

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

処方箋医薬品

**ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」**

**ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」**

**ロスバスタチンOD錠 2.5mg「DSEP」**

**ロスバスタチンOD錠 5mg「DSEP」**

ROSUVASTATIN TABLETS, OD TABLETS「DSEP」

ロスバスタチンカルシウム製剤

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、口腔内崩壊錠（素錠）		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」 ： 1錠中 ロスバスタチンカルシウム 2.6mg （ロスバスタチンとして 2.5mg）を含有 ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」 ： 1錠中 ロスバスタチンカルシウム 5.2mg （ロスバスタチンとして 5mg）を含有		
一般名	和名：ロスバスタチンカルシウム（JAN） 洋名：Rosuvastatin Calcium（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠	OD錠
	製造販売承認年月日	2017年2月15日	2017年8月15日
	薬価基準収載年月日	2017年6月16日	2017年12月8日
発売年月日	2017年9月13日	2017年12月8日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>		

本IFは2018年10月改訂（第6版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。



# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	2	14. その他	9
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	12
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	13
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	13
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	17
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	17
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	18
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	18
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	20
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	20
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	21
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	21
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	21
(2) 製剤の物性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(3) 識別コード	6	(4) 中毒域	24
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	6	(5) 食事・併用薬の影響	24
2. 製剤の組成	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	25
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	2. 薬物速度論的パラメータ	25
(2) 添加物	7	(1) 解析方法	25
(3) その他	7	(2) 吸収速度定数	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 消失速度定数	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(5) クリアランス	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	9		

(6) 分布容積.....	25	16. その他.....	37
(7) 血漿蛋白結合率.....	25		
3. 吸 収.....	25	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	38
4. 分 布.....	26	1. 薬理試験.....	38
(1) 血液－脳関門通過性.....	26	(1) 薬効薬理試験.....	39
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	26	(2) 副次的薬理試験.....	39
(3) 乳汁への移行性.....	26	(3) 安全性薬理試験.....	39
(4) 髄液への移行性.....	26	(4) その他の薬理試験.....	39
(5) その他の組織への移行性.....	26	2. 毒性試験.....	39
5. 代 謝.....	29	(1) 単回投与毒性試験.....	39
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	29	(2) 反復投与毒性試験.....	39
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	29	(3) 生殖発生毒性試験.....	40
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	29	(4) その他の特殊毒性.....	41
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	30	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	42
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	30	1. 規制区分.....	42
6. 排 泄.....	30	2. 有効期間又は使用期限.....	42
(1) 排泄部位及び経路.....	30	3. 貯法・保存条件.....	42
(2) 排泄率.....	30	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	42
(3) 排泄速度.....	30	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	42
7. トランスポーターに関する情報.....	30	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	42
8. 透析等による除去率.....	30	(3) 調剤時の留意点について.....	42
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	32	5. 承認条件等.....	42
1. 警告内容とその理由.....	32	6. 包 装.....	42
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	32	7. 容器の材質.....	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	32	8. 同一成分・同効薬.....	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	32	9. 国際誕生年月日.....	43
5. 慎重投与内容とその理由.....	32	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	33	11. 薬価基準収載年月日.....	43
7. 相互作用.....	33	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	43
(1) 併用禁忌とその理由.....	33	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	43
(2) 併用注意とその理由.....	34	14. 再審査期間.....	43
8. 副作用.....	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	44
(1) 副作用の概要.....	35	16. 各種コード.....	44
(2) 重大な副作用と初期症状.....	35	17. 保険給付上の注意.....	44
(3) その他の副作用.....	36	<b>XI. 文 献</b> .....	45
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	36	1. 引用文献.....	45
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	36	2. その他の参考文献.....	46
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	36	<b>XII. 参考資料</b> .....	47
9. 高齢者への投与.....	37	1. 主な外国での発売状況.....	47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	37	2. 海外における臨床支援情報.....	47
11. 小児等への投与.....	37	<b>XIII. 備 考</b> .....	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37	その他の関連資料.....	48
13. 過量投与.....	37		
14. 適用上の注意.....	37		
15. その他の注意.....	37		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ロスバスタチンカルシウムは、合成 HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦では 2005 年に上市され、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症の治療に汎用されている。

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」、ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」及びロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」は、「発売 塩野義製薬株式会社、製造販売元 アストラゼネカ株式会社」とする、クレストール<sup>®</sup>錠 2.5mg、クレストール<sup>®</sup>錠 5mg、クレストール<sup>®</sup>OD 錠 2.5mg 及びクレストール<sup>®</sup>OD 錠 5mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」及びロスバスタチン錠 5mg「DSEP」については、第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 9 月より販売を開始した。ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」及びロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」についても同様に承認申請を行い、2017 年 8 月に承認を取得し、2017 年 12 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) コレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害し、肝臓内でのコレステロール生合成を低下させる。その結果、LDL 受容体の発現が誘導され、LDL の肝臓への取り込みが増加することによって血中の LDL コレステロールが低下する。
- (2) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はクレストール<sup>®</sup>錠及びクレストール<sup>®</sup>OD 錠とそれぞれ同一である。
- (3) 脂質親和性が比較的 low、チトクローム P450 (CYP) を介した代謝を受けにくい特性を有する。(in vitro)
- (4) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (5) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 スリット (2 錠ごと) に 2 つの GS1 データバーを表示している。
- (6) 重大な副作用として、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、過敏症状、間質性肺炎、末梢神経障害、多形紅斑が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

- ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」
- ロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」
- ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「DSEP」
- ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」

#### (2)洋 名

- ROSUVASTATIN TABLETS 2.5mg 「DSEP」
- ROSUVASTATIN TABLETS 5mg 「DSEP」
- ROSUVASTATIN OD TABLETS 2.5mg 「DSEP」
- ROSUVASTATIN OD TABLETS 5mg 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和 名 (命名法)

ロスバスタチンカルシウム (JAN)

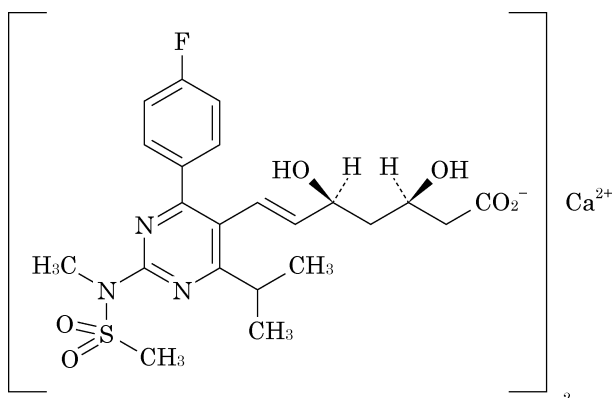
#### (2)洋 名 (命名法)

Rosuvastatin Calcium (JAN)  
rosuvastatin (INN)

#### (3)ステム

高脂血症治療剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：1001.14



5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

287714-41-4 (Rosuvastatin)

147098-20-2 (Rosuvastatin Calcium)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル及び *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99%）及び水に溶けにくく、1-オクタノールに極めて溶けにくい。各種溶媒に対する溶解性（21℃）

溶媒	日本薬局方の表現
アセトニトリル	溶けやすい
テトラヒドロフラン	溶けやすい
酢酸エチル	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアルデヒド	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール（99）	溶けにくい
水	溶けにくい
1-オクタノール	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

20±4℃の各種相対湿度条件下で開栓容器に入れて検討した結果、本品は経時的な吸湿性を認めた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 130℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：4.6（電位差滴定法）

##### (6) 分配係数

$P=C_{1-o}$ （1-オクタノール相）／ $C_w$ （リン酸緩衝液（pH7.4））

LogP：-0.3±0.1〔23±4℃〕

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+7.2°（1%メタノール溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果		
	温度	湿度	光					
長期保存試験	5℃	—	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	18 ヶ月	変化なし		
加速試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	18 ヶ月	類縁物質増加		
	30℃	60%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	18 ヶ月			
苛 酷 試 験	温 度	60℃	—	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6 ヶ月	安定	
					無包装		類縁物質増加	
	湿 度 及 び 温 度	40℃	75%RH	—	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6 ヶ月	類縁物質増加
		50℃	80%RH	—	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6 ヶ月	着色及び 類縁物質増加
						無包装	6 ヶ月	
		60℃	80%RH	—	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6 ヶ月	
	無包装					6 ヶ月		
	光	25℃	—	—	曝光	無包装	総照度 120 万 Lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	着色、 類縁物質増加 及び含量低下

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) カルシウム塩の定性反応






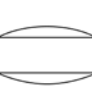






4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg) を含有	フィルム コーティング錠	うすい 赤みの 黄色～ くすんだ 赤みの 黄色			
				約 5.5	約 3.1	約 77.3
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg) を含有					
				約 7	約 3.8	約 154.5
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg) を含有	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄色			
				約 6	約 2.7	約 120
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg) を含有					
				約 8	約 3.1	約 240

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」 : EP R 2.5 (表面 刻印)

ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」 : EP R 5 (表面 刻印)

5 (裏面 刻印)

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」 : d 2.5 EP R (表面 刻印)

ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」 : d 5 EP R (表面 刻印)

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」 :

1 錠中に ロスバスタチンカルシウム 2.6mg  
(ロスバスタチンとして 2.5mg) を含有

ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」 :

1 錠中に ロスバスタチンカルシウム 5.2mg  
(ロスバスタチンとして 5mg) を含有

## (2)添加物

ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」、ロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」

乳糖水和物、セルロース、第三リン酸カルシウム、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「DSEP」、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」

結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、酸化マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料

## (3)その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

## (1)ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」・錠 5mg 「DSEP」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」及びロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	-	PTP 包装（ポリプロピレン）/ピロー包装	36 ヶ月	安定	
加速試験	40℃	75%RH	-	PTP 包装（ポリプロピレン）/ピロー包装	6 ヶ月	安定	
				ポリエチレン瓶			
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	75%RH	-	無包装	1 ヶ月	水分増加傾向がみられたが、その他の項目は安定
	光	25℃	-	曝光	無包装	総照射度 120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	変化なし

参考：無包装時の安定性

ロスバスタチン錠「DSEP」を無包装状態で 30℃/75%RH の条件下で保存したとき、3 ヶ月まで安定であることが確認された（水分の増加がみられた）。

参考：ピロー開封後の安定性

ロスバスタチン錠「DSEP」のピロー包装を開封し、25℃/60%RH の条件下で保存したとき、12 ヶ月まで安定であることが確認された。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2)ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」・OD 錠 5mg「DSEP」

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 ヶ月）にて得られたデータを評価した結果、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」及びロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	-	PTP 包装（ポリプロピレン）/ピロー包装	24 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	-	PTP 包装（ポリプロピレン）/ピロー包装	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	50℃	-	-	褐色ガラス瓶、密栓	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	75%RH	-	無包装	3 ヶ月	分解生成物の増加がみられたが、その他の項目は変化なし
	温度 及び 湿度	40℃	75%RH	-	無包装	3 ヶ月	分解生成物の増加がみられたが、その他の項目は変化なし
	光	25℃	60%RH	曝光	PTP 包装（ポリプロピレン）/ピロー包装	総照射度 120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	変化なし
				無包装	総照射度 120 万 Lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	分解生成物の増加がみられたが、その他の項目は変化なし	

参考：ピロー開封後の安定性

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」のピロー包装を開封し、25℃/60%RH の条件下で保存したとき、4 ヶ月まで安定であることが確認された。

##### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 7. 溶出性

ロスバスタチン錠「DSEP」

【方法】日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

条件：回転数 50rpm

試験液 緩衝液

【結果】速やかに溶出した。

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」

【方法】日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

条件：回転数 75rpm

試験液 緩衝液

【結果】速やかに溶出した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ロスバスタチン錠「DSEP」

赤外吸収スペクトル法（薄膜法）

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ケト誘導体

ラクトン体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

### 2. 用法及び用量

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

### 3. 臨床成績

ロスバスタチン錠「DSEP」及びロスバスタチンOD錠「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床試験成績に関する記載はクレストール<sup>®</sup>錠・クレストール<sup>®</sup>OD錠のインタビューフォームから引用した。

#### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2)臨床効果

##### 1) 高コレステロール血症患者対象試験

二重盲検法により実施された試験において、本剤2.5～20mgを1日1回6週間投与した際の血清脂質値の平均変化率は表1の通りであった。<sup>2)</sup>

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



表 1：投与 6 週後の血清脂質値平均変化率（％）

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

2) 家族性高コレステロール血症患者対象試験<sup>3)</sup>

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

表 2：投与前値からの血清脂質平均変化率（％）

用量	10mg (36例)	20mg (36例)
LDL-コレステロール	-49.17	-53.91
総コレステロール	-39.35	-43.30
トリグリセリド	-28.20	-23.62
HDL-コレステロール	+9.57	+13.75

※：承認外用法・用量

## 3) 高コレステロール血症患者対象試験（外国人データ）

二重盲検法により実施された 3 試験<sup>4,5,6)</sup>の集積データをまとめた。本剤 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回、12 週間投与した際の血清脂質値の平均変化率は表 3 のとおりであり、高コレステロール血症患者の脂質レベルを総合的に改善することが認められた。

表 3：投与 12 週後の平均血清脂質値平均変化率（％）

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

注：海外臨床試験成績の外挿のために行われたブリッジングの検討で、本剤の日本人における用量は外国人の用量の 2 分の 1 にほぼ相当すると判断された。

4) 長期投与試験（外国人データ）<sup>6)</sup>

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

また、増量せずに投与 52 週後に NCEP II ガイドライン管理目標値に到達した割合は、本剤の初回投与量 5mg で約 69% (83/121 例)、10mg\*で約 82% (87/106 例) であった。

※：承認外用法・用量

注：海外臨床試験成績の外挿のために行われたブリッジングの検討で、本剤の日本人における用量は外国人の用量の2分の1にほぼ相当すると判断された。

**(3)臨床薬理試験：忍容性試験<sup>7)</sup>**

日本人健康成人 24 例を対象として実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、本剤 10mg、20mg、40mg<sup>\*</sup>の単回及び 7 日間反復投与時の忍容性が疑われる所見はなかった。

※：承認外用法・用量

**(4)探索的試験：用量反応探索試験**

**1) 高コレステロール血症患者における用量反応試験**

**日本人<sup>2)</sup>**

日本人の高コレステロール血症患者 112 例を対象として、用量反応試験において本剤 1~40mg<sup>\*</sup>/日またはプラセボを 6 週間投与した。その結果、本剤投与群では、LDL-コレステロールは用量に依存して平均約 36~66%低下し、2.5mg/日、5mg/日、10mg/日及び 20mg/日の LDL-コレステロール平均低下率はそれぞれ 44.99%、52.49%、49.60%、58.32%であり、かつプラセボに比べて全ての用量で有意であった (Williams 検定； $P<0.0001$ )。

副作用の発現頻度は、プラセボ群に比較して本剤の 20mg 及び 40mg<sup>\*</sup>群でやや高い傾向が認められたが、その他の検査所見からも臨床問題となる所見はなかった。本剤 1~40mg<sup>\*</sup>/日の 6 週間投与において、臨床特に重大な問題はなく、忍容性が疑われる所見はなかった。

**外国人<sup>8)</sup>**

高コレステロール血症患者 142 例を対象として、用量反応試験において本剤 1~40mg<sup>\*</sup>/日、プラセボ、またはアトルバスタチン 10mg、80mg を 6 週間投与した。その結果、本剤投与群では、LDL-コレステロールは用量に依存して平均約 36~63%低下し、2.5mg/日、5mg/日、10mg/日及び 20mg/日の LDL-コレステロール平均低下率はそれぞれ 42.77%、44.63%、52.47%、58.58%であり、かつプラセボに比べて全ての用量で有意であった (Williams 検定； $P<0.001$ )。

本剤群の有害事象発現率はプラセボ群及びアトルバスタチン群と同様であった。

**日本人と外国人の用量反応試験の比較**

日本人と外国人の用量反応試験の結果を比較したところ、日本人、外国人ともに用量依存的な LDL-コレステロール低下効果が得られ、両試験でほぼ平行な線形性の用量反応曲線が認められた。日本人における本剤 2.5mg 及び 5mg 投与時の LDL-コレステロール低下率は、外国人にそれぞれ 5mg 及び 10mg 投与したときの値と同程度であった。

※：承認外用法・用量

**2) 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者における増量試験<sup>3)</sup>**

日本人の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 37 例を対象として、本剤 10mg<sup>\*</sup>より投与を開始し、20mg 及び 40mg<sup>\*</sup>と 6 週間毎に強制増量した場合 (計 18 週間投与)、及び長期投与時 (計 52 週間投与) の LDL-コレステロール等の血清脂質値に対する効果及び安全性について、オープン試験により検討した。

LDL-コレステロール平均低下率は、本剤投与 10mg (6 週後) では 49.2%、20mg (12 週後) では 53.9%であった (1 標本 t 検定；いずれも投与前値との比較において、 $p<0.0001$ )。18 週間の漸増期間を含めて、52 週間の長期投与時における本薬の忍容性が疑われる所見はなかった。

※：承認外用法・用量

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

高コレステロール血症患者における用量反応試験（「V.3.臨床成績 (4).1：高コレステロール血症患者における用量反応試験」の項参照）

## 2) 比較試験

高コレステロール血症患者における二重盲検比較試験（外国人データ）

外国人の高コレステロール血症患者を対象として、本剤の1日5mg、10mg投与と、既存のHMG-CoA還元酵素阻害剤（アトルバスタチン10mg、プラバスタチン20mg、シンバスタチン20mg）を比較した12週間の二重盲検比較試験5試験の集計結果より、本剤の5mg及び10mg投与は脂質低下効果に優れ（表4、表5）、安全性は他の既存HMG-CoA還元酵素阻害剤とほぼ同様であると考えられた。

表4：投与前値及び投与12週後の血清脂質平均変化率（本剤5mg及び10mg、5試験の蓄積データ）<sup>9)</sup>

脂質	本剤5mg（630例）		本剤10mg（615例）	
	投与前値 (mg/dL)	変化率 % (S.E.)	投与前値 (mg/dL)	変化率 % (S.E.)
LDL-コレステロール	188	-41.4 (0.5)	186	-47.2 (0.6)
総コレステロール	275	-29.4 (0.4)	272	-33.4 (0.4)
HDL-コレステロール	51	+7.7 (0.5)	51	+9.0 (0.5)
トリグリセリド	179	-15.8 (1.1)	174	-19.6 (1.0)
非HDL-コレステロール	224	-37.8 (0.5)	221	-43.1 (0.5)
アポ蛋白B	179	-32.5 (0.5)	176	-37.0 (0.6)
アポ蛋白A-I	151	+5.8 (0.5)	151	-6.6 (0.5)

表5：投与12週後のガイドライン管理目標値到達率（本剤5mg及び10mg、5試験の蓄積データ）<sup>10)</sup>

ガイドライン	リスク	本剤5mg	本剤10mg
		目標到達例 (%)	目標到達例 (%)
JAS2002	A 危険因子なし	41/44 (93.2)	34/36 (94.4)
	B1/B2 低リスク	258/293 (88.1)	266/286 (93.0)
	B3/B4 中リスク	87/114 (76.3)	109/126 (86.5)
	C 高リスク	62/179 (34.6)	107/167 (64.1)
	計	448/630 (71.1)	516/615 (83.9)

## アトルバスタチンとの二重盲検比較試験（外国人データ）

外国人の高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検比較試験<sup>4,5,6)</sup>において、本剤5mg、10mg、アトルバスタチン10mgを12週間投与した。

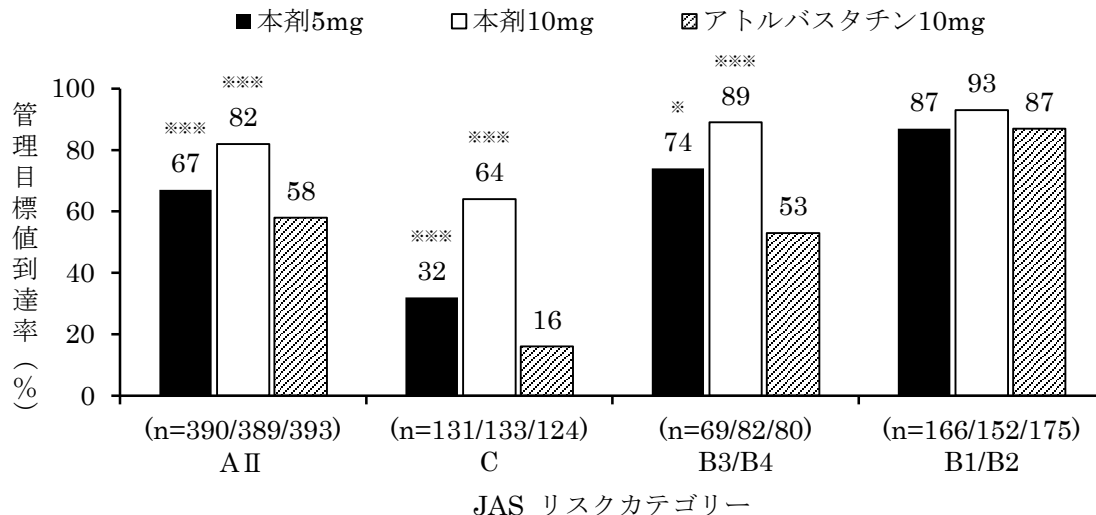
本剤5mg及び10mg投与によるLDL-コレステロール低下作用（表6）、日本動脈硬化学会（JAS）動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版（以下、JAS2002）のLDL-コレステロール目標値到達率<sup>10)</sup>（図1）、JAS高脂血症診療ガイドライン1997年版（以下、JAS1997）、米国コレステロール教育プログラム第2次報告（以下、NCEPⅡ）、及び欧州動脈硬化学会（EAS）ガイドライン（以下、EAS）のLDL-コレステロール目標値到達率（表7）は以下のとおりであった。有害事象及び副作用発現率は本剤5mg、10mg及びアトルバスタチン10mgでほぼ同程度であった。

表 6：各投与群における投与 12 週後の血清脂質値平均変化率（3 試験の蓄積データ）

	本剤5mg群 (390 例)	本剤 10mg 群 (389 例)	アトルバスタチン 10mg 群 (393 例)
LDL-コレステロール	-41.9% ***	-46.7% ****	-36.4%
総コレステロール	-29.6% ***	-33.0% ****	-26.7%
HDL-コレステロール	+8.2% **	+8.9% ****	+5.5%
トリグリセリド	-16.4%	-19.2%	-17.6%
非 HDL-コレステロール	-38.2% ***	-42.6% ****	-33.9%
アポ蛋白 B	-32.7% ***	-36.5% ****	-29.0%
アポ蛋白 A-I	+6.0% *	+7.3% ****	+4.1%

※ p < 0.05、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001  
 (アトルバスタチン 10mg との比較 分散分析モデルを用いた pairwise t-test)

