2026年11月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号
872189

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤

処方箋医薬品

日本薬局方　ロスバスタチンカルシウム錠

ロスバスタチン錠2.5mg「DSEP」
ロスバスタチン錠5mg「DSEP」

ROSUVASTATIN TABLETS「DSEP」

ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠

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

ROSUVASTATIN OD TABLETS「DSEP」

剤形	錠2.5mg、錠5mg　：フィルムコーティング錠 OD錠2.5mg、OD錠5mg　：素錠（口腔内崩壊錠）
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（日局）2.6mg （ロスバスタチンとして2.5mg） 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（日局）5.2mg （ロスバスタチンとして5mg）
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・ 販売開始年月日	

	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
販売開始年月日	2017年　9月13日	2017年12月　8日

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：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2026年3月改訂（第7版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.５．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMPの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 23
2. 薬理作用 23

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 24
1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 26
3. 母集団（ポピュレーション）解析 26
4. 吸　収 26
5. 分　布 27
6. 代　謝 30
7. 排　泄 31
8. トランスポーターに関する情報 31
9. 透析等による除去率 32
10. 特定の背景を有する患者 32
11. その他 32

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 33
1. 警告内容とその理由 33
2. 禁忌内容とその理由 33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 34
5. 重要な基本的注意とその理由 34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 35
7. 相互作用 38
8. 副作用 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 56
10. 過量投与 56
11. 適用上の注意 56
12. その他の注意 56

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 57
1. 薬理試験 57
2. 毒性試験 58

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 61
1. 規制区分 61
2. 有効期間 61
3. 包装状態での貯法 61
4. 取扱い上の注意点 61
5. 患者向け資材 61
6. 同一成分・同効薬 61
7. 国際誕生年月日 61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 61
9. 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 62
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 62
11. 再審査期間 62
12. 投薬期間制限に関する情報 62
13. 各種コード 62
14. 保険給付上の注意 63

XI. 文　　献.....64
1. 引用文献.....64
2. その他の参考文献.....65

XII. 参考資料.....66
1. 主な外国での発売状況.....66
2. 海外における臨床支援情報.....66

XIII. 備　　考.....67
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....67
2. その他の関連資料.....67

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	欧州医薬品委員会
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品審査庁
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過値
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポタンパク質
INR	international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波
JAS	Japan Atherosclerosis Society	日本動脈硬化学会
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポタンパク質
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NCEP	National Cholesterol Education Program	米国コレステロール教育プログラム
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SHR	Spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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製剤は、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、アストラゼネカ株式会社が製造販売する、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 及びクレストール®OD 錠 5mg と原薬、添加剤及び製法等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、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、2017 年 12 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(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。（「Ⅵ.2.(1)**作用部位・作用機序**」の項を参照）

(2) 脂質親和性が比較的低く、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*）（「Ⅵ.2.(1)**作用部位・作用機序**」の項を参照）

(3) 本邦初のロスバスタチン製剤のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic）である。

(4) 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、重症筋無力症、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、多形紅斑が設定されている。（「Ⅷ.8.(1)**重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 原薬、添加剤及び製法等は、クレストール®錠及びクレストール®OD 錠と同一である。

(2) 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易くしている。

(3) 薬剤取り違え防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に GS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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）

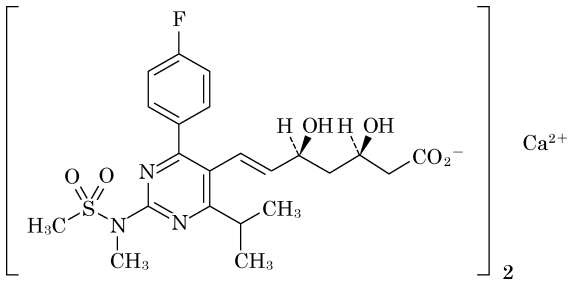
Rosuvastatin Calcium（JAN）

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：$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

分子量：1001.14

5. 化学名（命名法）又は本質

Monocalcium bis[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-6-(propan-2-yl)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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末である。

(2)溶解性

アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

(3)吸湿性

吸湿性である。

(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

$P=C_{1\text{-}O}$（1-オクタノール相）／Cw（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〔α〕$^{20}_{D}$：＋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

