)
血漿中薬物濃度(100週、EIA法) (ng eq/mL) 0.5 hr			520 / 1400	468 / 2640	3740 / 3790

—：特記すべき変化なし

** p<0.01 (下記参照)

1)：発現例数()内は死亡動物における例数、腫瘍性病変は生死の区別をせず、合計して表示。

検定法：媒体投与群を基準群とし、順位変換して一元配置分散分析後用重量傾向性検定。生存率は Tarone & Ware 法

腫瘍の発現頻度については Peto の用量傾向性検定。非腫瘍性病変については検定実施せず。

400mg/kg の雄でやや死亡数が多かったが、特定の死因の増加はみられなかった。雄で血色素量、ヘマトクリットの減少、雌で赤血球数の減少がみられた。非腫瘍性病変では、雄で変異肝細胞巣（好塩基性、明細胞性および好酸性）の増加、雌雄で骨格筋の変性が高頻度に認められた。

腫瘍性病変では、400mg/kg 雄で肝細胞腺腫、雌で肝細胞癌の発現が媒体対照群と比較して統計学的に有意な増加を示した。他に悪性リンパ腫が比較的高頻度に認められたが、媒体対照、無処置対照のいずれの群と比較しても統計学的な有意差はみられなかった。

以上のように、アトルバスタチンはマウスにおいて、400mg/kg で肝細胞腫瘍の発現を増加させた。

投与 100 週における 400mg/kg 投与 30 分後の血漿中薬物濃度は、雄で 3740ng eq/mL、雌で 3790ng eq/mL、腫瘍の増加が見られなかった 200mg/kg では雄で 468ng eq/mL、雌で 2640ng eq/mL であった。

(2) ラットにおける 104 週間がん原性試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：13 週間経口投与試験の結果から、肝臓の組織学的变化は発現するが、生存率には影響しないと予想された 100mg/kg を高投与量、雄の無毒性量 5mg/kg と雌の無毒性量 20mg/kg の中間の 10mg/kg を低投与量とし、さらに中間投与量として 30mg/kg を設定した。
- 2) 試験方法：0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したアトルバスタチンを 1 日 1 回、104 週間反復強制経口投与した。投与 52 週の投与 1 時間後に一部の動物から採血し、血漿中薬物濃度を測定した。
- 3) 試験成績：成績を表二-23 に示す。

いずれの投与群でも、薬物投与に関連すると思われる一般状態の変化および生存率への影響はみられなかった。10mg/kg で投与初期に一過性の、30 および 100mg/kg で投与期間前半に軽度の体重増加抑制がみられた。100mg/kg で軽度の赤血球系パラメーターの減少、腎重量の減少（雄）あるいは肝重量の増加（雌）がみられた。

腫瘍の発現に薬物投与の影響はみられなかった。100mg/kg の雌で肝細胞腺腫の発現頻度がやや高かったが、統計学的な有意差はみられなかった。

非腫瘍性病変として、30mg/kg 以上で肝細胞異型、100mg/kg で変異肝細胞巣（好塩基性細胞、明細胞）、また、30mg/kg 雄および 100mg/kg 雌雄で前胃の扁平上皮過形成、角化亢進の発現が増加した。

以上のように、アトルバスタチンはラットでがん原性を示さなかった。

52 週の 100mg/kg 投与 1 時間後の血漿中薬物濃度は雄で 1380ng eq/mL、雌で 1500ng eq/mL であった。

表二-23 ラットにおける 104 週間がん原性試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	Wistar 系ラット、8~9 週齢、雄 204~207g、雌 168~173g				
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kg で 1 日 1 回、104 週間強制経口投与				
投与量 (mg/kg)	0(媒体)	0(媒体)	10	30	100
動物数 (雄/雌)	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65
死亡動物数	39 / 42	44 / 35	45 / 38	32 / 36	43 / 33
生存率 (%)	40 / 35	32 / 46	31 / 42	51 / 45	34 / 49
一般状態	--	--	--	--	--
体重	--	--	2-4 週に 増加抑制 (雄)	2-27 週に 増加抑制 (雄)	1-30 週に 増加抑制 (雄)
摂餌量	--	--	--	--	--
血液学検査	--	--	--	--	MCH, MCHC 減少 (雄) RBC, Hb, Ht 減少 (雌)
器官重量	--	--	--	--	腎重量減少 (雄) 肝重量増加 (雌)
病理組織学検査(雄/雌) ¹⁾					
主な腫瘍性病変 検査動物数	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65	65 / 65
肝臓					
肝細胞腺腫	4 / 2	0 / 2	1 / 2	0 / 3	2 / 7
肝細胞癌	0 / 1	2 / 0	0 / 0	3 / 0	2 / 1
下垂体 (前葉)					
腺腫	18 / 28	25 / 28	28 / 35	21 / 30	18 / 27
脾臓					
脾房細胞腺腫	11 / 0	12 / 2	12 / 3	10 / 2	8 / 4
副腎					
褐色細胞腫	6 / 1	11 / 0	4 / 6	9 / 0	5 / 1
精巣 / 子宮					
間細胞腫 / 内膜間質ポリープ	9 / 8	2 / 15	3 / 3	6 / 11	7 / 12
乳腺					
線維腺腫	1 / 17	1 / 25	4 / 23	0 / 29	0 / 19
胸腺					
胸腺腫	2 / 9	4 / 10	4 / 7	0 / 6	4 / 7
甲状腺					
濾胞細胞腺腫	5 / 4	4 / 0	2 / 1	4 / 1	0 / 1
濾胞細胞癌	1 / 2	1 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 0
主な非腫瘍性病変 検査動物数	26(39)/23(42)	21(44)/30(35)	20(45)/27(38)	33(32)/29(36)	22(43)/32(33)
肝臓					
肝細胞異型	2(1)/2(2)	1(0)/1(1)	4(4)/5(4)	19(14)/15(13)	21(34)/32(28)
好塩基性(虎斑状)細胞巢	1(1)/7(2)	0(3)/12(2)	4(1)/11(2)	6(2)/10(4)	17(13)/23(8)
明細胞性細胞巢	8(1)/2(0)	11(1)/2(0)	12(2)/1(0)	15(2)/2(0)	16(7)/14(2)
胃 (前胃)					
扁平上皮過形成	1(0)/0(2)	0(1)/1(1)	0(5)/0(2)	3(6)/0(3)	6(6)/7(7)
角化亢進	1(0)/0(4)	0(1)/1(1)	0(4)/0(2)	1(6)/0(5)	6(14)/7(8)
潰瘍/びらん	0(0)/0(1)	0(2)/0(0)	0(1)/0(2)	1(2)/0(1)	1(4)/0(2)
骨格筋					
変性	4(5)/5(2)	5(5)/7(1)	4(7)/2(2)	5(4)/8(0)	5(4)/5(1)
壊死	1(0)/0(0)	1(2)/2(0)	0(2)/0(0)	1(0)/0(0)	1(3)/0(2)
血漿中薬物濃度 (52 週、EIA 法) (ng eq/mL) 1 hr			226 / 155	514 / 233	1380 / 1500

- : 特記すべき変化なし

1) : 発現例数 ()内は死亡動物における例数。腫瘍性病変は生死の区別をせず、合計して表示。

検定法: 2つの媒体対照群を合算し、基準群とし、順位変換後一元配置分散分析、用量傾向性検定を実施。

生存率に関しては Tarone & Ware 法、腫瘍発生率に関しては Peto の検定。非腫瘍性病変の検定は未実施。

がん原性試験で認められたマウス肝細胞腫瘍に関する考察

マウス 400mg/kg 投与群で肝腫瘍の増加が認められた。マウスにおけるアモルファス原薬 400mg/kg 投与時の AUC を 13 週間経口投与試験でみると (表二-24), 雄で 9280ng eq·hr/mL、雌で 19200ng eq·hr/mL であった。即ち、400mg/kg 投与時の暴露量は、ヒトに 40mg を投与した時の AUC, 381ng eq·hr/mL

の 24~50 倍であり、臨床用量との間に十分な安全域があることが確認された。一方、ラットでは前がん病変と考えられる変異肝細胞巣の発現は増加したが、腫瘍発現頻度の有意な増加は認められなかった。したがって、マウスにおける肝細胞腫瘍の誘発はマウスに特異的な現象と考えられる。また、変異原性試験はいずれも陰性であり、アトルバスタチンは遺伝毒性物質ではないと判断された。

マウスの 2 週間予備試験 および 13 週間橋渡し毒性試験 では、肝臓に細胞分裂像、単細胞壊死の増加などがみられ、細胞障害とそれによる再生刺激が腫瘍発生につながる可能性が推定されたため、橋渡し試験の肝組織について細胞増殖作用を検討した。その結果、PCNA (proliferating cell nuclear antigen) を指標とした 13 週間試験における肝臓の細胞増殖活性に対照群と差は認められず、び慢性の細胞増殖を惹起するような刺激はなかったものと考えられ、アトルバスタチンがマウスの肝細胞腫瘍を増加させた作用機序は不明であった。

腫瘍の発生時期に関しては溶媒対照群における初発例は 78 週、無処置対照群で 92 週、低用量群では 92 週、中用量群では 65 週、高用量群では 72 週ととくに早期化する傾向は認められなかった。したがって本薬のマウスにおける肝細胞腫瘍誘発作用は弱いものと推察される。

機序は明らかではないが、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチンのがん原性試験で、やはり肝細胞腫瘍の増加がみられており、共通の作用であると考えられる。げっ歯類は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の作用に対し代償性に HMG-CoA 還元酵素を誘導増生することが知られている。この酵素は主として肝臓に分布し、滑面小胞体の増生による肝細胞肥大を起こす。しかし、ヒトでは HMG-CoA 還元酵素阻害剤の作用に拮抗するために、LDL 受容体の増加という別の方策を探っており、げっ歯類でみられるような肝臓における HMG-CoA 還元酵素の誘導は起こらない。HMG-CoA 還元酵素の誘導と肝細胞腫瘍の発生を直接結びつけた報告はみられないが、薬物代謝酵素を誘導する薬剤がげっ歯類の肝細胞腫瘍を増加させることはよく知られている。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は HMG-CoA 還元酵素の誘導を起こすことにより、薬物代謝酵素誘導剤と類似したメカニズムで肝細胞腫瘍の発現を増加させる可能性が考えられる。いずれにしても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤のげっ歯類に特異的な肝臓に対する作用が肝細胞腫瘍の増加を引き起こすと考えられ、肝臓の反応がげっ歯類とは異なるヒトでは肝細胞腫瘍が増加する可能性は低いと考えられた。

さらに、げっ歯類を用いたがん原性試験では、多くの医薬品で肝腫瘍の誘発がみられ、とくに非遺伝毒性物質に対するマウス肝腫瘍の高い感受性が論議されており、現在では一般的に、げっ歯類、とくにマウスにおける肝腫瘍の増加は、必ずしもヒトにおけるがん原性のリスクを示すものではないと考えられている。

なお、類薬ではがん原性試験で肝臓、甲状腺や前胃などに腫瘍の増加がみられているが、これら既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤にヒトにおける発がんとの因果関係を疑わせる報告はない。

以上のことから、アトルバスタチンが臨床使用において肝腫瘍を発現させる可能性は少ないと考えられた。

9. 橋渡し毒性試験（アモルファス原薬およびクリスタリン原薬の毒性比較）

本薬は開発途中で原薬がアモルファスからクリスタリンへと変更された。毒性試験はすべての試験がアモルファス原薬で実施されていたため、両原薬に毒性学的な差のないことを確認する目的で、以下の橋渡し試験を実施した。

(1) マウスにおける 13 週間反復経口投与試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：マウスにおける 104 週間がん原性試験の投与量、100, 200, 400mg/kg をそのまま設定した。
- 2) 試験方法：マウスにアモルファス原薬およびクリスタリン原薬を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 1 日 1 回、13 週間反復強制経口投与した。13 週の投与 0, 0.5, 2, 4, 8, 12, 24 時間後に採血、血漿中薬物濃度を測定し、その推移についても比較した。
- 3) 試験成績：成績を表二-24 に示す。

各群で死亡が散見されたが、投与量との相関が明らかでなく、薬物に起因したものとは考えられなかった。一般状態、体重、摂餌量、眼科学検査、血液学検査、骨髄検査に薬物の影響は認められなかった。

アモルファス原薬

100mg/kg から肝細胞の異型、単細胞壊死が認められ、200mg/kg 以上で肝臓重量の増加、400mg/kg の雄に血清トリグリセリドの減少、雌雄とともに血清 ALP の上昇が認められた。CPK の減少も認められたが、毒性学的な意義はないものと判断した。

クリスタリン原薬

100mg/kg から肝細胞の異型、単細胞壊死が認められ、200mg/kg 以上で肝臓重量の増加、雄で血清トリグリセリド、アルブミンの減少、雌で血清 ALP およびアルブミンの増加が認められた。400mg/kg の雄で脾臓重量の増加、血清 ALP の上昇が認められ、雌で血清総蛋白の増加が認められた。

血漿中薬物濃度はアモルファスの方がやや高い値を示した。

以上のように、アトルバスタチンのアモルファス原薬とクリスタリン原薬をマウスに 13 週間反復経口投与したとき、血漿中薬物濃度はアモルファス原薬でやや高く推移したが、両原薬の投与量と毒性学的影響には差は認められなかった。

表二-24 マウスにおけるアモルファス原薬およびクリスタリン原薬の13週間反復経口投与試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	B6C3F1系マウス、8週齢、雄22~27g、雌19~24g						
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kgで1日1回、13週間強制経口投与した。						
原薬	対照		アモルファス		クリスタリン		
投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	100	200	400	100	200	400
動物数 (雄/雌)	13 / 13	52 / 52	52 / 52	52 / 52	52 / 52	52 / 52	52 / 52
死亡動物数 ¹⁾	0 / 1(1)	0 / 2(1)	0 / 0	1 / 4(1)	2(2) / 0	1 / 1	0 / 2(1)
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—
血液学検査	—	—	—	—	—	—	—
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学検査							
GPT(IU/L)	146/50.4	68.0/54.2	56.8/59.4	96.0/65.6**	68.6/61.6	81.2/59.2	95.2/60.6
GOT(IU/L)	156/188	155/77.0	120/138	153/159	108/83.2	145/84.8	147/112
トリグリセリド(mg/dL)	157/130	94.8/102	93.0/107	89.4**/101	120/103	93.2**/102	88.2**/91.3
ALP(IU/L)	124/160	133/181	134/185	163**/230**	134/186	135/199**	154**/220**
総蛋白(g/dL)	5.58/5.63	5.39/5.50	5.16/5.78	5.45/5.94	5.60/5.48	5.20/5.98	5.24/6.34**
アルブミン(g/dL)	3.0/3.1	2.9/2.9	2.8/3.2	3.0/3.3	2.8/2.9	2.7**/3.4**	2.7**/3.6**
ケラチリン(g/dL)	2.6/2.6	2.5/2.6	2.4/2.5	2.5/2.6	2.8/2.5	2.5/2.6	2.5/2.7
コレステロール(mg/dL)	90.6/72.8	82.8/75.4	93.6/74.8	92.2/75.0	95.2/71.2	82.2/75.8	85.2/85.0
CPK(IU/L)	458/612	300/74.4	227/211	161**/203	175/106	306/87.6	244/150
病理学検査							
器官重量							
肝臓(g)	1.41/1.40	1.45/1.49	1.51/1.61**	1.56**/1.57**	1.47/1.42	1.52/1.52	1.60**/1.57**
" (%)	4.85/5.21	4.92/5.49	5.01/5.84**	5.34**/5.92**	5.08/5.35	5.25**/5.6**	5.51**/5.88**
脾臓(mg)	67/90	65/99	72/99	68/92	69/85	71/89	78**/91
" (mg%)	229/336	223/364	238/362	234/346	237/319	244/328	267**/343
剖検	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学検査 ²⁾							
検査例数	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 10
肝臓 肝細胞異型	1 / 0	3 / 0	4 / 0	10 / 3	5 / 1	7 / 0	10 / 3
単細胞壊死	4 / 6	10 / 10	10 / 7	10 / 9	9 / 6	10 / 6	10 / 8
血漿中薬物濃度 ³⁾			100 mg/kg未満			100 mg/kg未満	
Cmax (ng eq/mL)		444/685	1120/4560	7100/15500	189/822	628/3170	1600/3120
AUC _{0→24} (ng eq·hr/mL)		761/1046	1820/5540	9280/19200	523/1370	1160/5970	4900/6460
無毒性量			100 mg/kg未満			100 mg/kg未満	

— : 特記すべき変化なし

** p<0.01 (下記参照)

1) : () 内は投与過誤など、薬物投与に由来しない死亡数。その他の死亡の死因は不明。

2) : 途中死亡動物の病理学的検査結果も含めて表示。

3) : 13週間投与後、投与 0, 0.5, 2, 4, 8, 12, 24 時間後採血し、血漿中薬物濃度を EIA 法にて測定。

検定法：媒体投与群を基準群として、順位変換した数値について一元配置分散分析、用量傾向性検定を実施。

4) 肝臓に対する細胞増殖作用の検討

マウスがん原性試験で肝細胞腫瘍の増加がみられたことに関連して、本試験の標本を使用して本薬が肝細胞増殖作用を持つか否かを検討した。

アモルファスおよびクリスタリン原薬各々の 400mg/kg 群と対照群、雌雄各 5 例ずつの肝臓組織を用い、PCNA (proliferating cell nuclear antigen) 免疫組織化学染色を施した。各動物の 5 つの葉から作成した切片の各 2 視野ずつを 40 倍で観察し、計 10 視野について評価した。PCNA 染色された細胞核は視野に計測用のグリッドを置き、観察した核の合計も計数した。PCNA 陽性核の観察核の合計に対する割合を標識率 (labeling index) とし、各視野ごとに求めた後、10 視野の平均を各動物の値とした。結果を表参ニー3 に示す。

対照群およびアトルバスタチン投与群の肝臓の PCNA 染色標本の観察では、肝細胞がび慢性

に増殖しているという所見は得られなかった。対照群とアトルバスタチン投与群における PCNA 陽性核の総観察核数に対する割合の比較でも、PCNA 陽性核数の明らかな増加は認められず、標識率は文献¹⁾に記載された同一週齢の動物の値（雄で 0.31、雌で 1.2）とほぼ同様であった。

引用文献

- 1) S.R.Eldridge et al, Fundam. Appl. Toxicol., 1996, 32, 159-167

表参ニー 3 アトルバスタチンを 13 週間投与したマウス肝臓切片の PCNA 染色結果

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	PCNA 陽性核数	総核数	標識率	PCNA 陽性核数	総核数	標識率
0 (対照群)	0.00	49	0	1.10	54	2.04
400 (アモルファス)	1.10	47	2.31	0.82	54	1.53
400 (クリスタリン)	0.42	49	0.85	1.54	63	2.46

(2) ラットにおける 13 週間反復経口投与試験

- 1) 投与量およびその設定根拠：ラットにおける 104 週間がん原性試験の投与量、10, 30, 100mg/kg をそのまま設定した。
- 2) 試験方法：アモルファス原薬およびクリスタリン原薬を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、ラットに 1 日 1 回、13 週間反復経口投与した。13 週の投与 0, 1, 2, 8, 12, 24 時間後に採血、血漿中薬物濃度を測定し、その推移についても比較した。
- 3) 試験成績：成績を表二-25 に示す。

アモルファス原薬

10mg/kg 以上で雄の血清総蛋白およびグロブリンの減少がみられた。また、肝臓に肝細胞異型および胆管過形成が認められた。

30mg/kg 以上では、さらに、雄で血清トリグリセリドの減少、GPT の増加、雌で ALP の増加が認められた。雌では肝臓重量が増加していた。また、雌雄で前胃粘膜の角化亢進がみられた。

100mg/kg では雄 1 例が 4 週に死亡した。雄では投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、対照と比較して 5~8% 体重が低かった。摂餌量の減少もみられた。雄で血清 GOT, ALP の増加、雌雄でアルブミンの減少がみられた。途中死亡の雄 1 例では骨格筋の壊死が認められた。

クリスタリン原薬

10mg/kg 以上の雄で血漿中 GPT の増加、グロブリンの減少がみられた。雌雄で肝臓に肝細胞異型および胆管過形成が認められた。

30mg/kg 以上では、さらに、雌で肝臓重量の増加がみられた。

100mg/kg の雄では投与 6~12 週に体重増加抑制がみられ、対照と比較して 5~9% 体重が低かった。雄で血清中ナトリウム、カルシウム、アルブミン、総蛋白の減少、GOT, ALP の増加、雌

雄でトリグリセリドの減少がみられた。また、前胃粘膜の角化亢進がみられた。

C_{max} および AUC_{0-24} は、両原薬で投与量に依存した増加を示し、 100mg/kg では投与量比以上の増加がみられた。クリスタリン原薬の血漿中薬物濃度はアモルファス原薬よりもやや高い値を示した。

以上のように、アトルバスタチンのアモルファス原薬とクリスタリン原薬をラットに 13 週間反復経口投与したとき、血漿中薬物濃度はクリスタリン原薬の方がやや高く推移したが、両原薬の投与量と毒性学的影響に差は認められなかった。

既実施の 13 週間試験と 13 週間橋渡し試験のアモルファス原薬投与群において認められた毒性所見を比較すると、例えば肝の逸脱酵素について 13 週間試験では GPT のみの増加であったのに対し、橋渡し試験では GOT, ALP も増加を示し、橋渡し試験の方が若干毒性が強く出ている傾向はあったが、動物実験では試験毎の多少の変動は避けられないことを考慮すると、本質的な差ではないと考えられた。この点を除くと、両試験に明らかな差はなかった。また、両試験間で投与量が少しずつずれているので厳密な比較はできないが、毒性所見と投与量の関係についても、両試験間で逆転するようなことはなく、おおむね矛盾のない用量反応関係を示しているものと考えられた。例外として、橋渡し試験では 100mg/kg で 1 例に死亡と骨格筋壊死が認められているのに対し、13 週間試験では 125mg/kg においてもそのような変化はなかった (175mg/kg 以上で死亡と骨格筋壊死あり)。しかし、橋渡し試験および慢性毒性試験を通じて 100mg/kg は生死および骨格筋に対して影響のない最大量に限りなく近い投与量と考えされることから、死亡・骨格筋壊死に関する両試験の差は通常起こりうる試験間のバラツキの範囲内とみなされた。

表二-25 ラットにおけるアモルファス原薬およびクリスタリン原薬の13週間反復経口投与試験の成績

動物種、系統、週齢、体重	Wistar系ラット、6~7週齢、157~234g						
投与方法	0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験物質を、10mL/kgで1日1回、13週間強制経口投与した。						
原薬	対照	アモルファス			クリスタリン		
投与量 (mg/kg)	0 (媒体)	10	30	100	10	30	100
動物数 (雄/雌)	14 / 14	22 / 22	22 / 22	22 / 22	22 / 22	22 / 22	22 / 22
TK 動物数 (雄/雌)	3 / 4	12 / 11	12 / 12	12 / 12	12 / 12	12 / 12	12 / 11
死亡動物数 ¹⁾	1(1) / 0	0 / 1(1)	0 / 0	1(0) / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1(1)
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	増加抑制(雄)	—	—	増加抑制(雄)
投餌量	—	—	—	減少(雄)	—	—	—
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—
血液学検査	—	—	—	—	—	—	—
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学検査							
GPT(IU/L)	48.6/50.9	63.9/44.3	70.0/48.8	93.4/63.2	82.2**/46.4	75.5**/46.6	101**/85.2
GOT(IU/L)	104/92.6	106/80.7	117/99.0	170**/91.3	119/95.3	114**/85.1	170**/90.7
トリグリセリド(mg/dL)	54.0/40.4	44.8/39.8	35.5**/36.5	31.2**/28.0**	43.1/37.3	51.4/35.1	28.0**/31.0**
ALP(IU/L)	104/57.8	99.8/69.3	102/82.5**	134**/75.2**	105/53.7	118/58.0	133**/71.7
総蛋白(g/dL)	6.62/7.24	6.13**/7.09	6.10**/7.00	6.06**/6.75	6.34/6.99	6.38/6.97	5.60**/7.00
アルブミン(g/dL)	3.50/4.12	3.30/4.04	3.27/3.94	3.22**/3.72**	3.42/4.05	3.45/4.01	3.10**/4.00
ケトボリン(g/dL)	3.12/3.12	2.84**/3.07	2.83**/3.03	2.93**/2.93	2.94**/2.98	2.50**/3.02	
カリウム(mEq/L)	11.2/11.3	11.1/11.2	11.0/11.3	10.7**/10.8**	10.8/11.2	11.0/11.1	10.5**/11.4
ナトリウム(mEq/L)	149/148	147/149	147/149	148/148	147/148	147/148	145**/146
尿検査	—	—	—	—	—	—	—
病理学検査(雄/雌)							
器官重量							
肝臓(g)	15.5/7.83	14.0/8.84	13.7**/9.74**	13.3**/10.2**	13.5/8.70	14.1/9.23**	12.8**/9.91**
〃 (g%)	3.01/2.89	2.87/2.99	2.90/3.31**	2.90/3.50**	2.82/3.00	2.90/3.19**	2.75/3.33**
脾臓(g)	0.99/0.62	0.99/0.68	0.98/0.70	1.08/0.72	0.98/0.70	1.04/0.70	1.06/0.75
〃 (g%)	0.19/0.23	0.20/0.23	0.21/0.24	0.23**/0.25	0.21/0.24	0.22/0.23	0.23**/0.25
剖検							
前胃部 肥厚	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1	0 / 0	1 / 0	0 / 0
表面の変化	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0
病理組織学検査							
検査動物数	10 / 10	10 / 10	10 / 10	10 ² / 10	10 / 10	10 / 10	10 / 10
肝臓							
肝細胞異型	0 / 0	2 / 1	6 / 5	10 / 9	2 / 1	8 / 2	10 / 10
胆管過形成	0 / 0	4 / 0	7 / 3	10 / 4	2 / 2	4 / 2	9 / 6
肝細胞萎縮	0 / 0	0 / 0	0 / 0	4 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
単細胞壊死	2 / 0	1 / 0	1 / 1	3 / 1	0 / 0	3 / 1	5 / 1
胃(前胃部)							
角化亢進	0 / 0	0 / 0	2 / 1	4 / 3	0 / 0	0 / 0	4 / 4
骨格筋							
壊死	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
血漿中薬物濃度 ³⁾ (EIA法)							
C _{max} (ng eq/mL)	98.1/47.9	323/140	3070/2510	106/131	425/306	6660/2310	
AUC _{0→24} (ng eq·hr/mL)	416/373	1230/635	13400/9510	735/326	2550/791	20800/11700	
無毒性量		10 mg/kg 未満			10 mg/kg 未満		

— : 特記すべき変化なし ** p<0.01 (下記参照)

1) : 投与過誤など薬物投与に由来しない死亡は()に表示。

2) : アモルファス原薬 100mg/kg の途中死亡動物の病理学検査では、多巣性の骨格筋線維の壊死と单核球の浸潤、肝細胞異型、腎尿細管壊死、腎髓質の出血、膀胱粘膜の出血がみられた。

3) : 13週間投与後、11-12匹の動物から2ポイント採血(投与0, 1, 2, 8, 12, 24時間後)し、EIA法で測定。

検定法: 媒体投与群を共通の基準群としてアモルファス、クリスタリン別々に検定。

順位変換して一元配置分散分析後、用量傾向性検定。

(3) ビーグル犬における 13 週間反復経口投与試験

- 1) 投与量およびその設定根拠: ビーグル犬における 104 週間反復投与毒性試験の投与量 10, 40, 120mg/kg をそのまま設定した.
- 2) 試験方法: ゼラチンカプセルに充填したアモルファス原薬およびクリスタリン原薬を、ビーグル犬に 1 日 1 回、13 週間反復経口投与した。6~7 週および 13 週の投与 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間後に採血、血漿中薬物濃度を測定し、その推移も比較した。
- 3) 試験成績: 成績を表二-26 に示す。

アモルファス原薬

10mg/kg では明らかな変化はみられなかった。

40mg/kg では、雄で血清 GPT の増加、雌雄に胆嚢の鬱血および雄に肝臓の胆管過形成が認められた。

120mg/kg でも死亡例はみられなかった。下痢、軟便、嘔吐の頻度が増加し、血清 GPT, ALP の増加、アルブミン、総蛋白の減少がみられた。胆嚢の鬱血、肝臓の胆管過形成が雌雄とともに認められた。

クリスタリン原薬

10mg/kg では明らかな変化はみられなかった。

40mg/kg では雌 1 例を 8 週に瀕死解剖した。雌で下痢、嘔吐、粘液便あるいは軟便の頻度が増加した。血清 GPT の軽度の増加がみられた。肝臓の胆管過形成および腰部骨格筋の非常に軽微な変性が各々 1 例で認められた。

120mg/kg 群では、雄 2 例および雌 3 例全例を 3, 5 あるいは 6 週に死亡/瀕死屠殺した。下痢、嘔吐、粘液便あるいは軟便の頻度が高く、しばしば血便もみられた。生存した動物の体重および摂餌量に明らかな変化はみられなかった。血清 GPT, GOT, ALP の増加、アルブミン、グロブリン、総蛋白の減少がみられ、肝臓に胆管過形成が認められた。

死亡もしくは瀕死解剖した動物では、体重減少、摂餌量減少、活動性低下、削瘦、流涎、疲弊、粘膜の蒼白化等がみられ、赤血球数、ヘマトクリット、血色素量の減少あるいは増加、好中球を主体とする白血球数の増加、骨髄検査で M/E 比の増加がみられた。血清 GPT, GOT, ALP の増加、アルブミン、グロブリン、総蛋白の減少、また、状態の悪化に伴う二次的な変化として、尿素窒素、クレアチニン、塩素の増加、電解質の減少、ビリルビンの増加、グルコースの減少等がみられた。雄 2 例では CPK の増加が認められた。また、一部の例で血尿がみられた。副腎重量の増加、肝臓、脾臓重量の減少が認められ、病理組織学検査で、副腎、胆嚢、肝臓、胃、消化管、骨格筋、脾臓、リンパ節等に変化がみられたが、生存動物でも認められた肝臓の胆管過形成、胆嚢の鬱血、骨格筋の変性以外の所見については、一般状態の悪化による変化と考えられた。

血漿中薬物濃度は変動が大きかったが、10mg/kg ではアモルファス原薬とクリスタリン原薬との間に明らかな差はみられなかった。しかし、40mg/kg では 6~7 週の AUC を比較すると、クリスタリン原薬はアモルファス原薬の約 3 倍、120mg/kg では約 10 倍高くなっていた。さらに、

瀕死屠殺したクリスタリン原薬40mg/kgの雌1例の投与6週のC_{max}およびAUCは5200ng eq/mL, 28200ng eq·hr/mLと同群の他の雌2例と比較して高く、また、120mg/kg群の死亡/瀕死屠殺例では、3週から7週の間に測定したC_{max}およびAUCが2540～24900ng eq/mL, 17400～165000ng eq·hr/mLと極めて高値を示していた。

本試験結果のアモルファス原薬投与群でみられた毒性を、既実施の13週間試験および104週間試験と比較すると、13週間試験では他の2試験に較べて血漿中濃度が低く、毒性（とくに標的臓器に対する毒性）も弱く出ていると考えられた。これに対して、13週間橋渡し試験と104週間試験の比較では、104週間試験の120mg/kgで20例中2例が瀕死屠殺（投与7週および9週）され、これらの動物に限って副腎、骨格筋、消化管、胆嚢等に病理組織学的な変化が認められた点を除くと、両試験間の毒性所見に大きな差はないと考えられた。なお、両試験間で血漿中濃度に認むべき差がないことを考えると、橋渡し試験では1群の動物数が6例と104週間試験の1/3の数であったために、チャンスの問題で死亡例が出現せず、したがって、諸病理所見も認められなかつた可能性が考えられる。

表二-26 ビーグル犬におけるアモルファス原薬およびクリスタリン原薬の13週間経口投与試験の成績

動物種、系統、月齢、体重	ビーグル犬、33カ月齢、8.7~14.2kg						
投与方法	ゼラチンカプセルに充填した被験物質を、1日1回13週間強制経口投与した。						
原薬	対照	アモルファス			クリスタリン		
投与量 (mg/kg)	0	10	40	120	10	40	120
動物数 (雄/雌)	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
死亡動物数	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1	2 / 3	
一般状態	—	—	—	下痢、軟便、嘔吐	—	雌で下痢、粘液便、軟便、嘔吐	下痢、軟便、粘液便、嘔吐、雌で血便
体重	—	—	—	—	—	減少*	減少*
摂餌量	—	—	—	—	—	減少*	減少*
眼科学検査	—	—	—	—	—	—	—
心電図・血压検査	—	—	—	—	—	—	—
血液学検査	—	—	—	—	—	WBC 増加*	RBC・Ht・Hb 減少/増加*, WBC 増加*
骨髄検査	—	—	—	—	—	M/E 比増加*	M/E 比増加*
血液生化学検査 ¹⁾							
GPT (IU/L)	34/31	43/32	103/52	803/155	43/42	76/58	176
GOT (IU/L)	54/32	42/31	40/32	64/37	43/28	45/35	75
ALP (IU/L)	34/62	68/43	43/57	659/112	48/77	63/47	73
総蛋白(g/dL)	60/69	60/63	60/61	55/56	65/67	61/60	49
アルブミン(g/dL)	30/34	32/29	31/29	28/26	31/32	34/32	25
グロブリン(g/dL)	30/36	29/34	30/32	27/30	33/35	27/28	24
コレステロール(mmol/L)	2.94/4.68	2.07/3.64	1.68/2.12	1.27/1.48	2.51/3.51	1.84/2.42	1.04
リン脂質(mmol/L)	3.15/4.66	2.20/3.72	1.83/2.43	1.48/1.79**	2.79/3.67	2.00/2.82	1.26
トリグリセリド(mg/dL)	0.55/0.54	0.51/0.55	0.30/0.26	0.27/0.30	0.31/0.49	0.33/0.35	0.27
ケラチンキナーゼ(IU/L)	202/164	210/130	192/138	199/169	246/118	217/178	1529
水晶体生化学検査	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—
病理学検査(雄/雌) ²⁾							
検査動物数	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 2(1)	1(2) / 0(3)
器官重量	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学検査							
肝臓							
胆管過形成	0 / 0	0 / 0	2 / 0	2 / 2	0 / 0	0 / 1(1)	1(2) / (1)
胆嚢							
鬱血	1 / 0	0 / 0	1 / 2	3 / 2	1 / 0	1 / 0(1)	0(1) / (3)
骨格筋							
筋線維変性	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0(0)	0(2) / (1)
血漿中薬物濃度 ³⁾							
C _{max} 6/7週 ⁴⁾ (ng eq/mL) 13週		75 / 75 284 / 75	259 / 560 297 / 447	610 / 1143 2608 / 6903	149 / 135 145 / 290	1345 / 2487 1097 / 775 ⁵⁾	4030 ⁶⁾ / 4650 ⁶⁾ 2640 ⁶⁾
AUC _{0→24} 6/7週 ⁴⁾ (ng eq·hr/mL) 13週		493 / 434 1480 / 312	1343 / 1253 1760 / 904	3990 / 4213 26690 / 16680	476 / 481 383 / 981	3573 / 12847 4923 / 4840 ⁶⁾	39200 ⁶⁾ / 31100 ⁶⁾ 16400 ⁶⁾
無毒性量			10 mg/kg			10 mg/kg	

— : 特記すべき変化なし

濒死・死亡例の所見

** p<0.01 (下記参照)

1) : 13週投与終了時生存動物の血清について測定

2) : ()内は死亡動物における所見の例数。

死亡例では他に副腎の鬱血・出血・皮質壞死、胆嚢水腫、胃・消化管鬱血、脾臓・リンパ節のリンパ球減少などが認められた。

3) : 血漿中薬物濃度は EIA 法により測定、採血ポイントは投与 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間後。

4) : 雄は 7 週、雌は 6 週のサンプル。

5) : 2 例の平均値

6) : 1 例の値

検定法: 媒体投与群を共通の基準群としてアモルファス、クリスタリン別々に検定。

順位変換して一元配置分散分析後、用量傾向性検定および Student の t 検定。

アモルファス原薬およびクリスタリン原薬の毒性比較についての考察

橋渡し試験について既実施のラットおよびイヌの反復投与試験と結果を比較したが、ラットでは橋渡し試験と亜急性・慢性毒性試験の間に本質的な差は存在せず、また、イヌでは橋渡し試験と慢性毒性試験の結果に整合性があることから、橋渡し試験におけるアモルファス原薬投与試験は妥当性を有しているものと考えられた。また、そのような妥当性の下にアモルファス原薬とクリスタリン原薬の比較を目的として行った橋渡し試験そのものも、科学的に妥当なものであると考えられた。

橋渡し試験の結果から、マウスおよびラットでは両原薬の毒性に差はみられず、血漿中薬物濃度の推移にも大きな差はみられなかった。一方、イヌにおいては、クリスタリン原薬の 40mg/kg 以上でアモルファス原薬よりも毒性が強く発現した。しかし、アモルファス原薬の毒性試験で認められた変化と質的には差がなかった。40mg/kg 以上での血漿中薬物濃度を比較すると、クリスタリン原薬でより高い全身暴露が認められており、これが毒性の強さの違いとなって表れたものと推定された。両原薬とも 10mg/kg では血漿中薬物濃度の推移に差はなく、ともに無毒性量であった。

アトルバスタチンの毒性はがん原性を含めてすべてアモルファス原薬を用いて検討した。これらの試験では、毒性を指標にして投与量を設定しており、致死量を含めた毒性を評価している。すでに述べたようにアモルファス原薬またはクリスタリン原薬に特異的な毒性変化はみられず、アモルファス原薬でもクリスタリン原薬でも、同じ血中濃度に達すれば発現する毒性は同様である。したがって、アモルファス原薬を用いて行った毒性試験の結果はアトルバスタチンの毒性を十分に反映しており、かつ、クリスタリン原薬との毒性の差は血漿中薬物濃度の違いで説明できることから、クリスタリン原薬に切り換えたことによる安全域への影響はないものと考えられる。

原薬中に含まれる類縁物質の安全性に関する考察

原薬の不純物に関するガイドラインでは、原薬中に 0.1% 以上含まれる不純物について、反復投与試験と変異原性試験により安全性を評価することが求められていることから、

R-1, R-2, R-3

の安全性について考察する。

まず、反復投与試験について、ガイドラインでは「試験に用いられる原薬中に存在する不純物は、その存在濃度まで安全性が確認されたものとされるが、既に行つた試験において実際に投与された不純物の投与量に基づいて安全性の確認を行うこともできる」とされている。ラット 52 週間試験では R-1, R-2, R-3 が、また、イヌ 104 週間試験では R-1, R-2, R-3 が含まれたアトルバスタチンを使用していた。これらの毒性試験で、ラットでは 5mg/kg、イヌでは 10mg/kg という無毒性量が得られている。即ち、

の投与量でも毒性はみられないとみなすことができる。アトルバスタチンの最高臨床投与量は 40mg であり、

この量は上記の無毒性量を下回っていることから、不純物の反復投与時の安全性については、適切に確認されているものと考えられる。

変異原性については、確認のため、細菌を用いた復帰突然変異試験および哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した。試験結果の一覧を表参二-4 に示した。復帰突然変異試験では

R-1, R-2, R-3 のいずれも陰性で、また、R-1 および R-2 については染色体異常試験も陰性であった。しかし、R-3 (アトルバスタチンのジアステレオマー) の染色体異常試験では、S9(-)3 時間処理群の $350\mu\text{g}/\text{mL}$ で染色体異常を有する細胞の有意な増加が認められた（溶媒対照で 1%, 阳性対照で 44% に対し 19%）。この結果を確認するため、S9(-)3 時間暴露条件下で試験を追加実施した。その結果、351 および $376\mu\text{g}/\text{mL}$ で軽度ながら染色体異常陽性細胞の増加が認められた（溶媒対照 1% に対し、それぞれ 9.5% および 7%）。

R-3 は S9(-) 条件で 3 時間暴露したとき、 $350\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度では陽性であったが、 $300\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度では陰性であった。同じく S9(-) 条件下で 20 時間暴露しても $150\mu\text{g}/\text{mL}$ まで陰性であり、S9(+) で 3 時間暴露した場合にも $250\mu\text{g}/\text{mL}$ まで陰性であった。2 回目の確認試験で得られた陽性結果も、染色体異常の発現頻度は低く、2 プレートずつ実施したうち、背景データの上限値（3%）を明らかに超えたのは各 1 プレートであった（ $351\mu\text{g}/\text{mL}$ では 14% と 5%, $376\mu\text{g}/\text{mL}$ では 12% と 2%）。また、 $226\mu\text{g}/\text{mL}$ から細胞増殖指数の低下が認められ、染色体異常の誘発は細胞の増殖が阻害されている毒性濃度領域で発現した現象と考えられた。また、代謝活性化非存在下での誘発であったことから、陽性反応の本体は未変化の R-3 と推定されるが、生体内では R-3 は代謝を受け、染色体異常誘発能のない化合物に分解されると考えられた。