図 1：JAS2002 における LDL-C 目標値到達率（12 週時）（3 試験の蓄積データ）



※ p < 0.05 vs アトルバスタチン 10mg  
 \*\*\* p < 0.001 vs アトルバスタチン 10mg

表 7: JAS1997、NCEP II 及び EAS における LDL-C 目標値到達率 (12 週時) (3 試験の蓄積データ)

JAS1997 リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		アトルバスタチン 10mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
A低リスク	9	88.9	8	87.5	5	100
B中リスク	216	75.0 **	203	82.8 ****	222	62.6
C高リスク	165	36.4 ****	178	60.7 ****	166	17.5
計	390	59.0 ****	389	72.8 ****	393	44.0
NCEP II リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		アトルバスタチン 10mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
低リスク	136	95.6	118	95.8	122	91.0
中リスク	70	87.1 *	83	88.0 *	95	75.8
高リスク	183	41.0 ****	187	62.0 ****	176	18.8
計	389	68.4 ****	388	77.8 ****	393	55
EAS リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		アトルバスタチン 10mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
高リスク	316	62.3 ****	314	81.2 ****	327	48.9
その他	74	77.0	75	85.3 **	66	63.6
計	390	65.1 ****	389	82.0 ****	393	51.4

※ p < 0.05、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001  
(アトルバスタチン 10mg との比較 ロジスティック回帰)

## シンバスタチン及びプラバスタチンとの二重盲検比較試験 (外国人データ)

外国人の高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検比較試験<sup>11,12)</sup>において、本剤 5mg、10mg、プラバスタチン 20mg またはシンバスタチン 20mg を 12 週間投与した。

本剤 5mg 及び 10mg 投与による LDL-コレステロール低下作用 (表 8)、日本動脈硬化学会 (JAS) 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版 (以下、JAS2002) の LDL-コレステロール目標値到達率 (図 2)<sup>10)</sup>、JAS 高脂血症診療ガイドライン 1997 年版 (以下、JAS1997)、米国コレステロール教育プログラム第 2 次報告 (以下、NCEP II)、及び欧州動脈硬化学会 (EAS) ガイドライン (以下、EAS) の LDL-コレステロール目標値到達率 (表 9) は以下のとおりであった。有害事象及び副作用発現率は本剤 5mg、10mg、プラバスタチン 20mg 及びシンバスタチン 20mg で同様であった。

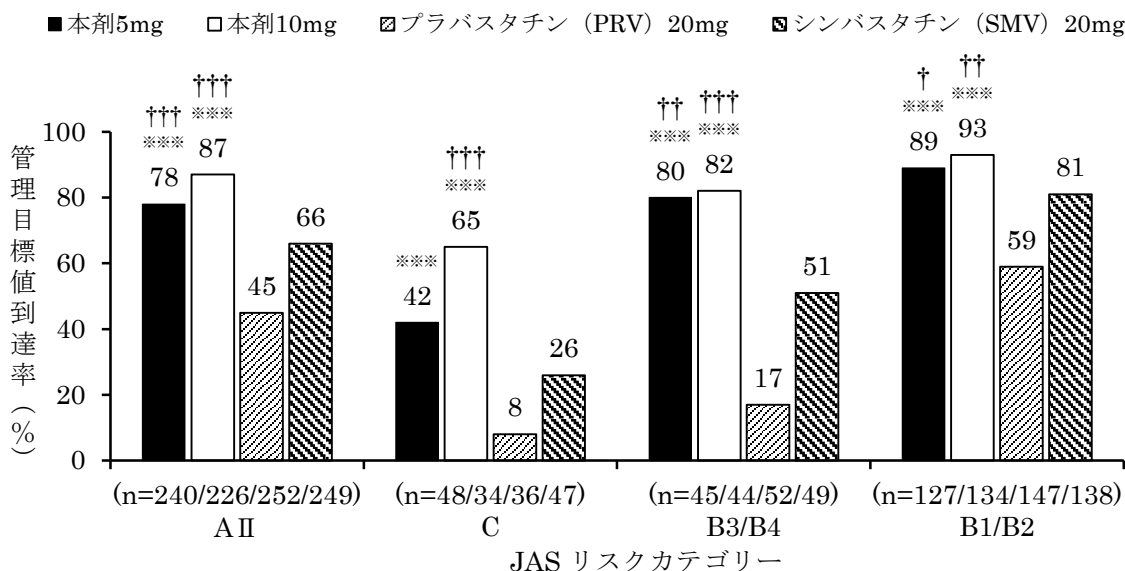
表 8: 各投与群における血清脂質値平均変化率 (12 週時) (2 試験の蓄積データ)

	本剤 5mg 群 (240 例)	本剤 10mg 群 (226 例)	プラバスタチン 20mg 群 (252 例)	シンバスタチン 20mg 群 (249 例)
LDL-コレステロール	-40.6% **** ++	-48.1% **** ++	-27.1%	-35.7%
総コレステロール	-29.1% **** ++	-34.0% **** ++	-19.2%	-25.1%
HDL-コレステロール	+6.9%	+9.1% * +	+6.2%	+6.2%
トリグリセリド	-14.9%	-20.2% ** ++	-12.4%	-12.2%
非 HDL-コレステロール	-37.0% **** ++	-44.0% **** ++	-25.0%	-32.5%
アポ蛋白 B	-32.3% **** ++	-37.9% **** ++	-20.6%	-28.0%
アポ蛋白 A-I	+5.4%	+5.3%	+4.2%	+4.8%

※ p < 0.05、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001  
(プラバスタチン 20mg との比較 分散分析モデルを用いた pairwise t-test)

+ p < 0.05、++ p < 0.01、+++ p < 0.001  
(シンバスタチン 20mg との比較 分散分析モデルを用いた pairwise t-test)

図 2 : JAS2002 ガイドラインにおける LDL-C 目標値到達率 (12 週時) (2 試験の蓄積データ)



※※※ p<0.001 vs PRV

† † † p<0.001 vs SMV ; † † p<0.01 vs SMV ; † p<0.05 vs SMV

表 9 : JAS1997、NCEP II 及び EAS における LDL-C 目標値到達率 (12 週時) (2 試験の蓄積データ)

JAS1997 リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		プラバスタチン 20mg		シンバスタチン 20mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
A低リスク	4	50.0	5	100.0	10	50.0	5	60.0
B中リスク	178	66.3 ※※※ ††	178	86.0 ※※※ †††	196	20.9	182	53.3
C高リスク	58	39.7 ※※※ †	43	60.5 ※※※ †††	46	8.7	62	22.6
計	240	59.6 ※※※ †††	226	81.4 ※※※ †††	252	19.8	249	45.8
NCEP II リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		プラバスタチン 20mg		シンバスタチン 20mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
低リスク	101	91.1	98	99.0 ※※ †	107	85.0	100	90.0
中リスク	75	82.7 ※※※	76	89.5 ※※※ ††	94	41.5	81	72.8
高リスク	64	43.8 ※※※ ††	52	65.4 ※※※ †††	51	7.8	66	24.2
計	240	75.8 ※※※ ††	26	88.1 ※※※ †††	252	53.2	247	66.8
EAS リスク	本剤 5mg		本剤 10mg		プラバスタチン 20mg		シンバスタチン 20mg	
	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)	例数	目標到達率 (%)
高リスク	178	64 ※※※ †††	161	78 ※※※ †††	186	13	190	47
その他	62	58 ※※※	65	86 ※※※ †††	66	24	58	50
計	240	63 ※※※ †††	226	80 ※※※ †††	252	16	248	48

※ p < 0.05、 ※※ p < 0.01、 ※※※ p < 0.001

(プラバスタチン 20mg との比較 ロジスティック回帰)

+ p < 0.05、 ++ p < 0.01、 +++ p < 0.001

(シンバスタチン 20mg との比較 ロジスティック回帰)

注：海外臨床試験成績の外挿のために行われたブリッジングの検討で、本剤の日本人における用量は外国人の用量の 2 分の 1 にほぼ相当すると判断された。

## 3) 安全性試験

高コレステロール血症患者における二重盲検長期比較試験(外国人データ)<sup>6,12)</sup>

V.(5).2). 高コレステロール血症患者における二重盲検比較試験(外国人データ)において、52週間投与におけるLDL-コレステロール低下率は12週後の低下効果より減弱することなく持続し、忍容性が疑われる所見はみられなかった。

## 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者における長期試験

V.(4).2). 日本人家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者37例における増量試験(オープン試験)において、52週間投与におけるLDL-コレステロール低下率は12週後の低下効果より減弱することなく持続し、忍容性が疑われる所見はみられなかった。

## 4) 患者・病態別試験(外国人データ)

## 高コレステロール血症患者に対するシンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンを対照とした二重盲検比較試験の蓄積データ(外国人データ)

高コレステロール血症の患者に対するシンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンを対照とした本剤5mg及び10mgの二重盲検比較試験の5試験の集計結果から、様々な患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響を解析した。その結果、65歳以上、女性、閉経後女性、高血圧、アテローム性動脈硬化、2型糖尿病、肥満<sup>9,13)</sup>またはメタボリックシンドローム<sup># 13,14)</sup>という患者群においても、一貫した有効性が示された。それぞれの患者背景において忍容性が疑われる所見はなかった。

表10: 投与前から投与12週後のLDL-C変化率

(本剤5mg<sup>9,13)</sup>及び10mg<sup>9)</sup>、5試験の蓄積データ)(例数)

1日投与量	全体	65歳以上	閉経後女性	高血圧*	アテローム性動脈硬化***	2型糖尿病	肥満****
5mg	-41.4% (630)	-44.0% (204)	-42.4% (268)	-42.5% (274)	-41.4% (223)	-43.5% (39)	-40.3% (165)
10mg	-47.2% (615)	-50.6% (195)	-50.6% (267)	-48.4% (282)	-47.2% (221)	-47.6% (32)	-45.9% (157)

\* SBP/DBP $\geq$ 140/90mmHg又は投与前に降圧薬の投与を受けている患者

\*\* 末梢血管疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患等の既往

\*\*\* BMI $\geq$ 30

表11: 投与前から投与12週後の血清脂質値平均変化率

(本剤5mg<sup>13)</sup>及び10mg<sup>14)</sup>、5試験の蓄積データ)

脂質	平均変化率(%)			
	5mg		10mg	
	M群(200例)	非M群(388例)	M群(194例)	非M群(382例)
LDL-コレステロール	-42.4	-42.5	-47	-48
HDL-コレステロール	+9.1	+7.3	+10	+9
トリグリセリド	-19.9	-15.0	-23	-19
非HDL-コレステロール	-38.3	-39.0	-43	-45

M群:メタボリックシンドローム群、非M群:非メタボリックシンドローム群

#:NCEPⅢの定義を参考に、以下の3つ以上を有する患者をメタボリックシンドロームと規定した。

①BMI30kg/m<sup>2</sup>以上(NCEPⅢでは腹囲で規定)

②トリグリセリド150mg/dL以上

③HDL-コレステロール男性40mg/dL未満、女性50mg/dL未満

④DBP:85mmHg以上又はSBP:130mmHg以上又は降圧薬服用

⑤糖尿病又は空腹時血糖110mg/dL以上

注:海外臨床試験成績の外挿のために行われたブリッジングの検討で、本剤の日本人における用量は外国人の用量の2分の1にほぼ相当すると判断された。

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査における有効性に関する検討<sup>15)</sup>