(1)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ヵ月	規格内
加速試験		25℃	60%RH	－	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	18ヵ月	規格内
		30℃	60%RH	－	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	18ヵ月	
苛酷試験	温度	60℃	－	－	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	6ヵ月	規格内
					無包装		
	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ヵ月	1ヵ月より類縁物質の増加が認められた（規格外）
		50℃	80%RH	－	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	6ヵ月	1ヵ月より着色、3ヵ月より類縁物質の増加が認められた（規格外）
					無包装	6ヵ月	1ヵ月より着色及び類縁物質の増加が認められた（規格外）
		60℃	80%RH	－	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	6ヵ月	
					無包装	6ヵ月	
	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/m² 以上	着色、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた（規格外）

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

日本薬局方ロスバスタチンカルシウムの確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) カルシウム塩の定性反応(3)

定　量　法：

日本薬局方ロスバスタチンカルシウムの定量法による。

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

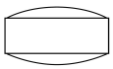
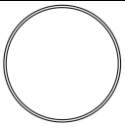
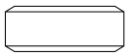
1. 剤　形

(1)剤形の区別

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」、錠 5mg「DSEP」：フィルムコーティング錠

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」、OD 錠 5mg「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）

(2)製剤の外観および性状

販売名	色	外 形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
ロスバスタチン 錠 2.5mg「DSEP」	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」				
		約 7	約 3.8	約 154.5
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	淡黄色			
		約 6	約 2.7	約 120
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」				
		約 8	約 3.1	約 240

(3)識別コード

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」　：　EP R 2.5

ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」　：　EP R 5、 5

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」　：　d 2.5 EP R

ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」　：　d 5 EP R

(4)製剤の物性

ロスバスタチン錠「DSEP」

該当資料なし

溶出試験（「**Ⅳ.9.溶出性**」の項を参照）を適用したため崩壊試験は設定していない。

硬度の規格値は設定されていない。

ロスバスタチン OD 錠「DSEP」

【方法】日局一般試験法 崩壊試験法

条件：試験液 水

試験時間 1 分

補助盤 あり

【結果】

1 分以内に錠剤の崩壊を認めた。

(5)その他

該当しない

2．製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	1 錠中 ロスバスタチンカルシウム（日局） 2.6mg （ロスバスタチンとして 2.5mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、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、黄色三二酸化鉄
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	1 錠中 ロスバスタチンカルシウム（日局） 5.2mg （ロスバスタチンとして 5mg）	
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（日局） 2.6mg （ロスバスタチンとして 2.5mg）	結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、香料
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（日局） 5.2mg （ロスバスタチンとして 5mg）	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

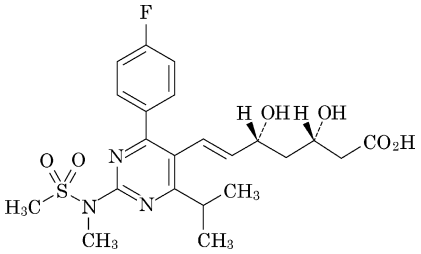
3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