アトルバスタチンの本邦における臨床最大投与量は 1 日 40mg であり、このときの血漿中最大濃度 (C_{max}) は約 $43 \text{ ng eq}/\text{mL}$ (表へ-21 : 257 頁) である。R-3 はアトルバスタチンのジアステレオマー体で構造的に類似していることから、アトルバスタチンと比例した動態を示すと仮定すると、

R-3

のヒトにおける推定暴露量は染色体異常を惹起する濃度 $350\mu\text{g}/\text{mL}$ の $1/10^6$ 以下の低い濃度にしか到達しないと考えられる。さらに、アトルバスタチンの *in vivo* 染色体異常試験であるマウス小核試験では、R-3 を 含有したアトルバスタチン原薬を使用した。この試験では $5000\text{mg}/\text{kg}$ 投与でも小核保有細胞数の増加は認められなかったことから、R-3 が *in vivo* で染色体異常を誘発する可能性はほとんどないものと考えられた。小核試験で投与された R-3 の投与量はと計算され、ヒトにアトルバスタチン 40mg を投与したときの R-3 の最大投与量の 5000 倍以上であった。

以上のように、R-3 で認められた染色体異常誘発性は、ヒトにおける暴露量をはるかに上回った高濃度でみられる作用であり、臨床においてヒトが摂取する可能性のあるこれら類縁物質の量では、その安全性に何ら問題はないと考えられる。

表参ニ-4 アトルバスタチン不純物の変異原性試験結果一覧

不純物 略号	試験系	薬物濃度	暴露 時間 (h)	S9	結果
R-1	復帰突然変異試験	156.25 ~ 5000 µg/plate	52±4	+	陰性
				-	陰性
	染色体異常試験	99.0, 198, 397 µg/mL	3	+	陰性
		99.0, 198, 297 µg/mL	3	-	陰性
		49.5, 99.0, 248 µg/mL	17.7	-	陰性
R-2	復帰突然変異試験	156.25 ~ 5000 µg/plate	52±4	+	陰性
				-	陰性
	染色体異常試験	113, 150, 200 µg/mL	3	+	陰性
		37.5, 75.0, 150 µg/mL	3	-	陰性
		60.0, 80.0, 100 µg/mL	20	-	陰性
R-3	復帰突然変異試験	156.25 ~ 5000 µg/plate	52±4	+	陰性
				-	陰性
	染色体異常試験	150, 200, 250 µg/mL	3	+	陰性
		(1回目) 250, 300, 350 µg/mL	3	-	≥350
		(2回目) 276, 301, 351, 376 µg/mL		-	陽性
		50.0, 100, 150 µg/mL	20	-	陰性

復帰突然変異試験に用いた菌株：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 および *Escherichia coli* WP2uvrA
染色体異常試験に用いた細胞：CHO 細胞（チャイニーズ・ハムスター卵巣由来線維芽細胞）

10. 他剤との比較

本薬と本邦において抗高脂血症薬として承認されている

および海外において承認されている
がん原性試験成績の一覧を 示す。

の臨床用量および一般毒性、生殖毒性、

本薬の亜急性・慢性毒性試験で認められた主な変化は肝・胆道系の障害と消化管（前胃）障害であり、標的臓器は、肝臓（肝内胆管を含む）、胆囊・総胆管、および前胃であった。これらの毒性を他剤と比較する際に、ラットについては他剤の公表データが必ずしも十分でなく、質的な比較にとどめざるを得ない。肝毒性については、混餌または飲水投与を用いた のラットにおける影響が明らかに弱い点を除くと、化合物によって多少の強弱の差はあっても、本薬との間に大きな差はないと考えられた。胆囊への影響については、 が強く、では明らかな変化が記載されていないことから、本薬は他剤と比較してほぼ中間に位置するものと考えられた。ただし、総胆管にまで変化が波及している点に関しては本薬の方が影響がやや強いと考えられる。前胃への影響については、混餌または飲水投与を用いた では変化が認められない点を除くと、他の3剤はいずれも本薬より狭い安全域を示した。

脳・神経系の変化については、類薬との間に質的な差はみられなかった。本薬では用量探索試験の 280mg/kg 投与瀕死屠殺例でみられたのみで、104週間試験では致死量である 120mg/kg（臨床投与量の 150 倍）でも認められなかった。 では、13週間試験の 100mg/kg, 104週間試験の 25mg/kg 以上で認められている。104週間試験の致死量は 50mg/kg であり、致死量より下の用量

から変化を生ずることが示唆され、無影響量は 12.5 mg/kg（臨床投与量の 31 倍）であり、安全域は本薬より狭いと考えられる。では、104 週間試験において最高の 50mg/kg まで変化が認められていないが、14 週間試験では 60～360mg/kg のいずれかの投与量で発現しており、同様の毒性を有すると考えられる。104 週間試験の 50mg/kg は臨床投与量の 250 倍に相当することから、安全域は本薬と同じか、やや広いと考えられる。の 14 週間試験では少なくとも 120mg/kg（臨床投与量の 75 倍）でみられていることから、安全域は本薬より狭いと考えられる。

では 26 週間試験（最高投与量 24mg/kg）、104 週試験（最高投与量 16mg/kg）のいずれにおいても認められていない。しかし、これらの試験における投与量は極めて低く、24mg/kg で臨床投与量の 20 倍に過ぎない。すなわち、この化合物の場合、毒性が強いために用いた投与量が低く、その結果、中枢毒性が発現する曝露量に達しなかった可能性が考えられた。

骨格筋毒性については、本薬ではラットの 13 週間試験の 175mg/kg 以上および 13 週間橋渡し試験の 100mg/kg において、ほぼ死亡例に限定して認められたが、52 週間試験では最高投与量の 125mg/kg まで認めなかった。橋渡し試験ではアモルファス、クリスタリン両原薬の 100mg/kg 群、合計 40 例中 1 例のみにみられた変化であり、52 週間試験の 125mg/kg では変化がなかったことを考え合わせると、100mg/kg（臨床投与量の 125 倍）は実質的な無影響量とみなして差し支えないと考えられる。一方、イヌでは 104 週間試験における最高投与量の 120mg/kg、ならびに 13 週間橋渡し試験におけるクリスタリンの 40mg/kg 以上で認められた。いずれの試験でも変化が認められた投与量は致死量であった。ただし、死亡例のすべてに変化が出ているわけではなく、イヌでは骨格筋障害が死因をなしているかどうか不明であった。他剤については、ラットでみられることから質的には本薬との差はないと考えられたが、イヌでの報告はなかった。

ではラットの 13 週間試験（最高投与量は混餌投与で 200mg/kg、飲水投与で 500mg/kg）、52 週間試験（飲水投与で最高投与量 500mg/kg）のいずれでも認められていない。唯一、混餌投与による 2 週間試験の 400mg/kg において一部の例に認められたと記載されていることから、少なくとも質的には HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の骨格筋毒性を有していると思われる。400mg/kg は臨床投与量の 1000 倍に相当することから、本薬に較べて見かけ上の安全域は広い。しかし、これらの試験は一般的に強制経口投与に較べて血中薬物濃度が上がりにくい混餌または飲水投与で行っているので、TK データなしに毒性の強さを比較することは困難と考えられる。

の 53 週間試験では 25mg/kg（臨床投与量の 125 倍）まで変化は認められていない。ただし、180mg/kg の 2～4 週間投与で変化がみられたとの報告¹⁾があることから、本薬と質的な差はないと考えられる。安全域は本薬と同等または幾分広いとみなすのが妥当と思われる。

のラットについては同じ文献¹⁾において、200mg/kg（臨床投与量の 125 倍）以上の投与量を 2～4 週間投与した際に変化が生じたとされている。したがって、安全域は本薬と同等以下と推定される。では 13 週間試験において 50mg/kg（臨床投与量の 41 倍）で変化がみられており、本薬より明らかに安全域は狭い。

以上を総合すると、脳・神経毒性については、本薬の安全域はおおむね他剤に勝ると考えられる。しかし、骨格筋毒性についてはラットでは他剤とほぼ同等の安全域であり、イヌで変化を生じたのは本薬のみであった。その他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の共通の毒性とされる白内障および精巢毒

性は本薬では認められなかった。

本薬で認められた生殖能および次世代に対する影響は、ラットの器官形成期・周産期・授乳期投与試験における出生児の死亡率増加であった。同様の所見は、

でも認められており、HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の影響と考えられたが、
では生殖能および次世代に対する毒性は全く認められていない。

がん原性試験における陽性結果は他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤でも報告されており、それらと比較して本剤の腫瘍誘発作用はむしろ弱いと考えられた。また、他剤と同様、遺伝毒性および抗原性は認められなかった。

以上、本薬でみられた毒性は HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通のものと考えられ、本薬に特異的な毒性はみられなかった。他剤で認められた水晶体、精巣などへの影響がみられず、脳・視神経に対する影響も極めて高い投与量でのみ認められた理由として、本薬は組織選択性を持ち、標的組織である肝臓以外のこれらの臓器への分布が少ないためと考えられた。ただし、骨格筋毒性については本薬は他剤と同等あるいは幾分強い毒性を有すると考えられた。一方、肝臓への選択性が高いにもかかわらず、毒性試験結果からは他剤と比較して明らかな肝毒性の増強は示唆されなかった。

引用文献

- 1) P.F.Smith et al, J.Pharm.Exp.Therap. 1991, 257, 1225-1235

ホ. 薬理作用

ホ-1 効力を裏付ける試験	187
総 括	187
1. HMG-CoA 還元酵素阻害作用	194
2. コレステロール合成抑制作用	194
(1) ラット肝臓ミクロソーム	194
(2) HepG2 細胞	194
(3) ラット肝臓、脾臓および精巣組織切片	195
(4) コレスチラミン負荷ラット	196
1) 単回投与時の効力の検討	196
2) 単回投与時の作用持続時間の検討	196
3. 脂質代謝に関する試験	197
(1) LDL 受容体誘導作用	197
1) HepG2 細胞	197
2) モルモット肝臓ミクロソーム	198
(2) リポ蛋白分泌低下作用	199
1) アポ蛋白 B 分泌低下作用	199
2) アポ蛋白 B 産生速度低下作用	200
3) 肝臓中コレステロール含量低下作用	200
(3) コレステロール合成抑制作用の持続時間とアポ蛋白 B 分泌抑制作用の関連性	201
1) アポ蛋白 B 分泌およびトリグリセリド分泌低下作用	201
2) コレステロール合成量および細胞内コレステロール含量低下作用	202
3) シンバスタチンのアポ蛋白 B 分泌抑制作用	203
4. 正常脂質動物における血中脂質低下作用	204
(1) 正常モルモット	204
(2) コレスチラミン負荷イヌ	204
5. 高脂血症モデルにおける血中脂質低下作用	205
(1) コレステロール負荷高コレステロール血症モデル	205
1) コレステロール負荷ウサギ	205
2) コレステロール負荷ミニブタ	206
(2) 内因性高コレステロール血症モデル（カゼイン負荷ウサギ）	206
(3) 家族性高コレステロール血症モデル	207
1) LDL 受容体欠損マウス	207
2) WHHL ウサギ	208
(4) 蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラット	208

6. 動脈硬化に対する作用	210
(1) コレステロール負荷内皮傷害ウサギ	210
(2) WHHL ウサギ	211
7. 代謝物の薬理作用	212
8. 作用機序	212
9. 臨床成績との関連性	215
(1) 血中コレステロール低下作用	215
(2) 血中トリグリセリド低下作用	217
 ホー2 一般薬理に関する試験	218
総 括	218
1. 一般薬理作用	218
(1) 中枢神経系	218
(2) 呼吸循環器系	218
(3) 自律神経系	218
(4) 消化器系	218
(5) 泌尿生殖器系	219
(6) 血液系	219
(7) その他	219
2. 代謝物の一般薬理作用	221

ホ. 薬理作用

ホー1 効力を裏付ける試験

総 括

アトルバスタチンは化学合成された新規 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMG-CoA 還元酵素) 阻害薬である。本薬の効力薬理試験成績を以下にまとめる（表ホー1）。

表ホー1 アトルバスタチンの効力薬理試験成績（その1）

試験項目	動物または標本(例数)	投与経路(投与期間)	試験成績				試験実施施設
			アトルバスタチン 投与量 濃度 (原薬) ¹⁾	結果	プラバスタチン	シンバスタチン またはロバスタチン	
HMG-CoA 還元酵素阻害作用							
HMG-CoA 還元酵素 阻害作用	HepG2 細胞酵素 可溶性 画分 (4~6)	in vitro	0.3, 1, 3, 10, 30, 100nM (CR)	IC ₅₀ 値: 1.9nM R-4(鏡像体)の作用は本 薬の 1/5800	IC ₅₀ 値: 9.4nM 効力 ²⁾ : 1/5	シンバスタチン IC ₅₀ 値: 2.7nM 効力 ²⁾ : 1	
コレステロール合成抑制作用							
ミクロソームにおける検討	ラット 肝臓ミク ロソーム 画分 (3~4)	in vitro	1, 10, 100, 1000nM (AM)	IC ₅₀ 値: 13nM	IC ₅₀ 値: 13nM 効力 ²⁾ : 1		
細胞における検討	HepG2 細胞 (4~5)	in vitro	3, 10, 30, 100, 300, 1000nM (CR)	IC ₅₀ 値: 70.4nM		シンバスタチン IC ₅₀ 値: 31.8nM 効力 ²⁾ : 2	
組織切片における検討	ラット 肝臓切片 (3~6)	in vitro	1, 10, 100, 1000, 10000nM (AM)	ナトリウム塩 ⁴⁾ IC ₅₀ 値: 39nM	IC ₅₀ 値: 140nM 効力 ²⁾ : 1/4	ロバスタチン IC ₅₀ 値: 28nM 効力 ²⁾ : 1	
	ラット 脾臓切片 (3~6)	in vitro	1, 10, 100, 1000, 10000nM (AM)	ナトリウム塩 ⁴⁾ IC ₅₀ 値: 30nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 1	IC ₅₀ 値: 230nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 2	ロバスタチン IC ₅₀ 値: 5.1nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 1/5	
	ラット 精巣切片 (3~6)	in vitro	1, 10, 100, 1000, 10000nM (AM)	ナトリウム塩 ⁴⁾ IC ₅₀ 値: 37nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 1	IC ₅₀ 値: 390nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 3	ロバスタチン IC ₅₀ 値: 4.0nM 肝臓切片選択性 ⁵⁾ : 1/7	

1) : アモルファス原薬およびクリスタリン原薬をそれぞれ AM および CR と表記した。

2) : アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

4) : 本薬 (カルシウム塩) よりも溶解性の優れるナトリウム塩を使用した。

5) : 各組織切片の IC₅₀ 値 / ラット肝臓切片の IC₅₀ 値比。

表ホー1 アトルバスタチンの効力薬理試験成績（その2）

試験項目	動物または標本(例数)	投与経路(投与期間)	試験成績				試験実施段階	
			アトルバスタチン		結果	プラバスタチン		
			投与量	濃度(原葉) ¹⁾				
コレステロール合成抑制作用(つづき)								
経口投与による検討	コレステラミン負荷ラット(10~15)	po(単回)	0.3, 1, 3mg/kg(AM)	3mg/kgで43%低下	3mg/kgで47%低下	3mg/kgで56%低下		
持続性の検討	コレステラミン負荷ラット(8)	po(単回)	3mg/kg(CR)	抑制作用を投与開始後4時間まで持続	15mg/kgで抑制作用を投与開始後2時間まで持続	3mg/kgで抑制作用を投与開始後2時間まで持続		
脂質代謝に関する試験								
LDL受容体誘導作用	HepG2細胞(5)	in vitro	1, 10, 100, 300, 1000nM(CR)	LDL受容体活性を増加 最大増加率: 300nMで46%	LDL受容体活性を増加 最大増加率: 100nMで46%	1000nMでLDL受容体mRNA発現量を74%増加		
	HepG2細胞(4)	in vitro	1000nM(CR)	LDL受容体mRNA発現量を62%増加				
正常モルモット(12~13)	po(2週間)	3, 10, 30mg/kg(CR)	肝臓ミクロソーム画分のLDL受容体活性を10, 30mg/kgで58%, 62%増加					
リポ蛋白分泌低下作用	正常モルモット(9~12)	po(2週間)	3, 10, 30mg/kg(CR)	VLDL-アポ蛋白B分泌速度を30mg/kgで19%低下傾向	VLDL-およびLDL-アポ蛋白B产生速度をそれぞれ34%, 21%低下。 VLDL-およびLDL-pool sizeをそれぞれ28%, 30%低下。			
	コレステロール負荷ミニブタ(6)	po(3週間)	3mg/kg(CR)					
肝臓中コレステロール含量低下作用	正常モルモット(12~13)	po(2週間)	3, 10, 30mg/kg(CR)	肝臓中総コレステロール値を10, 30mg/kgで7%, 10%低下。 遊離コレステロール値を30mg/kgで8%低下。 コレステリルエステル値を30mg/kgで22%低下傾向				
コレステロール含量低下作用とアポ蛋白B分泌抑制作用との相関性	HepG2細胞(5~8)	in vitro	10, 100, 1000nM(CR)	1000nMでトリグリセリド分泌量およびアポ蛋白B分泌量を1, 14時間前処置では抑制せず24時間前処置で26%, 29%低下。 細胞内遊離コレステロール含量およびコレステリルエステル含量を1時間前処置では低下せず14, 24時間前処置で低下。 細胞内遊離コレステロール含量およびコレステリルエステル含量とアポ蛋白B分泌抑制作用との間に相関性が認められた。		300nMでアポ蛋白B分泌量を1時間前処置では抑制せず14, 24時間前処置で21%, 24%低下。		
正常脂質動物における血中脂質低下作用								
血中脂質低下作用	正常モルモット(10~11)	po(2週間)	3, 10, 30mg/kg(CR)	血漿総コレステロール値を10, 30mg/kgでそれぞれ23%, 45%低下	10mg/kgで血漿総コレステロール値を15%低下	10, 30mg/kgで血漿総コレステロール値をそれぞれ16%, 34%低下		
	コレステラミン負荷イヌ(6~8)	po(4週間)	0.3, 1, 3mg/kg(AM)	血漿総コレステロール値を3mg/kgで32%低下				

1) : アモルファス原葉およびクリスタリン原葉をそれぞれAMおよびCRと表記した。

表ホー1 アトルバスタチンの効力薬理試験成績（その3）

試験項目	動物または標本(例数)	投与経路(投与期間)	試験成績				試験実施施設
			アトルバスタチン		結果	プラバスタチン	
			投与量 濃度 (原葉) ¹⁾			シンバスタチン	
高脂血症モデルにおける血中脂質低下作用							
コレステロール負荷	コレステロール負荷ウサギ(7~8)	po(8週間)	2.5mg/kg(CR)	血漿総コレステロール値およびVLDL-コレステロール値をそれぞれ45%, 60%低下	2.5mg/kgで血漿総コレステロール値およびVLDL-コレステロール値をそれぞれ33%, 38%低下	2.5mg/kgで血漿総コレステロール値およびVLDL-コレステロール値をそれぞれ60%, 71%低下	
高コレステロール血症モデル	コレステロール負荷ミニブタ(6)	po(3週間)	3mg/kg(CR)	血漿総コレステロール値, LDL-コレステロール値, トリグリセリド値およびVLDL-トリグリセリド値をそれぞれ16%, 31%, 19%, 28%低下			
内因性高コレステロール血症モデル	カゼイン負荷ウサギ(4~6)	po(6週間)	1,3,10mg/kg(CR)	血漿総コレステロール値を3mg/kgで48%低下傾向			
家族性高コレステロール血症モデル	LDL受容体欠損マウス(7~10)	po(2週間)	10,30,100,300mg/kg(AM)	血漿総コレステロール値を5~48%低下 コレステロール分泌速度を300mg/kg(単回投与)で31%低下	10~300mg/kgで血漿総コレステロール値低下作用を示さず	10~300mg/kgで血漿総コレステロール値低下作用を示さず	
高トリグリセリド血症モデル	WHHLウサギ(11~12)	po(32週間)	10mg/kg(CR)	血清総コレステロール値, LDL-コレステロール値およびリン脂質値をそれぞれ19%, 20%, 17%低下			
高トリグリセリド血症ラット(8~14)	蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラット(8~14)	po(2週間)	3,10,30mg/kg(CR)	血清トリグリセリド値を23%~57%低下 トリグリセリド分泌速度を30mg/kgで46%低下 肝臓中トリグリセリド値には作用を示さず	150mg/kgで血清トリグリセリド値およびトリグリセリド分泌速度低下作用を示さず	30mg/kgで血清トリグリセリド値およびトリグリセリド分泌速度低下作用を示さず	
動脈硬化に対する作用							
コレステロール負荷内皮傷害モデル	コレステロール負荷ウサギ(7~8)	po(8週間)	2.5mg/kg(CR)	腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積を69%低下 腸骨-大腿動脈のマクロファージ蓄積面積を74%低下傾向 胸部大動脈の病变面積率を57%低下傾向	2.5mg/kgで腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積, マクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病变面積率を低下せず	2.5mg/kgで腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積, マクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病变面積率を低下せず	

1)：アモルファス原葉およびクリスタリン原葉をそれぞれAMおよびCRと表記した。

表ホー1 アトルバスタチンの効力薬理試験成績（その4）

試験項目	動物または標本(例数)	投与経路(投与期間)	試験成績			試験計画書
			アトルバスタチン 投与量 濃度 (原薬) ¹⁾	結果	プラバスタチン	
動脈硬化に対する作用（つづき）						
家族性高コレステロール血症モデル	WHLウサギ(11~12)	po (32週間)	10 mg/kg (CR)	胸部大動脈の病変面積率を27%低下 胸部大動脈中総コレステロール値、コレステリルエステル値をそれぞれ23%, 29%低下 冠動脈の内膜肥厚度、管腔狭窄率および病変発症率をそれぞれ66%, 72%, 63%低下傾向		
代謝物の薬理作用						
HMG-CoA還元酵素阻害作用	ラット肝臓ミクロソーム画分(1~2)	in vitro	1,3, 10, 30, 100, 300nM (AM)	M-1, M-2ともにアトルバスタチンと同程度の効力		

1) : アモルファス原薬およびクリスタリン原薬をそれぞれAMおよびCRと表記した。

1. HMG-CoA還元酵素阻害作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞酵素可溶性画分において、アトルバスタチンはコレステロール生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を濃度依存的に阻害し、その阻害作用はシンバスタチンと同程度であり、プラバスタチンの5倍であった。一方、R-4(アトルバスタチンの鏡像体)の HMG-CoA 還元酵素阻害作用はアトルバスタチンの1/5800であった。

2. コレステロール合成抑制作用

ラット肝臓ミクロソーム画分および肝臓組織切片において、アトルバスタチンは酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制し、その抑制作用はプラバスタチンの1~4倍であった。HepG2 細胞において、アトルバスタチンは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が、メバロン酸からのコレステロール合成を抑制しなかった。ラット肝臓、脾臓および精巣組織切片において、アトルバスタチン、プラバスタチンおよびロバスタチンは濃度依存的にコレステロール合成を抑制した。肝臓組織切片に対するコレステロール合成抑制作用の組織選択性は IC₅₀ 値で比較すると、プラバスタチン (IC₅₀ 値比で2~3倍)、アトルバスタチン (同1倍) ついでロバスタチン (同1/7~1/5) の順で高かった。ラットにおいて、アトルバスタチンは投与後4時間までコレステロール合成抑制作用を示した。一方、プラバスタチンおよびシンバスタチンのコレステロール合成抑制作用の持続時間はともに2時間であった。

3. 脂質代謝に関する試験

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは LDL 受容体活性および LDL 受容体 mRNA 発現量を増加させ、その増加率はシンバスタチンと同程度であった。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に肝臓ミクロソーム画分の LDL 受容体活性を増加させるとともに、VLDL-アポ蛋白 B 分泌速度を低下させる傾向を示した。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肝臓における VLDL- および LDL-アポ蛋白 B 産生速度ならびに VLDL- および LDL-pool size を低下させた。また正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に肝臓中コレステロール含量を低下させた。HepG2 細胞において、アトルバスタチンは 1 および 14 時間前処置ではアポ蛋白 B 分泌およびトリグリセリド分泌に対して影響を及ぼさなかったのに対して、24 時間前処置で両分泌を濃度依存的に低下させた。このときのアポ蛋白 B 分泌抑制率は細胞内コレステロール含量の低下率と相關していた。同様にシンバスタチンはアポ蛋白 B 分泌に対して 1 時間前処置では影響を及ぼさなかったのに対して、14 および 24 時間前処置で濃度依存的に低下させた。

4. 正常脂質動物における血中脂質低下作用

正常モルモットにおいて、アトルバスタチンおよびシンバスタチンは用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させ、その低下作用は 30mg/kg でそれぞれ 45% および 34% であった。一方、プラバスタチンは 30mg/kg で 14% の低下傾向を示した。コレステラミン負荷イヌにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させた。

5. 高脂血症モデルにおける血中脂質低下作用

コレステロール負荷ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値および VLDL-コレステロール値を低下させた。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血漿総コレステロール値、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値および VLDL-トリグリセリド値を低下させた。内因性高コレステロール血症モデルであるカゼイン負荷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の低下傾向を示した。家族性高コレステロール血症モデルである LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に血漿総コレステロール値およびコレステロール分泌速度を低下させた。一方、本モデルにおいてプラバスタチンおよびシンバスタチンは同一投与量範囲で血漿総コレステロール値に対して有意な作用を示さなかった。Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) ウサギにおいて、アトルバスタチンは血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値およびリン脂質値を低下させた。蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に血清トリグリセリド値およびトリグリセリド分泌速度を低下させた。一方、本モデルにおいてプラバスタチンおよびシンバスタチンは同一投与量範囲で血清トリグリセリド値およびトリグリセリド分泌速度に対して有意な作用を示さなかった。

6. 動脈硬化に対する作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギにおいて、アトルバスタチンは腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面

積を低下させるとともに、腸骨-大腿動脈のマクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病変面積率を低下させる傾向を示した。一方、本モデルにおいてシンバスタチンおよびプラバスタチンは同一投与量範囲で腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積、マクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病変面積率に対して有意な作用を示さなかった。WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは胸部大動脈の病変面積率および胸部大動脈中コレステロール含量を低下させるとともに、冠動脈の粥状硬化病変を改善する傾向を示した。

7. 代謝物の薬理作用

ラット肝臓ミクロソーム画分において、ヒトの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位水酸化体(M-1)および2位水酸化体(M-2)はHMG-CoA還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった。

8. 作用機序

アトルバスタチンは *in vitro* 試験において、選択的なHMG-CoA還元酵素阻害作用によりコレステロール合成抑制作用を示した。また正常脂質動物、コレステロール負荷動物および家族性高コレステロール血症モデルにおいて、アトルバスタチンは用量依存的に血中コレステロール値を低下させた。*In vitro* 試験および正常モルモットにおいて、アトルバスタチンはLDL受容体活性およびLDL受容体mRNA発現量を増加させるとともに、コレステロール負荷ミニブタあるいはLDL受容体欠損マウスにおいてリポ蛋白分泌・産生速度低下作用を示した。したがって、本薬の脂質低下作用の機序には、LDL受容体数の増加に伴うリポ蛋白異化亢進作用とともに、肝臓のリポ蛋白分泌低下作用の関与する可能性が推察された。

アトルバスタチンのリポ蛋白分泌低下作用発現機序については、アトルバスタチンの強い肝臓集積性および活性代謝物の存在などの特徴に起因する可能性が推察された。すなわち、プラバスタチンおよびシンバスタチンと比較してコレステロール合成をより長く抑制すると考えられ、リポ蛋白の材料となるコレステロールの供給を抑制する結果、肝臓におけるリポ蛋白の産生量を低下させるものと考えられた。

さらにアトルバスタチンは蔗糖負荷ラットおよびコレステロール負荷ミニブタにおいて、血中トリグリセリド値を低下させた。これらのモデルにおいてアトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度あるいはリポ蛋白産生速度を低下させていたことから、本薬の血漿トリグリセリド低下作用はリポ蛋白分泌低下作用に起因するものと推察された。

コレステロール負荷内皮傷害ウサギおよびWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは大動脈および冠動脈の動脈硬化の進展予防効果を示した。

以上の成績より、アトルバスタチンは肝臓でのコレステロール合成を抑制し、その結果、LDL受容体を介した血中リポ蛋白の異化亢進作用を示すとともに、リポ蛋白の分泌・産生速度を低下させることにより、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予防するものと推察された。

9. 臨床成績との関連性

第Ⅲ相臨床試験において、アトルバスタチンは血清総コレステロール値を低下させ、LDL-コレステロール低下率および血清アポ蛋白B低下率が正相関したことから、本薬の血清総コレステロール低下作用は動物試験と同様に、LDL粒子数の減少、すなわちLDL受容体活性亢進作用が関与するものと推察された。本薬の動物試験で血中脂質低下作用を示す用量は臨床試験よりも高い傾向が認められたが、既存のHMG-CoA還元酵素阻害薬であるプラバスタチンおよびシンバスタチンにおいても同様であることから、HMG-CoA還元酵素阻害薬が共通に有する種差によるものと考えられた。この種差の要因については明確ではないが、動物種によりコレステロール代謝活性が異なることや、薬物のクリアランスがヒトと比較して動物ではより高いことなどに起因する可能性が推察される。

さらに、本薬は第Ⅲ相臨床試験においてプラバスタチンと比較して有意な血清トリグリセリド低下作用を示した。その際に、VLDL-トリグリセリド低下率およびVLDL-コレステロール低下率が相關していたこと、アポ蛋白BおよびE値が低下していたことから、VLDLの粒子数の減少が血清トリグリセリド低下作用の機序の一つと考えられた。一方、動物試験（コレステロール負荷ミニブタおよび蔗糖負荷ラット）で、本薬は血中トリグリセリド値を低下させるとともに、アポ蛋白B産生速度およびトリグリセリド分泌速度を低下させており、本薬の血中トリグリセリド低下作用はリポ蛋白分泌低下作用に基づく可能性が推察された。したがって、ヒトにおいて血清トリグリセリド低下作用の機序として示唆されたVLDL粒子数の減少は、動物で推察された本薬のリポ蛋白分泌低下作用の関与が推察された。

以上のように、本薬の臨床における血清脂質低下作用は、動物試験で推察された本薬の作用機序に基づくものと考えられる。

1. HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (表ホー2)

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞酵素可溶性画分において、アトルバスタチン (0.3~100nM) は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素作用を阻害し、その阻害作用は IC₅₀ 値で比較するとシンバスタチンと同程度であり、プラバスタチンの 5 倍であった。一方、R-4 (アトルバスタチンの鏡像体) の HMG-CoA 還元酵素阻害作用はアトルバスタチンの 1/5800 であった。

表ホー2 アトルバスタチン、R-4、シンバスタチンおよびプラバスタチンの HepG2 細胞酵素可溶性画分における HMG-CoA 還元酵素に対する作用
(: HepG2 細胞)

薬物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC ₅₀ 値 [95%信頼区間] (nM)	相対効力 ¹⁾
アトルバスタチン	6	1.9 [1.5 ~ 2.4]	1
R-4	4	11000 [4700 ~ 17000]	1/5800
シンバスタチン	5	2.7 [1.9 ~ 3.6]	1
プラバスタチン	6	9.4 [6.7 ~ 12]	1/5

IC₅₀ 値は [¹⁴C] HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

1) : アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

2. コレステロール合成抑制作用

(1) ラット肝臓ミクロソーム (表ホー3)

2.5%コレステラミン含有餌を 3 日間与えたラットにおいて、アトルバスタチン (1~1000nM) は濃度依存的に肝臓ミクロソーム画分のコレステロール合成を抑制し、その抑制作用は IC₅₀ 値で比較するとプラバスタチンと同程度であった。

表ホー3 アトルバスタチンおよびプラバスタチンのラット肝臓ミクロソーム画分におけるコレステロール合成に対する作用

(: SD 系ラット、雄、)

薬物	例数	コレステロール合成抑制作用	
		IC ₅₀ 値 [個別値] (nM)	相対効力 ¹⁾
アトルバスタチン	3	13 [3.6, 9.5, 25]	1
プラバスタチン	4	13 [6.3, 10, 13, 21]	1

IC₅₀ 値は [¹⁴C] 酢酸を基質としたときのコレステロール合成抑制作用曲線から求めた。

1) : アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

(2) HepG2 細胞 (表ホー4)

HepG2 細胞において、アトルバスタチン (3~1000nM) は濃度依存的に酢酸からのコレステロール合成を抑制し、その抑制作用は IC₅₀ 値で比較するとシンバスタチンの 1/2 であった。一方、HMG-CoA 還元酵素の生成物であるメバロン酸 (メバロノラクトン) からのコレステロール合成に対してアトルバスタチンは抑制作用を示さなかった (IC₅₀ 値は 10000nM 以上)。

表ホー4 アトルバスタチンおよびシンバスタチンの HepG2 細胞におけるコレステロール合成に対する作用

(: HepG2 細胞)

薬 物	基質	コレステロール合成抑制作用		
		[¹⁴ C]酢酸 (n=5) IC ₅₀ 値 [95%信頼区間] (nM)	相対効力 ¹⁾	[¹⁴ C]メバロノラクトン (n=4) IC ₅₀ 値 [95%信頼区間] (nM)
アトルバスタチン		70.4 [36.1 ~ 105]	1	> 10000.
シンバスタチン		31.8 [16.8 ~ 46.9]	2	実施せず

IC₅₀ 値は [¹⁴C]酢酸または [¹⁴C]メバロノラクトンを基質としたときのコレステロール合成抑制作用曲線から求めた。

1) : アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

(3) ラット肝臓、脾臓および精巣組織切片 (表ホー5)

ラット肝臓組織切片において、アトルバスタチン (1~10000nM) は濃度依存的にコレステロール合成を抑制し、その抑制作用は IC₅₀ 値で比較すると、プラバスタチンの 4 倍であった。

ラット脾臓および精巣組織切片において、アトルバスタチンおよびプラバスタチン (1~10000nM) は濃度依存的にコレステロール合成を抑制し、各組織切片におけるコレステロール合成抑制作用は肝臓組織切片における抑制作用と比較してアトルバスタチンで同程度、プラバスタチンで 1/2~1/3 であった。なお、ロバスタチンの肝臓、脾臓および精巣組織切片に対するコレステロール合成抑制作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 28nM、5.1nM (肝臓組織切片における効力の 5 倍) および 4.0nM (同 7 倍) であった。

表ホー5 アトルバスタチン、プラバスタチンおよびロバスタチンのラット肝臓、脾臓および精巣組織切片におけるコレステロール合成に対する作用

(: SD 系ラット、雄,)

薬 物	例数	コレステロール合成抑制作用			
		IC ₅₀ 値 [個別値または 95%信頼区間] ²⁾ (nM)	肝臓組織切片	脾臓組織切片	精巣組織切片
アトルバスタチン (ナトリウム塩 ¹⁾)	3	39 [14, 46, 57] < 1 > (1)	30 [20, 30, 39] (1)	37 [25, 40, 45] (1)	
プラバスタチン	6	140 [78~200] < 1/4 > (1)	230 [130~330] (1/2)	390 [140~650] (1/3)	
ロバスタチン	3, 6	28 [5.9, 34, 43] < 1 > (1)	5.1 [2.6~7.6] (5)	4.0 [1.7~6.3] (7)	

IC₅₀ 値は [¹⁴C]酢酸を基質としたときのコレステロール合成抑制作用曲線から求めた。<>内の数字はアトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。()内の数字は各薬物の肝臓組織切片における効力を 1 としたときの相対効力を示す。

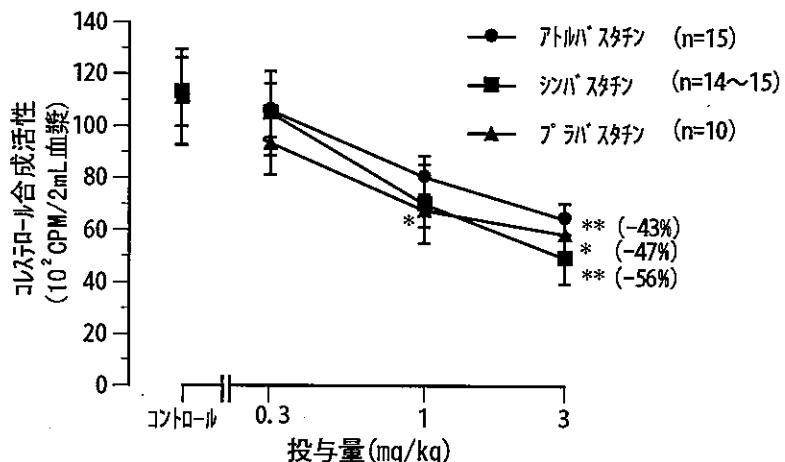
1) : 溶解性の優れるナトリウム塩を使用した。

2) : 実験例数が 3 例の結果は個別値を、6 例の結果は平均値の 95%信頼区間で示した。

(4) コレスチラミン負荷ラット

1) 単回投与時の効力の検討(図ホー1)

5%コレスチラミン含有餌を3日間与えたラットにおいて、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン(各0.3~3mg/kg)は単回経口投与により用量依存的にコレステロール合成を抑制し、その抑制率は3mg/kgでそれぞれ43%, 56%および47%であった。



図ホー1 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンのコレスチラミン負荷ラットにおけるコレステロール合成に対する作用

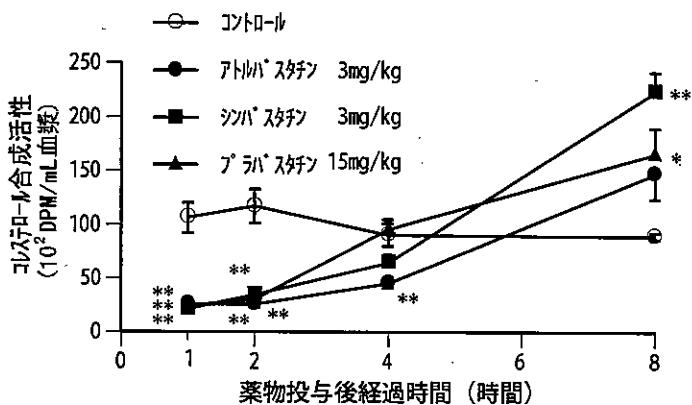
コレステロール合成活性は薬物の投与後1時間に $[^{14}\text{C}]$ 酢酸を腹腔内投与し、その後50分に得られた血漿コレステロール生成量から求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する抑制率を示す。

* および ** はコントロールに対する有意差を示す(* p<0.05, ** p<0.01, Dunnett 検定)。

() : SD系ラット、雄、

2) 単回投与時の作用持続時間の検討(図ホー2)

2.5%コレスチラミン含有餌を4日間与えたラットにおいて、投与後1時間におけるコレステロール合成抑制率が約80%になる用量で各薬物を投与すると、アトルバスタチン(3mg/kg)は投与後4時間までコレステロール合成抑制作用を示した。一方、シンバスタチン(3mg/kg)およびプラバスタチン(15mg/kg)の抑制作用は投与後2時間まで認められたが、投与後4時間では消失した。



図ホー2 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンのコレステラミン負荷ラットにおけるコレステロール合成抑制作用の持続時間

コレステロール合成活性は薬物投与後1,2,4 および8 時間に [14 C]酢酸を腹腔内投与し、その後1 時間に得られた血漿コレステロール生成量から求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す(n=8)。

* および ** はコントロールに対する有意差を示す(* p<0.05, ** p<0.01, Dunnett 検定)。

() : SD 系ラット、雄、100~190g

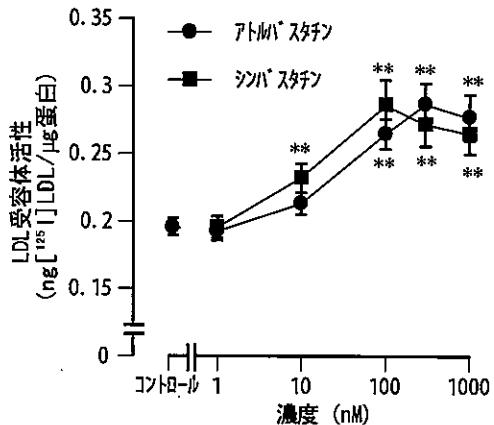
3. 脂質代謝に関する試験

(1) LDL 受容体誘導作用

1) HepG2 細胞 (図ホー3, 4)