使用成績調査の有効性解析対象例 8390 例において、初回投与量 2.5mg 及び 5mg を継続した症例の本剤投与 12 週後の LDL-コレステロール、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド及び LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比の変化率は、本剤の臨床効果を検討する上で最も適切と考えられる前治療のない症例において、以下のとおりであった（表 12、表 13）。日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版（JAS2007 ガイドライン）患者カテゴリー別の LDL-C 管理目標値到達率をみると、一次予防のカテゴリーⅢおよび二次予防の患者において、それぞれ約 80%及び 60%の患者を目標値に到達させることが可能であった。（図 3）

表 12：投与 12 週後の平均血清脂質値変化率

（高コレステロール血症患者、前治療薬なし<sup>注</sup>、初回 2.5mg 継続例）

	例数	投与前値 (mg/dL)	投与後値 (mg/dL)	変化率 (%)	1 標本 t 検定
LDL-コレステロール	2714	164.38	96.81	-40.04	p<0.001
総コレステロール	3226	254.97	183.89	-27.27	p<0.001
HDL-コレステロール	2989	57.31	59.23	+5.60	p<0.001
トリグリセリド	3273	177.08	141.69	-9.24	p<0.001
LDL-コレステロール/ HDL-コレステロール比	2714	3.063	1.736	-41.437	p<0.001

注：本剤投与前 3 ヶ月の高コレステロール血症に対する治療薬の投与なし

表 13：投与 12 週後の平均血清脂質値変化率

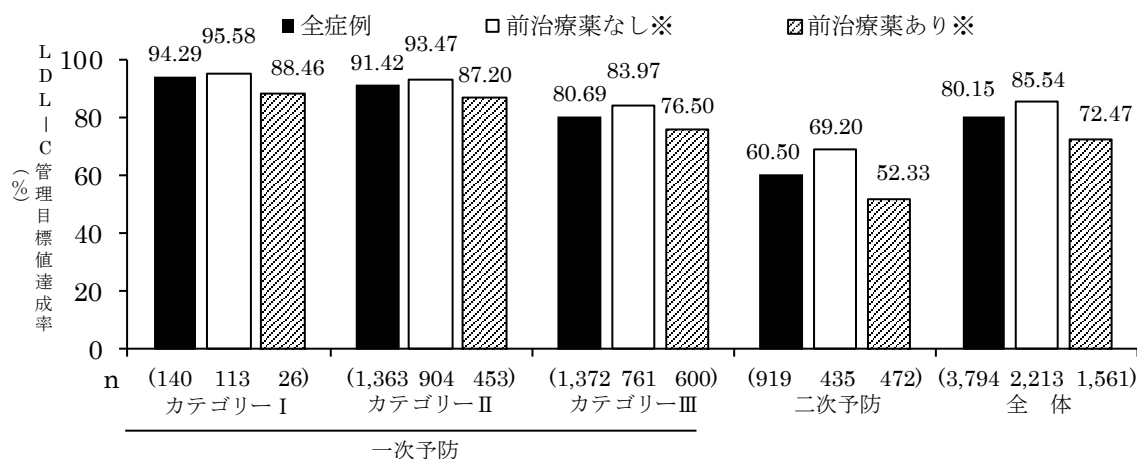
（高コレステロール血症患者、前治療薬なし<sup>注</sup>、初回 5mg 継続例）

	例数	投与前値 (mg/dL)	投与後値 (mg/dL)	変化率 (%)	1 標本 t 検定
LDL-コレステロール	30	153.21	80.48	-46.52	p<0.001
総コレステロール	37	252.32	177.24	-29.15	p<0.001
HDL-コレステロール	35	51.98	56.44	+10.70	p=0.002
トリグリセリド	37	252.54	177.86	-19.45	p=0.001
LDL-コレステロール/ HDL-コレステロール比	30	3.211	1.505	-51.319	p<0.001

注：本剤投与前 3 ヶ月の高コレステロール血症に対する治療薬の投与なし



図3: 投与12週後のJAS2007ガイドライン患者カテゴリー別のLDL-C管理目標値到達率  
(高コレステロール血症患者、初回2.5mg継続例)



※: 本剤投与前3ヵ月間の高コレステロール血症に対する治療薬投与の有無

#### 市販後臨床試験<sup>16)</sup>

冠動脈造影あるいは冠動脈インターベンション施行予定の冠動脈疾患合併高コレステロール患者を対象にLDL-Cを80mg/dL未満に低下させるように本剤を2.5mg/日より最大20mg/日まで漸増投与し、血管内超音波(IVUS)を用いて76週後の冠動脈プラーク体積の変化率を検討した。なお、試験終了時の本剤の1日あたりの平均投与量は $16.9 \pm 5.3$ mgであった。

有効性評価対象例126例における各脂質値及び変化量は表14のとおりであった。

また、冠動脈プラーク体積は本剤投与前と比較し、有意に減少した(表15)。

安全性については、安全性解析対象213例中74例(34.7%)166件の副作用が発現し、重篤な副作用は3例10件に認められたが、死亡、心筋梗塞、横紋筋融解症の発現例はみられなかった。

表14: 各脂質の平均値及び平均変化率

	ベースラインの平均脂質値 (mg/dL)	76週後の平均脂質値 (mg/dL)	変化率 (%)	1標本t検定
LDL-コレステロール	140.2	82.9	-38.6	p<0.0001
総コレステロール	213.6	157.8	-24.7	p<0.0001
HDL-コレステロール	47.1	55.2	+19.8	p<0.0001
トリグリセリド	147.8	130.3	-4.8	p=0.1639
LDL-コレステロール/ HDL-コレステロール比	3.12	1.56	-47.54	p<0.0001

表15: IVUSによる冠動脈プラーク体積の変化

	ベースラインの平均体積 (mm <sup>3</sup> )	76週後の平均体積 (mm <sup>3</sup> )	変化率 (%)	1標本t検定
プラーク	72.1	66.8	-5.1	p<0.0001
内腔	78.3	81.6	+7.3	p<0.0001
血管	150.4	148.5	+0.8	p=0.4673

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム）

## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

ロスバスタチンカルシウムは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うため LDL 受容体の発現が誘導される。この LDL 受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白である LDL の肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。本剤は、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ<sup>17)</sup>、脂質親和性が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的な HMG-CoA 還元酵素阻害剤であると考えられる。

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用<sup>18)</sup>

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

2) 肝コレステロール合成阻害作用<sup>18)</sup>

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

## 3) LDL 受容体誘導作用

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

## (2)薬効を裏付ける試験成績

## 1) 血中コレステロール低下作用

ロスバスタチンカルシウムは、イヌ、カニクイザル、WHHL ウサギ（ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物）において血清総コレステロールを、また、アポ蛋白 E\*3Leiden トランスジェニックマウス（高 VLDL 血症モデル動物）及びヒトアポ蛋白 B/CETP（コレステロールエステル転送蛋白）トランスジェニックマウス（ヒトのコレステロール代謝に類似した脂質代謝環境を有するモデル動物）においては血漿中コレステロールを有意に低下させた。イヌにおいては、HMG-CoA 還元酵素の反応産物であるメバロン酸の血中濃度を用量依存的に低下させた。

## 2) 動脈硬化進展抑制作用

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

## 3) トリグリセリド低下作用

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

## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

ロスバスタチン錠「DSEP」及び、ロスバスタチン OD 錠「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はクレストール®錠・クレストール®OD 錠のインタビューフォームから引用した。

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウムを 5mg の用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後 5 時間に  $C_{max}$  を示した。

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与後の血漿中濃度<sup>19)</sup>

健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウムを 5mg の用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後 5 時間に  $C_{max}$  を示し、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は  $20.2 \pm 7.8$  時間であった。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ  $3.56 \pm 1.35$  ng/mL 及び  $31.3 \pm 13.6$  ng·hr/mL であった (平均値±標準偏差)。なお、ロスバスタチンの体内動態は線形であると考えられている (外国人データ)。

## 2) 生物学的同等性

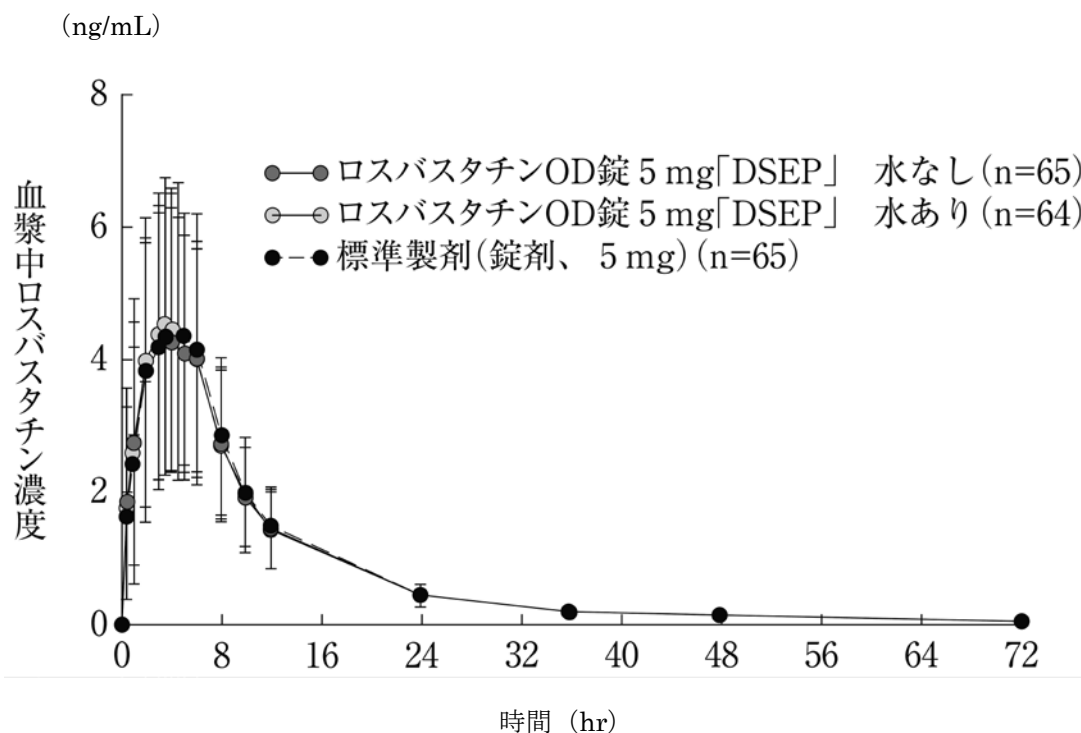
- i) 健康成人男性にロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」又は標準製剤 (普通錠) それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。 $C_{max}$  及び  $AUC$  の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいても標準製剤と生物学的に同等であった。<sup>20)</sup>
- ii) ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。<sup>21)</sup>

表 16：健康成人男性における薬物動態パラメータ

用量		n	$C_{max}^a)$ (ng/mL)	$T_{max}^b)$ (hr)	$AUC_{0-last}^a)$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^b)$ (hr)
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」	水なし	65	4.31 (49.1)	$3.89 \pm 1.35$	48.26 (40.1)	$14.2 \pm 11.8^c)$
	水あり	64	4.53 (51.3)	$3.92 \pm 1.47$	48.31 (40.6)	$14.7 \pm 10.3^b)$
標準製剤 (錠剤、5mg)		65	4.56 (50.3)	$4.02 \pm 1.49$	48.90 (39.7)	$14.0 \pm 10.9^d)$

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

図 4：ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」（水なし、水あり）及び標準製剤を服用したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（平均値±標準偏差）