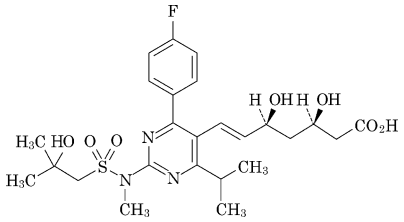
4．力　価

該当しない

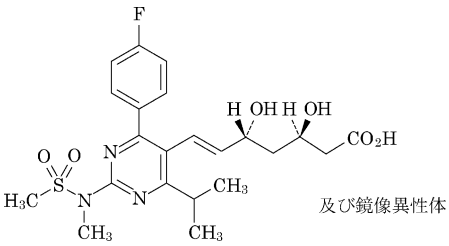
5. 混入する可能性のある夾雑物



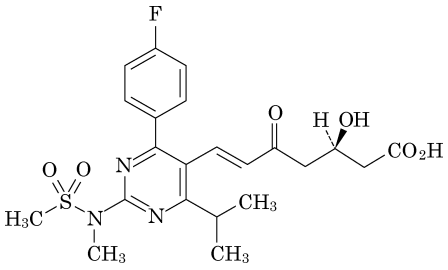
鏡像異性体



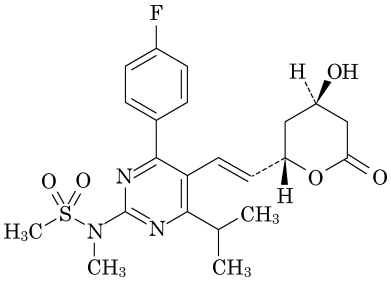
類縁物質 A



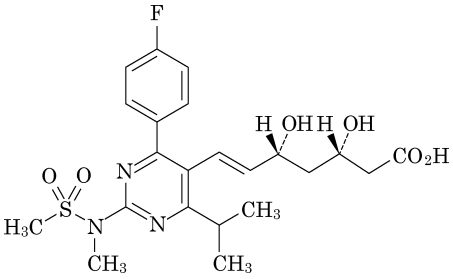
類縁物質 B 及び鏡像異性体



類縁物質 C



類縁物質 D



類縁物質 E

6. 製剤の各種条件下における安定性 [1)]

(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/ピロー包装	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	−	PTP 包装/ピロー包装 ポリエチレン瓶	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	75%RH	−	無包装	1 ヵ月	水分（参考測定項目）の増加傾向が認められた
	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/m² 以上	規格内

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 ヵ月まで規格内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 ヵ月まで規格内であることが確認された。

(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 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/ピロー包装	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	−	PTP 包装/ピロー包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	−	−	褐色ガラス瓶、密栓	3 ヵ月	規格内
	湿度	25℃	75%RH	−	無包装	3 ヵ月	分解生成物（参考測定項目）の増加が認められた
	温度及び湿度	40℃	75%RH	−	無包装	3 ヵ月	分解生成物（参考測定項目）の増加が認められた
	光	25℃	60%RH	曝光	PTP 包装/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/m² 以上	規格内
					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/m² 以上	分解生成物（参考測定項目）の増加が認められた

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、12 ヵ月まで規格内であることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性 [2)]

ロスバスタチン錠「DSEP」は日本薬局方医薬品各条に定められたロスバスタチンカルシウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

「日本薬局方一般試験法」のパドル法による。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
2.5mg	0.05mol/L クエン酸緩衝液（pH6.6）	50rpm	30 分	80%以上
5mg	0.05mol/L クエン酸緩衝液（pH6.6）	50rpm	30 分	80%以上

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。

10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包　装

ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	:	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
			500 錠 (10 錠×50)
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	:	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
			500 錠 (10 錠×50)
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	:	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
			500 錠 (10 錠×50)
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	:	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)

(3)予備容量

該当しない

(4)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

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

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

該当資料なし

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

解説：

5.1 高コレステロール血症治療剤にほぼ共通する注意事項。本剤の効能又は効果は「高コレステロール血症」、「家族性高コレステロール血症」であるが、ほかの疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があり、このような場合には原因疾患の治療を優先する必要がある。従って、十分な検査を実施後、「高コレステロール血症」、「家族性高コレステロール血症」であることを確認すること。

5.2 高コレステロール血症治療剤にほぼ共通する注意事項。家族性高コレステロール血症のうち、ホモ接合体の患者では LDL-コレステロールの代謝に必要な LDL 受容体の活性がほとんどないか、あってもごくわずかである。本剤の主な作用は、LDL 受容体を誘導し、肝臓へのコレステロールの取り込みを増加させることであり、ホモ接合体の患者では十分な効果が得られにくいものと考えられることから、治療上やむを得ないと判断される場合に限って、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として、本剤を使用すること。

≪家族性高コレステロール血症について≫

LDL 受容体の欠損や機能異常により生じる常染色体性優性遺伝性疾患で、著明な高 LDL-コレステロール血症、皮膚ならびに腱黄色腫、早発性冠動脈硬化症が 3 主徴とされている。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m² 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。［9.2.2、9.2.3、16.6.3 参照］

7.2 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。［9.2.2、9.2.3、16.6.3 参照］

解説：

7.1 腎障害のある患者にロスバスタチンカルシウム 20mg*を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定したところ、軽度から中等度の腎障害のある患者では、Cmax、$AUC_{0\text{-}24h}$ は健康成人の 1.1～1.8 倍であったが、重度（クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血漿中濃度が約 3 倍に上昇した [3]。従って、重度の腎障害のある患者では 2.5mg から投与を開始し、5mg を 1 日投与量の上限とするように注意喚起している。