HepG2 細胞において、アトルバスタチン (1~1000nM) は 24 時間の処置により LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 300nM で 46% であった。同様にシンバスタチンは同一濃度範囲において LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 100nM で 46% であった (図ホー3)。

HepG2 細胞において、アトルバスタチンおよびシンバスタチン (各 1000nM) は 24 時間の処置により LDL 受容体 mRNA 発現量を増加させ、その増加率はそれぞれ 62% および 74% であった (図ホー4)。

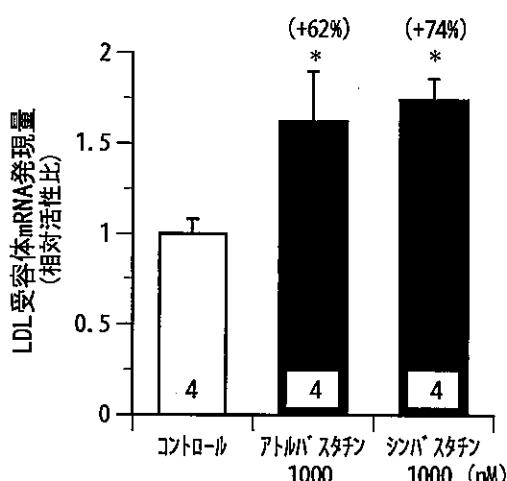


図ホー3 アトルバスタチンおよびシンバスタチンのHepG2細胞におけるLDL受容体活性に対する作用
LDL受容体活性は薬物処置後24時間に、細胞に対する特異的[¹²⁵I]LDL結合・取込み量から求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す(n=5)。

はコントロールに対する有意差を示す(p<0.01, Dunnett検定)。

アトルバスタチンおよびシンバスタチンのLDL受容体活性の最大増加率(最大活性発現濃度)は、コントロールに対してそれぞれ46±5%(300nM)および46±7%(100nM)であった。

(　　: HepG2細胞)



図ホー4 アトルバスタチンおよびシンバスタチンのHepG2細胞におけるLDL受容体mRNA発現量に対する作用

mRNA発現量は薬物処置後24時間に得られたtotal RNAからcDNAを合成して測定し、コントロールを1としたときの相対活性比で示した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。

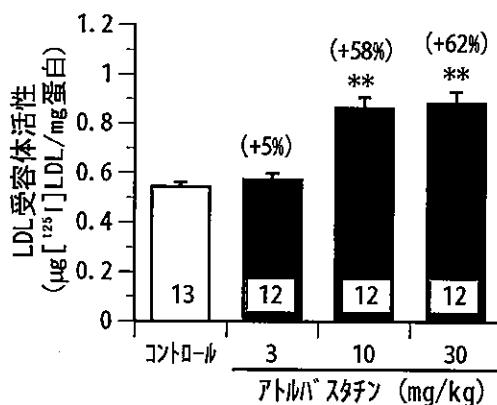
(　　)内の数字はコントロールに対する増加率を示す。

はコントロールに対する有意差を示す(p<0.05, Dunnett検定)。

(　　: HepG2細胞, 　　)

2) モルモット肝臓ミクロソーム(図ホー5)

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン(3~30mg/kg)は2週間の反復経口投与により、用量依存的に肝臓ミクロソーム画分のLDL受容体活性を増加させ、その増加率は58% (10mg/kg)および62% (30mg/kg)であった。



図ホー5 アトルバスタチンの正常モルモット肝臓ミクロソーム画分におけるLDL受容体活性に対する作用

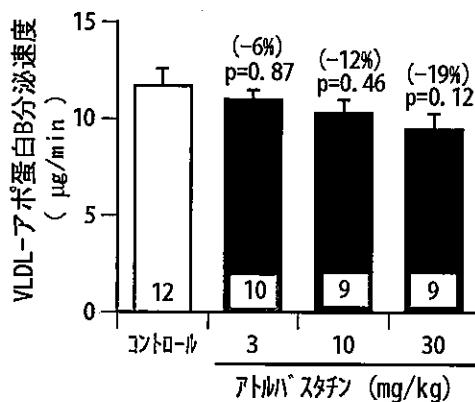
LDL受容体活性は薬物の最終投与後4時間に肝臓を摘出し、肝臓ミクロソーム画分に対する特異的 $[^{125}\text{I}]$ LDL結合量から求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。()内の数字はコントロールに対する増加率を示す。

はコントロールに対する有意差を示す($p<0.01$, Dunnett検定)。
(Hartley系モルモット, 雄, 320~385g)

(2) リポ蛋白分泌低下作用

1) アポ蛋白B分泌低下作用(図ホー6)

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン(3~30mg/kg)は2週間の反復経口投与により、用量依存的にVLDL-アポ蛋白B分泌速度を低下させる傾向を示し、その変化率は19%(30mg/kg)であった。



図ホー6 アトルバスタチンの正常モルモットにおけるアポ蛋白B分泌速度に対する作用

アポ蛋白B分泌速度は薬物の最終投与後4時間にTriton WR1339を静脈内投与し、その後90分に採血し求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

平均値の差の検定はコントロールに対して比較し(Dunnett検定)、統計的な有意差が認められなかったものの、用量依存性検定(直線回帰法)では有意($p<0.05$)であった。

(Hartley系モルモット, 雄, 325~415g)

2) アポ蛋白B産生速度低下作用(表ホー6)

ミニブタにおいて、アトルバスタチン(3mg/kg)は、400mgコレステロール含有餌とともに3週間の反復経口投与により、VLDL-およびLDL-アポ蛋白B産生速度をそれぞれ34%および21%低下させるとともに、VLDL-およびLDL-pool sizeをそれぞれ28%および30%低下させた。一方、本モデルにおいてアトルバスタチンはVLDL-およびLDL-アポ蛋白B代謝速度に対して有意な作用を示さなかった。

表ホー6 アトルバスタチンのコレステロール負荷ミニブタにおけるアポ蛋白B代謝動態に対する作用
(: ミニブタ、雌雄,)

薬物	VLDL-アポ蛋白B代謝動態			LDL-アポ蛋白B代謝動態		
	pool size ¹⁾ (mg/kg)	代謝速度 (h ⁻¹)	産生速度 (mg/kg/h)	pool size ¹⁾ (mg/kg)	代謝速度 (h ⁻¹)	産生速度 (mg/kg/h)
コントロール	0.65±0.047	3.3±0.30	2.2±0.32	6.8±0.37	0.045±0.0015	0.30±0.025
アトルバスタチン 3 mg/kg	0.46±0.033** (-28%)	3.1±0.21 (-7%)	1.4±0.13* (-34%)	4.7±0.27** (-30%)	0.050±0.0029 (11%)	0.24±0.023** (-21%)

アポ蛋白B代謝動態は[¹³¹I]VLDL, [¹²⁵I]LDLおよび[³H]ロイシンを静脈内投与して、その後120時間の標識VLDL, IDLおよびLDL-アポ蛋白B量の推移から求めた。動物は同腹仔でかつ同一性別を一組(コントロールおよびアトルバスタチン投与)として、計6組で実験を行った。

表の値は平均値±標準誤差を示す(n=6)。()内の数字はコントロールに対する増加または低下率を示す。

*および**はコントロールに対する有意差を示す(* p<0.05, ** p<0.01, 対応のあるStudent's t検定)。

1) : ミニブタの全血漿量を42 mL/kgとして算出した。

3) 肝臓中コレステロール含量低下作用(表ホー7)

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン(3~30mg/kg)は2週間の反復経口投与により、用量依存的に肝臓中コレステロール含量を低下させ、その低下率は肝臓中総コレステロール値で7%および10%(10および30mg/kg), 遊離コレステロール値で8%(30mg/kg)であった。また、肝臓中コレステリルエステル値を用量依存的に低下させる傾向を示し、その変化率は22%(30mg/kg)であった。

表ホー7 アトルバスタチンの正常モルモットにおける肝臓中コレステロール含量に対する作用
(: Hartley系モルモット、雄、320~385g)

薬物	用量 (mg/kg)	例数	肝臓中コレステロール含量 (mg/g 湿重量)		
			総コレステロール値	遊離コレステロール値	コレステリルエステル値 ¹⁾
コントロール	—	13	2.68±0.03	2.17±0.04	0.51±0.03
アトルバスタチン	3	12	2.59±0.04 (-3%)	2.11±0.04 (-3%)	0.48±0.03 (-5%)
	10	12	2.49±0.02** (-7%)	2.06±0.03 (-5%)	0.43±0.04 (-15%)
	30	12	2.40±0.04** (-10%)	2.00±0.04* (-8%)	0.40±0.04 (-22%)

肝臓中コレステロール含量は薬物の最終投与後4時間に肝臓を摘出し、脂質をクロロホルム/メタノール(2:1)で抽出後、酵素法により測定した。表の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

*および**はコントロールに対する有意差を示す(* p<0.05, ** p<0.01, Dunnett検定)。

1) : コレステリルエステル値=総コレステロール値-遊離コレステロール値。

(3) コレステロール合成抑制作用の持続時間とアポ蛋白B分泌抑制作用の関連性

1) アポ蛋白B分泌およびトリグリセリド分泌低下作用(表ホー8)

HepG2細胞において、アトルバスタチン(10~1000nM)は処置時間依存性のトリグリセリド分泌低下作用を示した。すなわち、1時間および14時間前処置では有意な作用を示さず、24時間前処置により濃度依存的な低下作用を示した(1000nMで26%)。同様にアポ蛋白B分泌活性に対して、本薬は24時間前処置でのみ濃度依存的かつ有意な低下作用を示した(1000nMで29%)。本薬のトリグリセリド分泌低下率とアポ蛋白B分泌低下率との間に有意な相関が認められた($r^2=0.863$, $p<0.01$)。なお、本薬はすべての処置時間でトリグリセリド合成量には影響を与えたかった。

表ホー8 アトルバスタチンの HepG2 細胞におけるトリグリセリド合成量、トリグリセリド分泌量およびアポ蛋白B分泌量に対する作用
(HepG2細胞)

薬物	[³ H]トリグリセリド (DPM/ μ g蛋白)		アポ蛋白B (μ g/mg蛋白) 分泌量
	合成量	分泌量	
1時間前処置			
コントロール	1594±23	22.1±0.9	1.03±0.03
アトルバスタチン (10nM)	1569±21 (- 2%)	22.1±1.0 (0%)	1.03±0.02 (0%)
アトルバスタチン (100nM)	1589±50 (0%)	22.4±0.8 (+ 2%)	1.07±0.02 (+ 4%)
アトルバスタチン (1000nM)	1602±44 (0%)	23.8±0.4 (+ 8%)	1.05±0.06 (+ 2%)
14時間前処置			
コントロール	1799±53	22.9±1.7	1.02±0.05
アトルバスタチン (10nM)	1857±97 (+ 3%)	22.8±1.9 (- 1%)	0.99±0.02 (- 2%)
アトルバスタチン (100nM)	1857±45 (+ 3%)	20.9±1.0 (- 8%)	0.97±0.05 (- 5%)
アトルバスタチン (1000nM)	1927±50 (+ 7%)	19.6±1.4 (-14%)	0.95±0.05 (- 7%)
24時間前処置			
コントロール	1508±12	22.3±1.3	1.15±0.05
アトルバスタチン (10nM)	1474±42 (- 2%)	21.6±1.5 (- 3%)	1.10±0.04 (- 5%)
アトルバスタチン (100nM)	1513±49 (0%)	19.6±1.3 (-12%)	1.01±0.03 (-12%)
アトルバスタチン (1000nM)	1562±61 (+ 4%)	16.3±0.6** (-26%)	0.83±0.06** (-29%)

トリグリセリド合成量およびトリグリセリド分泌量は薬物処置後1,14および24時間後に [³H]グリセロールを添加し、6時間後の細胞内および培地中の [³H]トリグリセリド量から算出した。アポ蛋白B量はELISA法により測定した。値は6測定の平均値±標準誤差を示す。()は各処置時間のコントロール値に対する変化率を示す。

はコントロールに対する有意差を示す($p<0.01$, Dunnett検定)。

2) コレステロール合成量および細胞内コレステロール含量低下作用 (表ホー9)

HepG2 細胞において、アトルバスタチン(10~1000nM)は1, 14 および 24 時間の処置時間に関係なく濃度依存的なコレステロール合成抑制作用を示した。一方、本葉(10~1000nM)は細胞内コレステロール含量に対して、1 時間前処置では低下作用を示さなかったが、14 および 24 時間前処置により有意な低下作用を示した。表ホー8で示した本葉のアポ蛋白 B 分泌低下作用における低下率と、細胞内遊離コレステロール含量およびコレステリルエステル含量の低下率との間には有意な相関性が認められた（遊離コレステロール含量： $r^2=0.782$, $p<0.01$, コlesteryl エステル含量： $r^2=0.559$, $p=0.02$ ）。

表ホー9 アトルバスタチンの HepG2 細胞におけるコレステロール合成活性および細胞内コレステロール含量に対する作用
(HepG2 細胞)

薬物	コレステロール合成活性 (DPM/ μg 蛋白)		細胞内コレステロール含量 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白)	
	遊離コレステロール 画分	コレステリルエス テル画分	遊離コレステロール	コレステリルエス テル
1 時間前処置				
コントロール	251.6±8.3	30.1±2.2	18.8±0.1	4.5±0.2
アトルバスタチン (10nM)	218.0±5.7** (-13%)	20.8±2.3** (-32%)	18.9±0.1 (0%)	4.7±0.2 (+ 6%)
アトルバスタチン (100nM)	133.5±4.3** (-47%)	9.9±1.5** (-68%)	19.1±0.2 (+ 2%)	4.6±0.0 (+ 2%)
アトルバスタチン (1000nM)	54.6±1.6** (-78%)	3.9±0.6** (-88%)	19.2±0.1 (+ 2%)	4.7±0.1 (+ 4%)
14 時間前処置				
コントロール	252.3±13.8	21.9±1.5	22.2±0.1	2.8±0.1
アトルバスタチン (10nM)	238.7±12.4 (- 5%)	17.4±0.7** (-20%)	22.4±0.3 (+ 1%)	2.6±0.0 (- 6%)
アトルバスタチン (100nM)	177.9±9.7** (-30%)	9.9±0.3** (-54%)	21.9±0.1 (- 1%)	2.4±0.0** (-13%)
アトルバスタチン (1000nM)	108.5±10.2** (-57%)	4.8±0.3** (-78%)	21.3±0.1* (- 4%)	2.4±0.1** (-12%)
24 時間前処置				
コントロール	238.5±6.3	23.5±1.8	24.6±0.4	4.2±0.1
アトルバスタチン (10nM)	214.5±3.3** (-10%)	16.0±1.6** (-32%)	24.1±0.2 (- 2%)	4.1±0.1 (- 1%)
アトルバスタチン (100nM)	165.9±1.6** (-30%)	10.5±1.4** (-56%)	24.2±0.1 (- 2%)	4.1±0.1 (0%)
アトルバスタチン (1000nM)	103.3±1.8** (-57%)	5.1±0.6** (-79%)	23.1±0.2** (- 6%)	3.3±0.1** (-20%)

コレステロール合成活性は薬物処置後1, 14 および 24 時間後に [^{14}C]酢酸を添加し、6 時間後の細胞内および培地中の [^{14}C]遊離コレステロールおよびコレステリルエステル量から算出した。細胞内コレステロール含量は脂質を抽出後、酵素法により測定した。

値は6 測定の平均値±標準誤差を示す。()は各処置時間のコントロール値に対する変化率を示す。

*および**はコントロールに対する有意差を示す(* $p<0.05$, ** $p<0.01$, Dunnett 検定)。

3) シンバスタチンのアポ蛋白 B 分泌抑制作用 (表ホー10)

アトルバスタチンのアポ蛋白 B 分泌抑制作用が本薬に特有な作用であるか否かを検討するため、シンバスタチンのアポ蛋白 B 分泌抑制作用を検討した。シンバスタチン(3~300nM)はアトルバスタチン(10~1000nM)と同程度のコレステロール合成抑制作用を示した。シンバスタチン(300nM)はアトルバスタチンと同様の処置時間依存的なアポ蛋白 B 分泌低下作用を示し、1 時間前処置では低下作用を示さなかったが、14 および 24 時間の前処置によりそれぞれ 21% および 24% の有意な低下作用を示した。

表ホー10 シンバスタチンの HepG2 細胞におけるコレステロール合成活性およびアポ蛋白 B 分泌量に対する作用
(HepG2 細胞)

薬物	コレステロール合成活性 (DPM/ μ g 蛋白)		アポ蛋白 B (μ g/ μ g 蛋白) 分泌量
	遊離コレステロール画分	コレステリルエステル画分	
1 時間前処置			
コントロール	230.2±9.5	29.7±1.5	1.36±0.04
シンバスタチン(3nM)	191.1±2.4** (-17%)	18.4±0.9** (-38%)	1.31±0.07 (- 4%)
シンバスタチン(30nM)	107.7±5.3** (-53%)	6.6±0.2** (-78%)	1.32±0.01 (- 2%)
シンバスタチン(300nM)	46.7±2.7** (-79%)	2.5±0.1** (-91%)	1.27±0.03 (- 6%)
14 時間前処置			
コントロール	233.0±5.1	17.5±1.0	1.30±0.03
シンバスタチン(3nM)	207.6±4.3** (-11%)	12.3±1.2** (-31%)	1.22±0.08 (- 6%)
シンバスタチン(30nM)	149.4±4.6** (-36%)	6.2±0.6** (-65%)	1.17±0.04 (-10%)
シンバスタチン(300nM)	84.6±2.5** (-64%)	2.5±0.1** (-86%)	1.03±0.02** (-21%)
24 時間前処置			
コントロール	219.4±6.4	15.6±0.6	1.53±0.07
シンバスタチン(3nM)	180.4±7.5** (-18%)	9.3±0.5** (-41%)	1.51±0.07 (- 2%)
シンバスタチン(30nM)	129.9±5.8** (-41%)	4.6±0.2** (-71%)	1.39±0.04 (-10%)
シンバスタチン(300nM)	90.9±6.4** (-58%)	2.4±0.1** (-85%)	1.16±0.05** (-24%)

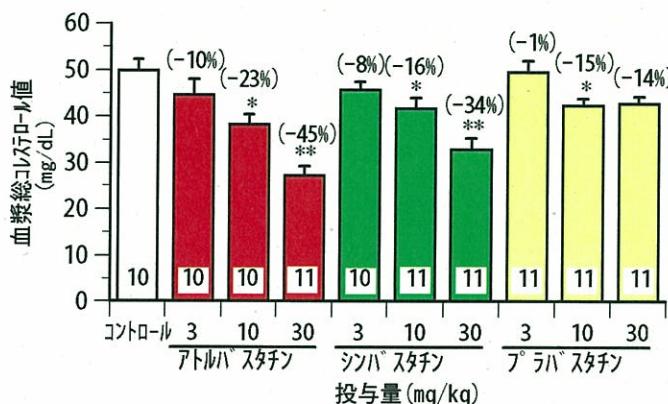
コレステロール合成活性は薬物処置後 1, 14 および 24 時間後に [14 C]酢酸を添加し、6 時間後の細胞内および培地中の [14 C]遊離コレステロールおよびコレステリルエステル量から算出した。アポ蛋白 B 量は ELISA 法により測定した。値は 6 測定の平均値±標準誤差を示す。()は各処置時間のコントロール値に対する変化率を示す。

はコントロールに対する有意差を示す (p<0.01, Dunnett 検定)。

4. 正常脂質動物における血中脂質低下作用

(1) 正常モルモット(図ホー7)

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン(3~30mg/kg)は2週間の反復経口投与により、用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させ、その低下率は23%(10mg/kg)および45%(30mg/kg)であった。本モデルにおいて、シンバスタチンおよびプラバスタチン(各3~30mg/kg)は用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させ、その低下率はシンバスタチンで16%(10mg/kg)および34%(30mg/kg)、プラバスタチンで15%(10mg/kg)であった。



図ホー7 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンの正常モルモットにおける血漿総コレステロール値に対する作用

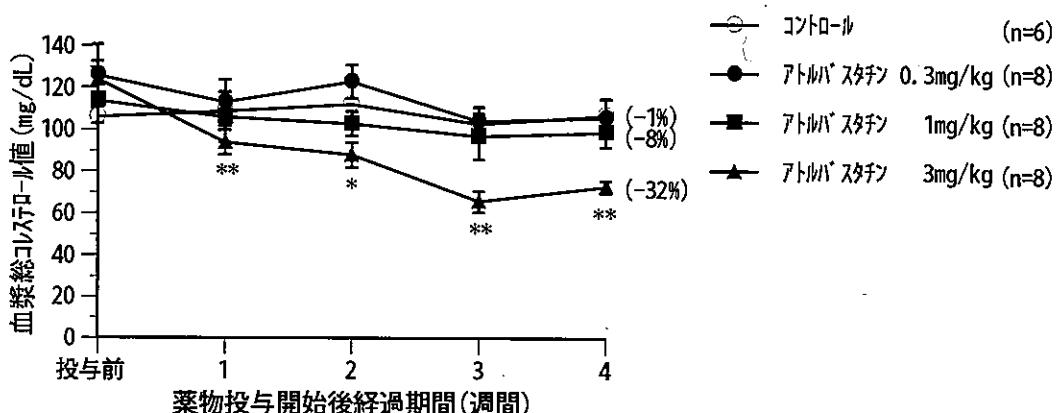
図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

* および ** はコントロールに対する有意差を示す(* p<0.05, ** p<0.01, Dunnett 検定)。

() : Hartley系モルモット、雄、280~350g

(2) コレスチラミン負荷イヌ(図ホー8)

12gのコレスチラミンをあらかじめ3週間与えたイヌにおいて、アトルバスタチン(0.3~3mg/kg)は12gのコレスチラミンとともに4週間の反復経口投与により、用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させ、その低下率は32%(3mg/kg)であった。



図ホー8 アトルバスタチンのコレステラミン負荷イヌにおける血漿総コレステロール値に対する作用
図の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。
* および ** は投与前値からの変化量をコントロールと比較したときの有意差を示す(* p<0.05,
** p<0.01, Dunnett 検定)。
(: ビーグル犬, 雄,)

5. 高脂血症モデルにおける血中脂質低下作用

(1) コレステロール負荷高コレステロール血症モデル

1) コレステロール負荷ウサギ (表ホー11)

0.5%コレステロール含有餌をあらかじめ2週間与えたウサギにおいて、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン(各2.5mg/kg)は、0.5%コレステロール含有餌とともに8週間の混餌投与により、血漿総コレステロール値およびVLDL-コレステロール値を低下させ、その低下率は総コレステロール値でそれぞれ45%, 60% および33%, VLDL-コレステロール値でそれぞれ60%, 71% および38%であった。

表ホー11 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンのコレステロール負荷ウサギにおける血漿総コレステロール値およびVLDL-コレステロール値に対する作用

(: NZW系ウサギ, 雄,)

薬物	例数	血漿総コレステロール値 (mg/dL)		VLDL-コレステロール値 (mg/dL)	
		投与前	投与開始後8週間	投与前	投与開始後8週間
コントロール	8	935±61	2511±160	- ¹⁾	2080±109
アトルバスタチン 2.5 mg/kg	7	943±60	1379±84** (-45%)	- ¹⁾	839±81** (-60%)
シンバスタチン 2.5 mg/kg	8	934±63	998±100** (-60%)	- ¹⁾	593±109** (-71%)
プラバスタチン 2.5 mg/kg	8	987±56	1690±110** (-33%)	- ¹⁾	1285±123** (-38%)

表の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

** はコントロールに対する有意差を示す(** p<0.01, Dunnett 検定)。

1) : 測定せず。

2) コレステロール負荷ミニブタ (表ホー12)

ミニブタにおいて、アトルバスタチン (3mg/kg) は、400mg コレステロール含有餌とともに3週間の反復経口投与により、血漿総コレステロール値およびLDL-コレステロール値をそれぞれ16% および31% 低下させた。また本モデルにおいてアトルバスタチンは血漿トリグリセリド値およびVLDL-トリグリセリド値をそれぞれ19% および28% 低下させた。

表ホー12 アトルバスタチンのコレステロール負荷ミニブタにおける血漿コレステロール値および血漿トリグリセリド値に対する作用

(: ミニブタ、雄雌,)

薬物	血漿コレステロール値 (mg/dL)				血漿トリグリセリド値 (mg/dL)	
	Total ¹⁾	VLDL	LDL	HDL	Total ¹⁾	VLDL
コントロール	115± 6	2.6±0.2	60± 4	53± 3	27± 2	18± 2
アトルバスタチン 3 mg/kg	97± 4** (-16%)	2.0±0.4 (-23%)	41± 3** (-31%)	54± 2 (+1%)	22± 3** (-19%)	13± 2** (-28%)

同腹仔でかつ同一性別の動物を一組(コントロールおよびアトルバスタチン投与)とする、計6組で実験を行った。表の値は平均値±標準誤差を示す(n=6)。()内の数字はコントロールに対する増加または低下率を示す。

** はコントロールに対する有意差を示す(** p<0.01, 対応のある Student's t 検定)。

1) : 血漿総コレステロール値または血漿トリグリセリド値を示す。

(2) 内因性高コレステロール血症モデル [カゼイン負荷ウサギ (表ホー13)]

27%カゼイン含有餌をあらかじめ4~6週間与えたウサギにおいて、アトルバスタチン(1~10mg/kg)は27%カゼイン含有餌とともに6週間の混餌投与により、血漿総コレステロール値を低下させる傾向を示し、その変化率は48% (3mg/kg) であった。

表ホー13 アトルバスタチンのカゼイン負荷ウサギにおける血漿総コレステロール値に対する作用

(: NZW系ウサギ、雄,)

薬物	用量 (mg/kg)	例数	血漿総コレステロール値(mg/dL)		
			投与前	投与開始後6週間	p 値
コントロール	—	5	213± 44	260± 88	—
アトルバスタチン	1	5	280± 53	175± 26 (-33%)	0.11
	3	6	246± 34	136± 38 (-48%)	0.08
	10	4	183± 47	84± 24 (-68%)	0.16

表の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定は投与前値からの変化量をコントロールに対して比較した(Dunnett 検定)。

(3) 家族性高コレステロール血症モデル

1) LDL 受容体欠損マウス (表ホー14, 15)

LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチン (10~300mg/kg) は 2 週間の混餌投与により、用量依存的に血漿総コレステロール値を低下させ、その低下率は 5~48% (10~300mg/kg) であった。一方、本モデルにおいて、プラバスタチンおよびシンバスタチンは同一投与量範囲で血漿総コレステロール値に対して有意な作用を示さなかった (表ホー14)。またアトルバスタチン (300mg/kg) は単回経口投与によりコレステロール分泌速度を 31% 低下させた (表ホー15)。

表ホー14 アトルバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチンの LDL 受容体欠損マウスにおける血漿総コレステロール値および LDL-コレステロール値に対する作用

(: LDL 受容体欠損マウス、雌,)

薬物	用量 (mg/kg)	例数	血漿総コレステロール値 (mg/dL)		LDL-コレステロール値 (mg/dL)	
			投与前	投与開始後 2 週間	投与前	投与開始後 2 週間
コントロール	—	7	203±11	215±10	131	118
アトルバスタチン	10	7	229±15	204±12 (- 5%)*	149	117 (- 1%)
	30	7	195±8	171±9 (-20%)*	124	95 (-19%)
	100	7	197±11	167±14 (-22%)*	130	84 (-29%)
	300	7	207±9	113±10 (-48)**	138	51 (-57%)
	10	7	205±12	230±12 (+ 7%)	142	150 (+27%)
プラバスタチン	30	7	220±11	246±21 (+15%)	121	139 (+18%)
	100	7	208±15	236±14 (+10%)	145	149 (+26%)
	300	7	196±12	216±25 (+ 1%)	125	120 (+ 2%)
	10	7	207±12	234±12 (+ 9%)	155	143 (+21%)
シンバスタチン	30	7	220±13	234±16 (+ 9%)	148	135 (+14%)
	100	7	222±19	252±17 (+17%)	137	146 (+24%)
	300	7 ¹⁾	227±5	143 (-33%)	146	82 (-31%)

血漿 LDL-コレステロール値は同一投与群から得られた血漿をプールして測定した。表の値は平均値±標準誤差を示す。
() 内の数字はコントロールに対する増加または低下率を示す。

* および ** は投与前値からの変化量をコントロールと比較したときの有意差を示す (* p<0.05, ** p<0.01, Dunnett 検定)。

1) : 7 匹中 6 匹が投与期間中に死亡したため、投与開始後 2 週間の結果は生存した 1 匹の結果を示した。

表ホー15 アトルバスタチンの LDL 受容体欠損マウスにおけるコレステロール分泌速度に対する作用

(: LDL 受容体欠損マウス、雌,)

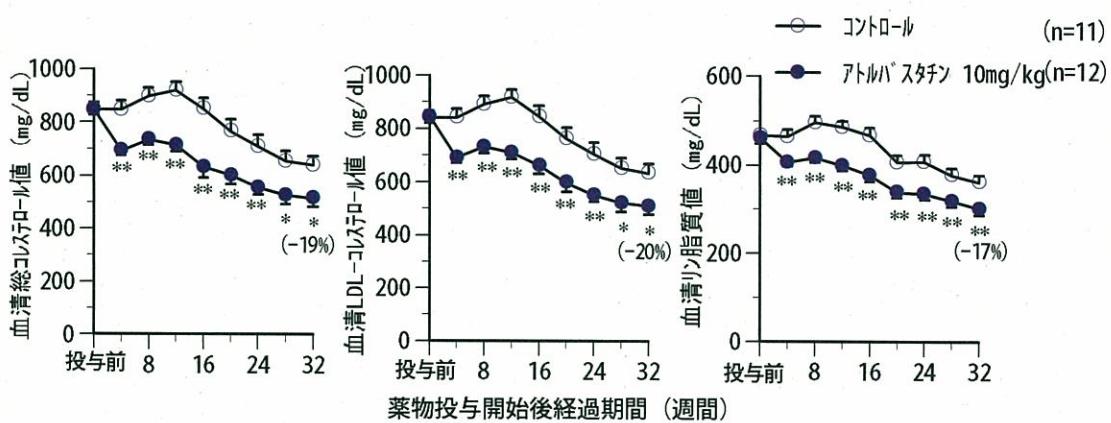
薬物	用量 (mg/kg)	例数	コレステロール分泌速度 (mg/dL/hr/g 体重)
コントロール	—	10	0.68 ± 0.070
アトルバスタチン	300	10	0.47 ± 0.027* (-31%)

コレステロール分泌速度は薬物投与後 12 時間に Triton WR1339 を腹腔内投与し、その後 12 時間のコレステロール量の推移から求めた。表の値は平均値±標準誤差を示す。 () 内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

* はコントロールに対する有意差を示す (* p<0.05, Student's t 検定)。

2) WHHL ウサギ (図ホー9)

Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) ウサギにおいて、アトルバスタチン (10mg/kg) は 32 週間の反復経口投与により、血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値およびリン脂質値をそれぞれ 19%, 20% および 17% 低下させた。



図ホー9 アトルバスタチンの WHHL ウサギにおける血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値およびリン脂質値に対する作用

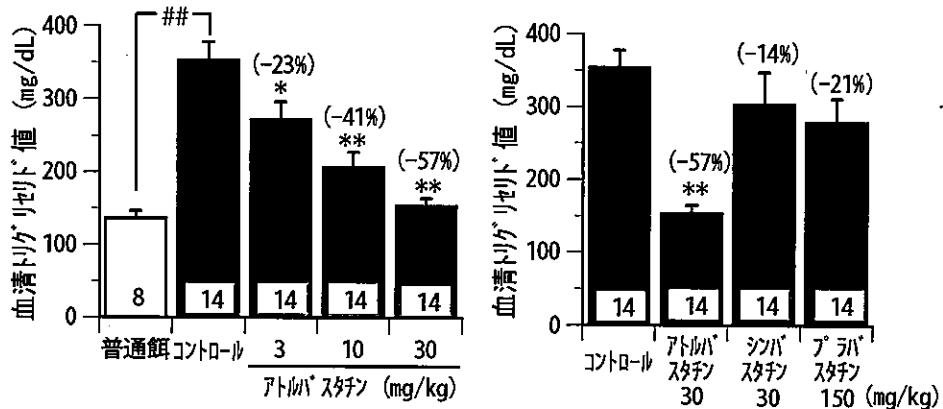
図の値は平均値±標準誤差を示す。()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

* および ** は投与前値からの変化量をコントロールと比較したときの有意差を示す(* p<0.05,
** p<0.01, Student's t 検定)。

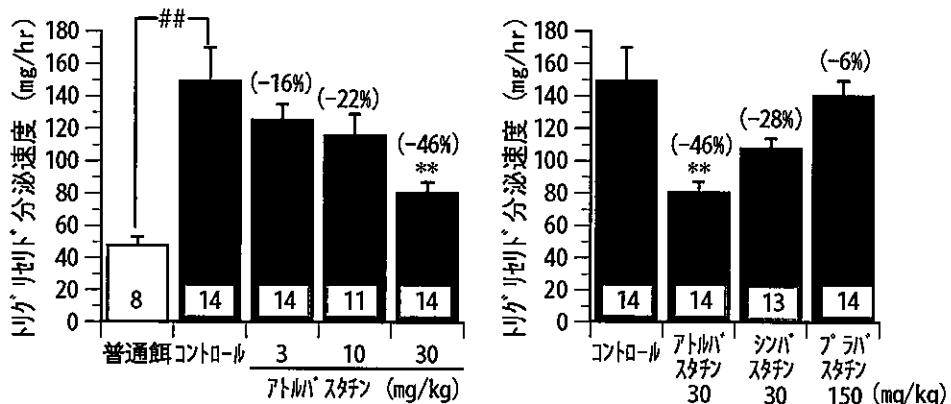
(—○—: WHHL ウサギ, 雄, 2.1~2.7kg, —●—: アトルバスタチン 10mg/kg)

(4) 蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラット (図ホー10~12)

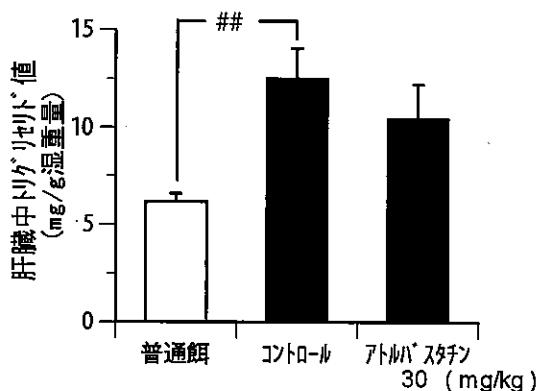
68%蔗糖含有餌をあらかじめ 1 週間与えたラットにおいて、アトルバスタチン (3~30mg/kg) は 68%蔗糖含有餌とともに 2 週間の反復経口投与により、用量依存的に血清トリグリセリド値を低下させ、その低下率は 23~57% (3~30mg/kg) であった。本モデルにおいて、アトルバスタチンは用量依存的にトリグリセリド分泌速度を低下させ、その低下率は 46% (30mg/kg) であった。シンバスタチン (30mg/kg) およびプラバスタチン (150mg/kg) は血清トリグリセリド値およびトリグリセリド分泌速度に対して有意な作用を示さなかった(図ホー10,11)。またアトルバスタチン (30mg/kg) は肝臓中トリグリセリド値に対して有意な作用を示さなかった(図ホー12)。



図ホ-10 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンの蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおける血清トリグリセリド値に対する作用
図の値は平均値土標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。
()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。
は普通餌に対する有意差を、* および ** はコントロールに対する有意差を示す(## p<0.01, Student's t 検定; * p<0.05, ** p<0.01, Dunnett 検定)。
() : SD 系ラット、雄、230~310g)



図ホ-11 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンの蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおけるトリグリセリド分泌速度に対する作用
図の値は平均値土標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。
()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。
は普通餌に対する有意差を、** はコントロールに対する有意差を示す(## p<0.01, Student's t 検定; ** p<0.01, Dunnett 検定)。
() : SD 系ラット、雄、230~310g)



図ホー12 アトルバスタチンの蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおける肝臓中トリグリセリド値に対する作用

肝臓中コレステロール含量は薬物の最終投与後 1 時間に肝臓を摘出し、脂質をクロロホルム／メタノール(2:1)で抽出後、酵素法により測定した。図の値は平均値±標準誤差を示す(n=9)。

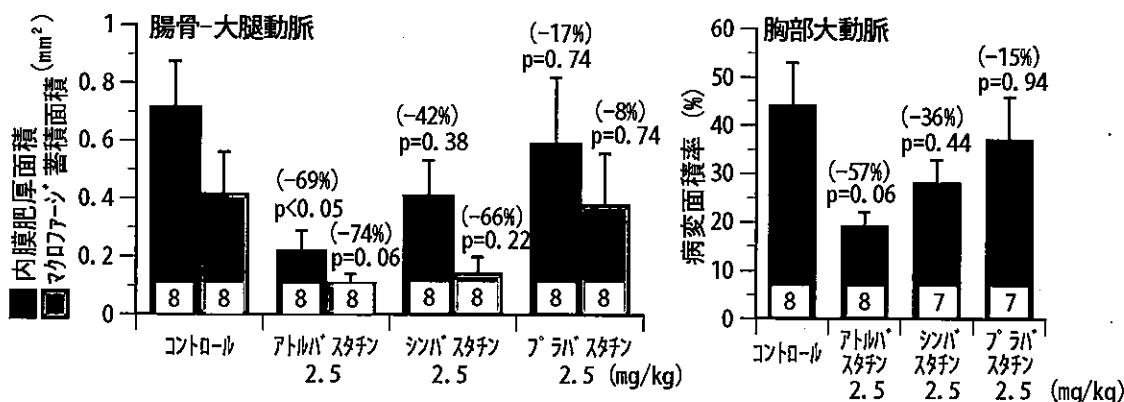
##: 普通餌に対する有意差を示す(## p<0.01, Student's t 検定)。

(): SD 系ラット、雄、220～340g

6. 動脈硬化に対する作用

(1) コレステロール負荷内皮傷害ウサギ (図ホー13)

0.5%コレステロール含有餌をあらかじめ 2 週間与えた後、腸骨-大腿動脈にナイロン繊維を挿入し血管内皮を傷害したウサギにおいて、アトルバスタチン(2.5mg/kg)は、0.5%コレステロール含有餌とともに 8 週間の混餌投与により、腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積を 69% 低下させるとともに、腸骨-大腿動脈のマクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病変面積率をそれぞれ 74% および 57% 低下させる傾向を示した。シンバスタチンおよびプラバスタチン(各 2.5mg/kg)は腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積、マクロファージ蓄積面積および胸部大動脈の病変面積率に対して有意な作用を示さなかった。



図ホー13 アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンのコレステロール負荷内皮傷害ウサギにおける腸骨-大腿動脈内膜肥厚面積およびマクロファージ蓄積面積ならびに胸部大動脈病変面積率に対する作用

図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。

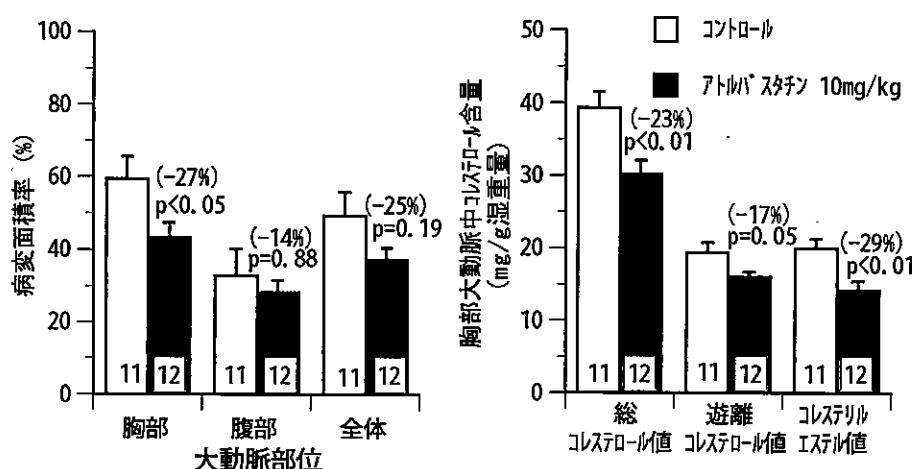
()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定はコントロールに対して比較した(Steel 検定)。