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 反復投与後の血漿中濃度<sup>7)</sup>

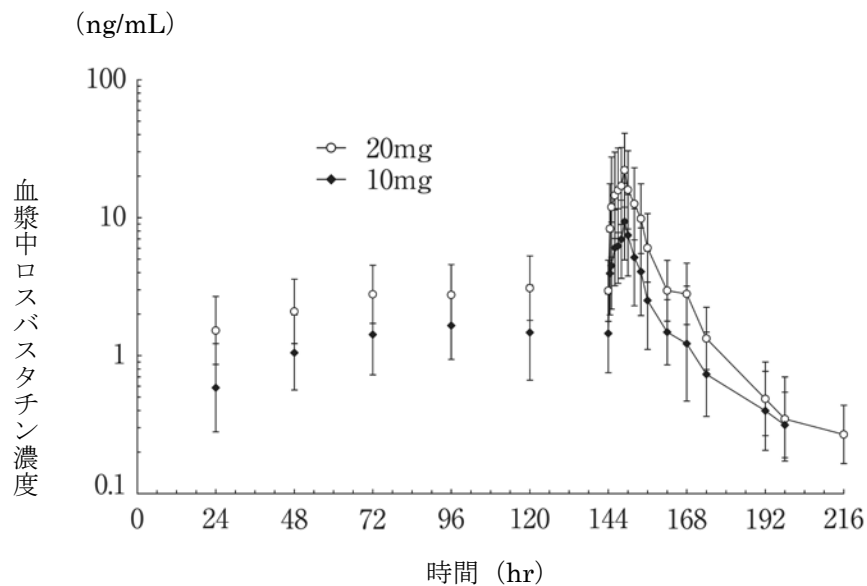
健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウム 10 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後 24 時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与 3 回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態における  $AUC_{0-24}$  は単回投与時の 1.2 倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人における  $C_{max}$  及び AUC は白人の約 2 倍であった。

表 17：健康成人男性におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータ (n=6)

用量 (mg)		$C_{max}^a)$ (ng/mL)	$T_{max}^b)$ (hr)	$AUC_{0-24}^a)$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}^a)$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}^c)$ (hr)
日本人にロスバスタチンカルシウムを投与したときの結果						
10	単回	7.87 (54.4)	5 (4-5)	74.2 (56.0)	126 (39.3) <sup>d)</sup>	15.1±5.36 <sup>d)</sup>
	反復	9.38 (71.5)	5 (5-5)	90.5 (67.0)	167 (30.0) <sup>e)</sup>	18.4±4.62 <sup>e)</sup>
20	単回	20.5 (54.6)	4 (3-5)	171 (53.0)	209 (50.1)	19.1±5.81
	反復	22.1 (68.0)	5 (5-5)	206 (63.9)	248 (62.2)	14.8±5.76
外国人（白人）にロスバスタチンカルシウムを投与したときの結果						
20	単回	10.7 (52.6)	3 (3.4)	77.8 (48.8)	103 (48.6) <sup>f)</sup>	16.8±6.4 <sup>f)</sup>

a) 幾何平均値 (変動係数)、b) 中央値 (範囲)、c) 平均値±標準偏差、d) n=3、e) n=4、f) n=5

図 5：健康成人男性における 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移  
(幾何平均値±標準偏差、n=6)



### 3) 高コレステロール血症患者における血漿中濃度

高コレステロール血症患者に本剤 2.5~20mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与し、定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度を測定した (表 17)。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値 (投与後 10 時間の幾何平均値、10mg : 4.06ng/mL、20mg : 9.82ng/mL) とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約 2 倍であった。

表 18：高コレステロール血症患者における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度

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

幾何平均値 (変動係数)

採血時間：投与後 7~16 時間

### 4) 投与時間の影響 (外国人データ) <sup>22)</sup>

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

### 5) 性差及び加齢の影響 (外国人データ) <sup>23)</sup>

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

※：承認外用法・用量

### 6) 肝障害の影響 (外国人データ) <sup>24)</sup>

Child-Pugh A (スコア：5~6) あるいは Child-Pugh B (スコア：7~9) の肝障害患者各 6 例にロスバスタチンカルシウム 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。

肝障害患者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は健康成人群のそれぞれ 1.5～2.1 倍及び 1.05～1.2 倍であり、特に、Child-Pugh スコアが 8～9 の患者 2 例における血漿中濃度は、他に比べて高かった。

7) 腎障害の影響（外国人データ）

重症度の異なる腎障害患者（4～8 例）にロスバスタチンカルシウム 20mg<sup>\*</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかった。しかし、重度（クレアチニンクリアランス < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血漿中濃度が約 3 倍に上昇した。

※：承認外用法・用量

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）

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

2) 併用薬の影響

i) 「VIII.7.相互作用」の項を参照

① 本剤が受ける影響

*in vitro* 代謝試験<sup>25)</sup>

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

② 臨床試験（外国人データ）

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>26)</sup>（CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤）、ケトコナゾール<sup>27)</sup>、イトラコナゾール<sup>28)</sup>及びエリスロマイシン<sup>29)</sup>（以上 CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤）との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 50%及び 46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後 2 時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ非併用時の 84%及び 78%であった。

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

ゲムフィブロジル（本邦未承認）と併用投与したとき、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている<sup>30,31)</sup>。

ii) 他剤に及ぼす影響

*in vitro* 代謝試験<sup>25)</sup>

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

**臨床試験（外国人データ）**

ワルファリン<sup>32)</sup> (CYP2C9 及び CYP3A4 の基質) あるいはジゴキシシン<sup>33)</sup> の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP3A4 誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた<sup>35)</sup>。

**(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ****(1)解析方法**

該当資料なし

**(2)吸収速度定数**

該当資料なし

**(3)バイオアベイラビリティ（外国人データ）**

クロスオーバー法により健康成人男性 10 例にロスバスタチンカルシウムを静脈内持続投与（6mg/4hr<sup>※</sup>）及び単回経口投与（40mg<sup>※</sup>）したときのロスバスタチンの AUC<sub>0-t</sub> より求めたバイオアベイラビリティは 29.0%（90%信頼区間：24.1～34.9）であった。

※：承認外用法・用量

**(4)消失速度定数**

該当資料なし

**(5)クリアランス（外国人データ）**

健康成人男性 10 例にロスバスタチンカルシウムを静脈内持続投与（6mg/4hr<sup>※</sup>）して得られたロスバスタチンの全身血漿クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ 31.9L/hr 及び 11.6L/hr であり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた。

※：承認外用法・用量

**(6)分布容積**

67.9L（健康成人男性 10 例にロスバスタチンカルシウムを静脈内持続投与（6mg/4hr<sup>※</sup>）時）

※：承認外用法・用量

**(7)血漿蛋白結合率（*in vitro*）**

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験（平衡透析法）で、蛋白結合率は 88.0%（外国人）～89.0%（日本人）であった（濃度範囲：10～150ng/mL）。

主な結合蛋白はアルブミンである。

**3. 吸 収****(1)吸収部位**

消化管

<参考：動物（ラット）>

雄ラットの消化管各部位にループを作成し、<sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウムを 0.5mg/kg の用量で注入した。投与後 2 時間にループ内に残存する放射能を測定したところ、胃 74.7%、小腸上部 82.4%、小腸中部 91.9%、小腸下部 78.0%、結腸 87.3%、及び直腸 78.1%であったことから、ロスバスタチンはラットの消化管全体から同程度に吸収されると推察された。

(2)吸収率（外国人データ）<sup>35)</sup>

クロスオーバー法により健康成人男性 10 例にロスバスタチンカルシウムを単回静脈内投与（8mg/4hr<sup>※</sup>）及び単回経口投与（40mg<sup>※</sup>）したときの絶対バイオアベイラビリティ及び肝抽出率から、吸収率は約 50%以上であると推定された。

※：承認外用法・用量

(3)腸管循環

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞<sup>36)</sup>

胆管カニューレを施した雄ラット A に <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウムを 5mg/kg の用量で経口投与し、その胆汁を別の雄ラット B の十二指腸内に投与した。ラット B の胆汁中には、ラット A に投与した放射能の 19.1% が回収され、投与量の約 20% が再吸収されたと考えられた。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞

雄ラットに <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウムを 5mg/kg の用量で単回<sup>36)</sup>あるいは 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、組織内放射能濃度を測定した結果、単回投与、反復投与いずれも脳、小脳、脊髄、下垂体及び甲状腺の放射能濃度は検出限界以下であり、脳への移行はほとんどないと考えられた。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞

妊娠 16 日のラットに <sup>14</sup>C 標識あるいは非標識のロスバスタチンカルシウムを 25mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 30 分に放射能あるいはロスバスタチンの組織内濃度を測定した。その結果、放射能及びロスバスタチンの胎児中濃度は、母体血漿中濃度のそれぞれ 3.1% 及び 1.4% であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞

分娩後哺育中ラットに <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウムを 38mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中及び乳汁中の放射能濃度とともに乳汁中ロスバスタチン濃度を測定した。その結果、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示し、血漿中放射能濃度の 0.76～3.07 倍の値で推移した。また、乳汁中ロスバスタチン濃度は放射能濃度の 34～60% であった。これらの結果から、ラットにおいてロスバスタチン及びその代謝物は乳汁中に移行すると考えられた。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞

1) 単回投与<sup>36)</sup>

雄ラットに <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウムを 5mg/kg の用量で単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。肝臓に最も高い放射能が認められ、肝臓中放射能濃度は投与後 15 分に最高濃度を示したが、その他の組織では投与後 1.5～4.0 時間に最高濃度が認められた。また、投与後 15 分の肝臓中放射能濃度は血



漿中濃度の 25 倍であった。これらのことから、吸収された放射能は標的臓器である肝臓への速やかで選択的な分布を示すと考えられた。

表 19：雄ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -ロスバスタチンカルシウム (5mg/kg) 単回経口投与後の組織内放射能濃度 (平均±標準偏差、n=3)

組織	放射能濃度 (ng eq. of rosuvastatin/g)						
	15 分	1.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間	120 時間
血漿	38.6±12.0 (1.00)	79.4±14.7 (1.00)	68.1±8.1 (1.00)	44.8±15.3 [0.56]	28.9±12.7 [0.36]	10.9±3.3 [0.14]	ND
血液	24.8±5.7 (0.64)	48.5±12.2 (0.61)	47.7±9.6 (0.70)	29.6±8.7 [0.61]	ND	ND	ND
ハーダー腺	21.0±3.8 (0.54)	45.8±6.6 (0.58)	49.2±17.0 (0.72)	21.1±5.5 [0.43]	ND	ND	ND
下顎腺	14.1±0.6 (0.37)	27.0±1.5 (0.34)	23.2±3.9 (0.34)	12.0±3.5 [0.44]	ND	ND	ND
胸腺	ND	14.5±1.7 (0.18)	ND	ND	ND	ND	ND
心臓	17.5±2.5 (0.45)	31.5±1.6 (0.40)	27.7±7.3 (0.41)	16.6±4.3 [0.53]	9.0±1.9 [0.29]	ND	ND
肺	16.5±1.9 (0.43)	31.7±2.7 (0.40)	31.6±8.8 (0.46)	16.7±2.8 [0.53]	ND	ND	ND
肝臓	965.0±302.0 (25.0)	843.6±139.1 (10.6)	722.1±100.0 (10.6)	477.4±71.8 [0.49]	239.3±67.4 [0.25]	89.3±13.1 [0.09]	19.8±6.0 [0.02]
腎臓	42.6±9.1 (1.10)	89.5±10.5 (1.13)	84.4±13.9 (1.24)	49.3±8.5 [0.55]	19.3±4.3 [0.22]	9.8±2.7 [0.11]	ND
副腎	ND	65.7±11.2 (0.83)	49.4±11.2 (0.73)	ND	ND	ND	ND
脾臓	11.3±1.8 (0.29)	18.0±1.4 (0.23)	14.4±5.3 (0.21)	8.8±3.0 [0.49]	7.0±2.5 [0.39]	ND	ND
膵臓	26.1±7.8 (0.68)	34.3±6.3 (0.43)	26.4±5.3 (0.39)	18.5±11.1 [0.54]	ND	ND	ND
白色脂肪	ND	41.5±6.3 (0.52)	69.5±14.4 (1.02)	27.7±4.5 [0.40]	15.7±1.7 [0.23]	ND	ND
褐色脂肪	33.7±6.6 (0.87)	65.5±8.3 (0.82)	57.2±19.5 (0.84)	30.0±4.3 [0.46]	25.2±9.0 [0.38]	ND	ND
骨格筋	ND	15.8±5.1 (0.20)	14.1±3.8 (0.21)	ND	ND	ND	ND
皮膚	11.8±0.8 (0.31)	30.1±5.0 (0.38)	34.8±7.6 (0.51)	23.0±8.4 [0.66]	10.0±1.3 [0.29]	ND	ND
腸間膜 リンパ節	64.5±27.0 (1.67)	1041.8±386.8 (13.1)	355.2±188.9 (5.22)	74.4±8.6 [0.07]	14.8±7.6 [0.01]	ND	ND
精巣	ND	10.4±1.1 (0.13)	11.3±4.8 (0.17)	ND	ND	ND	ND
精巣上部	ND	19.0±1.7 (0.24)	22.4±5.6 (0.33)	12.4±3.2 [0.55]	ND	ND	ND
前立腺	ND	20.3±0.8 (0.26)	18.2±2.4 (0.27)	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界以下 (脳、小脳、脊髄、下垂体、眼球、甲状腺、骨髄及び動脈では全時点で ND)