腎障害患者における薬物動態パラメータ（外国人によるデータ）

被験者 （CCr：mL/min/1.73m²）	n	Cmax （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$ （ng・h/mL）
健康成人	4	10.1	98.0
軽度腎障害患者 （50～80）	8	17.7 （1.8 倍）	139 （1.4 倍）
中等度腎障害患者 （30～50）	4	11.4 （1.1 倍）	105 （1.1 倍）
重度腎障害患者 （<30）	6	31.5 （3.1 倍）	309 （3.2 倍）

ロスバスタチンカルシウム（20mg*）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与

（「Ⅷ. 6.(2)腎機能障害患者」の項及び「Ⅷ.1.(2) 4)腎障害の影響」の項を参照）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 20mg 投与は日本人に対する 10mg 投与に相当すると考えられる。

7.2 先発品承認時までの臨床試験（外国人データ）において、ロスバスタチンカルシウム 40mg*（承認外用量）以上の投与例では蛋白尿の発現頻度の上昇が認められ、80mg*（承認外用量）投与例では血尿の発現頻度の上昇や重篤な腎機能障害の報告が認められている。また、現時点では日本人におけるロスバスタチンカルシウム 20mg 投与時の安全性のデータは限られていること、同じ投与量であっても日本人におけるロスバスタチンの曝露量は白人の約 2 倍に相当 [4, 5]することを考慮し、本剤の国内最高用量である 20mg 投与時においては、他の要因も含めて腎機能の悪化をきたしていないことを確認し、重篤な腎機能障害への進展を未然に防ぐために、定期的な腎機能検査（血清クレアチニン、BUN 等）の実施を本項にて注意喚起した。

（「Ⅷ. 6.(2)腎機能障害患者」の項及び「Ⅷ.1.(2) 4)腎障害の影響」の項を参照）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 80mg、40mg 投与は日本人に対する 40mg、20mg 投与に相当すると考えられる。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

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。[6)]

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 [7)]

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。

※：承認外用法・用量

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

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 [8,9,10)]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）[10]

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 NCEPⅡ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 NCEPⅡ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。

(2)臨床薬理試験 [4]

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※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

(3)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 [6]

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※/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※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上問題となる所見はなかった。本剤 1～40mg※/日の 6 週間投与において、臨床上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 [11]

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※/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** [7)]

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※より投与を開始し、20mg 及び 40mg※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

(4)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.5.(3) 1) 高コレステロール血症患者における用量反応試験**」の項を参照）

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） [11)]

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） [12)]

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[8,9,10]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[12]（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）

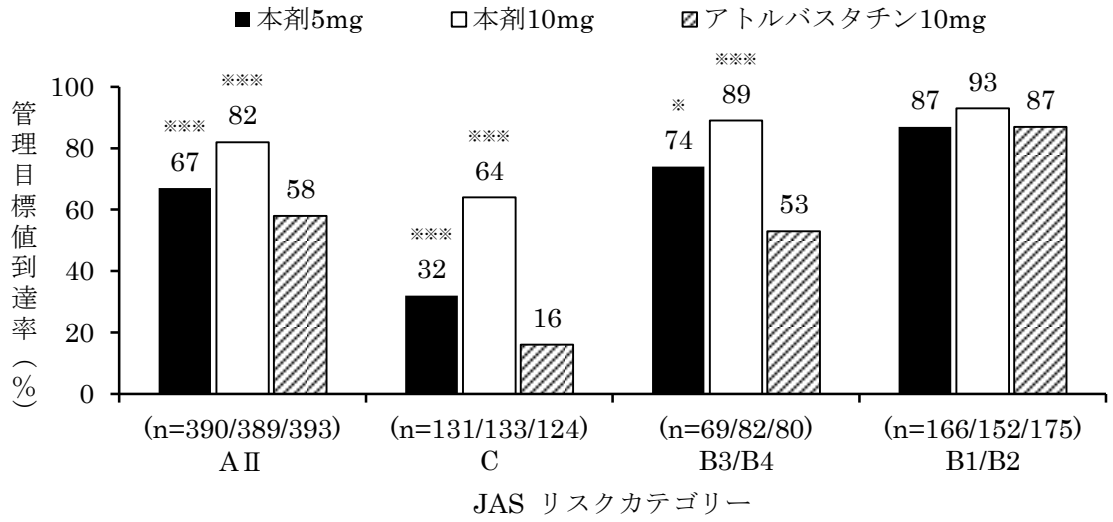


表 7：JAS1997、NCEPⅡ及び EAS における LDL-C 目標値到達率（12 週時）（3 試験の蓄積データ）

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
NCEPⅡ 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 [12,13]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。