(): NZW 系ウサギ、雄、

(2) WHHL ウサギ (図ホ-14, 表ホ-16)

WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチン (10mg/kg) は 32 週間の反復経口投与により胸部大動脈の病変面積率を 27% 低下させた。本モデルにおいてアトルバスタチンは胸部大動脈中コレステロール含量を低下させ、その低下率は総コレステロール値およびコレステリルエステル値でそれぞれ 23% および 29% であった(図ホ-14)。また、本モデルにおいて、アトルバスタチンは冠動脈における内膜肥厚度(内膜面積/中膜面積比)、管腔狭窄率および病変発症率を低下させる傾向を示し、その変化率はそれぞれ 66%, 72% および 63% であった(表ホ-16)。



図ホ-14 アトルバスタチンの WHHL ウサギにおける大動脈病変面積率および胸部大動脈中コレステロール含量に対する作用

胸部大動脈中コレステロール含量は大動脈病変面積測定後、脂質をクロロホルム／メタノール(2:1)で抽出し、酵素法により測定した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定はコントロールに対して比較した(Wilcoxon 順位和検定)。

() : WHHL ウサギ, 雄, 2.1kg~2.7kg,

表ホ-16 アトルバスタチンの WHHL ウサギにおける冠動脈粥状硬化病変に対する作用
() : WHHL ウサギ, 雄, 2.1kg~2.7kg,)

評価項目	薬物	例数	冠動脈粥状硬化病変					p 値
			回旋枝	前下行枝	中隔枝	右冠動脈	全体	
内膜肥厚度	コントロール	11	0.70±0.32	0.10±0.10	0.22±0.12	0.06±0.06	0.27±0.10	—
	アトルバスタチン	12	0.32±0.20	病変なし	0.04±0.04	病変なし	0.09±0.05 (-66%)	0.055
管腔狭窄率 (%)	コントロール	11	15±7	2±2	11±6	1±1	7±2	—
	アトルバスタチン	12	6±4	病変なし	2±2	病変なし	2±1 (-72%)	0.050
病変発症率 (%)	コントロール	11	45(5/11)	9(1/11)	27(3/11)	9(1/11)	23(10/44)	—
	アトルバスタチン	12	25(3/12)	0(0/12)	8(1/12)	0(0/12)	8(4/48) (-63%)	0.081

摘出した心臓を 10% リン酸緩衝ホルマリン液にて冠動脈を灌流固定後、心臓の 8 横断ブロックを作成し、組織切片を elastica van Gieson 染色して、内膜肥厚度(内膜面積/中膜面積比)および管腔狭窄率(内膜面積/内弹性板内面積 × 100)を画像解析ソフトで算出した。表の値は平均値±標準誤差を示す。

()内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定はコントロールに対して比較した(内膜肥厚度および管腔狭窄率: Wilcoxon 順位和検定、病変発症率: χ^2 検定)。

7. 代謝物の薬理作用（表ホー17）

臨床におけるアトルバスタチンの主代謝物はアミド結合位置のベンゼン環の4位水酸化体（M-1）および2位水酸化体（M-2）であった。ラット肝臓ミクロソーム画分において、M-1（1～300nM）およびM-2（1～300nM）は濃度依存的にHMG-CoA還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった。

表ホー17 アトルバスタチン、M-1 および M-2 のラット肝臓ミクロソーム画分における HMG-CoA 還元酵素に対する作用

（：SD系ラット、雄、）

薬 物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC ₅₀ 値 [個別値] (nM)	相対効力 ¹⁾
アトルバスタチン	1	13	1
M-1	2	12 [11, 13]	1
M-2	2	15 [11, 19]	1

IC₅₀ 値は [¹⁴C]HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

1) : アトルバスタチンを 1 としたときの相対効力を示す。

8. 作用機序

コレステロールは体内で細胞膜の構成成分や胆汁酸、ステロイドホルモン等の生合成原料として重要な役割を果たしており、トリグリセリドおよびリン脂質とともに親水性のアボ蛋白と複合体を形成しリポ蛋白として血中に存在する。血中のコレステロール値を調節している主要な臓器は肝臓であり、肝臓は血中に存在するコレステロールの75% をHMG-CoA還元酵素を律速酵素とするde novo 生合成経路で新たに合成しリポ蛋白として血中へ供給する一方で、血中の余剰なコレステロールを肝細胞表面に存在するLDL受容体を介して取り込み、胆汁酸として排泄している¹⁾。

In vitro 試験において、アトルバスタチンは HMG-CoA からメバロン酸の合成を濃度依存的に抑制し、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すとともに、酢酸からのコレステロール合成を抑制する一方で、メバロン酸からのコレステロール合成を抑制しなかった。また、アトルバスタチンは正常脂質動物および各種高コレステロール血症モデルにおいて、用量依存的に血中コレステロール値を低下させた。したがって、アトルバスタチンは肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することにより、肝臓におけるコレステロール合成を抑制し、血中コレステロール値を低下させることができた。

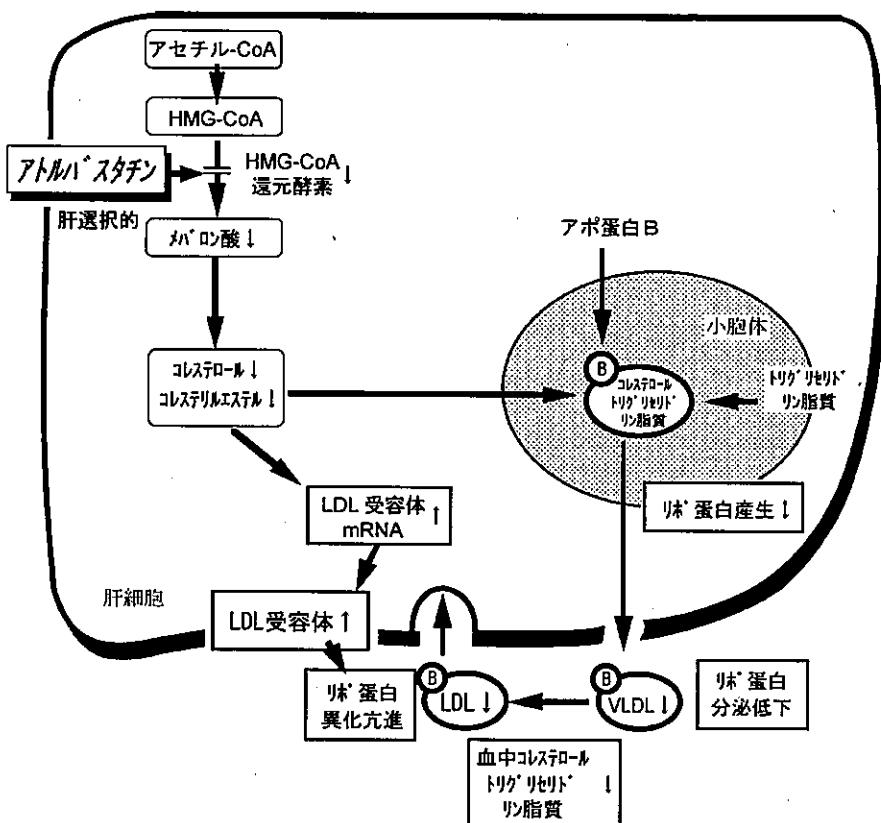
一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血中コレステロール低下作用の機序は以下のように考えられている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は主に肝臓において HMG-CoA 還元酵素を競合的に阻害し、細胞内のコレステロール含量を低下させることで、肝細胞のコレステロール需要を増加させる。細胞はコレステロールを補給するため、細胞表面の LDL 受容体数を増加させて血中 LDL を細胞内に取り込む。その結果、血中 LDL の異化が亢進し、血中コレステロール値が低下する²⁾。アトルバスタチンは in vitro 試験において、LDL 受容体 mRNA 発現量および LDL 受容体活性を増加させ、その増加率はシンバスタチンと同程度であった。さらにモルモットにおいて肝臓のコレステロール含量を低下させるとともに、LDL 受容体活性を増加させた。したがって、本薬は既存の HMG-CoA 還元酵素阻

害薬と同様に、コレステロール合成抑制作用に基づき間接的に LDL 受容体数を増加させ、その結果リポ蛋白の異化を亢進し、血中コレステロール値を低下させたものと推察される。

前述のように既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬は血中コレステロール値を低下させる過程に LDL 受容体を介するために、LDL 受容体を遺伝的に欠損したホモ接合型家族性高コレステロール血症に対しては作用が弱いものと考えられる³⁾。しかし、アトルバスタチンはプラバスタチンおよびシンバスタチンと異なり LDL 受容体欠損マウスにおいて、用量依存的な血漿コレステロール低下作用を示した。このとき、アトルバスタチンは LDL 受容体欠損マウスにおいて肝臓からのコレステロール分泌速度を低下させていた。また、アトルバスタチンは正常モルモットにおいて用量依存的に肝臓からの VLDL-アポ蛋白分泌速度を低下させる傾向を示すとともに、コレステロール負荷ミニブタにおいて、肝臓からの VLDL および LDL-アポ B 産生速度を低下させた。以上の成績から、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体を介したリポ蛋白異化亢進作用だけでなく、肝臓からのリポ蛋白分泌低下作用も有することが示唆された。

肝臓でのリポ蛋白分泌を調節している機構については明確には解明されていないが、培養肝臓細胞や *in vivo* の動物モデルを用いた試験結果から次のように考察されている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は肝細胞のコレステロール合成を抑制し、リポ蛋白の產生に必要な貯蔵型コレステロールであるコレステリルエステル量を低下させる。さらに小胞体（リポ蛋白產生部位）におけるコレステリルエステル量が低下すると、リポ蛋白分泌に必須な蛋白であるアポ蛋白 B とコレステリルエステルとの結合量が低下し、余剰なアポ蛋白 B は細胞内の蛋白分解酵素により分解される。その結果、リポ蛋白の骨格となる幼若 VLDL の合成量が低下するため、リポ蛋白の产生・分泌量が低下し、血漿へのリポ蛋白供給量が低下する⁴⁾。実際に HepG2 細胞において、アトルバスタチンは被験薬の処置時間依存的に細胞内コレステリルエステル含量（表ホー9、202 頁）およびアポ蛋白 B 分泌量（表ホー8、201 頁）を低下させ、細胞内コレステリルエステル含量の低下率とアポ蛋白 B 分泌量の低下率の間には有意な相関が認められた。さらに、アトルバスタチンと同様にシンバスタチンも同程度のコレステロール合成抑制作用を示す濃度範囲で長時間処置することによりアポ蛋白 B 分泌を低下させた（表ホー10、203 頁）ことは前述の機序を支持するものと考えられる。このように、HMG-CoA 還元酵素阻害薬におけるリポ蛋白分泌抑制作用は、肝コレステロール合成抑制作用に基づくと考えられ、本薬と同様に類薬でも同様の作用を示すことが推察される。一方で、アトルバスタチンは肝臓選択的に取り込まれ、肝臓中に長時間留まることが示されている（表ホー7、239 頁）。本薬の肝臓中濃度／投与量比は最大 3.13 なのにに対して、プラバスタチンおよびシンバスタチンはそれぞれ 0.58⁵⁾ および 1.93⁶⁾ と類薬と比較して大きいことから、本薬は作用の持続性を示すことが推察される。また、本薬のヒトにおける主代謝物 M-2 はアトルバスタチンと同程度の強い HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すとともに、M-2 の血漿中濃度の AUC および $t_{1/2}$ はアトルバスタチンと同程度である（表ホー10、248 頁）ことから、M-2 の薬効に及ぼす影響は無視できないと考えられる。また、コレステラミン負荷ラットにおいてアトルバスタチンは、プラバスタチンおよびシンバスタチンとは異なり、投与後 4 時間ににおいても有意なコレステロール合成抑制作用を示した。したがってアトルバスタチンは *in vitro* における作用ならびに *in vivo* においても投与直後の作用は

既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と同等であるものの、長期投与時には、前述の特徴から肝臓のコレステロール合成を類薬と比較して長く抑制すると考えられ、リポ蛋白合成の材料となるコレステロールの供給を抑制する結果、リポ蛋白分泌低下作用が類薬よりも明確に発現したものと推察された（図ホー15）。



図ホー15 アトルバスタチンの作用機序の模式図

アトルバスタチンはコレステロール負荷ミニブタおよび蔗糖負荷ラットにおいて、血漿トリグリセリド値を低下させた^{7,8)}。ラットは HMG-CoA 還元酵素阻害作用による LDL 受容体誘導作用を持たないため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血漿コレステロール低下作用を評価するには適当ではない⁹⁾。しかし蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットはフィブラート系など臨床で血清トリグリセリド低下薬として使用される薬物の評価モデルとして確立されている⁸⁾ことから、今回、本薬の血漿トリグリセリドに対する作用を検討する目的でラットも使用した。これらのモデルにおいてアトルバスタチンはアポ蛋白 B 産生速度およびトリグリセリド分泌速度を低下させていたことから、本薬の血漿トリグリセリド低下作用はリポ蛋白分泌低下作用に起因するものと推察される。一方、蔗糖負荷ラットを用いた試験において、アトルバスタチン（30mg/kg）は肝臓中トリグリセリド含量を変化させなかった（図ホー12、210頁）。本薬は、HepG2 細胞においてトリグリセリド合成量を抑制せず（表ホー8、201頁）、本薬がトリグリセリド分泌抑制作用を示す一方で、肝臓のトリグリセリド含量を変化させなかった機序の詳細については不明である。

さらに、このリポ蛋白分泌抑制作用により LDL の供給を低下させ、血中コレステロール値を低下させることが推察される。この VLDL 分泌抑制作用によるコレステロール低下作用については、LDL 受容体欠損マウスにおいて本薬が血漿総コレステロール値を低下させたこと（表ホー14、207 頁）から関与が示唆されるが、他の高脂血症モデル動物あるいは通常の高脂血症患者における血中コレステロール低下作用にどの程度寄与しているのかについては明らかではない。

高脂血症の治療の目的は、動脈硬化の進展を抑制することにより動脈硬化性疾患の発症率を抑制することであり、近年ヒトにおいて HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いたコレステロール低下療法が虚血性心疾患の発症を予防することが証明された⁹⁾。各種動物モデルにおいても、血中総コレステロール値あるいは VLDL- および LDL- コレステロール値を低下させることができ、大動脈の内膜肥厚面積の低下につながることが示されている¹⁰⁾。ウサギを用いた動脈硬化モデルにおいて、アトルバスタチンは大動脈および冠動脈における動脈硬化の進展を予防した。今回、アトルバスタチンが動脈硬化モデルにおいて、血漿のコレステロール値を低下させるとともに動脈硬化の発症および進展を予防したことから、ヒトにおいても高コレステロール血症に伴う動脈硬化性疾患の予防および治療薬としても有用である可能性が推察される。

以上の成績より、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有するアトルバスタチンは肝臓に選択的に取り込まれることにより肝臓でのコレステロール合成を抑制し、リポ蛋白の代謝亢進およびリポ蛋白の產生を低下させることにより、血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に起因する動脈硬化の発症を予防するものと推察される。

引用文献

- 1) Brown M S et al. Science.212, 1981, 628-635.
- 2) Bilheimer D W et al. Proc Natl Acad Sci USA.80, 1983, 4124-4128.
- 3) Grundy S M. New Engl J Med.319, 1988, 24-33.
- 4) Huff M W et al. Curr Opin Lipidol.8, 1997, 138-145.
- 5) Komai T et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 17, 1992, 103-113.
- 6) Vickers S et al. Drug Metab Dispos. 18, 1990, 138-145.
- 7) Fujioka T et al. Biochimi Biophys Acta.1254, 1995, 7-12.
- 8) Inoue I et al. Metabolism.44, 1995, 1626-1630.
- 9) Shepherd J et al. N Engl J Med.333, 1995, 1301-1307.
- 10) Watanabe Y et al. Biochimi Biophys Acta.960, 1988, 294-302.

9. 臨床成績との関連性

(1) 血中コレステロール低下作用

第Ⅲ相臨床試験において、アトルバスタチン (10mg/man) は 12 週間の反復経口投与により血清総コレステロール値を 29% 低下させた。このときの LDL- コレステロール低下率とアポ蛋白 B

低下率が正相関したことから、本薬の血清コレステロール低下作用は動物試験と同様に、ヒトにおいても LDL 粒子の減少、すなわち LDL 受容体活性亢進に伴う LDL 粒子の異化亢進作用が関与するものと推察された。

一方、動物試験における脂質低下作用を示す用量は臨床用量（体重 50kg 換算で 0.2mg/kg に相当）よりも高く、高コレステロール血症モデルであるコレステロール負荷ウサギにおいて、本薬（2.5mg/kg）は 8 週間の反復経口投与により血漿総コレステロール値を 45% 低下させた。既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチンおよびシンバスタチンにおいても同様の差が認められており、臨床用量（それぞれ 10mg/man および 5mg/man）に対して、コレステロール負荷ウサギでは 2.5mg/kg で有意な血漿コレステロール低下作用を示した。したがって、本薬の動物における有効用量と臨床用量の差は、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬が共通に有する種差によるものと推察された。

この種差については明確ではないが、コレステロール代謝活性や薬物のクリアランスが動物種により異なることが報告されている。

ヒトと比較して小動物では、体内のコレステロール需要に対して肝で合成されるコレステロールに依存する割合が低いうえ、外因性コレステロールの吸収能が非常に高いことが示されている¹⁾。したがって、ヒトではたとえ高頻度で食物性コレステロールを摂取していても体内のコレステロール合成経路に依存する割合の方が高いため、外因性コレステロールに依存する割合の高い小動物よりも HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対する感受性は高いと考えられる。

さらに HMG-CoA 還元酵素阻害薬のクリアランスについても種差が認められており、アトルバスタチンのクリアランスはラットにおいて最も高く、以下、イヌおよびヒトの順であることが示されている。クリアランスに依存する薬物の消失半減期 ($t_{1/2}$) についても、アトルバスタチン（未変化体）の $t_{1/2}$ はラットおよびイヌ（各 10mg/kg）においてそれぞれ 2.2 および 2.5 時間であるのに対して、ヒト（10mg/man）では 9.44 時間であることが示されている。同様に、シンバスタチンのクリアランスについても、ヒトにおけるクリアランスはラットおよびイヌと比較して低いことが報告されている^{2,3)}。

このようにコレステロール代謝活性が動物種により異なるうえ、薬物のクリアランスについてもヒトと比較し動物でより高い。したがって、動物における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の効果はヒトよりも弱くなると考えられることから、これが動物とヒトとの有効用量の違いを引き起こす要因の一つと示唆される。

引用文献

- 1) Turley S D et al. *The Liver: Biology and Pathobiology*, Second Edition, 1988, 617-641.
- 2) Mauro V F et al. *Clin Pharmacokinet*.24, 1993, 195-202.
- 3) Vickers S et al. *Drug Metab Dispos*.18, 1990, 138-145.

(2) 血中トリグリセリド低下作用

第Ⅲ相臨床試験において、アトルバスタチン（10mg/man）は血清トリグリセリド値を21%低下させ、その低下率はプラバスタチンの低下率（10mg/manで5%低下）と比較して有意に優っていた。また、本薬はVLDL-コレステロール値、VLDL-トリグリセリド値、アポ蛋白B値およびアポ蛋白E値に対してもプラバスタチンと比較して強い低下作用を示した。両群ともVLDL-コレステロール低下率とVLDL-トリグリセリド低下率が正相關していたこと、およびアポ蛋白B値のほかにアポ蛋白E値が低下していたことから、本薬およびプラバスタチンの血清トリグリセリド低下作用の機序の一つとしてVLDLの粒子数の減少が考えられた。

一方、コレステロール負荷ミニブタおよび蔗糖負荷ラットを用いた実験において、本薬は血中トリグリセリド値を低下させるとともに、アポ蛋白B産生速度あるいはトリグリセリド分泌速度を低下させたことから、本薬の血中トリグリセリド低下作用はリポ蛋白分泌低下作用に起因する可能性が示唆された。

以上より、本薬のヒトにおける血清トリグリセリド低下作用の機序として示唆されたVLDL粒子数の減少は、コレステロール低下作用で推察された異化亢進作用のほかにリポ蛋白分泌低下作用の関与が推察された。

ホー2 一般薬理に関する試験

総 括

アトルバスタチンは自発運動量減少を示したが、その他の中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿生殖器系、血液系、神経筋およびステロイドホルモン濃度に対して顕著な影響を及ぼさなかった。アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位水酸化体(M-2)は中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系および消化器系に影響を及ぼさなかったが、一過性に尿量および尿中K⁺排泄量を減少させた。

1. 一般薬理作用 (表ホー18)

(1) 中枢神経系

アトルバスタチン(10, 30, 100および300 mg/kg po)はラットの一般症状に対して100 mg/kgまで影響を及ぼさなかったが、300 mg/kgでは軽度の腹筋緊張低下を示した。アトルバスタチン(10, 30および100 mg/kg po)は30 mg/kg以上でラットの自発運動量を減少させたが、マウスのペントバルビタール誘発睡眠、ペンテトラゾールおよび電撃誘発痙攣ならびに疼痛反応、ラットの脳波、体温、筋力および協調運動に影響を及ぼさなかった。

(2) 呼吸循環器系

アトルバスタチン(30および100 mg/kg ig)は麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数、血流量および心電図に影響を及ぼさず、ノルエピネフリンによる昇圧反応およびアセチルコリンによる降圧反応に影響を及ぼさなかった。

アトルバスタチン(10⁻⁷, 10⁻⁶および10⁻⁵ M)はモルモット摘出心房の収縮力および収縮頻度ならびにイソプロテレノールによる陽性変力および陽性変時作用に影響を及ぼさず、ラット摘出大動脈の静止張力およびノルエピネフリン収縮に影響を及ぼさなかった。また、モルモット摘出気管の静止張力およびヒスタミン収縮に対して、アトルバスタチンは10⁻⁵ Mまで影響を及ぼさなかった。

(3) 自律神経系

アトルバスタチン(10⁻⁷, 10⁻⁶および10⁻⁵ M)はモルモット摘出回腸縦走筋標本のアセチルコリンおよび塩化バリウム収縮、ラット摘出胃のセロトニン収縮ならびにモルモット摘出輸精管の下腹神経刺激およびノルエピネフリン収縮に影響を及ぼさなかった。

(4) 消化器系

アトルバスタチン(10, 30および100 mg/kg po)はラットの胃液分泌および胆汁分泌ならびにマウスの消化管輸送能に対して影響を及ぼさなかった。また、アトルバスタチン(10, 30およ

び 100 mg/kg po) は 8 日間反復投与後もラットの胃液分泌およびマウスの消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

(5) 泌尿生殖器系

アトルバスタチン (10, 30 および 100 mg/kg po) はラットの尿排泄に影響を及ぼさなかった。また、アトルバスタチン (10^{-7} , 10^{-6} および 10^{-5} M) は発情間期のラット摘出子宮の自動収縮力および収縮頻度、発情期のラット摘出子宮のオキシトシン収縮ならびに妊娠ラット摘出子宮の自動収縮力および収縮頻度に影響を及ぼさなかった。

(6) 血液系

アトルバスタチン (10, 30 および 100 mg/kg po) はラットの血小板凝集 (ADP およびコラーゲンによる凝集) および血液凝固 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびトロンビン時間) に影響を及ぼさず、溶血性も示さなかった。

(7) その他

アトルバスタチン (10^{-7} , 10^{-6} および 10^{-5} M) はラット摘出横隔膜神経筋の横隔神經および横隔膜刺激による収縮に影響を及ぼさなかった。また、アトルバスタチン (10, 30 および 100 mg/kg po) は単回および 8 日間反復投与によりラットの血清中テストステロンおよびコルチコステロン濃度に影響を及ぼさなかった。

表ホー18 アトルバスタチンの一般薬理試験成績 (その1)

(: ICR 系マウス、雄、20.7~34.0g; SD 系ラット、雄、151~289g; SD 系ラット、雌、208~339g; Hartley 系モルモット、雄、351~499g; ビーグル犬、雄、10.0~12.2kg)

試験項目	動物 (例数)	試験方法 実験条件	投与 経路	試験成績
中枢 神 經 系	一般症状 ラット (5)	Irwin の方法	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なく、 300mg/kg で軽度の腹筋緊張低下
	睡眠時間 マウス (10)	ペントバルビタール投与(iv)	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	体温 ラット (6)	直腸温	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	誘発痙攣 マウス (20)	電撃刺激(50 Hz, 0.2 sec)	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
		ペンテトラゾール持続注入(iv)	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	疼痛反応 マウス (10)	Tail pinch 法	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
		酢酸 writhing 法	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	脳波 ラット (4)	ツボクラリン不動化 大脳新皮質および海馬脳波	ig	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	自発運動量 ラット (8)	Automex®	po	10 mg/kg で影響なく、30 および 100 mg/kg で自発運動量減少
	筋力 ラット (6)	Traction 試験	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	協調運動 ラット (6)	回転棒試験	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし

表ホー18 アトルバスタチンの一般薬理試験成績（その2）

試験項目	動物 (例数)	試験方法 実験条件	投与 経路	試験成績
呼吸循環器系	呼吸数、 血圧、 心拍数、 血流量および心電図	イヌ (4) ウレタンおよびαクロラロース麻酔下 ノルエピネフリン昇圧およびアセチルコリン降圧(iv)	ig	30 および 100mg/kg で影響なし
	摘出気管	モルモット (6) 静止張力 ヒスタミン収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	摘出心房	モルモット (6) 左心房經壁刺激(1 Hz, 5 msec, 5 V) 収縮力	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	モルモット (6) 右心房自動収縮頻度 イソプロテレノールによる陽性変力および陽性変時作用	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし	
自律神経系	摘出大動脈	ラット (6) 静止張力 ノルエピネフリン収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	摘出回腸	モルモット (6) 静止張力 アセチルコリンおよび塩化バリウム収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	摘出胃	ラット (6) 静止張力 セロトニン収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	モルモット (6) 静止張力 下腹神経刺激(50Hz, 5msec, 30V)	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし	
消化器系	モルモット (6) ノルエピネフリン収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし	
	胃液分泌	ラット (6) 単回投与 胃液量, 純酸度	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	ラット (6) 8日間反復投与 胃液量, 純酸度	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし	
	マウス (10) 消化管輸送能	単回投与 炭末輸送	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
泌尿生殖器系	マウス (10) 胆汁分泌	8日間反復投与 炭末輸送	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	ラット (6) 胆汁分泌量	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし	
	尿排泄	ラット (6) 0.1% 食塩水負荷 尿量, 尿中電解質(Na^+ , K^+ , Cl^-)量, 浸透圧, pH	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	摘出子宮	ラット (6) 非妊娠(発情間期) 自動収縮力, 収縮頻度	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
血液系	ラット (6) 非妊娠(発情期) オキシトシン収縮	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし	
	ラット (6) 妊娠(15日目) 自動収縮力, 収縮頻度	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし	
	血小板凝集	ラット (6) ADP およびコラーゲンによる凝集	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
その他	血液凝固	ラット (6) プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間, トロンビン時間	po	10, 30 および 100 mg/kg で影響なし
	溶血性	ラット (6) 溶血開始点, 最大溶血点, 溶血終了点の浸透圧, 溶血帶	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
その他	摘出横隔膜 神経筋	ラット (6) 横隔神経および横隔膜刺激(0.2 Hz, 50 msec)	in vitro	$10^{-7}, 10^{-6}$ および 10^{-5} M で影響なし
	ステロイド ホルモン	ラット (6) 単回投与 血清中テストステロンおよびコルチコステロン濃度	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし
	ラット (6) 8日間反復投与 血清中テストステロンおよびコルチコステロン濃度	po	10, 30 および 100mg/kg で影響なし	

2. 代謝物の一般薬理作用 (表ホー19)

アトルバスタチンの主要代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位水酸化体 (M-2, 30 mg/kg iv) はラットの一般症状、自発運動量および体温ならびにマウスのペントバルビタール誘発睡眠、ペンテトラゾール誘発痙攣、疼痛反応および消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。また、M-2 (3 mg/kg iv) は麻酔イヌの呼吸循環器系に影響を及ぼさず、in vitroにおいては 10^{-5} M でモルモット摘出回腸縦走筋標本のアセチルコリンおよび塩化バリウム収縮に影響を及ぼさなかった。ラットの尿排泄に対して、M-2 (0.1, 0.3, 1, 3, 10 および 30mg/kg iv) は 3mg/kg 以上で投与後 1 または 2 時間までの尿量および尿中 K⁺排泄量を減少させたが、24 時間尿には影響を及ぼさなかった。

表ホー19 アトルバスタチンの代謝物 M-2 の一般薬理試験成績

(: ICR 系マウス、雄、25.8~35.6g ; SD 系ラット、雄、186~265g ; Hartley 系モルモット、雄、379~455g ; ビーグル犬、雄、9.0~11.4kg)

試験項目		動物 (例数)	試験方法 実験条件	投与 経路	試験成績
中枢神経系	一般症状	ラット (5)	Irwin の方法	iv	30mg/kg で影響なし
	自発運動量	ラット (8)	Actmonitor II [®]	iv	30mg/kg で影響なし
	睡眠時間	マウス (10)	ペントバルビタール投与 (iv)	iv	30mg/kg で影響なし
	誘発痙攣	マウス (10)	ペンテトラゾール持続注入(iv)	iv	30mg/kg で影響なし
	疼痛反応	マウス (10)	Tail pinch 法	iv	30mg/kg で影響なし
	体温	ラット (6)	直腸温	iv	30mg/kg で影響なし
呼吸循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、血流量および心電図	イヌ (4)	ウレタンおよび α クロラロース 麻酔下	iv	3mg/kg で影響なし
自律神経系	摘出回腸	モルモット (6)	静止張力 アセチルコリンおよび塩化バリウム収縮	in vitro	10^{-5} M で影響なし
消化器系	消化管輸送能	マウス (10)	炭末輸送	iv	30mg/kg で影響なし
泌尿器系	尿排泄	ラット (6)	生理食塩液負荷 尿量、尿中電解質(Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻) 量、pH	iv	0.1, 0.3 および 1mg/kg で影響なく、3, 10 および 30mg/kg で投与後 1 または 2 時間までの尿量および尿中 K ⁺ 排泄量減少。24 時間尿では 30mg/kg で影響なし

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総 括	223
1. 被験物質およびその定量法	230
(1) 非標識体	230
1) 被験物質	230
2) LC-MS/MS 法による血漿中未変化体の定量	230
3) LC-MS/MS 法による血漿中代謝物の定量	230
4) LC-MS/MS 法による胆汁中および尿中の未変化体および代謝物の同時定量	230
5) GC-MS 法による血漿中未変化体の定量	230
6) 生物学的検定法 (EIA 法) による血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の定量	230
(2) 標識体	232
1) 標識化合物の合成	232
2) 放射能の測定	233
2. 動物における成績	233
(1) 吸収	233
1) 吸收部位	233
2) 血漿中放射能濃度	233
3) 血漿中未変化体濃度	235
(2) 分布	237
1) 組織内放射能濃度	237
2) 全身オートラジオグラフィー	241
3) 胎盤・胎児への移行	243
4) 血漿蛋白との結合	245
5) 血球移行性	246
(3) 代謝	247
1) 代謝経路	247
2) 血漿中代謝物の定量	248
3) 肝臓中代謝物の定量	249
4) 胆汁中代謝物の定量	249
5) 尿中代謝物の定量	250
6) In vitro の代謝	250
7) 肝薬物代謝酵素に対する影響	250
8) 異性体変換	250
(4) 排泄	251
1) 放射能の尿および糞中排泄	251
2) 放射能の胆汁中排泄と腸肝循環	251

3) 乳汁中への移行	252
3. ヒトにおける成績	253
(1) はじめに	253
1) アトルバスタチン原薬の変更について	253
2) ヒト血漿中薬物濃度定量法	253
3) 海外および国内で実施された臨床薬理試験（体内動態）の比較	253
(2) 消化管吸収機構	255
1) 吸収方向	255
2) 分泌方向	255
(3) 第Ⅰ相試験	255
1) 単回投与試験	255
2) 反復投与試験	256
3) 高脂血症者における検討	257
(4) アモルファス製剤とクリスタリン製剤のバイオアベイラビリティの比較	258
(5) 血漿中未変化体濃度	259
1) 単回投与試験	259
2) 反復投与試験	264
(6) 血漿中活性体濃度	266
1) 1日1回投与と1日2回投与の比較	266
2) 朝投与と夕刻投与の比較	266
3) 性差の検討	267
4) 高脂血症者における検討	268
5) 肝機能障害例における検討	268
6) 腎機能低下例における検討	269
(7) 代謝	269
1) 血漿中活性代謝物の定量	269
2) 胆汁中代謝物	272
3) 粪中代謝物	272
4) 代謝酵素	272
5) 代謝酵素阻害	273
6) 相互作用	274
(8) 排泄	282
1) 放射能の尿および糞中排泄	282
2) 放射能の胆汁中排泄	282
3) 活性体の尿中排泄（第Ⅰ相試験）	283
4. 製剤間での比較（生物学的同等性試験）	284

ヘ. 吸收, 分布, 代謝, 排泄

総 括

表ヘー1 吸收, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧 (その1)

	試験項目	動物種 または 被験者	被験物質	投与経路	投与量	試験実施施設
測定法	未変化体	ラット, イヌ, ヒト				
	放射能	ヒト ラット, イヌ, ヒト				
	代謝物 HMG-CoA 還元酵素阻害 活性体	ラット, イヌ, ヒト ヒト				
吸 收	吸収部位	ラット	標, 不	in situ ループ		
	消化管吸収機構	ヒト	標, 不	in vitro		
	総放射能濃度 単回投与	ラット	標, 不 標, 不 標, 不 標, 不	静脈内 経口 経口 経口	1 mg/kg 1 mg/kg 10 mg/kg 1 mg/kg	
反復投与	イヌ ラット	標, 不 標, 不	静脈内 経口 経口 経口	5 mg/man 10 mg/man 5, 10, 20, 40 mg/man 10 mg/man		
未変化体濃度 単回投与	ラット イヌ ヒト 健常高齢者	非, CR 非, CR 非, CR 非, CR 非, CR 非, CR 非, CR 非, AM, CR	静脈内 経口 静脈内 経口 静脈内 経口 静脈内 経口 経口 経口	1 mg/kg 1, 3, 10 mg/kg 1 mg/kg 1, 3, 10 mg/kg 5 mg/man 10 mg/man 5, 10, 20, 40 mg/man 10 mg/man		
アモルファス製剤とクリスタリン 製剤の比較 食事の影響 反復投与	ヒト ヒト ヒト ヒト	非, CR 非, CR 非, CR 非, CR	経口 経口 経口 経口	10 mg/man 10 mg/man 3 mg/kg 10, 20 mg/man		
母集団薬物動態解析	健常人・FH ホモ接合体患者・高齢高脂血症患者	非, CR	経口	5, 10, 20, 40 mg/man		
HMG-CoA 還元酵素阻害 活性体濃度	ヒト ヒト	非, AM, CR 非, AM	経口 経口	2.5, 5, 10, 20 mg/man 10, 20 mg/man		
単回投与 反復投与 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較 朝投与と夕刻投与 の比較	ヒト	非, AM	経口	10, 20, 40 mg/man		
性差の検討 Special population	ヒト 高脂血症者 高脂血症患者 肝機能障害例 腎機能障害例	非, AM 非, AM 非, AM 非, AM 非, AM	経口 経口 経口 経口 経口	40 mg/man 20 mg/man 40 mg/man 5, 20, 80 mg/man 10 mg/man 10 mg/man		
分 布	組織内濃度 単回投与 反復投与	ラット ラット	標, 不 標, 不	経口 経口	1 mg/kg 1 mg/kg	
	全身オドラジオグラフィー	ラット	標, 不	経口	1 mg/kg	
	単回投与 反復投与	ラット	標, 不	経口	1 mg/kg	
	胎盤・胎児移行性	マウス, ラット, マウス, ヒト	標, 不	in vitro /経口	1 mg/kg	
	血漿蛋白結合	マウス, ラット, マウス, ヒト	標, 不	in vitro /経口	1 mg/kg	
	血球移行性	マウス, ラット, マウス, ヒト	標, 不	in vitro /経口	1 mg/kg	

標: 標識体, 非: 非標識体, AM: アモルファス, CR: クリスタリン, 不: 不確定

表ヘ-1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧（その2）

	試験項目	動物種 または 被験者	被験物質	投与経路	投与量	試験実施施設
代謝	代謝経路	ラット イヌ ヒト	標,不 標,不 標,不	経口 経口 経口	10 mg/kg 10 mg/kg 40 mg/man	
	血漿中代謝物 単回投与	ラット イヌ ヒト 健常高齢者	非,CR 非,CR 非,CR	経口 経口 経口	10 mg/kg 10 mg/kg 10,40 mg/man	
	反復投与	イヌ ヒト 健常高齢者	非,CR 非,CR	経口 経口	10 ug/man 3 mg/kg	
	肝臓中代謝物 胆汁中代謝物	ラット ラット ラット	標,不 非,CR 非,CR	経口 静脈内	1 mg/kg 1 mg/kg 1 mg/kg	
	糞中代謝物 尿中代謝物	イヌ ヒト ヒト イヌ	非,CR 非,CR 標,AM	経口 経口 経口	10 mg/kg 40 mg/man 20 mg/man	
	In vitro 代謝 代謝における種差	ラット,イヌ,ヒト	標,不	in vitro		
	代謝酵素 代謝酵素阻害	ヒト ヒト	標,不 非,CR	in vitro in vitro		
	代謝酵素への影響	ラット マウス,ラット, イヌ,ヒト	非,CR 非,AM	経口 静脈内	1,10 mg/kg	
	異性体変換			経口		
	尿中排泄 単回投与	ラット イヌ ヒト	標,不 標,不 非,AM	経口 経口 経口	1 mg/kg 10 mg/kg 2.5,5,10,20 mg/man	
排泄	反復投与	ラット ヒト 高脂血症者	標,不 標,AM 非,AM	経口 経口 経口	1 mg/kg 20 mg/man 10,20 mg/man	
	糞中排泄 単回投与	ラット イヌ	標,不 標,不	経口 経口	1 mg/kg 10 mg/kg	
	反復投与	ラット	標,不	経口	1 mg/kg	
	胆汁中排泄	ヒト ラット	標,AM 標,不	経口 経口	20 mg/man 1 mg/kg	
	腸肝循環 乳汁中移行	ラット	標,不 標,不	経口 経口	40 mg/man 1 mg/kg	
	アトバ・ズタノへの フェニスピシンの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
相互作用	アトバ・ズタノへの ジメチジンの影響	ヒト	非,AM	経口	10 mg/man	
	アトバ・ズタノへの マロコクスの影響	ヒト	非,AM	経口	10 mg/man	
	アトバ・ズタノへの エリスロマイシンの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	アトバ・ズタノへの アゾ・スマリジンの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	アトバ・ズタノへの ケラリゾマリジンの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	アトバ・ズタノへの コレストボーラーの影響	ヒト	非,AM	経口	40,80 mg/man	
	アトバ・ズタノへの トキソリダジンの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	フェニスピシンへの影響	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	アンピ・リソへの影響	ヒト	非,AM	経口	80 mg/man	
	ワルファリンへの影響	ヒト	非,AM	経口	80 mg/man	
	カルナバ・ロウへの影響	ヒト	非,AM	経口	40 mg/man	
	エニカルエストラジ・オールへの影響	ヒト	非,AM	経口	40 mg/man	
	ジ・ゴ・キシへの影響 1)	ヒト	非,AM	経口	80 mg/man	
	ジ・ゴ・キシへの影響 2)	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	
	アルフェナジンへの影響	ヒト	非,CR	経口	80 mg/man	
製剤	生物学的同等性 (含量違い製剤間)	ヒト	非,CR	経口	10 mg/man	

標：標識体，非：非標識体，AM：アモルファス，CR：クリスタリン，不：不確定

1. 動物における成績

(1) 吸 収

^{14}C -アトルバスタチンの *in situ* ラット消化管からの吸収率は十二指腸で最も高く、ついで空腸、胃、回腸の順であり、盲腸および結腸からはほとんど吸収されなかった。また、ラットおよびイヌにそれぞれ ^{14}C -アトルバスタチンおよびアトルバスタチンを経口投与したとき、胆汁中および尿中排泄率の和から求めた吸収率はそれぞれ 67%および 57%以上と推定された。

ラットおよびイヌに ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したとき、血漿中放射能濃度はそれぞれ、投与後 1.2 および 3.4 時間に最高値 (C_{\max}) を示した後、9.2 および 64.4 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。ラットに 21 回反復経口投与したとき、各回投与後 24 時間の平均血漿中放射能濃度は、2 回投与以降 21 回投与後まで、1 回投与後の 2.1~4.1 倍の濃度で推移し、2 回以降は極端な変動はみられなかった。

