

◎リピトール錠, ○アトルバスタチン錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】アトルバスタチンカルシウム水和物 (U) Atorvastatin Calcium Hydrate 【分類】HMG-CoA 還元酵素阻害剤 [高脂血症治療剤]

【単位】◎5mg・△10mg/錠

【常用量】10mg/日 [最大 20mg, 家族性高コレステロール血症の場合 40mg]

【用法】分1

【透析患者への投与方法】常用量 (11, J Clin Pharmacol 1997 PMID: 9549635, Lins RL, et al: Nephrol Dial Transplant 2003 PMID: 12686673)

【保存期 CKD 患者への投与方法】常用量 [低用量から開始] (1,5)

【その他の報告】常用量 (Munar MY, et al: Am Fam Physician 2007 PMID: 17555141)

CKD G3 の患者に投与すると GFR の保護と血清尿酸値の低下が得られていた (Kose E, et al: Biol Pharm Bull 2014 PMID: 24492719)

腎機能低下は PK, PD に影響しない (Stern RH, et al: J Clin Pharmacol 1997 PMID: 9549635)

【特徴】脂溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で、血中コレステロール低下作用が強いスタチン剤。同程度の活性を有する代謝物とともに肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させ、動脈硬化の発症を抑制する。

【主な副作用・毒性】横紋筋融解症、ミオパシー、免疫性壊死性ミオパシー、肝障害、血小板減少、白血球減少、無顆粒球症、消化器症状、末梢神経障害、間質性肺炎、血糖変動、動悸、味覚異常、頻尿、血清 Cre 増加、血尿など

【安全性に関する情報】ミオパシー患者では未変化体ではなくラクトン体とアシッド体の曝露量が増大している (Hermann M, et al: Clin Pharmacol Ther 79: 532-9, 2006) 横紋筋融解症症例の多くは腎機能障害を有していた (1)

【モニターすべき項目】血清コレステロール、CK、肝機能、凝固能

【吸収】食事により、また夕方に投与すると Cmax と AUC が低下するが効果には影響しない (11) 吸収は線形 (11) 小腸および肝で初回通過効果を受ける (11)

【F】12.2% (1) 14% (U,11) 12% (13) GFJ は Cmax, AUC を増加させる (U)

【tmax】1~1.25hr (1) 1~2hr (U) 空腹時 1~2.6hr, 食後 5.9hr (11) 2.3hr (13)

【代謝】肝で CYP3A4 により 4-OH 体、2-OH 体に代謝される。4-OH 体(検出限界以下)、2-OH 体の活性は未変化体と同等で薬効の 7 割が活性代謝物による (1,11) 主に肝臓で代謝され代謝物の活性は未変化体と同程度 (U) 肝障害で濃度が著明に上昇 (11) OATP1B1 が未変化体と活性体の肝取り込みに関与 (Lau YY, et al: Clin Pharmacol Ther 2007 PMID: 17192770) PK の個人差には CYP3A4 や MDR-1 よりも OATP1B1 の表現型に影響される (Ulvestad M, et al: Clin Pharmacol Ther 2013 PMID: 23361102) ラクトン体は UGT1A3 で生成し、UGT1A1*28 キャリアーで生成が亢進する (Riedmaier S, et al: Clin Pharmacol Ther 2010 PMID: 19794410)

【排泄】尿中未変化体排泄率 2%以下 (U,13) 主に胆汁;胆汁排泄率 57%, 尿中排泄率 1.2% (1) 主に胆汁排泄で、尿中排泄率 5%以下 (11) P-gp の基質 (Williams D, et al: Clin Pharmacokinetics. 2002 PMID: 12036392) アトルバスタチン酸は P-gp, OATP-C, モノカルボン酸トランスポーターの基質 (Lennernas H: Clin Pharmacokinetics 2003 PMID: 14531725) P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3 の基質 (1)

【CL】604mL/min (1) 29mL/min/kg で加齢、肝硬変により低下 (13)

【t1/2】12~14.4hr (1) 14hr (U) 32~35.7hr (11) 19.5hr で加齢、肝硬変により延長 (13)

【蛋白結合率】95~99% (1) 98%以上 (U,11,13)

【Vd】565L/man (1) 5.4L/kg 以下 (13) 381L/man (U)

【MW】1209.41 [salt-hydrate]

【透析性】蛋白結合率が高く Vd が大きいので除去されにくい (11) 除去されない (Lins RL, et al: Nephrol Dial Transplant 2003 PMID: 12686673) 資料なし (1)

【O/W 係数】LogD=1.21 [1-オクタノール/buffer, pH7.0] (1) 【pKa】4.2 (1)

【相互作用】CYP3A4 の阻害剤もしくは基質との併用で血中濃度が上昇 (Clin Pharmacokinetics 41: 343-70, 2002) シクロスポリンの AUC を 9.5%、Cmax を 13.5% 低下させるがトラフ濃度には影響しない (Am J Transplant 1: 382-6, 2001) フィブラート、シクロスポリン、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬、エリスロマイシンとの併用により急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい (1) イトラコナゾールとの併用で AUC が 150%、Cmax が 38% 上昇、半減期が 30% 延長し、その効果はプラバスタチンより強く現れる (Clin Pharmacol Ther 68: 391-400, 2000) クラリスロマイシンの代謝阻害と思われる有意な血漿中薬物濃度上昇が認められている (1) ジゴキシン濃度を上昇させる [ジゴキシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆] (1) ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの血漿中濃度を上昇させる [初回通過効果の減少が考えられている] (1) GFJ により AUC が 23% 増加 (U) シクロスポリンによりアトルバスタチンとその活性代謝物濃度が著しく上昇 (Hermann M, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 388, 2004 [Letters]) シクロスポリンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が 8.7 倍に上昇 (1)

【小児患者における報告】小児の CL/F は成人と同等で、体重が PK の個人差に影響 (Knebel W, et al: J Clin Pharmacol 53: 505-16, 2013 PMID: 23381936)

【主な臨床報告】ネフローゼ症候群で動脈内皮細胞機能の改善が報告されている (Gursharan KD, et al: Kidney Int 62: 550-7, 2002) ACE-I もしくは ARB との併用で尿蛋白減少と腎機能低下の進行抑制作用が報告されている (Bianchi S, et al: Am J Kidney Dis 41: 565-70, 2003)

50~75 歳でのスタチンによる MACE の一次予防では余命が 2.5 年あればメリットあり (Yourman LC, et al: JAMA Intern Med 2021 PMID: 33196766)

【更新日】20250531

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。