( ) : 血漿中濃度に対する比

[ ] : 各組織の最高濃度に対する比

## 2) 反復投与

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -ロスバスタチンカルシウムを 5mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、1 回、6 回及び 10 回反復投与後 24 時間ならびに 14 回反復投与後の組織内放射能濃度を測定した。6 回及び 10 回反復投与後 24 時間の組織内放射能濃度は同程度であり、反復投与 6 回目までに定常状態に到達したと考えられた。単回投与時と同様に、14 回反復投与後 24 時間における組織内放射能濃度は最高濃度の 20

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

～56%であり（腸間膜リンパ節は約2%）、反復投与によって消失速度が著しく低下する組織は認められなかった。また、各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同様の速度で消失すると考えられた。

表 20：雄ラットにおける <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウム (5mg/kg) 1 日 1 回反復経口投与時の組織内放射能濃度（平均±標準偏差、n=3）

組織	放射能濃度 (ng eq. of rosuvastatin/g)						
	初回投与後 24 時間	6 回投与後 24 時間	10 回投与後 24 時間	14 回投与後			
				1.5 時間	24 時間	48 時間	120 時間
血漿	28.9±12.7 (1.00)	49.0±13.3 (1.70)	47.0±13.9 (1.63)	154.0±39.6 [1.00]	66.0±12.8 [0.43]	20.9±7.1 [0.14]	9.0±3.0 [0.06]
血液	ND	36.0±5.7	43.7±9.8	112.9±26.4 [1.00]	63.1±10.9 [0.56]	35.2±1.8 [0.31]	31.9±5.0 [0.28]
眼球	ND	ND	ND	11.1±2.8 [1.00]	ND	ND	ND
ハーダー腺	ND	14.8±7.1	16.3±2.0	81.9±23.9 [1.00]	22.9±5.8 [0.28]	ND	ND
下顎腺	ND	9.6±4.3	10.6±4.0	50.8±11.7 [1.00]	13.8±2.1 [0.27]	ND	ND
胸腺	ND	ND	ND	25.7±8.5 [1.00]	ND	ND	ND
心臓	9.0±1.9 (1.00)	16.7±6.1 (1.86)	19.7±4.9 (2.19)	73.8±21.1 [1.00]	26.0±3.7 [0.35]	12.1±3.0 [0.16]	ND
肺	ND	15.1±4.5	17.8±5.9	69.4±16.6 [1.00]	23.3±7.6 [0.34]	ND	ND
肝臓	239.3±67.4 (1.00)	416.6±150.4 (1.74)	411.5±24.9 (1.72)	2138.4±329.8 [1.00]	654.6±204.3 [0.31]	219.3±59.5 [0.10]	125.4±29.0 [0.06]
腎臓	19.3±4.3 (1.00)	41.6±8.4 (2.16)	46.6±4.4 (2.41)	209.1±53.9 [1.00]	60.8±8.9 [0.29]	27.4±3.5 [0.13]	20.2±3.9 [0.10]
副腎	ND	ND	ND	100.1±13.7 [1.00]	ND	ND	ND
脾臓	7.0±2.5 (1.00)	7.6±0.8 (1.09)	9.7±2.4 (1.39)	37.8±9.1 [1.00]	13.0±2.0 [0.34]	ND	ND
膵臓	ND	14.4±6.4	8.9±2.6	61.3±11.3 [1.00]	12.2±2.5 [0.20]	ND	ND
白色脂肪	15.7±1.7 (1.00)	16.4±0.4 (1.04)	13.4±2.5 (0.85)	56.4±11.3 [0.91]	17.8±1.4 [0.29]	ND	ND
褐色脂肪	25.2±9.0 (1.00)	21.3±5.4 (0.85)	20.0±2.7 (0.79)	140.3±40.0 [1.00]	27.7±4.0 [0.20]	11.8±1.7 [0.08]	ND
骨格筋	ND	ND	ND	25.5±7.1 [1.00]	9.0±1.1 [0.35]	ND	ND
皮膚	10.0±1.3 (1.00)	20.7±3.7 (2.07)	21.1±1.3 (2.11)	58.9±20.3 [1.00]	19.9±1.5 [0.34]	10.4±0.5 [0.18]	ND
骨髄	ND	ND	ND	34.6±7.1 [1.00]	ND	ND	ND
腸間膜 リンパ節	14.8±7.6 (1.00)	32.7±18.7 (2.21)	16.9±7.4 (1.14)	1253.8±761.6 [1.00]	29.7±15.8 [0.02]	ND	ND
動脈	ND	ND	ND	73.9±34.9 [1.00]	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	ND	20.8±7.4 [1.00]	7.1±0.4 [0.34]	ND	ND
精巣上部	ND	10.2±1.7	10.4±1.8	33.1±11.9 [1.00]	11.9±1.4 [0.36]	4.9±0.7 [0.15]	ND
前立腺	ND	ND	ND	34.3±7.4 [1.00]	ND	ND	ND

ND：検出限界以下（脳、小脳、脊髄、下垂体及び甲状腺では全時点で ND）

( )：初回投与後 24 時間の濃度に対する比

[ ]：各組織の最高濃度に対する比

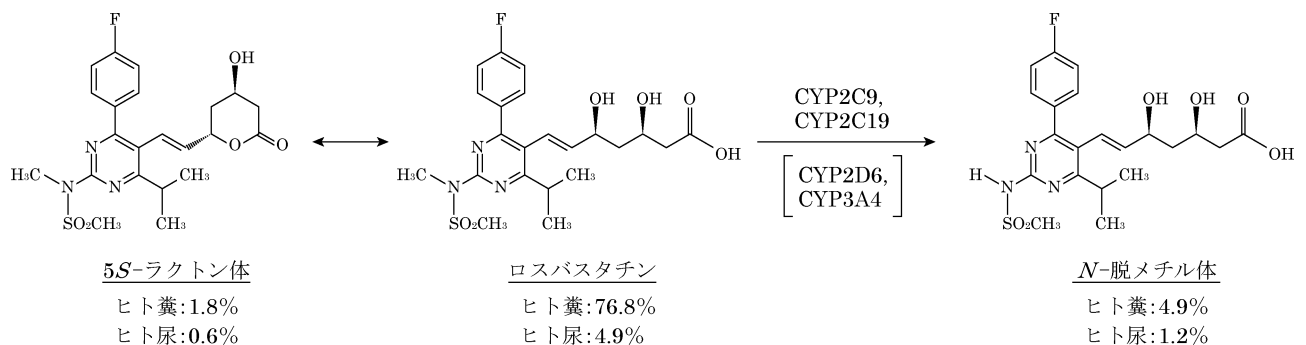
## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、ロスバスタチンの体内からの消失に対する代謝の寄与は大きくないと考えられた。尿糞中に存在する主代謝物は、*N*-脱メチル体及び 5*S*-ラクトン体であった<sup>37)</sup>。

健康成人男性にロスバスタチンカルシウム 10mg あるいは 80mg<sup>\*</sup>を単回経口投与したところ、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度は血漿中ロスバスタチン（未変化体）濃度と同様の推移を示し、血漿中における HMG-CoA 還元酵素阻害活性に対する代謝物の寄与はわずかであると考えられた。

図 6：ヒトにおけるロスバスタチンの推定代謝経路



※：承認外用法・用量

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

## 1) 本剤が受ける影響

i) *in vitro* 代謝試験<sup>25)</sup>

ヒト遊離肝細胞を用いる *in vitro* 試験において *N*-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、*N*-脱メチル化に関与する主な P450 分子種は CYP2C9 及び CYP2C19 であったが、CYP2D6 や CYP3A4 が関与する可能性も示唆された（図 5）。

## ii) 臨床試験（外国人データ）

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>26)</sup> (CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤)、ケトコナゾール<sup>27)</sup>、イトラコナゾール<sup>28)</sup> 及びエリスロマイシン<sup>29)</sup> (以上 CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤) との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。

## 2) 他剤に及ぼす影響

i) *in vitro* 代謝阻害試験

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

## ii) 臨床試験（外国人データ）

ワルファリン<sup>32)</sup> (CYP2C9 及び CYP3A4 の基質) あるいはジゴキシン<sup>33)</sup> の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP3A4 誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた<sup>34)</sup>。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び比率

ラット肝ミクロソーム及びヒト HMG-CoA 還元酵素触媒ドメインに対する *N*-脱メチル体の阻害強度は、それぞれ未変化体（ロスバスタチン）の 50%及び 14%であり、本代謝物のヒトでの血中存在比率は未変化体の 4.5%であった。また、5*S*-ラクトン体の HMG-CoA 還元酵素阻害作用をラット肝ミクロソームを用いて検討した結果、HMG-CoA 還元酵素阻害作用は本薬の 9.6%であり、これらの代謝物の薬効への寄与は小さいと考えられた。

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

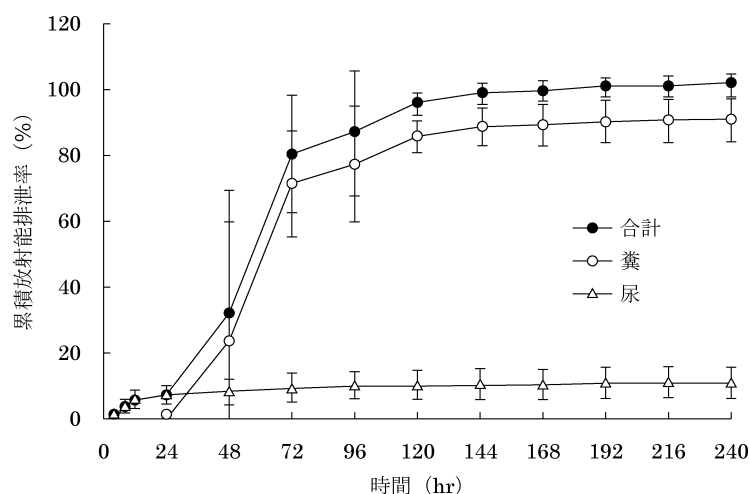
## (1)排泄部位及び経路

主に胆汁排泄により糞中から排泄される。

(2)排泄率（外国人データ）<sup>37)</sup>

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され（90.2%）、尿中放射能排泄率は 10.4%であった。尿中に排泄される放射能の 68%は投与後 24 時間までに排泄されたが、糞中に排泄される放射能の 79%は投与後 24~72 時間に排泄された。