ラットにアトルバスタチンを経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{\max} および血漿中濃度曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は投与量にほぼ比例して上昇した。雌では雄に比較して C_{\max} が低く、持続性の推移を示した。一方、イヌに経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与量の増加以上の上昇を示した。また、性差は認められなかった。経口投与時のバイオアベイラビリティはラットで 8.8%~14.3%，イヌで 13.0%~24.7% であった。イヌにアトルバスタチンを反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度には反復投与による影響はみられなかった。

(2) 分 布

ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを単回経口投与したときの放射能は、肝臓に特異的に集積し、最高値を示した投与後 4 時間では血漿中濃度の 130 倍を示した。副腎、腎臓、褐色脂肪、肺、甲状腺も血漿より高濃度を示した。一方、中枢神経系への移行は極めて低かった。放射能の各組織からの消失は比較的速やかであった。放射能の血球移行率は 34.1%~53.2% であった。

ラットに 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの各組織内の放射能濃度は、7 日目まで投与回数に伴って上昇したが、それ以降では顕著な変化は認められなかった。小脳を除く中枢神経系の組織は、いずれの測定時期でも検出限界未満であった。最終投与後の各組織における放射能濃度は投与後 72 時間まで速やかな消失を示したが、それ以降の消失は緩徐であった。

妊娠ラットに経口投与後 4 時間の胎児内放射能濃度は、母体血漿中濃度の 5%とわずかながら移行が認められた。胎児内からの放射能の消失は母体からの消失に比べて緩やかであった。

マウス、ラット、イヌおよびヒトにおける ^{14}C -アトルバスタチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率はいずれも 95%~99%以上であった。主要な結合蛋白は LDL、HDL およびアルブミンで、いずれも 95%以上の結合率を示した。ヒトにおける活性代謝物 M-2 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は未変化体とほぼ同等の値を示し、未変化体-M-2 間で蛋白結合の相互作用は認められなかった。また、アトルバスタチンは検討したいずれの併用薬(4 種類)とも蛋白結合の相互作用はないと考えられた。

(3) 代謝

雌雄ラットおよび雌性イヌにおける主代謝経路はアミド結合位置のベンゼン環の4位および2位水酸化（それぞれM-1およびM-2），M-2のグルクロン酸抱合および β -酸化-脱水-還元（M-3）であると推定された。そのほかにM-3のベンゼン環水酸化体（M-4）が検出された。ラットにおける胆汁中の未変化体，M-1，M-2およびM-2のグルクロン酸抱合体の排泄率に性差は認められなかった。

ラットおよびイヌに経口投与したときの血漿中主代謝物はいずれもM-2であり、そのAUC_{0-∞}は未変化体に比較して大きかった。イヌにアトルバスタチンを反復経口投与したときの血漿中M-1およびM-2濃度には反復投与による影響はみられなかった。

ラットにアトルバスタチンを静脈内投与したときの胆汁中への未変化体の排泄率は、投与量の20.5%であった。また、このときのM-1およびM-2の排泄率はそれぞれ15.1%および7.7%であった。経口投与時の胆汁中への未変化体の排泄率は4.3%であった。また、このときのM-1およびM-2の排泄率は11.7%および4.6%であった。イヌに経口投与したときの胆汁中への未変化体，M-1およびM-2の排泄率は、それぞれ投与量の19.1%，12.0%および15.9%であった。また、イヌにおける尿中への未変化体，M-1およびM-2の排泄率は、いずれも投与量の0.2%未満であった。

ラット、イヌおよびヒト in vitro 肝ミクロソーム代謝ではM-1およびM-2が生成し、種差は認められなかった。

ラットにアトルバスタチンを反復経口投与したとき、肝薬物代謝酵素系に対する影響は認められなかった。

アトルバスタチン（3R,5R）のジアステレオマー（3R,5Sまたは3S,5R）への変換（in vivo）は、マウスで認められたが、ラット、イヌおよびヒトでは認められなかった。

(4) 排泄

ラットおよびイヌに¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与したときの尿中放射能排泄率は、それぞれ2.0%および0.3%で、糞中排泄率はそれぞれ98.5%および96.2%であった。また、ラットにおける胆汁中排泄率は66.9%であり腸肝循環の存在が示唆された。

雌雄ラットに¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与したときの放射能の尿、胆汁、糞中排泄率に性差は認められなかった。

哺育中のラットに¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度より緩やかに消失した。哺乳児の肝臓に低濃度の放射能が認められ、乳汁中物質の消化管吸収が示唆された。

2. ヒトにおける成績

(1) 吸 収

本薬の消化管吸収機構を Caco-2 培養細胞を用いて検討した結果、小腸上皮細胞刷子縁膜に存在するモノカルボン酸輸送系（プロトン共輸送体）を介した膜透過が示唆された。また、本薬は小腸において P-糖蛋白質を介して消化管腔内へ分泌されることが示唆された。

健常成人男子にアトルバスタチンを 2.5～20 mg 単回経口投与したときの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体（以下活性体）濃度は、投与量にほぼ比例して増加した。また、5～40 mg を単回経口投与したときの吸収は速やかで、血漿中未変化体濃度は投与後 0.6～0.9 時間に C_{max} を示し、9.4～10.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は活性体濃度と同様に投与量に比例して増加した。本薬のバイオアベイラビリティは未変化体を指標としたとき 12.2%，活性体を指標としたとき 31.0% であり、この差は活性代謝物によるものと考えられた。本薬の吸収率は食事の影響をほとんど受けなかった。

健常成人男子に 10 あるいは 20 mg/day を反復経口投与したときの血漿中活性体の C_{max} は単回投与時の 1.2～1.4 倍の上昇を示したが、 AUC 、 T_{max} および $t_{1/2}$ はほとんど変化しなかった。 C_{24hr} は投与開始後 2 日目に定常状態に達した。また、10 あるいは 20 mg/day を反復経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} および AUC は単回投与時のそれぞれ 1.2～1.8 倍および 0.9～1.3 倍であり、投与開始後 4 日目までに定常状態に達し、活性体濃度を指標にした場合と同様の結果が得られた。

健常高齢者における血漿中未変化体の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、若年者の約 2 倍の値を示し、加齢の影響が認められた。

健常成人男女（いずれも外国人）に 20 mg を経口投与したときの血漿中活性体濃度に性差は認められなかった。高脂血症者（外国人）では健常成人男子（日本人）と比較して血漿中活性体の C_{max} および AUC がいずれも約 2 倍高かった。成人男子高脂血症者に 40 mg/day を反復経口投与したときの血漿中活性体の C_{max} および AUC の上昇率は健常成人男子と同程度であった。また、肝硬変患者での血漿中活性体濃度は肝機能正常者（いずれも外国人）に比べて顕著に高かった。しかし、 $t_{1/2}$ にほとんど差は認められなかった。腎機能正常者と腎機能障害例（いずれも外国人）の血漿中活性体濃度に差はみられなかった。

(2) 代 謝

健常成人男子にアトルバスタチンを 10 あるいは 40 mg 経口投与したときの血漿中 M-2 濃度はそれぞれ投与後 6.2 および 1.5 時間で C_{max} に達し、8.0 および 8.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。このときの AUC_{0-48hr} は 10 mg 投与時で未変化体の約 1/2、40 mg 投与時には未変化体に匹敵し、薬効発現への寄与が示唆された。また、それは高投与量でより顕著であると推察された。一方、血漿中 M-1 濃度は極めて低かった。健常成人男子に反復経口投与したときの血漿中 M-2 濃度は単回投与时と大きな差ではなく、未変化体と同様に投与開始後 4 日目までに定常状態に達した。

健常高齢者に 10 mg を経口投与したときの血漿中 M-2 濃度は、若年者の約 2 倍で、未変化体と

同程度の上昇であった。

胆嚢切除手術後患者（外国人）に¹⁴C-アトルバスタチンを40 mg経口投与したときの胆汁中への未変化体、M-1, M-2, M-2のエステル型およびアシル型グルクロン酸抱合体の排泄率は、それぞれ投与量の5.3%, 5.7%, 2.7%, 3.0%および5.6%であった。

健常成人（外国人）に¹⁴C-アトルバスタチンを20 mg経口投与したときの糞中には未変化体、M-1およびM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%, 11.7%および18.2%存在した。

ヒトにおける主代謝臓器は肝臓であり、主代謝酵素としてCYP3A4の関与が示唆された。また、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、高濃度のアトルバスタチンにより、極めてわずかな(R)-ワルファリン-10位水酸化活性の阻害が認められた。

(3) 相互作用

ニフェジピン、シメチジン、マーロックス[®]、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、コレスチポールおよびトログリタゾンがアトルバスタチンの体内動態に及ぼす影響を検討した結果、マーロックス[®]あるいはコレスチポール併用による本薬の吸収阻害が認められた。また、エリスロマイシンあるいはクラリスロマイシン併用による本薬の血漿中活性体濃度の上昇が認められ、トログリタゾン併用により本薬のシステムアベイラビリティが低下した。ニフェジピン、シメチジンおよびアジスロマイシンはいずれもアトルバスタチンの体内動態に影響を及ぼさなかった。

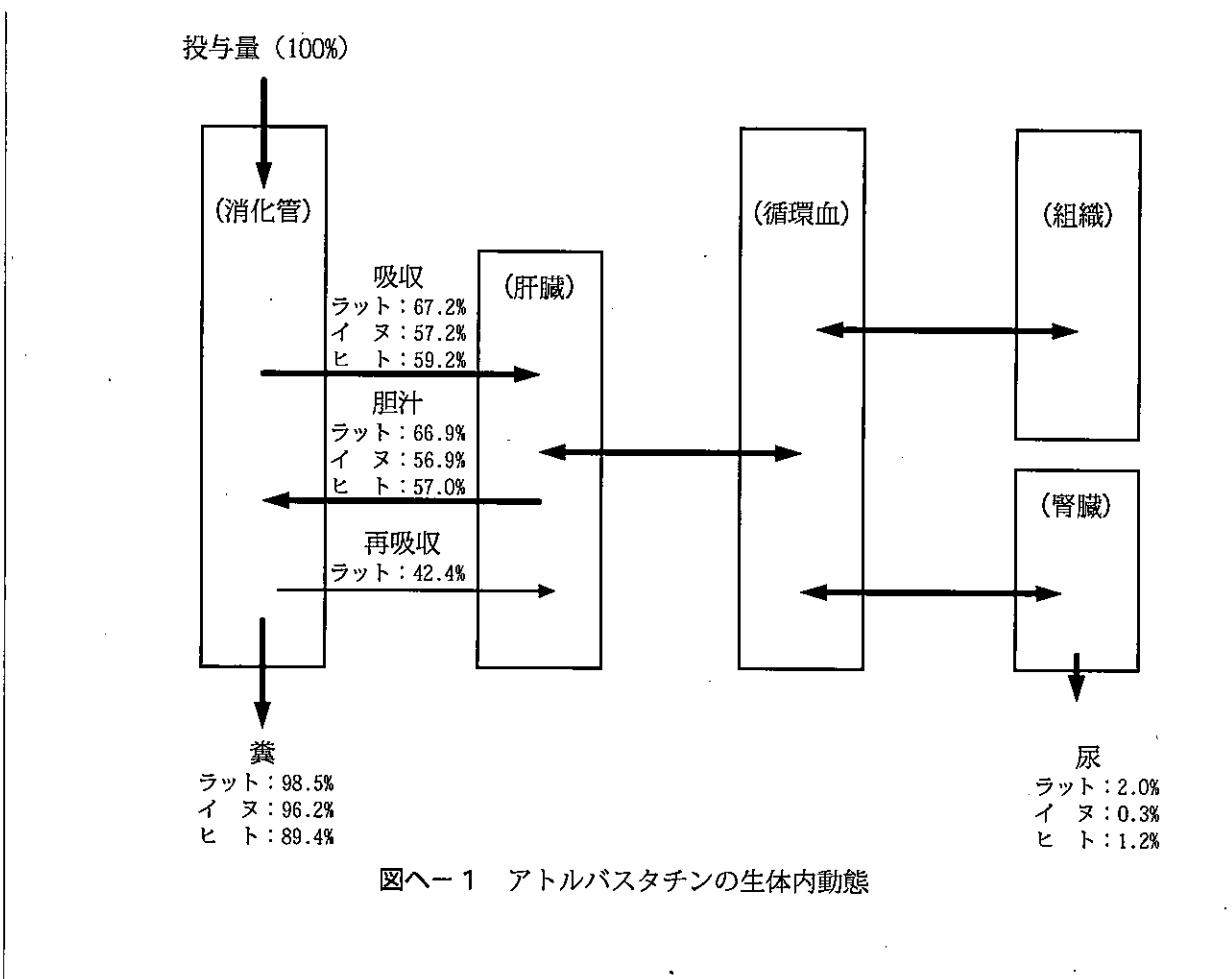
アトルバスタチンがニフェジピン、アンチピリン、ワルファリン、ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール、ジゴキシンならびにテルフェナジンの体内動態に及ぼす影響を検討した結果、本薬との併用による血漿中ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール濃度、ジゴキシン濃度およびテルフェナジン濃度の上昇が認められた。アトルバスタチンはニフェジピンおよびワルファリンに対していずれも影響を及ぼさなかった。

(4) 排 泌

健常成人（外国人）に¹⁴C-アトルバスタチンを20 mg経口投与したとき、投与した放射能は尿中に1.2%，糞中に89.4%排泄された。胆嚢切除手術後患者における胆汁中排泄率は57.0%であった。

(5) 製剤間での比較

アトルバスタチン（クリスタリン製剤）5 mg錠2錠と10 mg錠1錠は生物学的に同等であった。



1. 被験物質およびその定量法

(1) 非標識体

1) 被験物質

アトルバスタチンおよびその代謝物標品は米国ワーナー・ランパート社において合成された。

2) LC-MS/MS 法による血漿中未変化体の定量

血漿試料を液・液抽出法によって前処理後、液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS) を用いて未変化体濃度を測定した。血漿中濃度はヒトの場合、血漿 1 mL を用いて 0.1 ng/mL、ラットおよびイヌの場合、血漿 0.2 mL を用いて 0.5 ng/mL まで測定可能であった。

3) LC-MS/MS 法による血漿中代謝物の定量

血漿試料を液・液抽出法によって前処理後、LC-MS/MS を用いて M-1 (4 位水酸化体) および M-2 (2 位水酸化体) 濃度を測定した。いずれも血漿中代謝物濃度はヒトの場合、血漿 1 mL を用いて 0.2 ng/mL、ラットおよびイヌの場合、血漿 0.4 mL を用いて 1.0 ng/mL まで測定可能であった。

4) LC-MS/MS 法による胆汁中および尿中の未変化体および代謝物の同時定量

胆汁試料は希釈後そのまま、一方、尿試料は液・液抽出法によって前処理後、LC-MS/MS を用いて未変化体、M-1 および M-2 濃度を測定した。胆汁中濃度は、胆汁 0.2 mL を用いてそれぞれ 0.5 µg/mL まで測定可能であった。尿中濃度は尿 2 mL を用いて、未変化体は 2.5 ng/mL、M-1 および M-2 は 5 ng/mL まで測定可能であった。また、グルクロン酸抱合体濃度は、胆汁および尿試料の脱抱合処理前後の濃度差として算出した。

5) GC-MS 法による血漿中未変化体の定量

血漿試料を液・液抽出、二段階の誘導体化および固相抽出によって前処理後、ガスクロマトグラフィー・陰イオン化学イオン化マススペクトロメトリー (GC-NICIMS) を用いて未変化体濃度を測定した。血漿中濃度は、血漿 1 mL を用いて 0.1 ng/mL まで測定可能であった。

6) 生物学的検定法 (EIA 法) による血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の定量

HMG-CoA 還元酵素は、3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) からのメバロン酸生成を触媒するが、この酵素反応はアトルバスタチンのような HMG-CoA 還元酵素阻害剤によって阻害される。したがって、HMG-CoA 還元酵素を含む媒体ではメバロン酸は HMG-CoA 還元酵

素阻害剤濃度に反比例して生成する。本法は、ラット肝ミクロソーム調製液に添加した ¹⁴C-HMG-CoA から生成する ¹⁴C-メバロン酸を酸性下で ¹⁴C-メバロノラクトンへ変換した後、その放射能を測定することによって HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度（アトルバスタチン当量）を定量する Enzyme Inhibition Assay (EIA 法) である。

本法により血漿中濃度は、血漿 0.25 mL を用いて 0.36 ng eq/mL まで測定可能であった。

(2) 標識体

1) 標識化合物の合成

¹⁴C-アトルバスタチンは米国ワーナー・ランパート社パーク・デービス医薬研究所において合成された（図ヘ-2）。標識体の比放射能および放射化学的純度を表ヘ-2に示す。

表ヘー2 ^{14}C -アトルバスタチンの比放射能および放射化学的純度

ロット番号	比放射能 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)
CP-1321	1.76	95 以上
38680X101A	2.34	97 以上
38840X150D	2.37	96 以上
CP-1954	1.76	96 以上
53696X93B	2.33	97 以上
57652X84R	2.24	97 以上
36571X8W	1.84	98.8 以上
30077x145F	1.88	98.1 以上
38680X70W	2.37	99.1 以上
38680X70W	2.37	95 以上
38840X150D	2.37	99 以上
36571X8W	1.84	98.7 以上
30077x111G	1.88	98.7 以上
XRO 31295	0.05	99.7 以上
CA 0350293	0.19	98.4 以上
36571X20R	2.38	97.3 以上
61668X62A	2.25	99.5 以上

2) 放射能の測定

試料に直接、あるいは試料を可溶化した後液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。得られた放射能濃度は未変化体に換算して記載した。

2. 動物における成績

(1) 吸収

1) 吸収部位

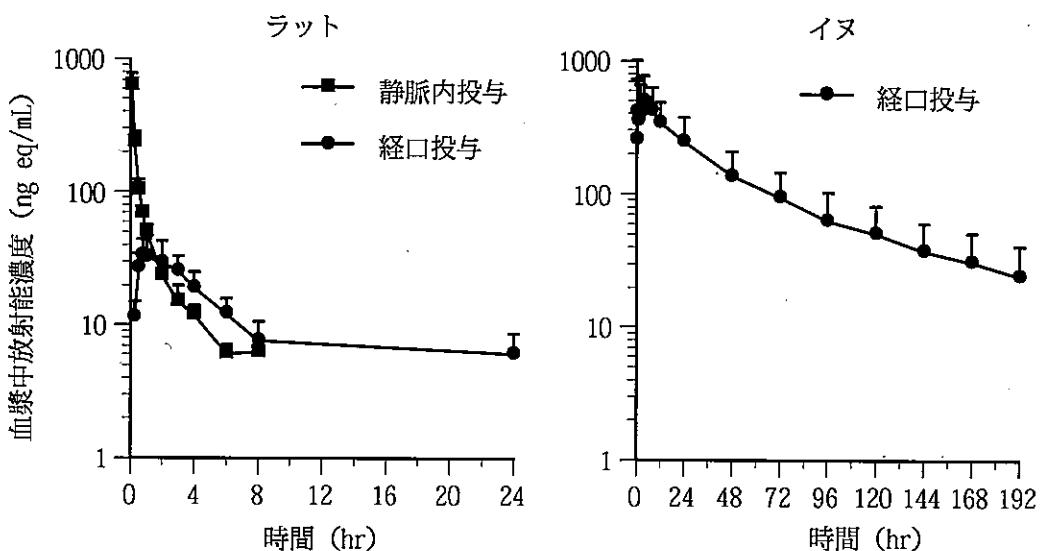
ラットの消化管各部位を結紮して作成したループ内に ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 投与したとき、投与後 2 時間までに胃、十二指腸、空腸および回腸から、投与した放射能のそれぞれ 16.0%、26.3%、19.9% および 13.7% が吸収された。盲腸および結腸からの吸収はほとんど認められなかった。

2) 血漿中放射能濃度

① 単回投与

ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 5 分に 624.9 ng eq/mL を示した後、 $t_{1/2}$ 3.3 時間で消失した(図ヘー3、表ヘー3)。経口投与時の血漿中放射能濃度は、投与後 1.2 時間に C_{\max} 35.0 ng eq/mL を示した後、 $t_{1/2}$ 9.2 時間で消失した(図ヘー3、表ヘー3)。

イヌに経口投与したときの血漿中放射能濃度は投与後 3.4 時間に C_{\max} 636 ng eq/mL を示した後、64.4 時間の $t_{1/2}$ で低下した(図ヘー3、表ヘー3)。



図ヘー3 ラット（3例）に¹⁴C-アトルバスタチンを1 mg/kg 静脈内または経口投与したとき、およびイヌ（6例）に¹⁴C-アトルバスタチンを10 mg/kg 経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（平均値±標準偏差）

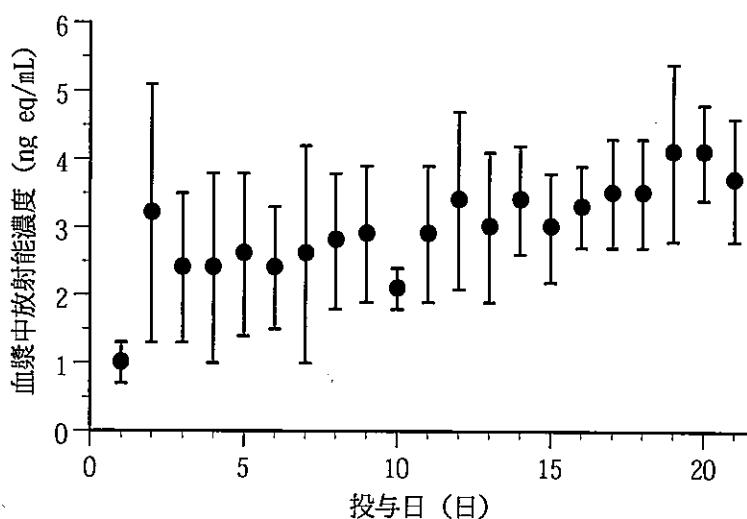
表ヘー3 ラットおよびイヌに¹⁴C-アトルバスタチンを静脈内または経口投与したときの血漿中放射能の薬動力学パラメータ（ラットは3例の平均値±標準偏差、イヌは6例の平均値±標準偏差）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	薬動力学パラメータ			
					T _{max} (hr)	C _{max} (ng eq/mL)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	AUC _{0-∞} (ng eq·hr/mL)
ラット	静脈内	1	雄	3	—	—	3.3±1.8	323.3±53.1
	経口	1	雄	3	1.2±0.7	35.0±11.9	9.2±6.4	337.2±156.2
イヌ	経口	10	雄 雌	3 3	3.4±1.4	636±546	64.4±10.8	24067±13418

1)：消失相における半減期

② 反復投与

ラットに¹⁴C-アトルバスタチンを1 mg/kg、1日1回、21日間反復経口投与したときの各回投与後24時間の血漿中放射能濃度は、2回投与後から21回投与後まで、1回投与後の2.1～4.1倍の濃度で推移し、著しい蓄積傾向はみられなかった（図ヘー4）。



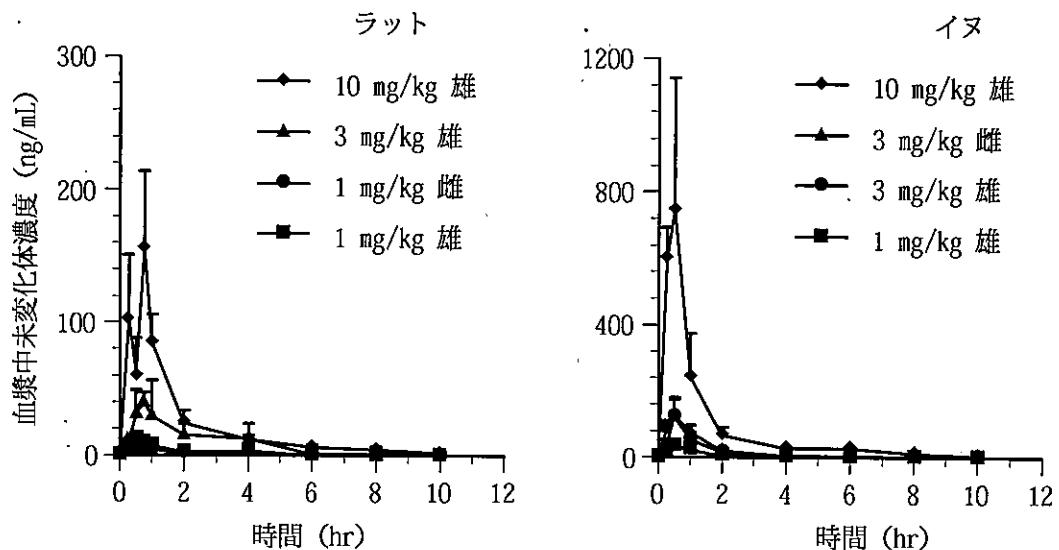
図へー4 ラットに¹⁴C-アトルバスタチンを1 mg/kg, 1日1回, 21日間反復経口投与したときの各回投与後24時間の血漿中放射能濃度(3例の平均値土標準偏差)

3) 血漿中未変化体濃度

① 単回投与

ラットにアトルバスタチン1 mg/kgを静脈内投与したときの血漿中濃度は、投与後5分に514 ng/mLを示した後、2相性を示して2.6時間の $t_{1/2}$ で消失した(表へー4)。1, 3および10 mg/kgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1時間以内にC_{max}を示した後、1.5~2.2時間の $t_{1/2}$ で低下した(図へー5, 表へー4)。雄性ラットにおけるC_{max}およびAUC_{0-∞}はほぼ投与量に比例して増加した。雌性ラットでは雄と比較してC_{max}が低かったが、AUC_{0-∞}はほぼ同等であり、持続性の推移を示した。静脈内投与時のAUC_{0-∞}に基づいて算出したバイオアベイラビリティは8.8%~14.3%でいずれの投与量でも大きな差はなかった。

イヌに1 mg/kgを静脈内投与したときの血漿中濃度は、投与後5分に1656 ng/mLを示した後、2相性を示して1.6時間の $t_{1/2}$ で消失した(表へー4)。1, 3および10 mg/kgを経口投与したときの血漿中濃度は投与後約0.5時間にC_{max}を示した後、1.1~2.5時間の $t_{1/2}$ で低下した(図へー5, 表へー4)。C_{max}およびAUC_{0-∞}は3と10 mg/kgの間で投与量比以上の増加を示した。静脈内投与時のAUC_{0-∞}に基づいて算出したバイオアベイラビリティは13.0%~24.7%であった。また、性差は認められなかった。



図へー5 ラット(3例の平均値+標準偏差)およびイヌ(4例の平均値+標準偏差、ただし10 mg/kg投与群は3例の平均値+標準偏差)にアトルバスタチンを経口投与したときの血漿中未変化体濃度

表へー4 ラットおよびイヌにアトルバスタチンを投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	薬動力学パラメータ						
					T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL _{total} (L/hr/kg)	V _{dss} (L/kg)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	F ²⁾ (%)
ラット	経口	1	雄	3	0.5	11.82	21.33	—	—	1.5	10.1
		1	雌	3	1.0	3.88	18.63	—	—	2.0	8.8
		3	雄	3	0.75	40.14	90.48	—	—	1.5	14.3
		10	雄	3	0.75	156.1	219.7	—	—	2.2	10.4
	静脈内	1	雄	3	—	—	211.1	4.7	8.1	2.6	—
		1	雄	4	0.50±0.00	32.47±14.74	46.03±15.67	—	—	1.1±0.1	13.0
		3	雄	4	0.44±0.13	124.4±50.8	160.9±46.2	—	—	2.3±0.4	15.1
		3	雌	4	0.50±0.00	124.6±54.1	169.1±26.0	—	—	2.0±0.1	15.9
		10	雄	3	0.42±0.14	814.5±284.0	875.4±314.7	—	—	2.5±0.6	24.7
	静脈内	1	雄	4	—	—	354.2±36.74	2.85±0.33	1.26±0.34	1.6±0.8	—

ラットは平均濃度曲線を基にした解析値、イヌは平均値±標準偏差

1)：消失相における半減期

2)：バイオアベイラビリティ

② 反復投与

イヌに 3 mg/kg を 1 日 1 回、15 日間反復経口投与した。1, 8 および 15 日目の血漿中未変化体の薬動力学パラメータに、反復投与の影響は認められなかった（表ヘー 5）。

表ヘー 5 イヌにアトルバスタチンを 3 mg/kg、1 日 1 回、15 日間反復経口投与したときの 1, 8 および 15 日目の血漿中未変化体の薬動力学パラメータ（6 例の平均値±標準偏差）

投与日	薬動力学パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
1	158.5±44.4	0.50±0.00	2.0±0.4	177.5±31.6
8	119.9±21.0 [0.14801]	0.58±0.20 [0.60305]	1.9±0.2 [0.94559]	174.2±28.6 [0.98006]
15	126.9±39.2 [0.25607]	0.58±0.20 [0.60305]	2.3±0.7 [0.53038]	165.0±40.2 [0.75142]

[]：1 日目を対照とした Dunnett の多重比較検定による p 値

（2） 分布

1) 組織内放射能濃度

① 単回投与

ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの放射能は、本薬の主作用部位である肝臓に特異的に集積し、最高値を示した投与後 4 時間では血漿中放射能濃度の 130 倍を示した（表ヘー 6）。この時点で副腎（血漿中濃度の 3 倍）、腎臓、褐色脂肪、肺および甲状腺に血漿中濃度より高濃度の分布が認められたが、その他の組織内濃度は血漿中濃度と同等以下であった。その後各組織内放射能濃度は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織で検出限界未満であり、放射能の認められた組織でも最高濃度の 0.3%～11% に減少した。投与後 168 時間では肝臓に最高濃度の 0.8% の放射能が認められた。

表へー6 ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの組織内放射能濃度（3例の平均値土標準偏差）

組織	組織内放射能濃度 (ng eq/g or mL)					
	0.75 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血漿	26.4±0.9	24.1±4.4	7.9±0.3	ND	ND	ND
血液	23.6±3.4	22.0±1.7	9.4±0.3	ND	ND	ND
大脳	ND	1.5±0.8	ND	ND	ND	ND
小脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	ND	1.8±0.3	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	4.6±0.6	18.2±0.7	11.8±2.6	2.7±0.3	ND	ND
甲状腺	ND	25.9±8.6	ND	ND	ND	ND
顎下腺	8.4±1.7	21.2±1.0	11.7±2.8	3.0±0.6	ND	ND
胸腺	2.1±0.5	7.8±0.4	5.1±1.5	ND	ND	ND
心臓	8.8±1.4	14.5±0.5	7.9±2.0	ND	ND	ND
肺	30.0±6.8	29.7±1.0	13.1±2.3	2.6±0.3	ND	ND
肝臓	2869.1±450.7	3131.6±633.2	1366.5±370.4	501.2±28.3	283.7±47.3	26.3±4.9
腎臓	63.6±6.1	49.5±5.2	23.6±2.4	6.0±0.8	1.8±0.1	ND
副腎	25.3±3.2	71.0±5.3	29.9±9.7	9.6±1.6	ND	ND
脾臓	9.2±1.3	16.3±1.6	8.4±2.3	2.4±0.4	ND	ND
臍臓	8.0±0.8	12.3±0.6	7.0±1.3	ND	ND	ND
白色脂肪	4.4±1.4	20.9±2.8	17.6±2.9	10.0±1.6	2.2±0.7	ND
褐色脂肪	8.5±1.0	35.6±0.5	23.7±5.2	8.0±1.4	ND	ND
骨格筋	2.5±0.6	5.7±0.9	2.6±0.4	ND	ND	ND
皮膚	3.6±1.1	11.4±1.5	8.0±1.6	3.1±0.4	ND	ND
骨髄	ND	13.6±2.1	7.5±2.5	ND	ND	ND
動脈	16.4±15.3	18.3±1.7	10.6±3.2	ND	ND	ND
精巣	ND	3.9±0.3	2.8±0.5	ND	ND	ND
精巣上体	ND	8.1±0.7	6.0±1.8	2.2±0.2	ND	ND
前立腺	ND	8.8±0.9	3.0±0.9	ND	ND	ND
膀胱	62.9±49.1	19.0±7.6	8.8±2.3	ND	ND	ND
胃	4977.9±1088.7	404.6±190.5	53.0±51.7	4.0±0.7	ND	ND
小腸	1769.5±942.6	1215.4±287.5	316.2±177.3	31.5±10.8	4.5±1.7	ND
大腸	17.0±9.2	868.9±1041.2	1431.7±1320.6	40.8±4.5	7.0±2.0	ND

ND：検出限界未満

② 反復投与

ラットに 1 mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの投与後 4 時間における組織内放射能濃度は肝臓をはじめとしてほとんどの組織で 7 日目までに定常状態に達した（表へー7）。また、21 回投与後の 24 時間値を初回投与时と比較すると、血液、腎臓、脾臓、皮膚および胃では 3.0~4.1 倍に、大腸を除く他の組織では 1.7~2.8 倍に上昇した。初回投与时に検出限界未満であった組織にも、7 回投与後以降低濃度（1.4~23.7 ng eq/g or mL）の放射能が検出された。なお、小脳を除く中枢神経系の組織は投与期間中、いずれも検出限界未満であった。

最終投与後の組織内放射能濃度は投与後 72 時間まで速やかな消失を示したが、それ以降の消失は緩やかであった（表へー8）。最終投与後 7 日目には脾臓に最高濃度の 37%、白色脂肪、大動脈、血液および腎臓に 16%~26% の放射能が残留していたが、他の組織での濃度は最高濃度の 11% 以下あるいは検出限界未満であった。

表ヘーフ ラットに¹⁴C-アトルバスタチンを1 mg/kg、1日1回、21日間反復経口投与したときの1, 7, 14および21日目の組織内放射能濃度
(3例の平均値±標準偏差)

組織	組織内放射能濃度 (ng eq/g or mL)						21日目
	4 hr	24 hr	7日目	24 hr	4 hr	14日目	
血漿	11.5±3.8	ND	14.2±2.7	3.3±0.2	14.8±1.0	ND	22.1±11.5
血液	10.6±5.3	3.0±1.8	14.0±2.9	6.0±1.4	18.5±1.1	7.0±2.2	24.4±8.4
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	ND	ND	1.4±0.5	ND	ND	ND	2.0±0.5
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	1.1±0.4	ND	2.3±0.8	ND	2.2±0.6	ND	2.4±0.5
甲状腺	8.2±2.5	4.6±1.7	15.6±4.7	6.3±1.1	15.0±2.3	5.3±2.8	15.6±5.8
甲状旁腺	16.7±7.3	ND	55.3±21.1	ND	30.3±6.9	ND	34.5±11.5
眼	9.4±3.7	6.2±2.4	19.1±4.1	6.6±2.1	17.4±3.6	5.2±2.6	18.3±6.1
下咽	4.0±1.4	2.8±0.9	8.1±1.4	3.1±0.8	7.3±1.0	2.6±1.3	8.9±3.1
心臓	8.4±2.2	4.0±1.3	15.2±1.9	5.7±1.0	15.4±2.9	4.4±2.9	15.6±5.7
肺	13.1±3.9	5.4±3.0	22.5±5.3	9.0±1.6	21.1±4.0	7.7±5.5	24.2±10.1
肝	2209.6±865.9	1006.5±212.2	4938.9±981.8	2184.2±611.9	3871.7±329.5	1298.0±437.8	4950.1±2007.7
腎	24.5±8.6	6.9±3.7	33.8±0.8	13.0±1.0	50.9±8.4	17.5±6.2	62.3±28.5
副腎	35.2±11.5	21.9±11.7	69.6±14.5	27.5±11.2	67.2±5.3	18.9±7.9	70.7±19.3
脾	8.6±2.7	4.6±1.6	18.1±2.3	6.6±0.9	18.3±1.7	6.3±4.0	19.9±5.5
膵	8.0±2.0	2.8±1.0	13.2±2.1	6.0±2.8	12.2±2.5	4.5±2.8	13.9±5.1
白色脂肪	6.4±2.9	8.7±3.6	16.6±1.9	14.6±2.5	18.0±0.9	9.1±2.1	15.7±6.0
褐色脂肪	25.8±5.6	11.2±4.7	37.7±6.1	16.0±4.9	36.5±7.8	12.2±6.0	32.7±11.0
骨格筋	3.6±0.9	ND	5.5±0.3	ND	4.6±0.9	ND	5.5±2.2
皮膚	4.9±1.4	2.8±1.2	10.8±3.1	5.9±0.3	9.2±1.0	4.7±1.9	10.4±5.1
筋肉	8.4±3.0	ND	14.8±3.6	ND	18.0±1.4	ND	17.3±6.6
上体	10.6±7.2	ND	15.7±1.8	ND	16.2±3.2	6.4±0.5	22.5±9.7
前立腺	2.2±0.8	ND	3.8±1.4	1.6±0.2	3.3±0.1	ND	4.2±1.0
膀胱	3.2±1.3	3.4±1.4	9.3±1.8	5.4±1.4	6.3±0.4	3.0±1.0	7.5±2.6
胃	4.3±1.5	1.9±1.0	7.5±1.8	3.1±2.1	5.5±1.0	1.7±0.8	7.2±3.3
腸	5.3±1.4	ND	20.5±5.5	ND	15.2±4.2	6.1±2.3	9.6±3.8
小腸	241.9±74.5	3.9±1.2	516.7±106.1	16.8±7.7	279.3±93.4	9.7±5.9	264.8±126.3
大腸	725.5±161.3	31.9±19.9	504.9±150.4	39.2±7.1	565.7±191.1	30.1±7.6	1020.7±568.0
	82.5±59.1	82.7±23.7	49.4±22.8	27.4±25.4	176.4±48.5	61.2±46.5	226.1±158.2
							58.7±20.8

ND : 検出限界未満

表へー8 ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg, 1 日 1 回, 21 日間反復経口投与したときの最終投与後の組織内放射能濃度 (3 例の平均値±標準偏差)

組織	組織内放射能濃度 (ng eq/g or mL)					
	0.75 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
血漿	9.3±4.0	22.1±11.5	11.6±2.8	4.1±1.3	ND	ND
血液	13.1±5.7	24.4±8.4	17.0±3.8	11.7±1.9	5.5±0.8	5.2±1.5
大脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	ND	2.0±0.5	ND	ND	ND	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	1.4±0.2	2.4±0.6	2.0±0.7	1.4±0.5	ND	ND
ハーダー腺	11.6±4.4	15.6±5.8	13.8±4.5	9.1±2.7	2.2±0.9	ND
甲状腺	21.7±4.3	34.5±11.5	26.5±13.4	23.7±10.1	ND	ND
頸下腺	12.3±4.3	18.3±6.1	12.7±4.7	10.8±2.7	2.0±0.5	ND
胸腺	5.5±2.4	8.9±3.1	7.5±2.5	5.7±1.0	ND	ND
心臓	9.8±1.9	15.6±5.7	12.0±3.1	9.1±1.5	ND	ND
肺	16.1±5.3	24.2±10.1	17.0±5.8	13.6±3.3	3.7±1.6	2.6±0.7
肝臓	3441.9±904.6	4950.1±2007.7	4878.0±1718.8	2854.9±312.5	1720.9±596.9	522.1±187.7
腎臓	35.2±11.8	62.3±28.5	45.7±11.6	28.2±4.6	11.3±1.7	10.0±2.8
副腎	48.3±18.3	70.7±19.3	54.0±21.8	48.9±8.7	8.4±4.2	ND
脾臓	13.2±3.3	19.9±5.5	15.3±3.5	13.8±2.0	5.6±0.1	7.3±1.3
臍臓	7.5±2.1	13.9±5.1	9.2±3.0	6.5±2.0	2.8±0.7	ND
白色脂肪	17.2±7.0	15.7±6.0	18.4±8.0	20.3±2.6	7.1±1.8	5.3±2.2
褐色脂肪	21.3±5.7	32.7±11.0	32.3±8.1	23.7±3.9	4.6±1.4	1.8±0.6
骨格筋	2.1±1.0	5.5±2.2	3.0±1.0	2.3±0.6	ND	ND
皮膚	6.9±1.6	10.4±5.1	8.9±2.8	8.7±0.6	2.3±0.6	ND
骨髄	8.2±3.8	17.3±6.6	11.5±1.9	10.0±3.0	ND	ND
動脈	13.3±2.3	22.5±9.7	18.4±2.7	10.5±2.4	ND	5.6±2.0
精巣	3.0±0.4	4.2±1.0	3.9±1.7	2.4±0.5	ND	ND
精巣上体	5.4±2.7	7.5±2.6	6.7±2.5	5.6±1.7	ND	ND
前立腺	4.4±3.0	7.2±3.3	5.7±1.6	4.1±1.1	ND	ND
膀胱	4.5±0.1	9.6±3.8	11.1±5.5	4.7±1.2	ND	ND
胃	1221.4±792.8	264.8±126.3	92.5±49.2	14.0±5.7	2.3±1.1	ND
小腸	898.1±283.1	1020.7±568.0	892.0±265.5	76.2±39.9	33.8±33.8	12.2±5.2
大腸	99.0±25.9	226.1±158.2	1086.2±438.1	58.7±20.8	20.8±10.5	5.3±4.1