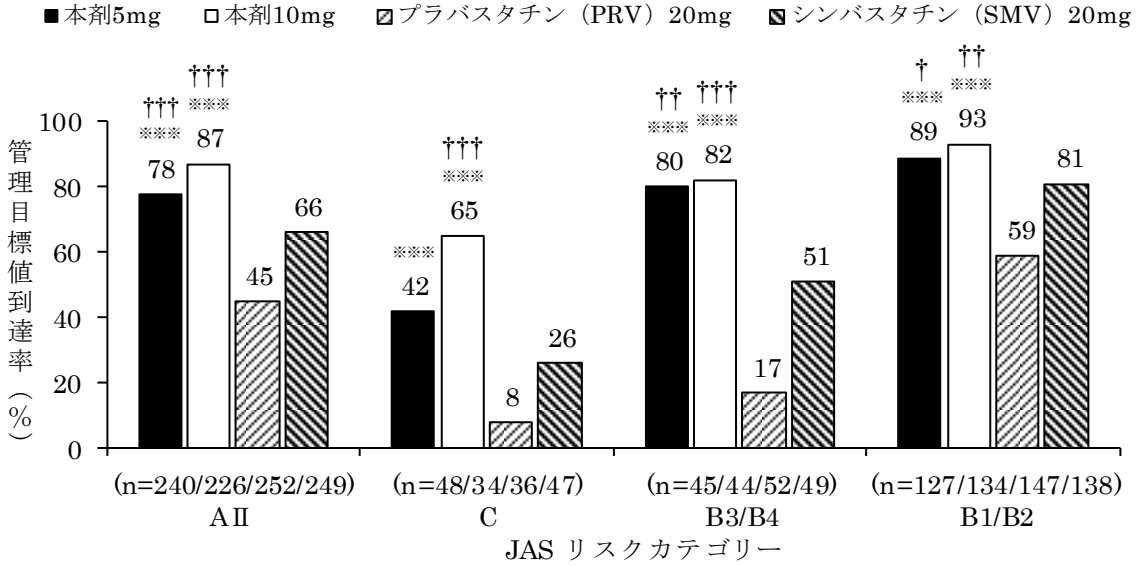
本剤 5mg 及び 10mg 投与による LDL-コレステロール低下作用（表 8）、日本動脈硬化学会（JAS）動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版（以下、JAS2002）の LDL-コレステロール目標値到達率（図 2）[12]、JAS 高脂血症診療ガイドライン 1997 年版（以下、JAS1997）、米国コレステロール教育プログラム第 2 次報告（以下、NCEPⅡ）、及び欧州動脈硬化学会（EAS）ガイドライン（以下、EAS）の LDL-コレステロール目標値到達率（表 9）は以下のとおりであった。有害事象及び副作用発現率は本剤 5mg、10mg、プラバスタチン 20mg 及びシンバスタチン 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、NCEPⅡ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
NCEPⅡ 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）[14,15]

Ⅴ.5.(4).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.5.(3).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。

(5)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[16,17]またはメタボリックシンドローム#[17,18]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[16,17] 及び 10mg[16]、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≧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≧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[17,18] 及び 10mg[17]、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/m²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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査における有効性に関する検討

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）。

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[注]、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	2691	164.54	96.86	－40.08	p＜0.001
総コレステロール	3200	255.16	183.94	－27.31	p＜0.001
HDL-コレステロール	2965	57.33	59.27	＋5.64	p＜0.001
トリグリセリド	3247	177.14	141.62	－9.30	p＜0.001
LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比	2691	3.065	1.735	－41.534	p＜0.001

注：本剤投与前 3 ヵ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[注]、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 ヵ月の高コレステロール血症に対する治療薬の投与なし

市販後臨床試験 [19)]