図 7：健康成人男性における <sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウム（20mg）単回経口投与後の尿糞中放射能排泄率（平均値±標準偏差、n=6）



## (3)排泄速度（外国人データ）

「VII.6.(2)排泄率」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

## (1)腹膜透析

該当資料なし

<参考：（外国人データ）><sup>38)</sup>

慢性腹膜透析患者 10 例にロスバスタチンカルシウム 10mg<sup>※</sup>を単回経口投与後、0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48 時間までのロスバスタチン血漿中濃度を測定し、薬物動態を検討した。試験期間中、全

被験者に対し、持続式携帯型腹膜透析（CAPD）を実施した。本試験における  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  および  $AUC_{0-48}$  は健康成人の薬物動態と非常に似ていたが、末期慢性腎不全患者や血液透析患者の薬物動態プロファイルと非常に異なっており、ロスバスタチンは腹膜透析によって部分的に除去されている可能性が示唆された。

※：承認外用法・用量

### (2)血液透析（外国人データ）

透析により除去されない。

#### <参考>

血液透析を実施している末期腎不全患者にロスバスタチンカルシウム 10mg<sup>\*</sup>を1日1回16日間反復経口投与（空腹時、朝）し、薬物動態を検討した。血液透析は、スクリーニング時、投与1日前、投与後2、4、7、9、11、14、16、18日目に実施した。血液透析を実施している末期腎不全患者の定常状態におけるロスバスタチンの  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  は、健康成人に比較してそれぞれ、50%及び58%高値を示した。

※：承認外用法・用量

### (3)直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 肝機能が低下していると考えられる以下のような患者  
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔これらの患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
4. シクロスポリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害又はその既往歴のある患者〔重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能悪化があらわれることがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）
- (2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）

- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）を投与中の患者〔一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）
- (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- (4) 近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 投与開始又は増量後 12 週までの間は原則、月に 1 回、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

#### 3. 相互作用

本剤は、OATP1B1 及び BCRP の基質である。

#### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン （サンディミュン、 ネオーラル等）	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤の AUC <sub>0-24hr</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約 7 倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性がある。

## (2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(2)併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	両剤共に横紋筋融解症の報告がある。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	危険因子：腎機能障害のある患者
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等		
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等		
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序は不明
制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム	本剤の血中濃度が約50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。（「薬物動態」の項参照）	
ロピナビル・リトナビル アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル グレカプレビル・ピブレンタスビル	本剤とロピナビル・リトナビルを併用したとき本剤のAUCが約2倍、C <sub>max</sub> が約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約3倍、C <sub>max</sub> が7倍、ダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約1.5倍、C <sub>max</sub> が約2.4倍上昇したとの報告がある。また本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル <sup>注</sup> を併用したとき、本剤のAUCが約2.2倍、C <sub>max</sub> が約5.6倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
シメプレビル	本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメプレビルがOATP1B1の機能を阻害する可能性がある。
ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル	本剤とダクラタスビル、アスナプレビル、またはダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル <sup>注</sup> を併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、ベクラブビルがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。また、アスナプレビルがOAT1B1、1B3の機能を阻害する可能性がある。
レゴラフェニブ	本剤とレゴラフェニブを併用したとき、本剤のAUCが3.8倍、C <sub>max</sub> が4.6倍上昇したとの報告がある。	レゴラフェニブがBCRPの機能を阻害する可能性がある。



グラゾプレビル/エルバ スビル	本剤とグラゾプレビル <sup>注)</sup> 及びエルバスビルを併用したとき、本剤の AUC が約 2.3 倍、C <sub>max</sub> が約 5.5 倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤が BCRP の機能を阻害する可能性がある。
エルترونボパグ	本剤とエルترونボパグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。	エルترونボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。

注)承認用量外の用量における試験結果に基づく。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（頻度は先発品の添付文書による）

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1)重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症（0.1%未満）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 2) ミオパチー（0.1%未満）：ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）：免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 血小板減少（0.1%未満）：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 過敏症状（0.1%未満）：血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) 末梢神経障害（0.1%未満）：四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 多形紅斑（頻度不明）：多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

4. 副作用				
(2) その他の副作用				
	2～5%未満	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒症、発疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、嘔気、下痢	膵炎、口内炎	
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇	無力症、筋肉痛、関節痛、	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	健忘、睡眠障害（不眠、悪夢等）、抑うつ	
内分泌				女性化乳房
代謝異常			HbA1c 上昇、血糖値上昇	
肝臓	肝機能異常（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇）			
腎臓		蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、腎機能異常（BUN 上昇、血清クレアチニン上昇）		

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用	
(1) 重大な副作用	
6) 過敏症状（0.1%未満）：血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

4. 副作用	
(2) その他の副作用	
	0.1～2%未満
皮膚 <sup>注1)</sup>	そう痒、発疹、蕁麻疹

注 1) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

なお、他社実施した臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。（「薬物動態」の項参照）

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

## 11. 小児等への投与

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

## 8. 適用上の注意

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

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

## 15. その他の注意

## 9. その他の注意

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

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

ロスバスタチン錠「DSEP」及びロスバスタチンOD錠「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はクレストール®錠・クレストール®OD錠のインタビューフォームから引用した。

## 1. 薬理試験

表 21 ロスバスタチンの一般薬理試験成績

\*：系統；マウス（Slc-ddy）、ラット（Jcl：SD）、モルモット（Hartley）、ウサギ（日本白色）種；イヌ（ビーグル）

試験項目	動物種* (n)	適用投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
1) 一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状、行動観察	マウス (4)	経口	30、100、300、1000	300：1/4例に軽度な体温低下、2/4例に軽度な体重減少 1000：異常姿勢、活動低下、6日目までに全例死亡
	イヌ (4~5)	経口	10、100	10：1/4例に嘔吐 100：2/5例に嘔吐
2) 中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動	マウス (8)	経口	30、100、300	影響なし
麻酔増強作用				
a) チオペンタール・Na	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
b) ペントバルビタール・Na	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
抗痙攣作用				
a) 電撃痙攣	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
b) ペンチレンテトラゾール	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
痙攣増強作用				
a) 電撃痙攣	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
b) ペンチレンテトラゾール	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
鎮痛作用				
a) 酢酸ライジング法	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
b) ホフナー法	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
体温	マウス (8)	経口	30、100、300	300：1時間後に軽度低下
ポリグラフィー解析 脳波、体温、呼吸数、血圧、心拍数	イヌ (4~5)	経口	10、100	影響なし
3) プルキンエ繊維の刺激伝達に及ぼす影響				
活動電位パラメータ (静止電位、振幅、最大脱分極率、活動電位持続時間)	イヌプルキンエ繊維 (6)	<i>in vitro</i>	1、10、100、1000 (ng/mL)	影響なし
4) 呼吸・循環器に及ぼす影響				
呼吸、血圧、血流量、心電図	麻酔ラット (6)	十二指腸内	30、100、300	300：平均血圧低下、心拍数増加
呼吸、血流量、心電図	麻酔ネコ (4~5)	十二指腸内	30、100	影響なし
血圧				100：血圧低下
5) 消化器系及び平滑筋に及ぼす影響				
小腸内炭末輸送能				
単回	マウス (10)	経口	10、30、100、300	300：促進
反復	マウス (10)	経口	10、30、100、300	300：5日目に全例死亡
胃内容物排出時間	ラット (5)	経口	30、100、300	300：延長
摘出回腸の自動運動	ウサギ (4)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> (mol/L)	10 <sup>-4</sup> ：一過性に収縮
摘出回腸の抗収縮作用				
ヒスタミン	モルモット (各4)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup>	影響なし
アセチルコリン			10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup>	影響なし
セロトニン			10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup>	影響なし
BaCl <sub>2</sub>			10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> (mol/L)	影響なし
6) 水及び電解質に及ぼす影響				
尿量、電解質排泄	ラット (8)	経口	30、100、300	影響なし

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

概略の致死量はラット及びイヌとも 2000mg/kg を超える量であった。認められた所見は、ラットで白色調軟便が、イヌでは嘔吐及び下痢、粘血便、白血球数の一過性の増加、総コレステロール、トリグリセリド、クロライド及び鉄の一過性の減少、AST(GOT)、ALT(GPT)、アミラーゼ及び CK(CPK)の増加であった。

表 22：ロスバスタチンの単回投与毒性

動物種	n	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
ラット (Jcl:SD)	雌雄各 6	経口	1000、2000	概略の致死量：>2000mg/kg
イヌ (ビークル)	雌雄各 2	経口	1000、2000	概略の致死量：>2000mg/kg

(2)反復投与毒性試験

1) ラット (Jcl:SD)

ラット 1 ヶ月 (n=雌雄各 10)、3 ヶ月 (n=雌雄各 12) 及び 6 ヶ月 (n=雌雄各 20) の反復経口投与試験の無毒性量は、それぞれ 15mg/kg、10mg/kg 及び 2mg/kg であった。3 ヶ月反復投与試験では、死亡又は瀕死のために安楽死させた動物が 100mg/kg で認められた。ラットにおける主たる標的臓器は肝臓及び前胃で、認められた肝臓の所見は、肝重量の増加、小葉周辺帯肝細胞の肥大及び脂肪変性の増強、小葉周辺帯の線維化、塩基好性形質変異肝細胞巣、門脈域肝細胞の細胞質好酸性増加、小葉周辺帯単細胞壊死及び肝細胞索の乱れ、倍数性核肝細胞及び小胆管の増生で、1 ヶ月反復投与試験では 50mg/kg 以上、3 ヶ月反復投与試験では 30mg/kg 以上、6 ヶ月反復投与試験では 6mg/kg 以上の用量でみられた。前胃の所見は前胃粘膜の肥厚及び角化亢進で、1 ヶ月反復投与試験では 150mg/kg で、3 ヶ月反復投与試験では 100mg/kg の用量でみられた。この他、1 ヶ月反復投与試験では、副腎の球状層の肥厚、甲状腺濾胞上皮細胞の軽度肥大が 150mg/kg で、3 ヶ月反復投与試験では、死亡動物で AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、CK(CPK)等の増加、腎尿管上皮及び骨格筋の変性・壊死がみられた。また、本薬の薬理作用に関連した脂質系パラメータの変動が 30mg/kg 以上の用量で認められた。

これらの試験でみられた主たる変化は休薬により回復又は回復傾向が認められた。

2) イヌ (ビークル)

イヌ 1 ヶ月 (n=雌雄各 3)、3 ヶ月 (n=雌雄各 3) 及び 12 ヶ月 (n=雌雄各 4) の反復経口投与試験の無毒性量は、それぞれ 10mg/kg、4mg/kg 及び 3mg/kg であった。イヌにおける主たる標的臓器は胆嚢で、胆嚢粘膜固有層の出血、水腫、ヘモジデリン沈着及び単核細胞浸潤が、1 ヶ月反復投与試験では 30mg/kg 以上、3 ヶ月反復投与試験では 7.5mg/kg 以上で、12 ヶ月の反復投与試験では 6mg/kg の用量で観察された。この他、AST(GOT)、ALT(GPT)及び ALP 等の増加が 1 ヶ月及び 3 ヶ月反復投与試験では 30mg/kg 以上の用量でみられ、12 ヶ月の反復投与試験でも ALT の増加とともに肝細胞の萎縮及び肝細胞索の乱れも観察された。3 ヶ月の反復投与試験の 30mg/kg の用量では、軽度の水晶体前部の混濁が認められたが、対応する部位の病理組織学的検査では異常はみられなかった。また、1 ヶ月反復投与試験では、精細管の