ND : 検出限界未満

2) 全身オートラジオグラフィー

① 単回投与

ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したとき、投与後 45 分の放射能濃度は胃内容物、腸内容物、肝臓および胆管内胆汁で最も高く、ついで腎臓で高かった。また、血液と同程度の放射能が肺および副腎において認められた。他の組織における放射能は極めて低かった（図ヘ-6）。投与後 24 時間には腸内容物、肝臓、胆管内胆汁を除くいずれの組織においても放射能はほとんど検出されなかった。

投与後 45 分

投与後 24 時間

図ヘ-6 ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの全身オートラジオグラム

- | | | | | |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| 1. 副腎 | 3. 血液 | 5. 胃内容物 | 7. 腸内容物 | 9. 肝臓 |
| 2. 胆汁 | 4. 褐色脂肪 | 6. 胃壁 | 8. 腎臓 | 10. 肺 |

② 反復投与

ラットに 1 mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの最終投与後 45 分では胃内容物、腸内容物、肝臓、胆管内胆汁に高い放射能が認められたが、他の組織における放射能は極めて低濃度であった（図ヘー7）。24 時間では腸内容物、肝臓に高い放射能が認められ、胃壁には低い放射能が認められた。168 時間では腸内容物、肝臓、胃壁に低い放射能が認められたのみであった。

投与後 45 分

投与後 24 時間

投与後 168 時間

図ヘー7 ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 、1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの最終投与後の全身オートラジオグラム

1. 胆汁 2. 胃内容物 3. 胃壁 4. 腸内容物 5. 肝臓

3) 胎盤・胎児への移行

① 組織内放射能濃度

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの胎児内放射能濃度は、投与後 4 時間に最高値に達し、母体血漿中濃度の約 5%であった（表ヘー 9）。そのときの母体生殖組織内濃度は母体血漿中濃度の 40%～70%程度であった。胎児の組織のうちでは肝臓内濃度が高かった。胎児の肝臓内濃度は緩やかに消失し、消化管に移行した。これはおそらく胆汁中排泄のためと思われた。

表ヘー 9 妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの母体組織および胎児内放射能濃度（3 例の平均値土標準偏差）

	組織	組織内放射能濃度 (ng eq/g or mL)			
		0.75 hr	4 hr	24 hr	72 hr
母 体	血漿	38.1±18.1	38.7±1.4	2.9±0.6	ND
	血液	43.5±19.5	35.8±1.6	3.1±0.4	ND
	大脳	ND	ND	ND	ND
	心臓	15.4±6.3	24.1±2.1	5.6±2.1	2.1±1.4
	肺	58.9±20.7	56.6±5.8	8.1±1.9	4.9±1.7
	肝臓	4477.8±993.1	3206.3±808.1	1213.3±322.5	766.6±209.2
	腎臓	113.6±49.5	94.4±10.6	23.1±2.7	7.3±2.3
	副腎	34.3±14.5	89.7±17.0	30.9±5.1	9.4±2.1
	脾臓	12.9±5.7	28.4±1.4	6.6±1.1	3.5±1.2
	臍臓	14.5±6.9	19.4±2.5	4.9±2.2	2.2±1.4
	白色脂肪	4.2±2.0	13.1±1.2	5.2±1.4	4.9±4.3
	子宮	10.3±1.4	23.8±1.9	7.3±1.6	3.0±1.7
	卵巢	18.8±8.4	27.4±4.4	6.3±0.8	4.2±2.5
	胎盤	10.0±3.5	15.5±0.3	3.4±0.8	ND
	乳腺	9.8±3.9	22.0±0.5	5.5±1.1	3.1±1.8
胎 児	羊水	ND	ND	ND	ND
	胎児	ND	2.1±0.4	ND	1.8±1.2
	血液	ND	ND	ND	ND
	脳	ND	1.1±0.2	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND
	肺	ND	1.8±0.3	ND	0.8±0.8
	肝臓	2.4±1.3	11.7±1.0	7.3±1.5	7.6±2.4
胎 児	腎臓	ND	ND	ND	ND
	消化管	ND	2.2±0.2	2.3±0.6	11.3±5.3

ND：検出限界未満

② 全身オートラジオグラフィー

妊娠 13 日目のラットに 1 mg/kg を経口投与後 45 分の胎児内放射能は極めて低く、ほかに卵巢および胎盤に母体血液より低い放射能が認められた（図ヘー 8）。投与後 72 時間では生殖組織および胎児には放射能は認められなかった。

妊娠 18 日目のラットに 1 mg/kg を経口投与後 45 分では胎児内の放射能は極めて低く、一方、胎盤に母体血液と同程度の低い放射能が認められ、子宮および卵巢にはさらに低い放射能が認められた（図ヘー 9）。投与後 72 時間では胎児の腸内容物に低い放射能が認められた。

投与後 45 分

投与後 72 時間

図ヘ-8 妊娠13日目のラットに¹⁴C-アトルバスタチンを1mg/kg経口投与したときの全身オートラジオグラム

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 1. 羊水 | 3. 胎膜 | 5. 卵巣 | 7. 子宮 |
| 2. 血液 | 4. 胎児 | 6. 胎盤 | |

投与後 45 分

投与後 72 時間

図ヘー9 妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの全身オートラジオグラム

- | | | | |
|-------|-----------|-------|-------|
| 1. 羊水 | 3. 胎児腸内容物 | 5. 胎児 | 7. 胎盤 |
| 2. 血液 | 4. 胎膜 | 6. 卵巣 | 8. 子宮 |

4) 血漿蛋白との結合

F/B 分離は限外濾過法で行った。

① In vitro の結合率

i) 未変化体

50~5000 ng/mL の濃度における in vitro 血漿蛋白結合率はマウスで 96.6%~97.8%以上、ラットで 94.9%~97.7%以上、イヌで 95.2%~97.7%以上およびヒトで 95.6%~99.0%以上であり、高濃度で結合率が低下する傾向があったが種差は認められなかった。

ii) 代謝物 (M-2)

50~5000 ng/mL の濃度における結合率はヒトで 96.6%~98.9%以上であり、未変化体とほぼ同等の値を示した。

② In vivo の結合率

ラットに 1 mg/kg の ¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与後 45 分、4 および 8 時間の放射能の結合率はいずれも 97.4%以上であることが示唆された。

③ 結合蛋白の同定

ヒト血漿蛋白標品に対する本薬の結合率を求めた。500 ng/mL の濃度における結合率は LDL, HDL, アルブミン, α_1 -酸性糖蛋白質および γ -グロブリンに対してそれぞれ 98.7%, 96.9%, 95.4%, 62.8% および 13.3% であり、主たる結合蛋白は LDL, HDL およびアルブミンであると推察された。

④ 代謝物 (M-2) との相互作用

本薬のヒト血漿蛋白との結合率 (in vitro) は、血漿中主代謝物 (M-2) による影響を受けなかった。また、M-2 の蛋白結合に対する本薬の影響は認められなかった。

⑤ 他剤との相互作用

本薬のヒト血漿蛋白との結合率 (in vitro) は、臨床において併用される可能性の高いジルチアゼム、アテノロール、ベザフィブラーートおよびグリベンクラミドによる影響を受けなかった。また、各併用薬の蛋白結合に対するアトルバスタチンの影響も認められなかった。

⑥ 結合の可逆性

ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与後 45 分および 4 時間の血漿中放射能のメタノールへの回収率はそれぞれ 100% および 97.3% であり、結合は可逆的であった。

5) 血球移行性

① In vitro

20~500 ng/mL の濃度における ¹⁴C-アトルバスタチンの血球移行率はマウスで 39.6%~40.4%，ラットで 51.4%~55.7%，イヌで 20.9%~22.0% およびヒトで 18.1%~19.5% であった。

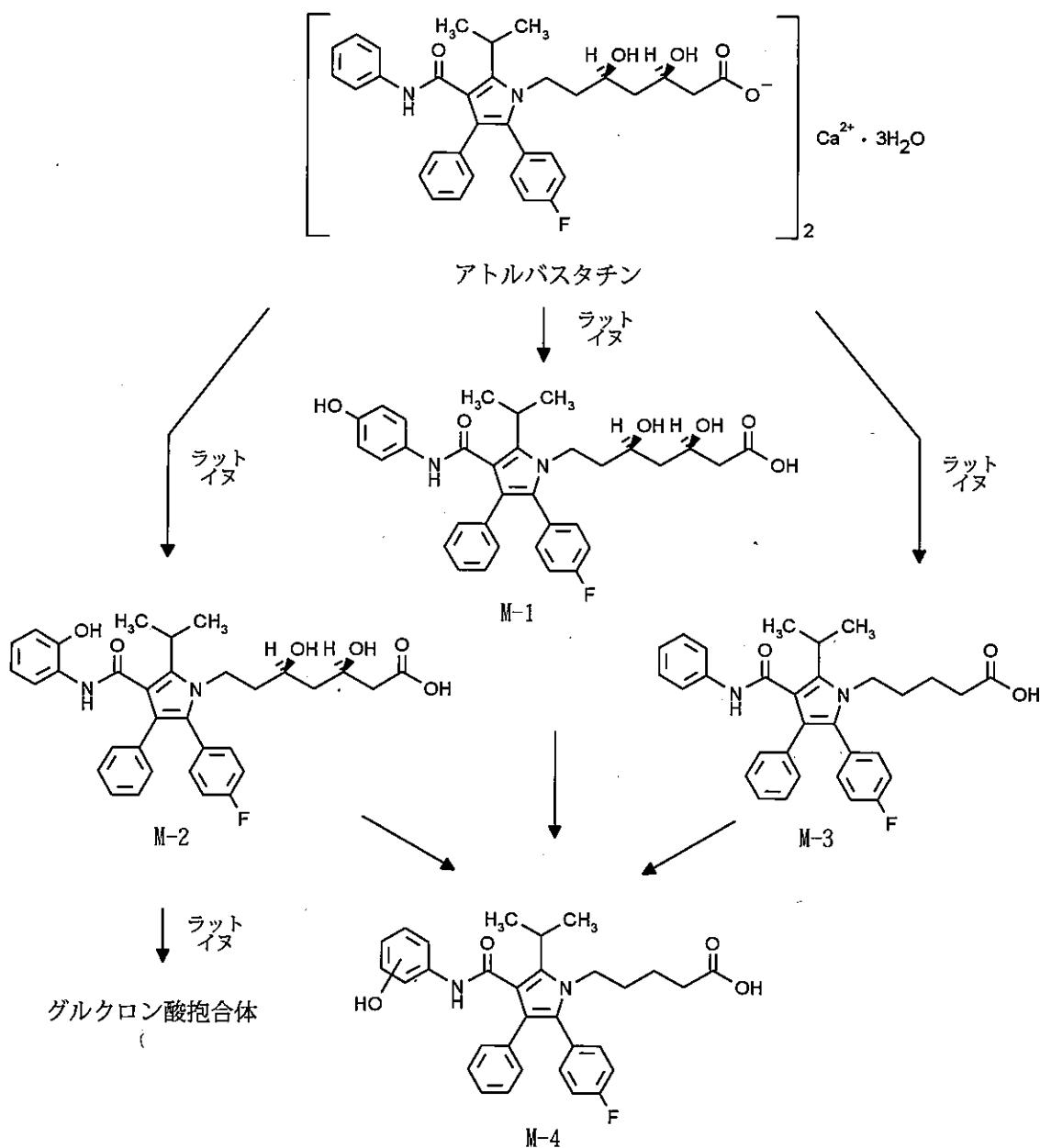
② In vivo

ラットに 1 mg/kg の ¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与したときの放射能の血球移行率は投与後 45 分~4 時間で 34.1%~37.5%，8 時間では 53.2% であった。

(3) 代謝

1) 代謝経路

雌雄ラットおよび雌性イヌに ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したときの放射能の大部分は胆汁中に排泄される。この胆汁を用いて未変化体のほかに 5 種類の代謝物が同定された。本薬は主としてアミド結合位置のベンゼン環の 4 位および 2 位水酸化(それぞれ M-1 および M-2), β -酸化-脱水-還元(M-3) およびその両者(M-4)と 2 位水酸化に続くグルクロン酸抱合により代謝されることが示された(図へ-10)。また、雌雄ラットにおいて投与後 24 時間までの胆汁中 M-2 のグルクロン酸抱合体, M-1, M-2 および未変化体を分離定量した結果、雄ではそれぞれ投与量の 5.08%, 14.1%, 7.54%, 9.53%, 雌ではそれぞれ 4.95%, 17.8%, 8.62%, 10.2% に相当し、胆汁中代謝物組成に性差は認められなかった。



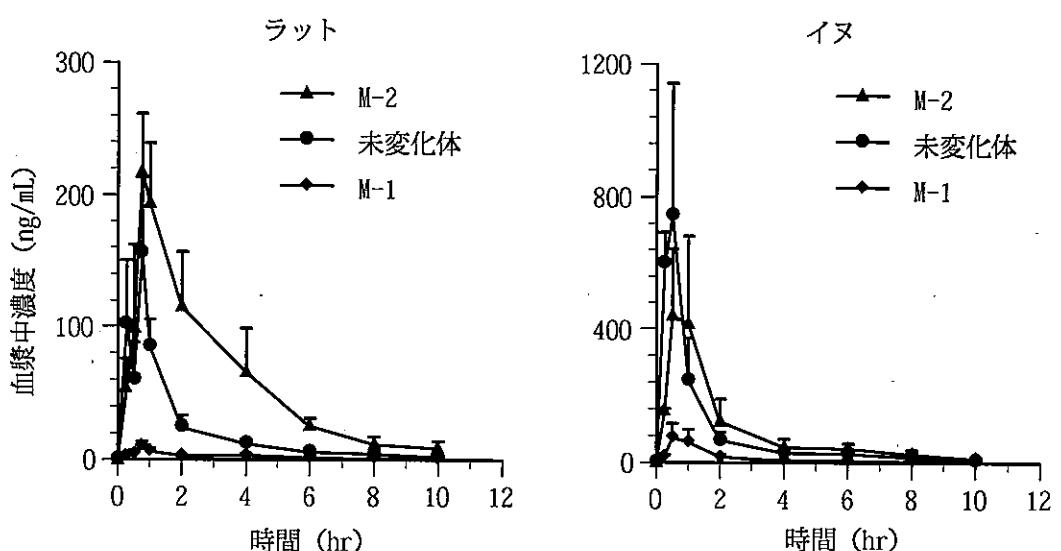
図へ-10 ラットおよびイヌに ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したときの推定代謝経路
動物種の記載はその種における主代謝経路を示す。

2) 血漿中代謝物の定量

① 単回投与

ラットにアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中 M-2 濃度は、未変化体濃度に比較して AUC で 2.8 倍, C_{max} で 1.4 倍高く、一方、M-1 濃度は未変化体濃度の $1/10$ 以下であった（図ヘ-11, 表ヘ-10）。半減期はいずれも約 2 時間であった。

イヌにアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中 M-2 濃度の C_{max} は未変化体濃度より低かったが、AUC は両者でほぼ等しかった（図ヘ-11, 表ヘ-10）。一方、血漿中 M-1 濃度は、未変化体濃度の約 $1/6$ であった。半減期はいずれも 3~4 時間であった。



図ヘ-11 ラット（3例の平均値±標準偏差）およびイヌ（3例の平均値±標準偏差）にアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 および M-2 濃度

表ヘ-10 ラットおよびイヌにアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 および M-2 の薬動力学パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	性	例数	分析対象	薬動力学パラメータ			
					T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)
ラット	10	雄	3	未変化体	0.75	156.1	219.7	2.2
				M-1	0.75	9.80	23.51	2.3
				M-2	0.75	217.0	625.2	2.0
イヌ	10	雄	3	未変化体	0.42±0.14	814.5±284.0	875.4±314.7	2.5±0.6
				M-1	0.50±0.00	75.50±39.34	140.2±65.3	3.9±0.9
				M-2	0.67±0.29	453.0±222.8	975.4±488.6	2.9±0.4

ラットは平均濃度の解析値、イヌは平均値±標準偏差

1)：消失相における半減期

② 反復投与

イヌにアトルバスタチンを 3 mg/kg, 1 日 1 回, 15 日間反復経口投与したとき, M-1 および M-2 の薬動力学パラメータは反復投与により変化しなかった。

3) 肝臓中代謝物の定量

ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 単回経口投与したとき, 肝臓中には未変化体および既知代謝物のほか RL (Rat Liver) 1~10 までの 10 種類の未知代謝物が検出された。投与後 45 分の肝臓中では未変化体が 2402.9 ng/g liver と最も高い濃度を示し, ついで M-2 および M-3 が高くそれぞれ未変化体の 1/5 および 1/10 の濃度を示したほか, 未知代謝物 RL4, RL5 が検出された。投与後 4 時間では未変化体, M-3 および未知代謝物 RL9 の濃度が高く, いずれも 400 ng or ng eq/g liver 以上の濃度を示し, M-2 も未変化体の約 70% の濃度を示した。投与後 24 時間では RL4 および M-3 が最も高く, 未変化体の濃度は 45 分値の 0.1% 未満に減少した。

4) 胆汁中代謝物の定量

ラットにアトルバスタチンを静脈内投与したときの M-1 および M-2 の胆汁中排泄率は, それぞれ未変化体の約 75% および約 40% であった (表ヘ-11)。一方, 経口投与したときの M-1 および M-2 の排泄率はそれぞれ未変化体の約 3 倍およびほぼ同等であり, 静脈内投与時に比べて代謝物の割合が増加した。また, 抱合型 (グルクロン酸抱合体) としての排泄率はいずれも投与量の 1% 台以下と少なかった。

イヌにアトルバスタチンを経口投与したときの M-1 および M-2 の排泄率はそれぞれ未変化体の約 60% および約 80% であり, ラットに比較して代謝物の割合が低かった (表ヘ-12)。また, イヌでは M-2 のグルクロン酸抱合体の排泄率が比較的高く, 種差が認められた。

表ヘ-11 ラットにアトルバスタチンを 1 mg/kg 単回静脈内あるいは単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中への未変化体, M-1 および M-2 の排泄率 (3 例の平均値土標準偏差)

代謝物		排泄率 (% of dose)	
		静脈内投与	経口投与
遊離型	未変化体	20.5±6.9	4.3±2.3
	M-1	15.1±1.1	11.7±2.7
	M-2	7.7±0.6	4.6±2.0
抱合型	未変化体	1.5±0.3	0.0±0.0
	M-1	0.4±0.5	1.0±1.6
	M-2	1.1±0.6	1.1±1.9
総 計		46.2±8.0	19.1±2.5

表ヘ-12 イヌにアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁中への未変化体, M-1 および M-2 の排泄率 (4 例の平均値±標準偏差)

代謝物	排泄率 (% of dose)	
	経口投与	
遊離型	未変化体	19.1±9.1
	M-1	12.0±1.8
	M-2	15.9±3.2
抱合型	未変化体	1.7±1.7
	M-1	0.3±0.5
	M-2	9.0±3.7
総計		56.9±9.5

5) 尿中代謝物の定量

イヌにアトルバスタチンを 10 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 96 時間までの尿中への未変化体, M-1 および M-2 の排泄率はいずれも投与量の 0.11%以下で極めて低かった。また, M-1 および M-2 のグルクロン酸抱合体の排泄率はいずれも 0.04%であり、未変化体の抱合体としての排泄は認められなかった。

6) In vitro の代謝

アトルバスタチンはラット、イヌおよびヒト肝ミクロソームにより M-1 および M-2 に代謝され、質的な種差は認められなかった。これ以外の代謝物はほとんど認められなかった。

7) 肝薬物代謝酵素に対する影響

ラットにアトルバスタチンを 1 および 10 mg/kg、1 日 1 回、14 日間反復経口投与し、肝チトクローム P450 含量および各種薬物代謝酵素活性を測定した。最終投与後 24 時間ににおいて、いずれの項目に関しても対照群 (0.5%メチルセルロース投与群) との間に有意な差は認められなかった。なお、フェノバルビタールナトリウム投与群 (100 mg/kg、1 日 1 回、3 日間経口投与) ではほとんどすべての項目で酵素誘導作用が認められた。

8) 異性体変換

アトルバスタチン ($3R,5R$) をマウス、ラットおよびイヌに反復静脈内あるいは反復経口投与後、および健常成人（外国人）に 80 mg 単回経口投与後に得られた血漿中のジアステレオマーを GC/MS 法を用いて検出した。ジアステレオマー ($3R,5S$ または $3S,5R$) への変換はマウスで認められたが、ラット、イヌおよびヒトでは認められなかった。

(4) 排泄

1) 放射能の尿および糞中排泄

① 単回投与

ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したとき、投与後 168 時間までに糞中に投与量の 98.5%が排泄され、尿中排泄率は 2.0%に過ぎなかった（表ヘー13）。放射能の排泄は速やかであり、80%以上が投与後 24 時間までに排泄された。

イヌに 10 mg/kg を経口投与したとき、192 時間までに糞中に 96.2%が排泄され、尿中排泄率は 0.32%であった（表ヘー14）。いずれの種においても主排泄経路は糞であった。

表ヘー13 ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの尿および糞中への放射能の排泄率（3 例の平均値土標準偏差）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	総計
0~4	0.1±0.1	—	—
~8	0.3±0.2	11.1±7.3	11.5±7.5
~24	1.6±0.2	87.1±5.0	88.6±5.0
~48	1.8±0.2	94.5±3.9	96.3±3.8
~72	2.0±0.3	96.2±3.8	98.1±3.6
~96	2.0±0.3	97.1±3.7	99.1±3.6
~168	2.0±0.3	98.5±3.4	100.5±3.4
屍体 (168 hr)			0.6±0.1

—：未実施

表ヘー14 イヌに ^{14}C -アトルバスタチンを 10 mg/kg 経口投与したときの尿および糞中への放射能の排泄率（6 例の平均値土標準偏差）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	総計
0~24	0.19±0.13	83.1±32.0	83.3±32.1
~48	0.27±0.12	94.6±28.2	94.9±28.2
~72	0.30±0.12	95.6±27.8	95.9±27.9
~96	0.31±0.13	95.9±27.8	96.2±27.9
~192	0.32±0.13	96.2±27.9	96.5±28.0

② 反復投与

ラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg , 1 日 1 回, 21 日間反復経口投与したときの各回投与後 0~24 時間の糞中累積排泄率は 82.4%~97.0%であり、尿中排泄率は 0.3%以下であった。

2) 放射能の胆汁中排泄と腸肝循環

胆管にカニューレを挿入したラットに ^{14}C -アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与後 48 時間までの胆汁および尿中排泄率はそれぞれ 66.9%および 0.3%であり、少なくとも 67.2%が吸収さ

れることが示された（表へ-15）。

このとき得られた胆汁（0～8 hr）を別のラットの十二指腸内に投与後 48 時間までの胆汁中（42.4%）および尿中（0.0%）への排泄率の和から、少なくとも 42.4%が再吸収されることが示唆された。

別の試験において胆管カニューレを挿入した雌雄ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿、胆汁、糞中排泄率は雄でそれぞれ 0.197%，77.7%，21.8%，雌でそれぞれ 1.78%，69.7%，24.2%であり、性差は認められなかった。

表へ-15 ラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの尿、糞および胆汁中への放射能の排泄率（3例の平均値±標準偏差）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率 (% of dose)			
	胆汁	尿	糞	総計
0～2	25.3±1.3	—	—	—
～4	44.6±4.8	0.2±0.2	—	—
～6	52.0±4.6	—	—	—
～8	54.9±4.5	0.2±0.2	—	—
～24	61.3±5.3	0.3±0.2	15.9±4.8	77.5±9.7
～48	66.9±2.7	0.3±0.2	24.9±0.9	92.1±2.8
消化管内容物 (48 hr)				2.4±2.2
屍体 (48 hr)				3.4±0.6

—：未実施

3) 乳汁中への移行

哺育中のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの乳汁中濃度は血漿中濃度に匹敵し、持続性であった（表へ-16, 17）。この乳汁を摂取した哺乳児の肝臓に低濃度の放射能が検出され（0.4～2.3 ng eq/g），乳汁中放射能の一部が消化管吸収されることが示唆された。

表へ-16 分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの乳汁、血液および血漿中放射能濃度（3例の平均値±標準偏差）

時 間 (hr)	放射能濃度 (ng eq/mL)		
	乳 汁	血 液	血 漿
0.75	6.5±5.1	27.4±17.3	25.9±14.7
2	10.0±6.0	16.5±10.9	17.1±6.5
4	15.4±5.8	7.9±2.3	12.6±0.6
6	12.9±1.6	ND	7.9±1.5
8	12.5±2.3	ND	6.6±1.3
24	3.3±1.2	ND	ND
72	ND	ND	ND

ND：検出限界未満

表へ-17 分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-アトルバスタチンを 1 mg/kg 経口投与したときの薬動力学パラメータ（3例の平均値±標準偏差）

試 料	薬動力学パラメータ			
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng eq/mL)	AUC _{0-∞} (ng eq·hr/mL)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)
血 液	0.75±0.0	27.4±17.3	106.2 ²⁾	2.0 ²⁾
血 漿	0.75±0.0	25.9±14.7	148.5±18.6	4.9±2.4
乳 汁	6.0±2.0	17.1±3.9	240.8±60.2	7.8±3.7

1)：消失相における半減期

2)：2例の平均値

3. ヒトにおける成績

(1) はじめに

1) アトルバスタチン原薬の変更について

本邦においては、第I相試験における健常成人男子を対象とした単回投与試験、健常成人男子および成人男子高脂血症者を対象とした7日間の反復投与試験、ならびに前期第II相試験における高脂血症患者を対象とした8週間反復投与試験（プラセボ対照）および12週間反復投与試験まではアモルファス原薬を用いた製剤（アモルファス製剤）が使用された。その後、より安定なクリスタリン原薬を用いた製剤（クリスタリン製剤）が開発された。そこで、両製剤の体内動態比較試験を実施した結果、クリスタリン製剤のほうがやや高いバイオアベイラビリティを示した（258頁）。後期第II相試験以降は、クリスタリン製剤を用いた臨床試験が行われたため、再度健常成人男子を対象としてクリスタリン製剤を使用した単回投与試験（261頁）、食事の影響試験（261～262頁）、反復投与試験（264～265頁）を実施した。

2) ヒト血漿中薬物濃度定量法

本邦における臨床開発開始時には未変化体に特異的な定量法が確立されていなかったため、第I相試験を含む臨床薬理試験においてはEIA法によりHMG-CoA還元酵素阻害活性体を測定した。その後、未変化体および活性代謝物に特異的なGC/MS法およびLC-MS/MS法が開発された。そこで、EIA法で測定された第I相試験試料の一部をLC-MS/MS法で測定し、血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体と未変化体の濃度を比較したところ、未変化体のAUCはHMG-CoA還元酵素阻害活性体のそれの約1/2を占め、活性代謝物（M-1およびM-2）の存在が示唆された（257頁）。したがって、クリスタリン製剤を用いて再度実施したヒト体内動態試験においてはLC-MS/MS法を用いて未変化体とともに活性代謝物（M-1およびM-2）について詳細に検討した（269～271頁）。

3) 海外および国内で実施された臨床薬理試験（体内動態）の比較

既に、海外において数多くのアトルバスタチン臨床薬理試験が実施され、本薬の用量依存的なコレステロール低下作用が示されている。また、国内においてもクリスタリン製剤を用いて用量設定のための後期第II相試験を実施した結果、用量依存的な血清総コレステロール低下作用が確認された。そこで、健常成人において用法・用量が同じで血漿中未変化体濃度が測定されている海外で実施した試験（外国人）と国内で実施した試験（日本人）の結果を比較したところ、ほぼ同様であった（262～263頁）。したがって、本申請にあたり海外で実施された臨床試験結果は参考資料として十分に利用できると判断された。

臨床薬理（体内動態）試験ごとに以上の項目1) 製剤、2) 定量法（分析対象）および3) 被験者についてまとめた（表ヘ-18）。

表へ-18 海外および国内で実施された臨床薬理（体内動態）試験一覧表

試験	製剤	定量法 (分析対象)	被験者	用法・用量
第Ⅰ相 単回投与試験(1)	AM	EIA (酵素阻害活性体)	健常成人男子 12名(AT), 4名(P) [20~24歳](日本人)	2.5~20 mg 経口
第Ⅰ相 反復投与試験(2)	AM	EIA (酵素阻害活性体)	健常成人男子 13名(AT), 6名(P) [20~30歳](日本人)	10, 20 mg/day 反復経口
第Ⅰ相 反復投与試験(3)	AM	EIA (酵素阻害活性体) 一部 LC-MS/MS (未変化体)	成人男子高脂血症者 5名 [46~57歳](日本人)	40 mg/day 反復経口
アモルファス製剤とクリスタリン製剤の バイオアベイラビリティの比較	AM, CR	LC-MS/MS (未変化体)	健常成人男子 24名 [21~32歳](日本人)	10 mg 経口
絶対バイオアベイラビリティ	SL, CR	GC-MS (未変化体) EIA (酵素阻害活性体)	健常成人 男子 4名, 女子 2名 [37~51歳] (外国人)	5 mg 静脈内 10 mg 経口
投与量依存性	CR	LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	健常成人男子 14名 [21~30歳](日本人)	5~40 mg 経口
食事の影響	CR	LC-MS/MS (未変化体)	健常成人男子 12名 [20~31歳](日本人)	10 mg 経口
高齢者における検討	CR	LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	健常成人男子 12名 [若年群 20~22歳] [高齢群 66~73歳] (日本人)	10 mg 経口
反復投与試験	CR	LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	健常成人男子 12名 [21~28歳](日本人)	10, 20 mg/day 反復経口
母集団薬物動態解析	CR	LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	健常成人男子 96名, 家族性高脂血症ホモ 接合体患者 6名, 高 齢高脂血症患者 48名 男子 111名, 女子 39名 [16~82歳](日本人)	5, 10, 20, 40 mg/day 単回, 反復経口
1日1回投与と1日2回投与の比較	AM	EIA (酵素阻害活性体)	健常成人 男子 34名, 女子 16名 [19~55歳](外国人)	10, 20, 40 mg/day 反復経口
朝投与と夕刻投与の比較	AM	EIA (酵素阻害活性体)	健常成人 男子 9名, 女子 7名 [24~47歳](外国人)	40 mg/day 反復経口
性差の検討	AM	EIA (酵素阻害活性体)	健常成人 男子 16名, 女子 16名 [19~92歳](外国人)	20 mg 経口
高脂血症例における検討	AM	EIA (酵素阻害活性体)	高脂血症者 男子 19名, 女子 5名 [34~65歳](外国人)	5, 20, 80 mg/day 反復経口
肝機能障害例における検討	AM	EIA (酵素阻害活性体)	肝機能障害例 8名 肝機能健常例 8名 [31~64歳](外国人)	10 mg/day 反復経口
腎機能障害例における検討	AM	EIA (酵素阻害活性体)	腎機能障害例 11名 腎機能健常例 8名 [19~69歳](外国人)	10 mg/day 反復経口
ニフェジピンとの相互作用(1) アトロバストチンへの影響	CR	LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	健常成人男子 14名 [21~31歳](日本人)	10 mg/day 反復経口
海外薬物相互作用試験	AM, CR	EIA (酵素阻害活性体) LC-MS/MS (未変化体+代謝物)	(外国人) 表へ-40 参照	表へ-40 参照
生物学的同等性試験	CR	LC-MS/MS (未変化体)	健常成人男子 20名 [20~26歳](日本人)	10 mg 経口

AM:アモルファス製剤, CR:クリスタリン製剤, SL:溶液

EIA:Enzyme Inhibition Assay (生物学的検定法)

酵素阻害活性体:HMG-CoA還元酵素阻害活性体

(2) 消化管吸収機構

Caco-2 培養細胞を用いてアトルバスタチンの消化管吸収機構を検討した。

1) 吸収方向

^{14}C -アトルバスタチン ($1.3 \mu\text{M}$) の頂側膜側から Caco-2 細胞への取り込みは、安息香酸、ニコチン酸および酢酸 (いずれも 20 mM) によりそれぞれ 65%, 14% および 40% 阻害された ($p < 0.05$)。この阻害様式を検討した結果、競合阻害が示唆された。また、 ^{14}C -アトルバスタチン ($1.3 \mu\text{M}$) の頂側膜側から側底膜側への膜透過性は安息香酸、ニコチン酸あるいは酢酸存在下に低下し、頂側膜透過が律速となるものと推測された。さらに、 ^{14}C -アトルバスタチンの頂側膜側から Caco-2 細胞への初期取り込みは pH 依存的であり、プロトン勾配により促進された。以上のことから、本薬の消化管吸収機構として、小腸上皮細胞刷子縁膜に存在するモノカルボン酸輸送系（プロトン共輸送体）を介した膜透過が考えられた。

2) 分泌方向

^{14}C -アトルバスタチンの Caco-2 頂側膜側から側底膜側への透過性に比較して側底膜側から頂側膜側への透過性が有意に高いことが明らかとなり、分泌方向のフラックスは飽和現象を示した。このときの ^{14}C -アトルバスタチンの K_m 値は $110 \mu\text{M}$ であった。また、 ^{14}C -アトルバスタチン ($1.4 \mu\text{M}$) の側底膜側から頂側膜側へのフラックスはベラパミル ($100 \mu\text{M}$)、シクロスボリン ($10 \mu\text{M}$) および P-糖蛋白質に対するモノクローナル抗体 UIC2 ($10 \mu\text{g/mL}$) によって阻害されることから ($p < 0.05$)、本薬は P-糖蛋白質を介して分泌方向に輸送されることが明らかとなった。さらに、 ^3H -ジゴキシン (10 nM) の側底膜側 (B) から頂側膜側 (A) への輸送に対するアトルバスタチンの影響を検討したところ、ジゴキシンの分泌方向のフラックスはアトルバスタチン ($100 \mu\text{M}$) 存在下約 63%~65% 阻害された ($p < 0.05$)。

(3) 第Ⅰ相試験

1) 単回投与試験

健常成人男子にアトルバスタチンを $2.5, 5, 10, 20 \text{ mg}$ 空腹時に単回経口投与したときの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体 (以下活性体) 濃度は、投与後 $1.7 \sim 5.8$ 時間に C_{\max} を示した後、 $9.7 \sim 23.4$ 時間の $t_{1/2}$ で消失した (表ヘ-19)。 C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$ は投与量にほぼ比例して増加し、 T_{\max} は投与量に依存して短縮したが、 $t_{1/2}$ には投与量依存性は認められなかった (表ヘ-19)。また、本剤 10 mg を食後投与したとき、空腹時投与に比べて、 T_{\max} の遅延が認められたが、 C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$ には、ほとんど差は認められなかった。

表へー19 健常成人男子にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を 2.5, 5, 10, 20 mg 空腹時あるいは 10 mg 食後に単回経口投与したときの血漿中活性体の薬動力学パラメータ（6 例の平均値土標準偏差）

投与量 (mg)	薬動力学パラメータ			
	C _{max} (ng eq/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	AUC _{0-∞} (ng eq·hr/mL)
2.5 空腹時	1.41±0.66	5.83±4.01	14.34±13.77 ²⁾	35.10±25.31 ²⁾
5 空腹時	3.31±1.21	4.75±2.68	23.35±34.89	84.60±61.21
10 空腹時	5.77±3.07	3.58±2.11	10.62±5.55	100.46±41.62
10 食 後	5.24±1.92	6.00±1.26	11.58±3.38	85.12±48.19
20 空腹時	13.28±4.07	1.67±1.03	9.72±3.09	195.39±69.65

1) : 消失相における半減期

2) : 5 例の平均値土標準偏差

2) 反復投与試験

健常成人男子にアトルバスタチンを 10 あるいは 20 mg 単回投与後 2 日間の休薬期間を設け、7 日間反復経口投与したときの血漿中活性体濃度を測定した。

10 mg を投与したときの 10 日目の C_{max} は 1 日目に比較して 1.2 倍上昇したが、AUC, T_{max} および t_{1/2} はほとんど変化しなかった（表へー20）。C_{6hr} には投与回数に伴う上昇傾向が認められたものの、C_{24hr} は 2 日目で定常状態に達した。最終投与後の血漿中活性体濃度は 48 時間で定量限界未満に低下した。

同様に、20 mg を投与したときの 10 日目の C_{max} および AUC はそれぞれ 1.4 および 1.1 倍の上昇を示し、t_{1/2} はわずかに遅延した（表へー20）。投与期間中の C_{6hr} および C_{24hr} は 2 日目で定常状態に達した。最終投与後の血漿中活性体濃度は 72 時間で定量限界未満に低下した。

表へー20 健常成人男子にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を 10 あるいは 20 mg、単回および 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中活性体の薬動力学パラメータ（6 例の平均値土標準偏差）

投与量 (mg/day)	投与日 ¹⁾	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng eq/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ²⁾ (ng eq·hr/mL)
10	1	3.11±1.80	5.33±1.37	12.08±4.15	41.03±17.66
	10	3.82±0.88	5.50±1.22	12.57±2.66	40.84±13.67
20	1	8.64±2.97	4.83±0.41	12.26±2.96	108.68±39.33
	10	12.28±4.03	4.83±0.41	14.35±4.06	115.44±45.22

1) : 単回第 1 日目投与後、2 日間の休薬期間において第 4 日目より 7 日間反復経口投与した。

2) : 1 日目の AUC_{0-∞} および 10 日目の AUC_{0-24hr}

3) 高脂血症者における検討

① 血漿中活性体濃度

成人男子高脂血症者（血清総コレステロール値が $269.6 \pm 26.1 \text{ mg/dL}$ ）にアトルバスタチン 40 mg を単回および 7 日間反復経口投与したときの血漿中活性体濃度の C_{\max} は単回投与時の 1.7 倍上昇したが、 T_{\max} および $t_{1/2}$ には大きな差はみられなかった（表へー21）。 AUC は 1.1 倍上昇した。また、 $C_{24\text{hr}}$ は反復投与開始 2 日目で定常状態に達し、最終投与後の血漿中活性体濃度は 72 時間で定量限界未満に低下した。

表へー21 成人男子高脂血症者にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を 40 mg 、単回および 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中活性体の薬動力学パラメータ（5 例の平均値土標準偏差）

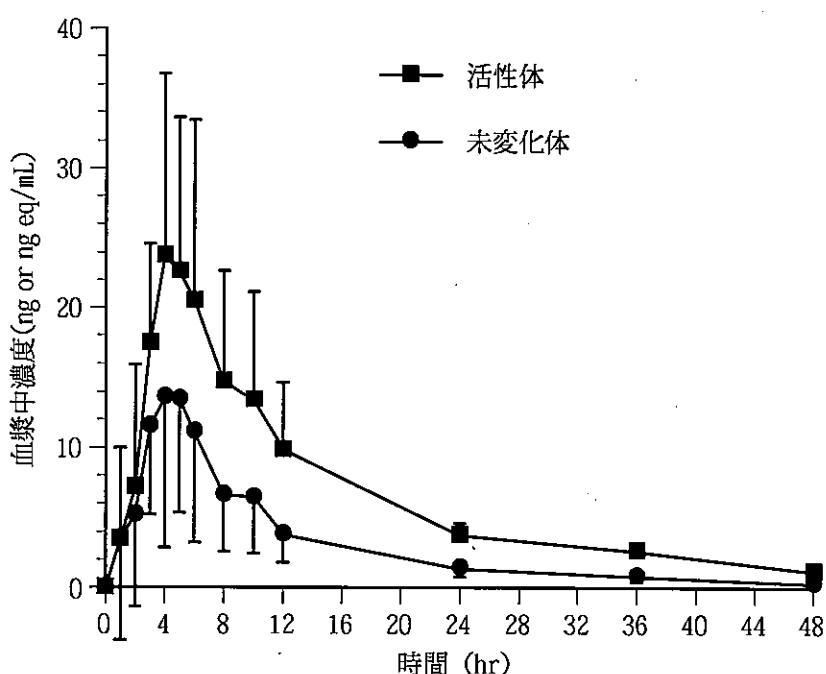
投与量 (mg/day)	投与日 ¹⁾	薬動力学パラメータ			
		C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC^{2)}$ (ng eq·hr/mL)
40	1	25.80 ± 11.64	3.60 ± 0.55	16.82 ± 3.45	348.27 ± 140.41
	11	43.42 ± 23.34	4.60 ± 0.89	13.99 ± 3.14	381.03 ± 135.46