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±5.3mg 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	−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^3）	76 週後の平均体積（mm^3）	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

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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 [19]、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 [20]

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 [20]

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

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [21)]

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

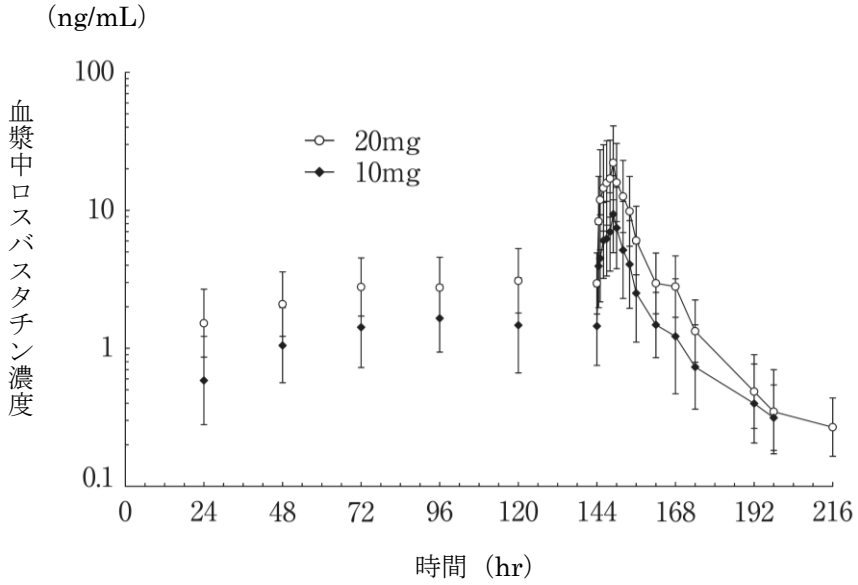
健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウム 10 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後 24 時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与 3 回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ は単回投与時の 1.2 倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人における Cmax 及び AUC は白人の約 2 倍であった。

表 16：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)		Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$[a)] (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$[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）[d)]	15.1±5.36[d)]
	反復	9.38（71.5）	5（5-5）	90.5（67.0）	167（30.0）[e)]	18.4±4.62[e)]
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）[f)]	16.8±6.4[f)]

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４：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) **肝障害の影響（外国人データ）**[22), 23)]

Child-Pugh A（スコア：5～6）あるいは Child-Pugh B（スコア：7～9）の外国人患者各 6 例にロスバスタチンカルシウム 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。肝障害患者の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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。［2.2、9.3 参照］

4) **腎障害の投与（外国人データ）**[3)]

重症度の異なる腎障害患者（4～8 例）にロスバスタチンカルシウム 20mg※を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかった。しかし、重度（クレアチニンクリアランス＜ 30mL/min/1.73m^2）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。［7.1、9.2 参照］（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関する注意**」及び「**Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者**」の項を参照）

※：承認外用法・用量

5) **高齢者への投与（外国人データ）**[24)]

男性若年者、男性高齢者、女性若年者及び女性高齢者各 8 例にロスバスタチンカルシウム 40mg（承認外用量）を単回経口投与したところ、男性の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、それぞれ女性の 82%及び 91%であった。また、若年者の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ 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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事･併用薬の影響[25)]

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 10 mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、空腹時（食後 3 時間）あるいは食後に経口投与した。食後投与したときの本剤の吸収は空腹時に比べて緩やかであり、Cmax は食事によって 20%低下した。しかし、食後投与の $AUC_{0\text{-}24h}$ 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

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照

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)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス（外国人データ）[26)]

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※）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

(5)分布容積 [26)]

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※）時）

※：承認外用法・用量

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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、^{14}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）[21)]

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※）及び単回経口投与（40mg※）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）＞[27)]

胆管カニューレを施した雄ラット A に ^{14}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%が再吸収されると考えられた。

5. 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 ^{14}C-ロスバスタチンカルシウムを 5mg/kg の用量で単回あるいは 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 ^{14}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）＞[28)]

分娩後哺育中ラットに ^{14}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 [27)]

雄ラットに ^{14}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 17：雄ラットにおける ^{14}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
精巣上体	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}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 20～56%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 18：雄ラットにおける ^{14}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
精巣上体	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