巨細胞が 90mg/kg の用量で 1 例のみに観察された。1 ヶ月反復投与試験で 90mg/kg を投与された雌 1 例を投与 24 日目に安楽死させた。本動物は、病理組織学的検査では、胆嚢粘膜のびらん、肺水腫、胃、腸粘膜固有層及びリンパ組織の出血、腎尿細管上皮の壊死、脈絡叢間質に水腫、出血、部分壊死が観察され、血液濃縮、好中球増加、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、CK(CPK)、クレアチニン、尿素窒素の増加等も観察された。これらの所見から、重度の摂餌不良とともに胆嚢及び消化管等に対する障害が増強され、衰弱したものと推察された。本薬の薬理作用に関連した血中脂質系パラメータの減少は 1mg/kg 以上の用量で認められた。

これらの試験でみられた主たる変化は休薬により回復又は回復傾向が認められた。

イヌの 2 週間反復静脈内投与試験 (n=雌雄各 3) の無毒性量は、5mg/kg と考えられた。12mg/kg 群では、精巣及び精巣上体の相対重量の低下及び 1 例の雄動物で一側性の精細管の萎縮を伴う変性がみられ、一過性ではあるが心拍数の増加とともに歩行失調も観察された。

### 3) サル (カニクイザル)

サル 6 ヶ月の反復経口投与試験 (n=雌雄各 3) の無毒性量は、10mg/kg と考えられた。本試験では、本薬の薬理作用に関連した血中脂質系パラメータの減少が 10mg/kg 以上の用量で認められた。このほか、30mg/kg の用量で精巣の精上皮の減少、空胞化、精細管内巨細胞が 1 例、ごく軽度ないし軽度の腎尿細管の好塩基性変化及び皮質尿細管上皮の変性が数例に観察された以外、異常は観察されなかった。

反復投与により認められた肝臓、胆嚢、前胃及び筋肉における主たる毒性所見は、ラット、イヌあるいはマウスを用いたメバロン酸併用投与による考察試験の結果、軽減あるいは消失されることが示唆され、本薬の薬理作用に起因したものと考えられた。また、いずれも既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤にもみられる所見であり、本薬に特異的に発現するものではなかった。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、50mg/kg で親動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、胎児の軽度な発育抑制がみられ、親動物の一般毒性学的無毒性量は 15mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 50mg/kg、胎児に対する無毒性量は 15mg/kg であった。

### 2) ラット器官形成期投与試験

ラット器官形成期投与試験では、50mg/kg 以上で母動物の肝重量の増加又は増加傾向がみられたが、100mg/kg まで母動物の生殖能、胎児及び出生児には本薬投与の影響は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量は 25mg/kg、母動物の生殖能、胎児及び出生児に対する無毒性量は 100mg/kg であった。

### 3) ウサギ器官形成期投与試験

ウサギ器官形成期投与試験では、3mg/kg で母動物の死亡及び一般状態の悪化に伴う流産がみられたが、胎児には本薬投与の影響は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖能に対する無毒性量は 1mg/kg、胎児に対する無毒性量は 3mg/kg であった。死亡及び安楽死させた母動物では、腎尿細管上皮、筋肉の壊死、胆嚢粘膜の潰瘍・出血、肝細胞空胞化がみられ、安楽死させた母動物の血液化学的検査では、クレアチニン、尿素窒素、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)等の増加も認められた。

### 4) ラット器官形成期、周産期及び授乳期投与試験

ラット器官形成期、周産期及び授乳期投与試験では、50mg/kg まで母動物の一般状態、生殖能及び出生児に本薬投与の影響は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量、母動物の生殖能及び出生児に対する無毒性量はいずれも 50mg/kg であった。より高用量を同じ期間投与した試験では、75mg/kg 以上の用量で母体毒性及び出生児の生存性に影響がみられた。

## (4)その他の特殊毒性

## 1) 遺伝毒性

遺伝毒性試験は、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマチミジンキナーゼ (TK) 試験を、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験を実施した。その結果、マウスリンフォーマ TK 試験成績は「不確か (equivocal)」であったが、実施した他のいずれの試験においても陽性反応はみられず、遺伝毒性はないと考えられた。

## 2) がん原性

マウスに本薬を 107 週間反復投与した結果、200mg/kg で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度が増加した。マウスの肝腫瘍の増加は、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で確認されているが、HMG-CoA 還元酵素の著明な誘導あるいはそれに伴う脂質代謝の長期的な変調が、マウスにおいて肝腫瘍を発現せしめたと推察されており、ヒトにおいては HMG-CoA 還元酵素の著明な誘導は起きないこと及び本薬には遺伝毒性はみられないことから、ヒトにおいて同様の肝腫瘍が発現する可能性は低いと考えられた。

ラットに本薬を 104 週間反復投与した結果、80mg/kg で子宮内膜間質ポリープの発現頻度が増加した。子宮内膜間質ポリープは、本薬の高用量を長期にわたり投与した結果、持続的にコレステロールの合成に影響を及ぼした結果、二次的に性ホルモンのレベルに何らかの影響を及ぼし、子宮内膜間質ポリープの発現を助長した可能性が考えられた。

しかし、発現頻度の増加が確認されたのはラットのみで、マウスのがん原性試験やイヌ、サルを用いた長期投与毒性試験においては本所見を含め子宮に対し増殖性変化を認めていないこと、少なくとも臨床用量 (20mg) の  $C_{max}$  で約 30 倍、AUC で約 6 倍まではラットにおいても影響がみられていないこと、本薬には遺伝毒性はみられておらず、ヒトで ACTH 刺激によるコルチゾール合成に影響はみられなかったことなどから、通常の用量でヒトに投与される場合に、性ホルモンのレベル等に変調をきたし、子宮ポリープやその他悪性腫瘍を誘発する可能性は低いと考えられた。

## 3) 抗原性

モルモット、ラット及びマウスを用い、抗原性試験を実施した。能動性皮膚反応及び接触皮膚感作性はともに陰性であった。能動全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応を調べた試験では、ハプテンとしての抗原性は有するものの抗原性は弱く、本薬を単体あるいは FCA\* とともに併用感作した群においては、陽性反応はみられず、臨床投与経路である経口投与によって、生体で本薬が抗原性を発現する可能性は低いと考えられた。

※：FCA (Freund's Complete Adjuvant) : Freund により創製された補助剤で、抗原に添加して免疫効果を増強させる補助剤)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

ロスバスタチン錠「DSEP」  
室温保存、吸湿注意  
ロスバスタチン OD 錠「DSEP」  
室温・遮光保存、吸湿注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100 錠
			500 錠
			700 錠 (14 錠×50)
			1000 錠
		(バラ)	500 錠
ロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100 錠
			500 錠
			700 錠 (14 錠×50)
		(バラ)	500 錠
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100 錠
			500 錠
			700 錠 (14 錠×50)
		(バラ)	500 錠
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100 錠
			700 錠 (14 錠×50)



## 7. 容器の材質

ロスバスタチン錠「DSEP」

P T P包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム

ピロー包装：アルミラミネート

バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤入りポリプロピレンキャップ

化粧箱：紙

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」

P T P包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム

ピロー包装：アルミラミネート

化粧箱：紙

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クレストール錠 2.5mg、クレストール錠 5mg、クレストール OD 錠 2.5mg、  
クレストール OD 錠 5mg（アストラゼネカ株式会社・塩野義製薬株式会社）

同効薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム）

## 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00176000
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00177000
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	2017年8月15日	22900AMX00728000
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	2017年8月15日	22900AMX00729000

## 11. 薬価基準収載年月日

ロスバスタチン錠「DSEP」

2017年6月16日

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」

2017年12月8日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」	125718201	2189017F1030	622571801
ロスバスタチン錠 5mg 「DSEP」	125719901	2189017F2037	622571901
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「DSEP」	125756401	2189017F3033	622575601
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「DSEP」	125757101	2189017F4030	622575701

### 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) Saito, Y. et al. : *J. Atheroscler. Thromb.* 2003;10(6):329-336
- 3) Mabuchi, H. et al. : *J. Atheroscler. Thromb.* 2004, 11(3), 152-158
- 4) Davidson, M. et al. : *Am. J. Cardiol.* 2002, 89(3), 268-275
- 5) Schwartz, G. G. et al. : *Am. Heart J.* 2004, 148(1), e4
- 6) Olsson, A. G. et al. : *Am. Heart J.* 2002, 144(6), 1044-1051
- 7) 関野久邦他 : *臨床医薬* 2005, 21(2), 187-203
- 8) Olsson, A. G. et al. : *Am. J. Cardiol.* 2001, 88(5), 504-508
- 9) Blasetto, J. W. et al. : *Am. J. Cardiol.* 2003, 91(5A), 3C-10C
- 10) Strutt, K. et al. : *Circ. J.* 2004, 68(2), 107-113
- 11) Paoletti, R. et al. : *J. Cardiovasc. Risk.* 2001, 8(6), 383-390
- 12) Brown, W. V. et al. : *Am. Heart J.* 2002, 144(6), 1036-1043
- 13) Teramoto, T. et al. : *Int. J. Clin. Pract.* 2005, 59(1), 92-101
- 14) Ballantyne, C. M. et al. : *Am. J. Cardiol.* 2003, 91(5A), 25C-28C
- 15) 吉田茂 : *Prog. Med.* 2007, 27(5), 1159-1189
- 16) Takayama, T. et al. : *Circ. J.* 2009, 73(11), 2100-2117
- 17) Nezasa K, et al. : *Xenobiotica.* 2003, 33(4):379-388
- 18) McTaggart, F. et al. : *Am. J. Cardiol.* 2001, 87(5A), 28B-32B
- 19) Martin, P. D. et al. : *Clin. Ther.* 2003, 25(8), 2215-2224
- 20) 生物学的同等性に関する資料
- 21) 溶出性に関する資料
- 22) Martin, P. D. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 54(5), 472-477
- 23) Martin, P. D. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2002, 42(10), 1116-1121
- 24) Simonson, S. G. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 58(10), 669-675
- 25) McCormick, A. D. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2000, 40(9), 1055
- 26) Cooper, K. J. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 58(8), 527-531
- 27) Cooper, K. J. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 55(1), 94-99
- 28) Cooper, K. J. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 73(4), 322-329
- 29) Cooper, K. J. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 59(1), 51-56
- 30) Simonson, S. G. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76(2), 167-177
- 31) Schneck D W, et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75:455-463
- 32) Simonson, S. G. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2005, 45(8), 927-934
- 33) Martin, P. D. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2002, 42(12), 1352-1357
- 34) Simonson, S. G. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 57(3), 279-286
- 35) Martin, P. D. et al. : *Clin. Ther.* 2003, 25(10), 2553-2563
- 36) Nezasa, K. et al. : *Xenobiotica.* 2002, 32(8), 715-727
- 37) Martin, P. D. et al. : *Clin. Ther.* 2003, 25(11), 2822-2835
- 38) Bologna, R. et al. : *Clin. Nephrol.* 2009, 72(6), 437-441

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし



〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601