1)：単回第 1 日目投与後、3 日間の休薬期間をおいて第 5 日目より 7 日間反復経口投与した。

2)：1 日目の $AUC_{0-\infty}$ および 11 日目の $AUC_{0-24\text{hr}}$

② 血漿中活性体濃度と血漿中未変化体濃度の比較

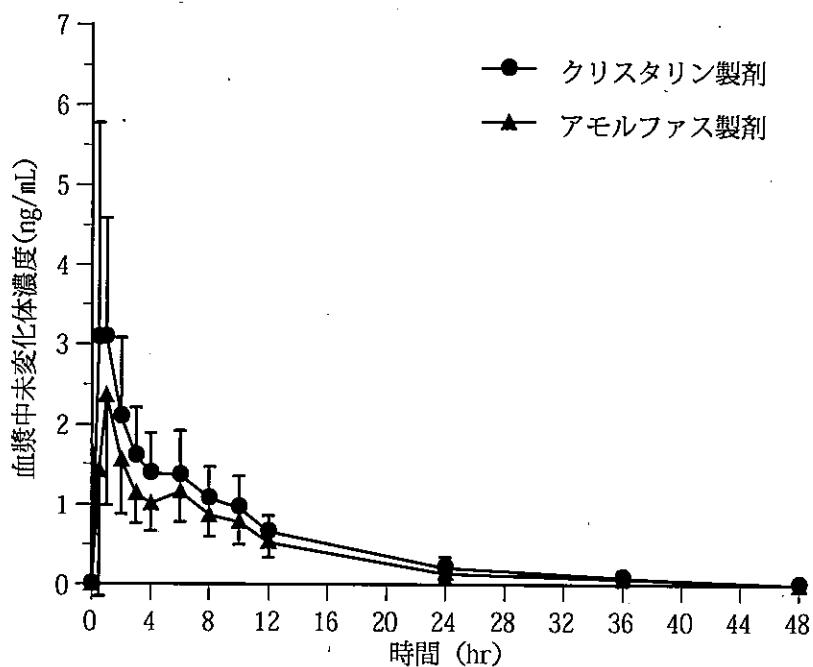
前試験の [3] 高脂血症者における検討 ①] 単回経口投与時の血漿中活性体の AUC は未変化体のそれの 2.3 倍であった（図へー12）。この差は活性代謝物（M-1 および M-2）によるものと考えられた。



図へー12 成人男子高脂血症者にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を 40 mg 単回経口投与したときの血漿中活性体および未変化体濃度（5 例の平均値土標準偏差）

(4) アモルファス製剤とクリスタリン製剤のバイオアベイラビリティの比較

クリスタリン製剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、アモルファス製剤投与時に比較して C_{max} で 42.5%, $AUC_{0-\infty}$ で 32.2% 高かった（図へ-13, 表へ-22）。これは、クリスタリン原薬の方が比表面積が大きく、溶出速度が速いためと考えられた。



図へ-13 健常成人男子にアトルバスタチンのアモルファス製剤 10 mg およびクリスタリン製剤 10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度（24例の平均値士標準偏差）

表へ-22 健常成人男子にアトルバスタチンのアモルファス製剤 10 mg およびクリスタリン製剤 10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} および AUC に関する両製剤の平均値の差(δ)および δ の 95% 信頼区間

薬動力学 パラメータ	アモルファス製剤 の平均値 (対照製剤)	クリスタリン製剤 の平均値 (試験製剤)	分散分析に おける p 値	平均値の差 (δ) (%)	δ の 95% 信頼区間 (%)
C_{max} (ng/mL)	2.93	4.18	0.0148*	42.5	9.2 ~ 75.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	19.31	25.52	0.0002*	32.2	17.0 ~ 47.3

* $p < 0.05$

(5) 血漿中未変化体濃度

1) 単回投与試験

① 絶対バイオアベイラビリティ

クロスオーバー法により健常成人（外国人）に、アトルバスタチンを 2.5 mg/hr × 2 hr (5 mg/man) 単回静脈内持続投与および 10 mg (クリスタリン製剤) 単回経口投与したときの未変化体の AUC より求めた絶対バイオアベイラビリティは、12.2% であった（表ヘ-23）。静脈内投与時の未変化体の CLtotal は 604 mL/min であったので、ヒトの血漿流量を 800 mL/min としたとき、75.5% の高い抽出比を示した。また、吸収を 100% と仮定したとき、最大利用率として 24.5% が得られ、この値は絶対バイオアベイラビリティ (12.2%) より高かった。この原因として、不完全な吸収あるいは肝臓以外の組織での代謝が考えられた。また、活性体のアベイラビリティは 31.0% と未変化体のそれより高かったが、これは活性代謝物を含むためと考えられた。

表ヘ-23 健常成人（外国人）にアトルバスタチンを投与したときの血漿中未変化体および活性体の薬動力学パラメータ（6例の平均値±標準偏差）

対象	投与経路	投与量 (mg)	薬動力学パラメータ						
			Cmax (ng or ng eq/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng or ng eq·hr/mL)	CLtotal (mL/min)	Vdss (L)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	F ²⁾ (%)
未変化体	経口	10	3.61±1.87	1.5±2.2	33.5±14.5	—	—	7.88±3.03	12.2±5.61
	静脈内 ³⁾	5	63.1±9.75	1.7±0.6 ⁴⁾	140±18.7	604±85.6	565±614	11.6±13.8	—
活性体	経口	10	5.48±3.00	3.8±4.5	119±36.3	—	—	36.4±28.8	31.0±4.89
	静脈内 ³⁾	5	66.7±16.5	1.7±0.6 ⁴⁾	189±33.7	453±79.1	768±518	20.6±16.8	—

1) : 消失相における半減期

2) : バイオアベイラビリティ

3) : 2 時間持続静脈内投与

4) : 6 例中 1 例で持続投与後 0.5 時間、1 例で 1.5 時間、4 例で 2 時間に Cmax が認められた。

—絶対バイオアベイラビリティが低いことに対する考察—

本薬の絶対バイオアベイラビリティは、ラット、イヌおよびヒトで約 10% と低い（235～236, 259 頁）。一方、ラット、イヌおよびヒトにおける消化管吸収率はおよそ 60%～70%（249～252, 282 頁）と考えられ、約 10% と低い絶対バイオアベイラビリティとの差は初回通過効果によるものと考えられる。さらに、本薬の ¹⁴C-標識体をラット、イヌおよびヒトに経口投与したときの尿中への放射能の排泄率が低い（251, 282 頁）ことから、本薬は主として肝臓によって消失（代謝および胆汁中排泄）を受けると考えられる。

本薬のラットおよびイヌにおける肝クリアランスは腎クリアランスを 0 とした場合、肝血流量と比較して同等以上の値を示した。したがってラットおよびイヌにおいて絶対バイオアベイラビリティが低い理由の一つとして肝アベイラビリティが小さいことが挙げられる。全身からの消失に対する消化管代謝の寄与については不明であるが、ラットおよびイヌにおいて絶対バイオアベイラビリティが低い理由は肝臓での消失の寄与のみでも説明可能であった。

一方、ヒトにおける肝クリアランスは腎クリアランスを 0 とした場合、肝血流量の半分程

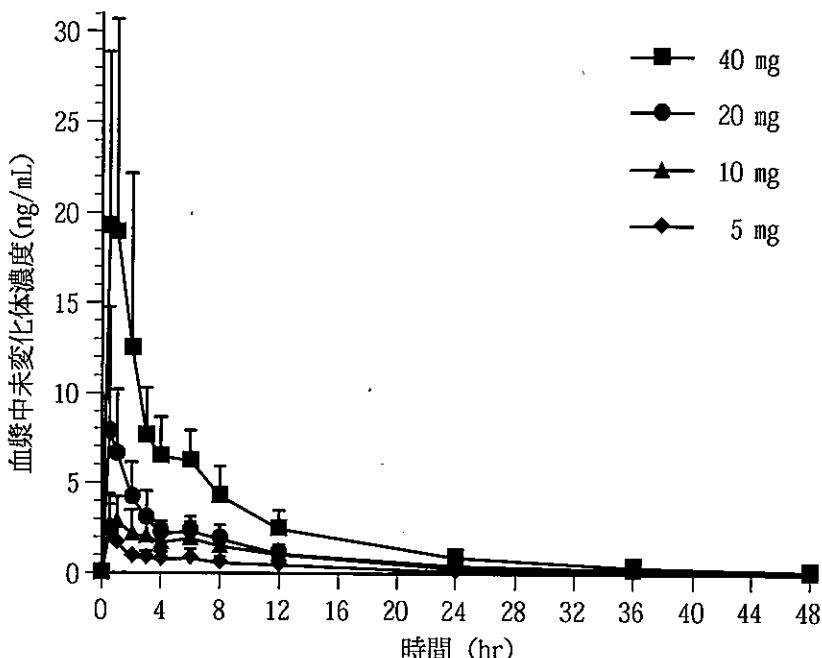
度となり、肝アベイラビリティは49%となった。ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティは12.2%であることから、消化管での代謝の回避率は42%と算出された。また、ヒト小腸ミクロソームを用いた代謝実験においてM-1およびM-2が生成したこと、M-1、M-2がCYP3A4で生成すること(272頁)、およびヒト小腸に発現している主たるCYPはCYP3A4である¹⁾ことから、本薬のヒト消化管での代謝を司る酵素もCYP3A4であると考えられる。したがってヒトにおいては本薬の絶対バイオアベイラビリティが低い理由として肝臓での消失のみならず、消化管での代謝が寄与していることが示唆された。

引用文献

- 1) Zhang, Q.-Y. et al. Drug Metab. Dispos. 27, 1999, 804-809.

② 投与量依存性

健常成人男子に 5, 10, 20 および 40 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後 0.6~0.9 時間に C_{max} を示した後、9.44~10.69 時間の $t_{1/2}$ で低下した（図へー14, 表へー24）。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加し、 T_{max} は 5 mg 群でやや早かったものの、 $t_{1/2}$ は変化しなかった（表へー24）。以上のことから本薬のヒトにおける体内動態は 5~40 mg の投与量範囲では線形性を示すものと考えられた。



図へー14 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を経口投与したときの血漿中未変化体濃度（6例の平均値±標準偏差）

表へー24 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ（6例の平均値±標準偏差）

投与量 (mg)	薬動力学パラメータ			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}^1)$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
5	2.64±1.36	0.6±0.2	10.60±2.91	17.33±9.29
10	3.42±1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	34.57±15.79
20	11.29±4.42	0.9±0.6	10.69±2.91	50.87±18.44
40	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	117.91±40.88

1)：消失相における半減期

③ 食事の影響

健常成人男子に 10 mg を食後 30 分に経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、絶食下投与に比べて、 T_{max} の遅延が認められるとともに C_{max} が 1/2 以下に低下した（表へー25）。食後投与時の T_{max} 以降の血漿中濃度は絶食下投与の場合とほぼ同様の推移を示し、 $AUC_{0-\infty}$ および $t_{1/2}$ は、絶食下投与のそれぞれ 91.1% および 99.6% であった。以上のようにアトルバス

タチンの吸収速度は食事により低下するものの、吸収率はほとんど食事の影響を受けなかつた（表ヘー25）。この原因として、摂食により胃内容排出速度が低下したため吸収部位への移行が若干遅れたことが考えられた。

表ヘー25 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を絶食下または食後に経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ（12例の平均値±標準偏差）

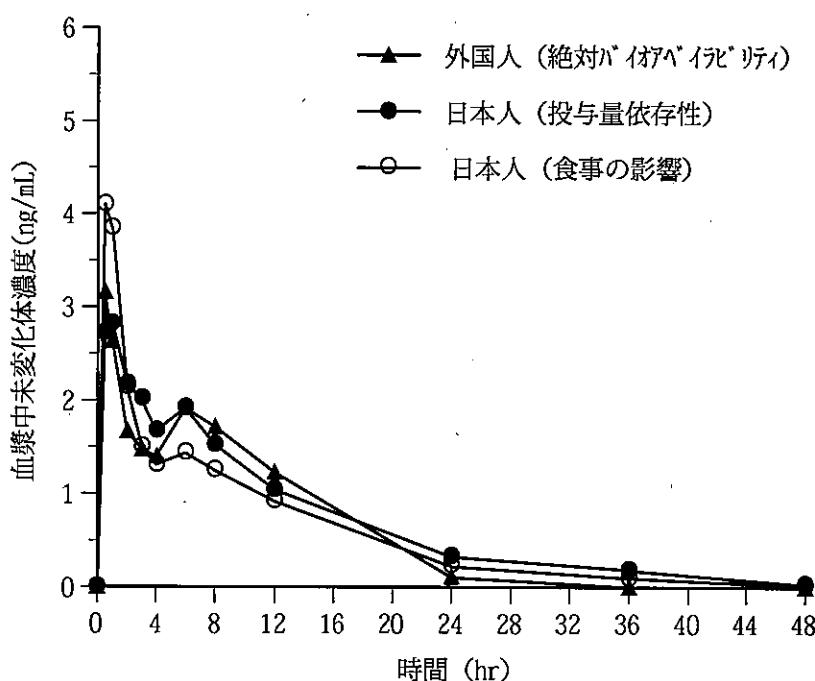
投与条件	薬動力学パラメータ			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
絶食下	5.33±2.62	0.79±0.45	7.75±2.22	29.08±14.43
食後	2.34±1.37* [0.0003]	1.58±1.16* [0.0412]	7.72±1.87 [0.9508]	26.49±15.38 [0.1708]

[]：分散分析における p 値 1)：消失相における半減期

*：絶食下投与群に対して有意差あり (p<0.05)

④ 海外および国内で実施された臨床薬理（体内動態）試験の比較

外国人(① 絶対バイオアベイラビリティ 259 頁)および日本人(② 投与量依存性 261 頁, ③ 食事の影響 261~262 頁)に 10 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度はほぼ同様な推移を示した（図ヘー15, 表ヘー26）。



図ヘー15 外国人（6例の平均値）および日本人（6あるいは12例の平均値）にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度

表へ-26 外国人および日本人にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータの比較¹⁾

被験者	定量法	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
外国人 ²⁾	GC-MS 法	3.61±1.87	1.5±2.2	7.88±3.03	33.5±14.5
日本人 ³⁾	LC-MS/MS 法	3.42±1.51 5.33±2.62	0.8±0.3 0.8±0.5	9.44±2.50 7.75±2.22	34.57±15.79 29.08±14.43

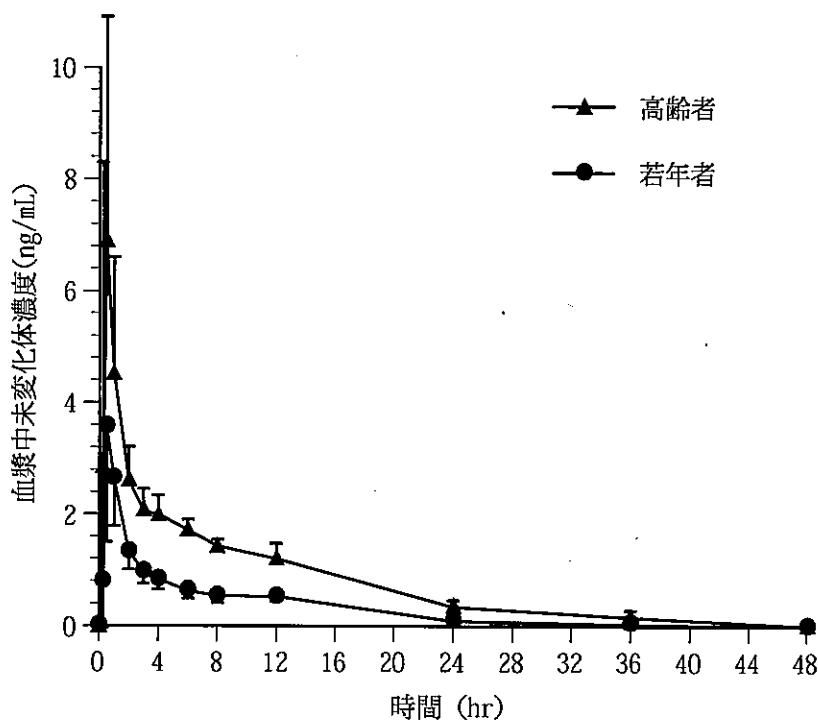
1)：いずれの試験においても絶食下投与

2)：絶対バイオアベイラビリティ試験より抜粋（6例の平均値±標準偏差）

3)：上段は投与量依存性試験より抜粋（6例の平均値±標準偏差），下段は食事の影響試験より抜粋（12例の平均値±標準偏差）

⑤ 高齢者における検討

高齢者（66～73歳）に10 mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のC_{max}およびAUC_{0-∞}は、若年者（20～22歳）の約2倍の値を示した（図へ-16, 表へ-27）。T_{max}およびt_{1/2}には両群間で差は認められなかった（表へ-27）。この原因として、高齢化に伴う種々の生理学的および生化学的变化（例えば、肝臓の縮小、肝臓への取り込みの低下、CYP3A4活性の減少、胆汁中排泄の減少等）が考えられた。



図へ-16 若年者および高齢者にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度（6例の平均値±標準偏差）

表ヘ-27 若年者および高齢者にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ（6例の平均値±標準偏差）

被験者	年齢 (歳)	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)
若年者	21.0±0.6	4.16±1.38	0.7±0.3	17.58±3.19	8.87±1.98
高齢者	68.3±2.7	8.57±4.27 [0.0370]	0.9±0.6 [0.4693]	39.52±5.07 [0.0000]	8.85±2.12 [0.9825]

[] : 対応のない t 検定における p 値

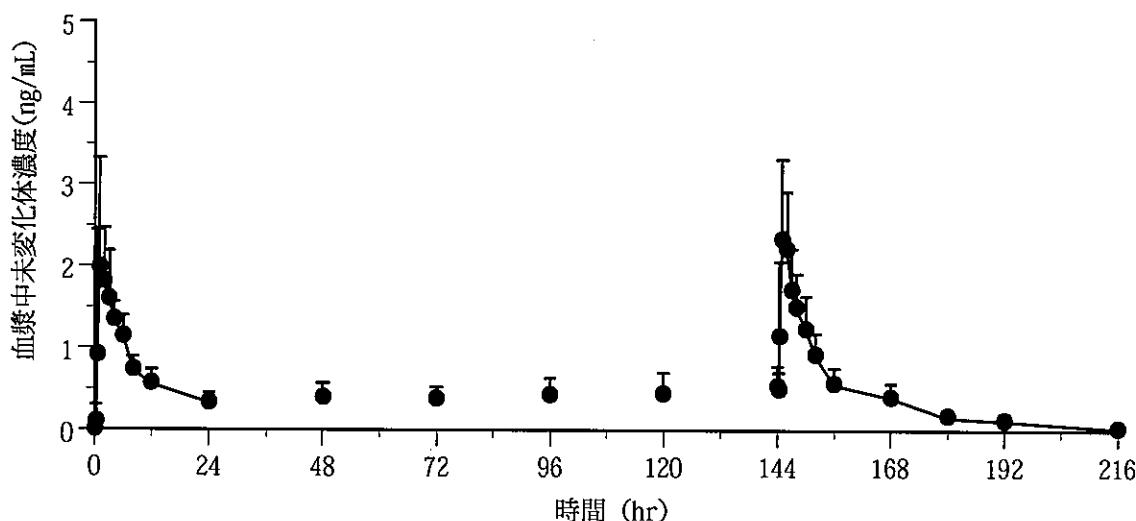
1) : 消失相における半減期

2) 反復投与試験

① 健常人における検討

健常成人男子に 10 mg (図ヘ-17) および 20 mg を、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したとき、7 日目の C_{max} は 1 日目のそれぞれ 1.2 および 1.8 倍、AUC は 0.9 および 1.3 倍であり、高投与量で上昇傾向を示したが有意差は認められなかった (表ヘ-28)。また、AUC の平均値を 10 mg 投与群と 20 mg 投与群で比較すると、初回投与時は投与量の 2 倍の増加に対して 2.8 倍に、7 日間反復投与時は 4.1 倍に增加了。これは 20 mg 投与群の 1 例が高い AUC 値を示したためであり、試みにこの例を除外して 20 mg 投与群の 1 日目および 7 日目の AUC の平均値 ± 標準偏差を求めるとき、それぞれ 59.24 ± 20.91 ng·hr/mL および 58.87 ± 18.05 ng·hr/mL となった。これらの値を 10 mg 投与群と比較すると、それぞれ 2.5 倍および 2.9 倍であり、ほぼ投与量に比例した增加と思われた。最終投与後の t_{1/2} は 14.37 および 12.05 時間であり、72 時間には血漿中未変化体濃度は定量限界未満に低下した。

反復投与開始後の C_{24hr} は 4 日目まで投与回数に伴うわずかな上昇傾向が認められたものの、4 日目までには定常状態に達していると考えられた。



図ヘ-17 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を 10 mg、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（6例の平均値±標準偏差）

表ヘ-28 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を 10 あるいは 20 mg、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬動力学パラメータ（6 例の平均値士標準偏差）

投与量 (mg/day)	投与日	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ¹⁾ (ng·hr/mL)
10	1	2.27±1.09	1.50±0.55	11.42±3.18 ²⁾	23.79±7.83
	7	2.64±0.94 [0.1917]	1.25±0.61	14.37±3.62	20.54±6.15 [0.1730]
20	1	6.87±2.81	2.17±0.75	10.07±0.88 ²⁾	67.42±27.41
	7	12.48±10.16 [0.1784]	1.00±0.00	12.05±1.64	84.55±64.93 [0.3820]

[] : 対応のある t 検定における p 値

< > : 1 日目の AUC_{0-∞} および 7 日目の AUC_{0-24hr} の対応のある t 検定における p 値

1) : 1 日目の AUC_{0-∞} および 7 日目の AUC_{0-24hr}

2) : t_{1/2} は投与後 6 時間から 24 時間の血漿中薬物濃度から算出した。

② 母集団薬物動態解析による加齢の影響の検討

健常被験者 96 名、家族性高脂血症ホモ接合体患者 6 名および高齢高脂血症患者 48 名から得られた血漿中未変化体、M-1 および M-2 濃度データの母集団薬物動態解析により、本薬の薬物動態に及ぼす加齢の影響を検討した。

未変化体の経口クリアランス (CL/F) および分布容積 (Vd/F) のいずれの母集団薬物動態パラメータについても、加齢効果 (非高齢者: 65 歳未満、高齢者: 65 歳以上) が有意 ($p < 0.05$) となり、高齢者群の CL/F および Vd/F の平均値は非高齢者群と比べて、それぞれ 37.6% および 22.7% 減少することが推定された。また、未変化体に匹敵する活性と血漿中濃度を示す M-2 の CL/F も、加齢により 63.9% 減少することが推定された ($p < 0.05$) (Vd/F は変動せず)。M-1 は低濃度のため薬効発現への寄与は小さいと考えられるが、加齢による CL/F の減少率は 56.7% と推定され (Vd/F は変動せず)、加齢により未変化体および活性代謝物のいずれの血漿中濃度も上昇することが示唆された。

(6) 血漿中活性体濃度

1) 1日1回投与と1日2回投与の比較

海外において、健常成人に10, 20あるいは40 mg/dayを1日1回（実薬を7:00に、 placeboを19:00に投与）または1日2回（実薬を7:00および19:00に投与）、2週間反復経口投与したのち引き続いて単回経口投与し、血漿中活性体濃度を比較した（表へ-29）。具体的には、1日2回投与時のAUC_{0-12hr}を2倍して、1日1回投与時のAUC_{0-24hr}と比較した。10および20 mg/day投与群におけるAUCは、1日1回投与と1日2回投与でほとんど差は認められなかった（0.8～1.0倍）が、40 mg/day投与群においては1日1回投与のAUCは1日2回投与に比較して高い値（1.7倍）を示した。この原因として一度に高用量を投与したことによる活性代謝物の消失過程の飽和が推察された。

表へ-29 健常成人にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を10, 20あるいは40 mg/day、1日1回または1日2回の用法で、2週間反復経口投与し、それに引き続く単回経口投与後の血漿中活性体の薬動力学パラメータ（4例の平均値）

投与量 (mg/day)	用法	例数	薬動力学パラメータ				
			Cmax (ng eq/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12hr} (ng eq·hr/mL)	AUC _{0-24hr} (ng eq·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10	10 mg × 1	4	7.41 [16.1]	2.0 [0.0]	—	77.6 [23.2]	24.1 [60.2]
	5 mg × 2	4	3.85 [16.6]	3.8 [111]	38.1 [14.4]	76.2 → —	11.3 [14.5]
20	20 mg × 1	4	14.9 [12.1]	2.3 [41.7]	—	164 [23.7]	19.5 [49.5]
	10 mg × 2	4	11.5 [25.3]	5.0 [40.0]	102 [24.5]	204 → —	16.0 [40.1]
40	40 mg × 1	4	66.8 [38.2]	2.5 [23.2]	—	618 [31.6]	20.7 [22.2]
	20 mg × 2	4	24.3 [36.8]	1.8 [55.6]	186 [29.1]	372 → —	17.3 [7.3]

[] : 変動係数 (%)

2) 朝投与と夕刻投与の比較

海外において、同一被験者（健常成人）に40 mgを2×2クロスオーバー法で、1日1回、朝（7:00）あるいは夕刻（18:00）に15日間反復経口投与したときの忍容性は良好で、朝投与と夕刻投与で差は認められなかった。血清総コレステロール、LDL-コレステロールおよびトリグリセリドはほぼ同様の低下を示した。最終投与日の夕刻投与後のCmaxは、朝投与時より30.6%低く、Tmaxは56.8%遅延した。また、AUC_{0-24hr}は28.9%低い値を示し（表へ-30）、夕刻投与時の吸収速度および吸収率は、朝投与時に比較して低下した。この原因として、夜間は胃内容物の排出速度が低下することが考えられた。しかしながら、コレステロール生合成は夜間に活発なため^{1~3)}、一般的にHMG-CoA還元酵素阻害剤は朝投与時に比較して夕刻投与時により高い薬理効果が期待される^{4~7)}。本試験でも夕刻投与時にバイオアベイラビリティは低下したもの、その効果は同等であった。

表へ-30 健常成人にアトルバスタチン（アモルファス製剤）40 mg を1日1回、朝（7:00）あるいは夕刻（18:00）に15日間反復経口投与したときの投与最終日の血漿中活性体濃度の C_{max} 、 T_{max} および AUC_{0-24hr} に関する幾何平均値の差およびその差の95%推定信頼区間（15例）

薬動力学パラメータ	朝投与の幾何平均値（対照用法）	夕刻投与の幾何平均値（試験用法）	幾何平均値の差（%）	95%推定信頼区間（%）
C_{max} (ng eq/mL)	95.0 [43.6]	65.9 [51.6]	-30.6	-48.0 ~ -13.2
T_{max} (hr)	1.9 [63.2]	2.9 [77.6]	56.8	-2.7 ~ 116.2
AUC_{0-24hr} (ng eq·hr/mL)	649 [36.8]	461 [38.2]	-28.9	-44.4 ~ -13.5

[] : 変動係数（%）

引用文献

- 1) Parker, T. S. et al. J. Clin. Invest. 74, 1984, 795-804.
- 2) Jones, P. J. H. and Schoeller, D. A. J. Lipid Res. 31, 1990, 667-673.
- 3) Parker, T. S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79, 1982, 3037-3041.
- 4) Illingworth, D. R. Clin. Pharmacol. Ther. 40, 1986, 338-343.
- 5) Saito, Y. et al. Arterioscler. Thromb. 11, 1991, 816-826.
- 6) Hunnigahake, D. B. et al. Atherosclerosis 85, 1990, 219-227.
- 7) Levy, R. I. et al. Circulation 87 (Suppl III), 1993, 45-53.

3) 性差の検討

海外において、健常男性および女性被験者（いずれも非高齢者8例および高齢者8例）にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与し、血漿中活性体濃度の薬動力学パラメータを比較した。女性群における C_{max} は男性群と比較して 17.6% 高かったが、 $AUC_{0-\infty}$ は 11.3% 低く、 $t_{1/2}$ は 19.9% 短かかった（表へ-31）。このようにヒトの体内動態における性差はないと考えられた。

表へ-31 健常男性および女性被験者にアトルバスタチン（アモルファス製剤）20 mg を単回経口投与したときの血漿中活性体の薬動力学パラメータの平均値（16例）

被験者	薬動力学パラメータ			
	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
男性	14.2 [49.2]	2.3 [64.5]	194 [38.4]	18.1 [73.1]
女性	16.7 [51.0]	1.4 [72.0]	172 [30.7]	14.5 [55.9]
平均値の差 (%) ¹⁾	17.6%	-39.1%	-11.3%	-19.9%

[] : 変動係数（%）

1) : [(女性-男性)/(男性)] × 100

4) 高脂血症者における検討

海外において、同一被験者にアトルバスタチンを漸増的に反復経口投与し、各投与量の最終投与日の血漿中活性体濃度推移を比較した。各投与群の T_{max} は 2.0~2.5 時間であり、 C_{max} は投与量比に対してやや高い增加率を示したが、 C_{min} は投与量比に対して低い增加率を示した（表へ-32）。一方、 AUC_{0-24hr} は投与量にほぼ比例して増大した。本試験の 20 mg 投与群の結果を健常成人男子 [(3)第Ⅰ相試験 2) 反復投与試験 256 頁] における 20 mg 反復投与時の結果と比較すると、高脂血症者では C_{max} および AUC が約 2 倍高く、 T_{max} は健常成人男子の 1/2 であった。

表へ-32 高脂血症者にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を漸増的に 5, 20 および 80 mg, 1 日 1 回、それぞれ 6 週間反復経口投与したときの最終日（それぞれ 42, 84 および 125 日目）の血漿中活性体の薬動力学パラメータ（平均値±標準偏差）

ステップ	投与量 (mg/day)	投与期間 (週)	例数	薬動力学パラメータ			
				C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng eq·hr/mL)	C_{min}^1 (ng eq/mL)
1	5	6	23	5.6±6.0	2.5±1.9	61.4±36.6	1.2±0.8
2	20	6	23	27.4±18.3	2.0±1.1	243.9±168.1	2.7±1.9
3	80	6	21	231±146	2.2±0.9	1367±723	6.2±4.8

1) : 各ステップ最終投与後 24 時間の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度

5) 肝機能障害例における検討

海外において、肝機能健常被験者および肝硬変患者（重症度により一般肝硬変を Child-Pugh 分類した、A：軽度、B：中度、C：重度）に 10 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。健常者および患者における忍容性は良好であった。健常者および患者において、血清総コレステロール、LDL-コレステロールおよびトリグリセリドはほぼ同様の低下を示した。一方、患者における血漿中活性体の C_{max} および AUC_{0-24hr} は、健常者に比較して軽度患者ではそれぞれ 5.5 および 4.4 倍に、中度患者ではそれぞれ 14.4 および 9.8 倍に上昇した（表へ-33）。また、患者では、 T_{max} は 1/2 に短縮した。なお、健常者および患者で $t_{1/2}$ にほとんど差は認められなかった。これらの原因として、肝硬変時に認められるシャンティングにより血流中薬物が肝実質細胞に接触する割合が減少することから肝臓への取り込みが低下し、また、門脈系から体循環系へ直接入り肝臓における初回通過効果を回避することからバイオアベイラビリティの著しい上昇が認められたと考えられた。さらに、肝硬変時には肝固有クリアランスの低下もきたしているため、血漿中活性体濃度が上昇したと考えられた。

表へ-33 肝機能健常被験者および肝硬変患者にアトルバスタチン（アモルファス製剤）10 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの 14 日目の血漿中活性体の薬動力学パラメータ

薬動力学パラメータ	肝機能健常被験者 (8例の平均値±標準偏差)	肝硬変患者	
		軽度 (5例の平均値±標準偏差)	中度 (3例の平均値±標準偏差)
C _{max} (ng eq/mL)	6.68±4.10	37.0±25.6	96.2±30.1
T _{max} (hr)	2.5±1.1	1.2±0.4	1.3±0.6
AUC _{0-24hr} (ng eq·hr/mL)	87.2±59.6	386±199	853±426
t _{1/2} (hr)	17.7±13.3	17.5±8.9 ¹⁾	16.6±2.17

1) : 4 例の平均値±標準偏差

6) 腎機能低下例における検討

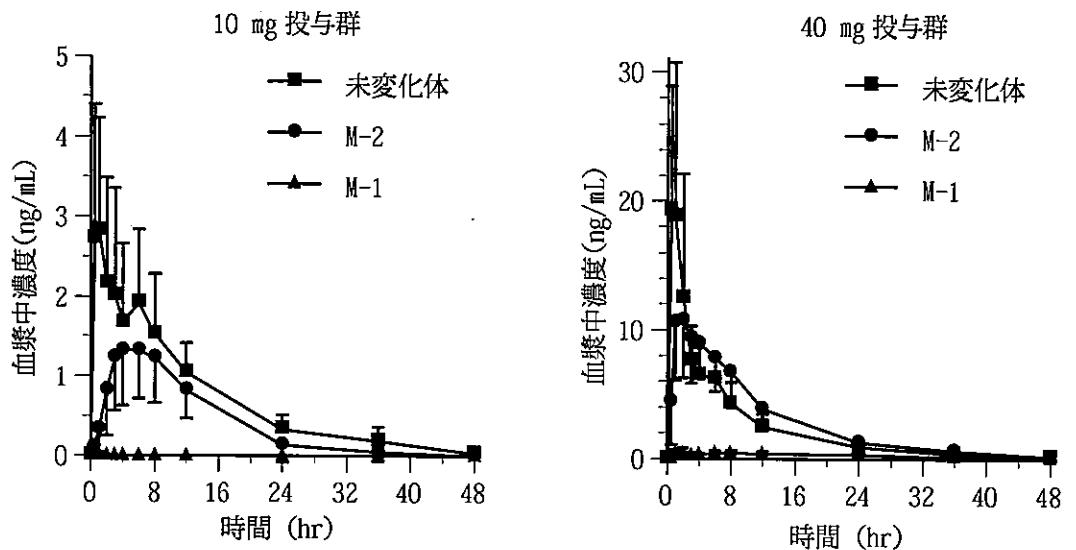
海外において、腎機能健常被験者および腎機能障害者に 10 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。腎障害患者におけるアトルバスタチンの忍容性は良好であり、腎機能低下は本薬の薬物動態および薬理作用に影響しないと結論された。

(7) 代謝

1) 血漿中活性代謝物の定量

① 単回投与試験

投与量依存性試験（10 および 40 mg 単回経口投与群）の血漿を用いて、活性代謝物 M-1 および M-2 の血漿中濃度を測定した。10 mg 投与後の血漿中 M-1 濃度は、すべての時点で検出限界未満であり、40 mg 投与後も 48 時間まで低い濃度が維持された（図へ-18、表へ-34）。一方、10 および 40 mg 投与群の血漿中 M-2 濃度は、投与後それぞれ 6.2 および 1.5 時間で C_{max} に達し、8.0 および 8.7 時間の t_{1/2} で消失した（表へ-34）。このときの C_{max} および AUC_{0-48hr} は、10 mg から 40 mg への投与量の 4 倍増加に対して、それぞれ 8.6 および 7.0 倍に増加した（表へ-34）。これらの原因として、投与量の増加に伴う消失過程の飽和が考えられた。また、M-2 は未変化体に匹敵する AUC を示すことから薬理効果の発現に寄与しており、それは高投与量でより大きいと考えられた。



図へ-18 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10あるいは40mgを経口投与したときの血漿中未変化体、M-1およびM-2濃度（6例の平均値土標準偏差）

表へ-34 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10あるいは40mgを経口投与したときの血漿中未変化体、M-1およびM-2の薬動力学パラメータ（6例の平均値土標準偏差）

投与量 (mg)	分析対象	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ^D (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
10 ²⁾	未変化体	3.42±1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	33.00±15.41
	M-2	1.39±0.65	6.2±3.4	8.00±2.13 ³⁾	19.23±10.49
40	未変化体	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	114.63±38.66
	M-1	0.57±0.33	4.3±2.7	— ⁴⁾	11.91±7.75
	M-2	11.94±3.81	1.5±0.8	8.71±1.59	134.03±43.79

1)：消失相における半減期

2)：10 mg 投与群では血漿中 M-1 濃度はすべての時点で検出限界未満 (<0.20 あるいは 0.40 ng/mL) となった。

3)：5 例の平均値土標準偏差

4)：消失半減期は算出不可能であった。

② 高齢者における検討

若年者（20～22 歳）および高齢者（66～73 歳）に 10 mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 濃度はほとんどの時点で定量限界（0.20 ng/mL）未満であった。一方、高齢者群および若年者群の血漿中 M-2 濃度の C_{max} および AUC_{0-∞} は、高齢者群で若年者群の約 2 倍であったが、t_{1/2} はほぼ等しい値を示した（表へ-35）。この原因として、未変化体と同様に高齢化に伴う種々の生理学的および生化学的变化（例えば、肝臓の縮小、肝臓への取り込みの低下、胆汁中排泄の減少等）が考えられた。

表へー35 若年者および高齢者にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）10 mg を経口投与したときの血漿中 M-2 の薬動力学パラメータ（6例の平均値土標準偏差）

被験者	年齢 (歳)	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)
若年者	21.0±0.6	1.55±0.40	3.2±2.2	22.99±5.48 ²⁾	10.42±2.02 ²⁾
高齢者	68.3±2.7	3.06±1.63 [0.0512]	1.0±0.6 [0.0417]	41.24±9.67 ³⁾ [0.0124]	10.06±1.38 ³⁾ [0.7614]

[] : 対応のない t 検定における p 値

1) : 消失相における半減期

2) : 4 例の平均値土標準偏差

3) : 5 例の平均値土標準偏差

③ 反復投与試験

健常成人男子に 10 あるいは 20 mg を、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中 M-2 濃度は、定量限界 (0.20 ng/mL) 付近か、それ未満であった。

血漿中 M-2 濃度の 7 日目のパラメータを初日のそれと比較すると、20 mg 投与群の C_{max} のみ有意に上昇したが (p<0.05)，上昇率は 1.6 倍であり、その他には反復投与による影響はみられなかった（表へー36）。t_{1/2} にも延長はみられず、血漿中 M-2 濃度は最終投与後 72 時間までに定量限界 (0.20 ng/mL) 未満に低下していたことから、代謝物の体内動態も未変化体同様反復投与による影響をほとんど受けないと考えられた。

また、C_{24hr} の推移からいずれの投与量においても血漿中 M-2 濃度は未変化体と同様に投与開始後 4 日目までに定常状態に達していると考えられた。

表へー36 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を 10 あるいは 20 mg、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの血漿中 M-2 の薬動力学パラメータ（6 例の平均値土標準偏差）

投与量 (mg/day)	投与日	薬動力学パラメータ			
		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ^D (ng·hr/mL)
10	1	1.04±0.51	4.17±1.47	17.72±9.83 ²⁾	23.26±8.92
	7	1.15±0.30 [0.3705]	3.00±1.10	16.39±3.42	15.77±4.03 [0.0793]
20	1	4.07±1.66	3.83±1.60	10.63±1.97 ²⁾	58.08±19.59
	7	6.52±2.98 [0.0350]	3.17±0.75	14.05±3.18	63.01±27.01 [0.5756]

[] : 対応のある t 検定における p 値

< > : 1 日目の AUC_{0-∞} および 7 日目の AUC_{0-24hr} の対応のある t 検定における p 値

1) : 1 日目の AUC_{0-∞} および 7 日目の AUC_{0-24hr}

2) : t_{1/2} は投与後 4 あるいは 6 時間から 24 時間の血漿中薬物濃度から算出した。

2) 胆汁中代謝物

胆囊切除手術後患者（外国人）に ^{14}C -アトルバスタチンを 40mg 単回経口投与したときの M-1, M-2 のアシル型グルクロン酸抱合体排泄率はいずれも投与量の 5%台で未変化体と同程度であった（表へ-37）。M-2, M-2 のエステル型グルクロン酸抱合体、ならびに M-3 および M-4 の排泄率はいずれも 3%以下であった。

表へ-37 胆囊切除手術後患者（外国人）に ^{14}C -アトルバスタチンを 40 mg 単回経口投与したときの投与後 3~24 時間の胆汁中への未変化体および代謝物の排泄率（2例の平均値）

代謝物	排泄率 (% of dose)
未変化体	5.3
M-1	5.7
M-2	2.7
M-2 のエステル型グルクロン酸抱合体	3.0
M-2 のアシル型グルクロン酸抱合体	5.6
M-3 および M-4	1.3
総計	23.6

3) 粪中代謝物

健常成人（外国人）に ^{14}C -アトルバスタチンを 20 mg 経口投与したときの糞中には未変化体、M-1 および M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%, 11.7% および 18.2% 存在した。

4) 代謝酵素

アトルバスタチンはヒト肝および小腸ミクロソームで代謝され、主として M-1 および M-2 が生成した。ヒト肝ミクロソーム系における M-1 および M-2 生成の K_m 値はほとんど差がなかったが、M-2 の V_{max} 値は M-1 と比較して 7.6 倍高く、in vivo で M-2 が血漿中主代謝物であることと一致した（表へ-38）。各種ヒト cP450 発現系を比較した結果、M-1 および M-2 の生成には CYP3A4 が代謝活性を示した。また、CYP3A4 の阻害薬であるガストデンは M-1 および M-2 両者の生成をいずれも 90% 阻害し、エチニルエストラジオールは両者の生成を 60% 阻害した。以上のことから、アトルバスタチンの代謝には肝の CYP3A4 が関与し、M-2 の生成速度は M-1 より高いことが明らかとなった。また、小腸においても代謝されることが示唆された。

表へ-38 ヒト肝ミクロソーム系におけるアトルバスタチンの代謝活性

生成代謝物	キネティックパラメータ	
	Apparent K_m (μM)	Apparent V_{max} (nmoles/min/mg protein)
M-1	79.9±7.8	0.14±0.01
M-2	71.8±6.7	1.07±0.04

3 例の平均値±標準誤差

5) 代謝酵素阻害

ヒト肝ミクロソーム系において、主要な7種のヒトCYP分子種(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)に特異的な基質の代謝活性に及ぼすアトルバスタチンの影響を検討した。その結果、5 μM(血漿中非結合型アトルバスタチン濃度の約50倍)のアトルバスタチン濃度で、(R)-フルファリン-10位水酸化活性(CYP3A4)が7.3%とわずかに阻害されたのみであり、他の基質の代謝については影響は認められなかった。

アトルバスタチンおよび他のHMG-CoA還元酵素阻害剤のCYP分子種に対するKi値を表へ-39に示した。ニフェジピンの酸化代謝に対するKi値は、シンバスタチンで最も低く、続いてセリバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンの順であった。プラバスタチンは阻害作用を示さなかった。また、ジクロフェナック4'-水酸化およびトルブタミド4'-水酸化に対するフルバスタチンのKi値から、フルバスタチンはCYP2C9を特異的に阻害することが示唆された。

表へ-39 CYP分子種活性に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤のKi値(μM)一覧表

CYP分子種に特異的な基質の代謝反応(分子種)	HMG-CoA還元酵素阻害剤						引用文献
	アトルバスタチン ¹⁾	ロバスタチン	シンバスタチン	プラバスタチン	フルバスタチン	セリバスタチン	
ニフェジピン酸化(CYP3A4)	120 ²⁾	公表資料なし	20 ²⁾	>1000 ²⁾	160 ²⁾	40 ²⁾	1
テストステロン6β-水酸化(CYP3A4)	資料なし	公表資料なし	40	>1000 ²⁾	公表資料なし	公表資料なし	1
ミダゾラム1'-水酸化(CYP3A4)	資料なし	>50 (free acid)	>50 (free acid)	>50	>50 (ラセミ体)	公表資料なし	2
ミダゾラム1'-水酸化(CYP3A4)	資料なし	—	~10	—	—	—	3
デキストロメトルファン0-脱メチル化(CYP2D6)	資料なし	>50 (free acid)	>50 (free acid)	>50	>50 (ラセミ体)	公表資料なし	2
ジクロフェナック4'-水酸化(CYP2C9)	資料なし	>50 (free acid)	>50 (free acid)	>50	0.06 {(+)} 0.28 {(-)}	公表資料なし	2
ジクロフェナック4'-水酸化(CYP2C9)	資料なし	—	—	—	0.17	—	4
トルブタミド4'-水酸化(CYP2C9)	資料なし	公表資料なし	公表資料なし	公表資料なし	0.19	公表資料なし	4

1) : Ki値は算出していないが、ヒトCYP分子種活性(CYP1A2,CYP2A6,CYP2C9,CYP2C19,CYP2D6,CYP2E1およびCYP3A4)に及ぼすアトルバスタチンの影響を検討した結果、5 μMのアトルバスタチン濃度で(R)-フルファリン10位水酸化活性(CYP3A4)が7.3%阻害されたのみであり、他の分子種特異的代謝活性には影響は認められなかった。()

2) : ヒトCYP3A4発現系で求めたKi値

引用文献

- 1) Ishigami, M and Yamazoe, Y. Prog. Med. 18, 1998, 972-980.
- 2) Transon, C. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 50, 1996, 209-215.
- 3) Prueksaritanont, T. et al. Drug Metab. Dispos. 25, 1997, 1191-1199.
- 4) Fischer, V. and Baldeck, P. Data on file, Sandoz Pharma 1994.

6) 相互作用

① アトルバスタチンに及ぼす影響

ニフェジピン、シメチジン、マーロックス[®]、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、コレステポールおよびトログリタゾンがアトルバスタチンの体内動態に及ぼす影響を検討した（表へー40）。その結果、マーロックス[®]あるいはコレステポール併用による本薬の吸収阻害が認められたが、脂質低下作用の減弱は認められなかった。また、エリスロマイシンあるいはクラリスロマイシン併用による本薬の血漿中活性体濃度の上昇が認められた。トログリタゾン併用により本薬のシステムアベイラビリティが低下したもの、脂質低下作用に影響は認められなかった。前者はエリスロマイシンおよびクラリスロマイシンによるCYP3A4依存性代謝の阻害、また、後者はトログリタゾンのCYP3A4誘導作用に基づくものと推察された。ニフェジピン、シメチジンおよびアジスロマイシンはいずれもアトルバスタチンの体内動態に影響を及ぼさなかった。

② 併用薬に及ぼす影響

アトルバスタチンがニフェジピン、アンチピリン、ワルファリン、ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール、ジゴキシンならびにテルフェナジンの体内動態に及ぼす影響を検討した（表へー40）。本薬との併用による血漿中ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール濃度、ジゴキシン濃度およびテルフェナジン濃度の上昇が認められたが、いずれも併用投与時の忍容性は良好であった。テルフェナジンへの影響は不整脈を惹起すると考えられている程度をはるかに下回るAUCの上昇にとどまり、C_{max}への影響あるいはQTc間隔の延長などの心電図異常は認められなかった。血漿中ノルエチンドロン/エチニルエストラジオールおよびテルフェナジン濃度の上昇はアトルバスタチンによるCYP3A4依存性代謝における阻害に基づくものと推察された。また、血漿中ジゴキシン濃度の上昇はアトルバスタチンによるジゴキシンの消化管上皮細胞におけるP-糖蛋白質を介した管腔内分泌の抑制に基づくことが示唆された。なお、腎クリアランス低下の可能性も否定はできない。アトルバスタチンはニフェジピンおよびワルファリンに対していずれも影響を及ぼさなかった。

③ 他のHMG-CoA還元酵素阻害剤との比較

他のHMG-CoA還元酵素阻害剤と比較したとき、アトルバスタチンと他剤併用時の相互作用は小さい傾向を示した（表へー40）。

表へ-40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その1）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
a) 循環器疾患改善薬 (Ca拮抗剤, β遮断薬)				
アトルバスタチンへのニフェジピン(アダラートL)の影響	健常成人男子14名 [21~31歳] (日本人)	本剤 ¹⁾ 10 mgを1日1回およびアダラートL 10 mgを1日2回, 5日間経口投与	併用によるアトルバスタチンの吸収速度および吸収率に影響は認められなかった ²⁾ .	
ニフェジピン(アダラートL)へのアトルバスタチンの影響	健常成人男子15名 [20~26歳] (日本人)	本剤 ¹⁾ 10 mgを1日1回およびアダラートL 10 mgを1日2回, 5日間経口投与	併用によるアダラートLの吸収速度および吸収率に影響は認められなかった.	
ロバスタチンへのイソジピソの影響	健常成人12名(男子6名, 女子6名) [34~48歳] (外国人)	ロバスタチン 20 mgを1日1回およびイソジピソ 5 mgを1日2回, 5日間経口投与	男性被験者において併用によりロバスタチンのAUC _{0-24hr} が有意に低下した(未変化体:-40%, 活性体:-20%). C _{max} にほとんど差は認められておらず, AUC低下の原因として, イソジピソによる肝血流の上昇がロバスタチンの肝クリアランスを増大させたことが示唆された.	1
シバスタチンへのペラパミルの影響	健常成人12名(男子8名, 女子4名) [20~29歳] (外国人)	ペラパミル 80 mgを1日3回, 2日間経口投与およびシバスタチン 40 mgを単回経口投与	併用によりシバスタチンのC _{max} およびAUC _{0-24hr} がそれぞれ2.6倍(p<0.05)および4.6倍(p<0.01)増加した. このときのシバスタチンアシドのC _{max} およびAUC _{0-24hr} はそれぞれ3.4倍(p<0.001)および2.8倍(p<0.001)増加した. 相互作用発現機序として, ペラパミル(CYP3A4阻害薬)によるシバスタチンの代謝阻害が示唆された.	2
プロラバスタチンへのプロプラノロールの影響	健常成人男子16名 [19~27歳] (外国人)	プロプラノロール 40 mgを1日2回およびプロラバスタチン 20 mgを単回経口投与	併用によりプロラバスタチンおよびHMG-CoA還元酵素阻害活性体のAUCはそれぞれ16%および20%(p≤0.05)低下した. 相互作用発現機序として, プロプラノロール併用時の血流低下によりプロラバスタチンの初回通過効果が増加した結果, パイアベイビリティが低下したことが考えられる.	3
ロバスタチンへのプロプラノロールの影響	健常成人男子16名 [19~27歳] (外国人)	プロプラノロール 40 mgを1日2回およびロバスタチン 20 mgを単回経口投与	ロバスタチンおよびHMG-CoA還元酵素阻害活性体のAUCはそれぞれ13%および12%低下した. 相互作用発現機序として, プロプラノロール併用時の血流低下によりロバスタチンの初回通過効果が増加した結果, パイアベイビリティが低下したことが考えられる.	3
フルバスタチンへのプロプラノロールの影響	健常成人男子24名 (外国人)	プロプラノロール 40 mgを1日2回, 3.5日間およびフルバスタチン 40 mgを単回経口投与	フルバスタチンのC _{max} およびAUC _{0-12hr} における併用群と対照群の差はいずれも11%以下であった.	4
b) シメチジン(ヒスタミンH₂受容体遮断薬)				
アトルバスタチンへのシメチジンの影響	健常成人12名(男子5名, 女子7名) [25~69歳] (外国人)	アトルバスタチン ³⁾ 10 mgを1日1回およびシメチジン 300 mgを1日4回それぞれ15日間および17日間経口投与	併用によるアトルバスタチンの吸収速度および吸収率に影響は認められなかった ⁴⁾ . アトルバスタチンの脂質低下作用に影響は認められなかった.	
フルバスタチンへのシメチジンの影響	NA	NA	併用によりフルバスタチンのC _{max} およびAUCがそれぞれ43%および24%~33%上昇した. 相互作用発現機序として, シメチジン(CYP3A4阻害薬)によるフルバスタチンの代謝阻害が示唆された.	5
セリバスタチンへのシメチジンの影響	健常成人男子8名 [20~39歳] (外国人)	シメチジン 400 mgを1日2回, 4日間およびセリバスタチン 200 µgを単回投与	併用によるセリバスタチンの吸収速度および吸収率に影響は認められなかった.	6

1) : クリストリン製剤

2) : 薬物動態は血漿中未変化体濃度(ng/mL)で評価した.

3) : アモルファス製剤

4) : 薬物動態は血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度(ng eq/mL)で評価した.

NA : Not available

表へー40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その2）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
c) マーロックス（制酸剤）				
アトルバスタチンへのマーロックス®の影響	健常成人 12名（男子 8名、女子 4名） [23～58歳] (外国人)	アトルバスタチン ³⁾ 10 mg を 1日 1回およびマーロックス [®] 30 mL を 1日 4回、15日間同時経口投与後、マーロックス [®] 30 mL を 1日 4回単独で 2日間投与	併用によるアトルバスタチンの吸収速度(-33.9%)および吸収率(-34.4%)の低下が認められたが、本剤の脂質低下作用に影響は認められなかった ⁴⁾ 。相互作用発現機序として、マーロックス [®] によるアトルバスタチンの吸収阻害が考えられた。	
セリバスタチンへのマーロックス [®] の影響	健常成人男子 8名 [27～40歳] (外国人)	セリバスタチン 200 µg およびマーロックス [®] 10 mL を単回経口投与	併用によるセリバスタチンの吸収速度および吸収率に影響は認められなかった。	6
d) マクロライド系抗生物質				
アトルバスタチンへのエリスロマイシンの影響	健常成人 12名（男子 4名、女子 8名） [22～57歳] (外国人)	エリスロマイシン 500 mg を 1日 4回、11日間経口投与し、その後投与開始後 8日目にアトルバスタチン ¹⁾ 10 mg を 1日 1回、4日間経口投与	併用による本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇 (Cmax : +37.9%, AUC _{0-∞} : +32.5%) が認められた ⁴⁾ 。相互作用発現機序として、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。	
アトルバスタチンへのアジスロマイシンの影響	健常成人 12名（男子 8名、女子 4名） [21～45歳] (外国人)	アトルバスタチン ¹⁾ 10 mg を 1日 1回、8日間経口投与し、その後投与開始後 6日目にアジスロマイシン 500 mg を 1日 1回、3日間経口投与	併用による本剤の吸収速度および吸収率に影響は認められなかった ⁴⁾ 。	
アトルバスタチンへのケラリスロマイシンの影響	健常成人 12名（男子 4名、女子 8名） [21～42歳] (外国人)	アトルバスタチン ¹⁾ 10 mg を 1日 1回、8日間経口投与し、その後投与開始後 6日目にケラリスロマイシン 500 mg を 1日 2回、3日間経口投与	併用による本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇 (Cmax : +55.9%, AUC _{0-Tlast} : +81.8%) が認められた ⁴⁾ 。相互作用発現機序として、ケラリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。	
シバスタチンへのエリスロマイシンの影響	健常成人 12名（男子 8名、女子 4名） [20～29歳] (外国人)	エリスロマイシン 500 mg を 1日 3回、2日間経口投与およびシバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用によりシバスタチンの Cmax および AUC _{0-24hr} がそれぞれ 3.4 倍 (p<0.001) および 6.2 倍 (p<0.001) 上昇した。このときシバスタチンアシッドの Cmax および AUC _{0-24hr} はそれぞれ 5 倍 (p<0.001) および 3.9 倍 (p<0.001) 上昇した。相互作用発現機序として、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。	2
セリバスタチンへのエリスロマイシンの影響 [1]	健常成人男子 12名 [25～45歳] (外国人)	エリスロマイシン 500 mg を 1日 3回、4日間およびセリバスタチン 300 µg を単回経口投与	併用により血漿中セリバスタチン濃度の上昇 (Cmax : +13%, AUC : +21%) が認められた。相互作用発現機序として、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。	7
セリバスタチンへのエリスロマイシンの影響 [2]	高脂血症患者 (外国人)	エリスロマイシン および セリバスタチンを 10 日間併用	併用により定常状態の血漿中セリバスタチン濃度が上昇 (Cmax : +24%, AUC : +50%) した。相互作用発現機序として、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆された。	8
e) イトラコナゾール（アゾール系抗真菌薬）				
アトルバスタチンへのイトラコナゾールの影響	健常成人 10名（男子 5名、女子 5名） [21～35歳] (外国人)	イトラコナゾール (200 mg) あるいはプロテボを 1日 1回、4日間経口投与し、4日目にアトルバスタチン 40 mg を経口投与後、さらに投与後 24 時間にイトラコナゾール (200 mg) あるいはプロテボを経口投与	併用によりアトルバスタチンの AUC _{0-72hr} および消失半減期 (t _{1/2}) がそれぞれ 3.2 倍増加および 2.9 倍遅延 (p<0.001) したが、Cmax に影響は認められなかった。一方、併用により M-2 の Cmax および AUC _{0-72hr} が対照群のそれぞれ約 1/6 および 2/5 に減少した (p<0.01)。また、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の AUC _{0-72hr} は 1.6 倍上昇した (p<0.001)。イトラコナゾールによるアトルバスタチンの初回通過効果阻害により、血漿中主代謝物である M-2 濃度が減少し、未変化体濃度が上昇したと考えられる。	9

1) : クリスタリン製剤

3) : アモルファス製剤

4) : 薬物動態は血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度(ng eq/mL)で評価した。

表へ-40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その3）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
e) イトラコナゾール（アゾール系抗真菌薬）(つづき)				
ロバスタチンへのイトラコナゾールの影響 [1]	健常成人 12 名（男子 5 名、女子 7 名）[20～29 歳]（外国人）	イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回、4 日間およびロバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用によりロバスタチンの Cmax および AUC _{0-24hr} はいずれも 20 倍上昇し、ロバスタチッドの Cmax および AUC _{0-24hr} はそれぞれ 13 倍および 20 倍上昇した。いずれの上昇も有意 ($p<0.001$) であり、イトラコナゾールによるロバスタチンの初回通過効果の阻害によると結論された。安全性に関しても併用時にクリアランスが投与前値の 10 倍 (3640 IU/L) を示した例が認められた。相互作用発現機序として、イトラコナゾールによる CYP3A4 依存性代謝阻害が考えられた。	10
ロバスタチンへのイトラコナゾールの影響 [2]	健常成人 10 名（男子 8 名、女子 2 名）[19～24 歳]（外国人）	イトラコナゾール 100 mg あるいはプロセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目にロバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用時のロバスタチンの Cmax および AUC _{0-∞} は対照群と比較してそれぞれ 15 倍および 15 倍以上（いずれも $p<0.01$ ）増加した。ロバスタチッドの Cmax および AUC _{0-∞} は、併用によりそれぞれ 12 倍および 15 倍（いずれも $p<0.01$ ）増加した。相互作用発現機序として、イトラコナゾールによる代謝阻害のほかに、P-糖蛋白質介在性の胆汁中排泄阻害作用も示唆された。	11
シルバスタチンへのイトラコナゾールの影響	健常成人 10 名（男子 7 名、女子 3 名）[19～29 歳]（外国人）	イトラコナゾール 200 mg あるいはプロセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目にシルバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用時のシルバスタチンおよびシルバスタチッドの Cmax および AUC _{0-∞} は対照群と比較していずれも 10 倍以上（いずれも $p<0.001$ ）増加した。このときの HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の Cmax, AUC _{0-∞} および $t_{1/2}$ はそれぞれ 5 倍、3 倍および 3 倍（いずれも $p<0.001$ ）増加した。相互作用発現機序として、イトラコナゾールによる CYP3A4 依存性代謝阻害が考えられた。	12
プロラバスタチンへのイトラコナゾールの影響	健常成人 10 名（男子 7 名、女子 3 名）[19～23 歳]（外国人）	イトラコナゾール 200 mg あるいはプロセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目にプロラバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用によりプロラバスタチンの Cmax および AUC _{0-∞} はそれぞれ 2.5 倍 ($p=0.172$) および 1.7 倍 ($p=0.052$) 増加した。このときの HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の Cmax および AUC _{0-∞} はいずれも 1.7 倍（それぞれ $p=0.063$ および $p<0.05$ ）増加した。	12
フルバスタチンへのイトラコナゾールの影響	健常成人 10 名（男子 5 名、女子 5 名）[20～25 歳]（外国人）	イトラコナゾール 100 mg あるいはプロセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目にフルバスタチン 40 mg を単回経口投与	併用時のフルバスタチンの血漿中濃度は上昇したが（Cmax: 1.33 倍上昇、AUC _{0-∞} : 1.27 倍上昇）、プロセボ対照群と比較して有意差は認められなかった。一方、消失半減期 ($t_{1/2}$) は有意に遅延 ($p<0.05$) した。	11
f) グレープフルーツジュース				
アトバスタチンへのグレープフルーツジュースの影響	健常成人 12 名（外国人）	アトバスタチン 40 mg を 240 mL のグレープフルーツジュースで飲用	グレープフルーツジュース飲用によりアトバスタチンの血漿中濃度の上昇が認められた（Cmax: +15.8%、AUC _{0-∞} : +37.0%）。このときの、血漿中 M-2 濃度は減少した（Cmax: -65.0%、AUC _{0-∞} : -20.4%）。	13
ロバスタチンへのグレープフルーツジュースの影響	健常成人 10 名 [21～35 歳]（外国人）	グレープフルーツジュース（Minute Maid）200 mL を、1 日 3 回、3 日間およびロバスタチン 80 mg を単回投与	グレープフルーツジュース摂取によりロバスタチンの Cmax および AUC _{0-12hr} はそれぞれ 12 倍および 15 倍上昇した（いずれも $p<0.001$ ）。このときの、ロバスタチッドの Cmax および AUC _{0-12hr} はそれぞれ 4 倍および 5 倍上昇した（いずれも $p<0.001$ ）。グレープフルーツジュース成分による小腸 CYP3A4 活性阻害に基づくロバスタチンの初回通過効果の減弱が考えられた。	14

表へ-40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その4）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
f) グレープフルーツジュース(つづき)				
シバスタチンへのグレープフルーツジュースの影響	健常成人 12 名 (外国人)	シバスタチン 40 mg を 240 mL のグレープフルーツジュースで飲用	グレープフルーツジュース飲用によりシバスタチンアシッドの血漿中濃度の上昇が認められた (C_{max} : +355.3%, $AUC_{0-\infty}$: +231.0%). グレープフルーツジュース成分による小腸 CYP3A4 活性阻害に基づくシバスタチンの初回通過効果の減弱が考えられた.	13
アラバスタチンへのグレープフルーツジュースの影響	健常成人 12 名 (外国人)	アラバスタチン 40 mg を 240 mL のグレープフルーツジュースで飲用	グレープフルーツジュース飲用によるアラバスタチンの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ への影響は認められなかった.	13
g) 陰イオン交換樹脂				
アトバスタチンへのコレステロールの影響	高脂血症患者 313 名 (外国人)	アトバスタチン ³⁾ 40 mg を 1 日 1 回およびコレステロール 10 g を 1 日 2 回、またはアトバスタチン ³⁾ 80 mg を 1 日 1 回、1 年間経口投与	併用により血漿中平均 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度は低下 (-26%) したもの ⁴⁾ , LDL-C, 総-C およびアポ B 低下作用は、アトバスタチン単独投与時 (80 mg/day, 1 日 1 回) と同等であり、TG および VLDL-C の低下作用はアトバスタチン単独投与でより顕著であった.	
アラバスタチンへのコレステランの影響	高脂血症患者 33 名 [24~70 歳] (外国人)	アラバスタチン 5, 10 あるいは 20 mg を 1 日 2 回経口投与後 1 時間以上の間隔をおいてコレステラン 24 g/day を 4 週間経口投与	併用によりいずれの投与量においてもアラバスタチンの AUC_{0-12hr} が 18%~49% 減少した。併用時の総-C および LDL-C の低下率は単独投与時と比較して大きかった.	15
フルバスタチンへのコレステランの影響 [1]	健常成人男子 19 名 (外国人)	コレステラン 8 g を同時投与あるいはフルバスタチン 20 mg を溶液で投与後 2 時間にコレステラン 8 g を経口投与	併用により同時投与および 2 時間後投与のいずれも血漿中フルバスタチン濃度が低下した (同時投与 C_{max} : -96%, T_{max} : +65%, AUC : -89%), (2 時間後投与 C_{max} : -50% 以上, AUC : -50% 以上).	4
フルバスタチンへのコレステランの影響 [2]	健常成人男子 20 名 (外国人)	コレステラン 8 g を投与後 4 時間にフルバスタチン 20 mg をカプセルで経口投与	併用により血漿中フルバスタチン濃度が低下した (C_{max} : -82%, T_{max} : +2.8 倍, AUC : -51%).	4
h) アンチピリン				
アンチピリンへのアトルバスタチンの影響	健常成人男子 12 名 [19~33 歳] (外国人)	アトルバスタチン ³⁾ 80 mg を 1 日 1 回、16 日間経口投与し、その後 7 日前および投与開始後 15 日目にアンチピリン 600 mg を経口投与	本剤を反復経口投与したとき、アンチピリンのクリアランス、酸化代謝に影響は認められなかつた。併用投与時の容忍性は良好であつた。	
i) ワルファリン (ケマリン誘導体抗凝血薬)				
ワルファリンへのアトルバスタチンの影響	ワルファリン長期服用患者 12 名 [43~79 歳] (外国人)	ワルファリン 9~25 mg/day 服用中の患者にアトルバスタチン ³⁾ 80 mg を 1 日 1 回、15 日間経口投与	併用時最初の 4 日間にプロトロビン時間の一過性的な変化 (1.67 秒の低下) が認められたが、その後、アトルバスタチン投与前の値に回復した。アトルバスタチンはワルファリンの抗凝血作用に影響を及ぼさないと考えられた。	
ワルファリンへのセリバスタチンの影響	健常成人男子 21 名 [18~23 歳] (外国人)	セリバスタチン 0.3 mg を 1 日 1 回、8 日間経口投与およびワルファリン 25 mg を単回経口投与	併用による R-ワルファリンおよび S-ワルファリンの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかつた。このときのプロトロビン時間にも影響は認められなかつた。	16

3) : アモルファス製剤

4) : 薬物動態は血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度 (ng eq/mL) で評価した。

表へ-40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その5）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
j) ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール（経口避妊薬）				
ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールへのアトバ・スタチンの影響	健常成人女子 16名 [20~39歳] (外国人)	Ortho-Novum 1/35® 1錠を1日1回、21日間×3ヶ月経周期およびアトバ・スタチン ³⁾ 40mgを1日1回、22日間経口投与	併用によりノルエチンドロン(Cmax:+24%, AUC _{0-24hr} :+28%)およびエチニルエストラジオール(Cmax:+30%, AUC _{0-24hr} :+19%)の血漿中濃度の上昇が認められた。この原因として、アトバ・スタチンによるノルエチンドロンおよ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た。併用投与時の忍容性は良好であった。	
k) ジゴキシン（強心薬）				
ジゴキシンへのアトバ・スタチンの影響 [1]	健常成人男子 11名 [27~53歳] (外国人)	ジゴキシン 0.25 mg/day およびアトバ・スタチン ³⁾ 80 mg を1日1回、10日間経口投与	併用によりジゴキシンの定常状態における血漿中濃度の上昇(Cmax:+20.0%, AUC _{0-24hr} :+14.8%)が認められたが、併用投与時の忍容性は良好であった。相互作用機序として、腎クリアランス低下の可能性も否定はできない(CLr:-6.88%)が、アトバ・スタチンによるジゴキシンの消化管上皮細胞におけるP-糖蛋白質を介した管腔内分泌の抑制が示唆された。	
ジゴキシンへのアトバ・スタチンの影響 [2]	健常成人 11名(男子6名、女子5名) [32~53歳] (外国人)	ジゴキシン 0.25 mg/day およびアトバ・スタチン ³⁾ 10 mg を1日1回、10日間経口投与	併用によるジゴキシンの定常状態における薬動力学パラメータ(Cmax:+9.9%, AUC _{0-24hr} :+3.6%, Ae:+6.4%)に有意な影響は認められなかった。	
ジゴキシンへのアトバ・スタチンの影響 およびアトバ・スタチンへのジゴキシンの影響	健常成人男子 18名 [19~39歳] (外国人)	ジゴキシン 0.2 mg およびアトバ・スタチン 20 mg を1日1回、9日間経口投与	アトバ・スタチンの併用により血漿中ジゴキシン濃度に有意な変化は認められなかった。一方、ジゴキシンの併用により血漿中アトバ・スタチン濃度の上昇(Cmax:+26%, AUC _{0-24hr} :+23%)が認められた。	17
ジゴキシンへのフルバ・スタチンの影響	長期ジゴキシン服用患者 18名 [47~68歳] (外国人)	ジゴキシン服用中(0.125~0.5 mg/day)にフルバ・スタチン 40 mg を単回経口投与	フルバ・スタチン単回投与によりジゴキシンのCmax(+11.17%), 投与後24時間の尿中排泄量 U _{24hr} (+12.53%) および腎クリアランス(+14.78%)が有意に上昇した(p<0.05)。	18
ジゴキシンへのセリバ・スタチンの影響 およびセリバ・スタチンへのジゴキシンの影響	健常成人男子 20名 (外国人)	ジゴキシン 0.25 mg/day およびセリバ・スタチン 0.2 mg を1日1回、14日間	併用により血漿中セリバ・スタチン濃度の上昇傾向(Cmax:+19.4%, AUC:+3.4%)が認められたが、有意な差はなかった。このときの血漿中および尿中平均ジゴキシン濃度にも併用の影響は認められなかった。	19
l) テルフェナジン（抗ヒスタミン薬）				
テルフェナジンへのアトバ・スタチンの影響	健常成人 12名(男子5名、女子7名) [22~52歳] (外国人)	テルフェナジン 120 mg およびアトバ・スタチン ¹⁾ 80 mg を1日1回、8日間経口投与	併用によりテルフェナジンの AUC _{0-∞} の上昇(+34.6%)が認められたが、Cmax(-7.9%)への影響あるいはQTc間隔の延長などの心電図異常は認められなかった。相互作用発現機序として、アトバ・スタチンによるCYP3A4依存性の代謝阻害が考えられる。	

1) : クリスタリン製剤

3) : アモルファス製剤

表へ-40 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物相互作用試験成績の概略（その6）

試験項目	被験者	試験方法	成績	引用文献
m) 経口血糖降下薬				
アトバスタチンへのトロガリタゾンの影響	健常成人 11名(男子 3名、女子 8名) [25~49歳] (外国人)	アトバスタチン ¹⁾ 10 mg およびトロガリタゾン 600 mg を 1日1回、15日間経口投与後さらにトロガリタゾン 600 mg を 1日1回、2日間経口投与	併用により血漿中アトバスタチン濃度 ²⁾ が低下し (Cmax:-20.7%, AUC _{0-24hr} :-32.8%), M-1(Cmax:-10.1%, AUC _{0-24hr} :-31.5%) および M-2 (Cmax:+28.0%, AUC _{0-24hr} :-9.9%) 濃度も変動した。アトバスタチンの脂質低下作用に影響は認められなかった。相互作用発現機序として、トロガリタゾンによる CYP3A 誘導作用に基づく血漿中濃度の低下が考えられた。	
トルバミドへのシンバスタチンの影響	健常成人 16名 (外国人)	シンバスタチン 20 mg を 1日1回、15日間経口投与およびトルバミド 1 g を単回経口投与	併用により血漿中トルバミド濃度がわずかに上昇傾向を示した (Cmax:+1%, AUC _{0-24hr} :+8%).	20
トルバミドへのフルバスタチンの影響	健常成人 16名 (外国人)	フルバスタチン 40 mg を 1日1回、15日間経口投与およびトルバミド 1 g を単回経口投与	併用により血漿中トルバミド濃度が上昇した (Cmax:+10%, AUC _{0-24hr} :+23%). 相互作用発現機序として、フルバスタチンによるトルバミドの CYP2C9 依存性酸化代謝阻害に基づく血漿中濃度の上昇が考えられた。	20
ゲリバングラミドへのシンバスタチンの影響	健常成人 16名 (外国人)	シンバスタチン 20 mg を 1日1回、15日間経口投与およびゲリバングラミド 3.5 mg を単回経口投与	併用により血漿中ゲリバングラミド濃度が上昇した (Cmax:+21%, AUC _{0-24hr} :+28%). 相互作用発現機序として、シンバスタチンによるゲリバングラミドの CYP3A 依存性酸化代謝阻害に基づく血漿中濃度の上昇が考えられた。	20
ゲリバングラミドへのフルバスタチンの影響	健常成人 16名 (外国人)	フルバスタチン 40 mg を 1日1回、15日間経口投与およびゲリバングラミド 3.5 mg を単回経口投与	併用により血漿中ゲリバングラミド濃度が上昇した (Cmax:+21%, AUC _{0-24hr} :+19%). 相互作用発現機序として、フルバスタチンによるゲリバングラミドの CYP2C9 依存性酸化代謝阻害に基づく血漿中濃度の上昇が考えられた。	20
ゲリバングラミドへのフルバスタチンの影響	ゲリバングラミド維持療法の NIDDM 患者 32名	ゲリバングラミド 5~20 mg/day を朝に経口投与およびフルバスタチン 40 mg/day を 13日間夕刻に経口投与	併用により、ゲリバングラミドの Cmax, Cav および AUC _{0-24hr} がそれぞれ 15%, 23% および 23% 上昇した。このときのインシュリン濃度、ゲルコース濃度および C-peptide 濃度の変化率はそれぞれ +16%, +7% および -12% であった。相互作用発現機序として、フルバスタチンによるゲリバングラミドの CYP2C9 依存性酸化代謝阻害に基づく血漿中濃度の上昇が考えられた。	20

1) : クリスタリン製剤

2) : 薬物動態は血漿中未変化体濃度(ng/mL)で評価した。

引用文献

- 1) Zhou, L.-X. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 273, 1995, 121-127.
- 2) Kantola, T. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 64, 1998, 177-182.
- 3) Pan, H. Y. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 31, 1991, 665-670.
- 4) Smith, H. T. et al. Am. J. Hypertens. 6, 1993, 375S-382S.
- 5) Garnett, W. R. Am. J. Health-Syst. Pharm. 52, 1995, 1639-1645.
- 6) Mück, W. et al. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 35, 1997, 261-264.
- 7) Mück, W. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 53, 1998, 469-473.
- 8) Physician's Desk Reference 52th edition. 1998, 605.
- 9) Kantola, T. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 64, 1998, 58-65.
- 10) Neuvonen, P. J. and Jalava, K.-M. Clin. Pharmacol. Ther. 60, 1996, 54-61.
- 11) Kivistö, K. T. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 46, 1998, 49-53.
- 12) Neuvonen, P. J. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 63, 1998, 332-341.
- 13) Palmisano, M. et al. X III International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Florence, Italy May 30-June 3, 1998.
- 14) Kantola, T. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 63, 1998, 397-402.
- 15) Pan, H. Y. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 48, 1990, 201-207.
- 16) Schall, R. et al. J. Clin. Pharmacol. 35, 1995, 306-313.
- 17) Triscari, J. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 36, 1993, 263-265.
- 18) Garnett, W. R. et al. Am. J. Med. 96[6A], 1994, 84S-86S.
- 19) Lettieri, J. et al. Atherosclerosis. 130 Suppl, 1997, S29.
- 20) Appel, S. et al. Am. J. Cardiol. 76, 1995, 29A-32A.

(8) 排泄

1) 放射能の尿および糞中排泄

健常成人（外国人）に¹⁴C-アトルバスタチンを20 mg経口投与したときの尿および糞中への放射能の排泄率はそれぞれ1.23%および89.43%であり、主排泄経路は糞であった（表へ-41）。

表へ-41 健常成人に¹⁴C-アトルバスタチンを20 mg経口投与したときの尿および糞中への放射能の排泄率（6例の平均値±標準偏差）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率 (% of dose)		
	尿	糞	総計
0~6	0.17±0.05	—	—
~12	0.44±0.04	—	—
~24	0.70±0.09	1.67±4.06	2.38±4.06
~48	0.95±0.19	22.51±20.33	23.46±20.27
~72	1.07±0.22	50.17±33.00	51.24±32.83
~96	1.13±0.24	66.01±27.93	67.14±27.72
~144	1.19±0.26	76.46±26.03	77.65±25.81
~240	1.23±0.28	87.85±24.33	89.08±24.14
~336	1.23±0.28	89.43±24.31	90.66±24.12

—：試料なし

2) 放射能の胆汁中排泄

胆囊切除手術後患者（外国人）に¹⁴C-アトルバスタチンを40 mg単回経口投与したときの放射能は胆汁中に56.95%，糞中に16.68%排泄され、尿中排泄率は2.22%と少なかった（表へ-42）。したがって、アトルバスタチンの大部分は消化管から吸収された後、胆汁を介して糞中に排泄されるものと考えられた。

表へ-42 ヒトに¹⁴C-アトルバスタチンを40 mg単回経口投与したときの尿、糞および胆汁中への放射能の排泄率（2例の平均値）

採取時間 (hr)	放射能の累積排泄率 (% of dose)			
	胆汁	尿	糞	総計
0~1	0.01	—	—	—
~2	0.27	—	—	—
~4	1.38	—	—	—
~6	5.33	—	—	—
~8	9.91	—	—	—
~12	17.65	0.82	—	—
~24	34.12	1.23	8.74 ¹⁾	44.09
~48	46.02	1.84	15.22 ¹⁾	63.08
~120	56.95	2.22	16.68	75.84

—：試料なし

1)：1例のみ試料あり

3) 活性体の尿中排泄（第Ⅰ相試験）

① 単回投与試験

健常成人男子に 2.5, 5, 10 および 20 mg を空腹時単回経口投与したときの活性体の尿中排泄率はいずれの投与量でもほとんど差が認められなかった（表ヘー43）。さらに、本剤 10 mg を食後投与したときの排泄率は、空腹時投与に比べてやや低い値を示し、食事の摂取によるバイオアベイラビリティの低下傾向と一致した（表ヘー43）。

表ヘー43 健常成人男子にアトルバスタチン（アモルファス製剤）を 2.5, 5, 10, 20 mg 空腹時あるいは 10 mg 食後に単回経口投与したときの投与後 48 時間までの活性体の尿中排泄率（6 例の平均値±標準偏差）

投与量 (mg)		排泄率 (%)
2.5	空腹時	1.42±0.70
5	空腹時	1.11±0.36
10	空腹時	1.37±0.60
10	食 後	1.26±0.58
20	空腹時	0.95±0.26

② 反復投与試験

健常成人男子あるいは成人男子高脂血症者のいずれにおいてもアトルバスタチンを単回あるいは反復経口投与したときの尿中活性体排泄率は約 1%と少なく、主要排泄経路が糞であることが裏付けられた。

4. 製剤間での比較（生物学的同等性試験）

健常成人男子 20 例を 10 例ずつの 2 群に分割し、アトルバスタチン（クリスタリン製剤）5 mg 錠 2錠および 10 mg 錠 1錠を 2×2 のクロスオーバー法により単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。各製剤投与後の平均血漿中濃度は、ほぼ同様な推移を示した。

C_{max} , AUC_{0-48hr} および $AUC_{0-\infty}$ の対数変換値に関する分散分析の結果、いずれのパラメータにおいても被験者／群間に有意差 ($p < 0.05$) が認められ、被験者間の変動が大きいことが示されたが、時期、群間または持込効果、および製剤間に有意な差は認められなかった（表ヘー44）。 C_{max} , AUC_{0-48hr} および $AUC_{0-\infty}$ の母平均の比の 90%信頼区間は、いずれも同等性試験の 90%信頼区間法に基づく判定基準 80%～125%を満たしていた（表ヘー45）。

以上の結果より、アトルバスタチン（クリスタリン製剤）5 mg 錠 2錠と 10 mg 錠 1錠は生物学的に同等であると判定された。

表ヘー44 健常成人男子にアトルバスタチン（クリスタリン製剤）を経口投与したときの C_{max} , AUC_{0-48hr} および $AUC_{0-\infty}$ の対数変換値に関する分散分析の p 値

薬力学パラメータ	項目	p 値
C_{max}	群間または持込効果	0.3785
	被験者/群	0.0043*
	時期	0.9485
	製剤	0.9776
AUC_{0-48hr}	群間または持込効果	0.9615
	被験者/群	0.0001*
	時期	0.9877
	製剤	0.6200
$AUC_{0-\infty}$	群間または持込効果	0.9363
	被験者/群	0.0001*
	時期	0.9965
	製剤	0.6548

* $p < 0.05$

表ヘー45 健常成人男子にアトルバスタチン(クリスタリン製剤)5 mg錠2錠および10 mg錠1錠を単回経口投与したときのC_{max}, AUC_{0-48hr}およびAUC_{0-∞}の幾何平均値、および5 mg錠2錠に対する10 mg錠1錠の比に関する90%信頼区間(20例)

薬動力学 パラメータ	CV値 (%)	幾何平均値 (5 mg × 2)	幾何平均値 (10 mg × 1)	幾何平均の比 (%)	比の90%信頼区間 (%)
C _{max} (ng/mL)	36.25	4.410	4.424	100.32	82.74 ~ 121.63
AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	14.81	27.290	26.656	97.68	90.10 ~ 105.90
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	15.41	28.553	27.931	97.82	89.94 ~ 106.39