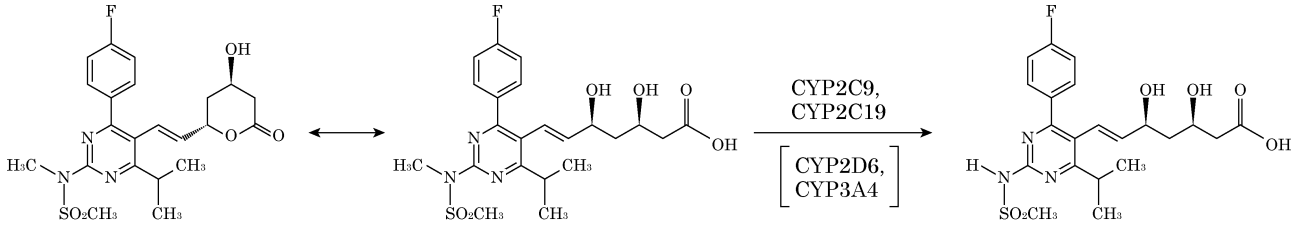
6. 代　謝

(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}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[29]。

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※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 5：ヒトにおけるロスバスタチンの推定代謝経路



5*S*-ラクトン体	ロスバスタチン	*N*-脱メチル体
ヒト糞:1.8%	ヒト糞:76.8%	ヒト糞:4.9%
ヒト尿:0.6%	ヒト尿:4.9%	ヒト尿:1.2%

※：承認外用法・用量

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1)　本剤が受ける影響

ⅰ）*in vitro* 代謝試験[30]

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[31]（CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤）、ケトコナゾール[32]、イトラコナゾール[33]及びエリスロマイシン[34]（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。

ゲムフィブロジル（本邦未承認）と併用投与したとき、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した（外国人データ）。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、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。

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[35),36)]（CYP2C9 及び CYP3A4 の基質）あるいはジゴキシン[37)]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[38]。

(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。

7. 排　泄

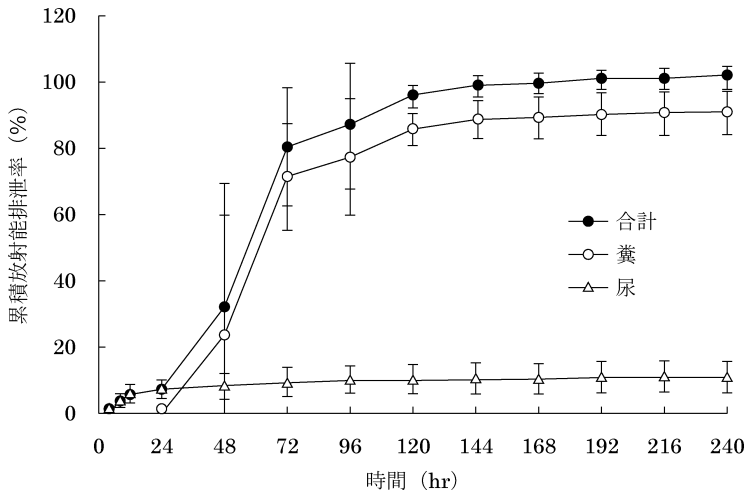
(1)排泄部位及び経路

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）[39]

健康成人男性 6 例に ^{14}C-ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され（90.2%）、尿中放射能排泄率は 10.4%であった。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。また、尿及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の 4.9%及び 76.8%であった。

図 6：健康成人男性における ^{14}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.7.(2)排泄率」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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）＞[40)]

慢性腹膜透析患者 10 例にロスバスタチンカルシウム 10mg※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 Cmax、Tmax 及び $AUC_{0\text{-}48}$ 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

透析により除去されない。

＜参考：（外国人データ）＞

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※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 $AUC_{0\text{-}24}$ 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

10.特定の背景を有する患者

「Ⅶ.1.(2) 3)肝障害の影響」及び「Ⅶ.1.(2) 5)高齢者への投与」の項を参照

11.その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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［9.3.1、9.3.2、16.6.2 参照］

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］

2.4 シクロスポリンを投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

解説：

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項。過去に本剤の成分で血管性浮腫を含む過敏症状があらわれた経験をもつ患者では、本剤の再投与により過敏症状が再発するおそれがある。従って、このような患者への本剤の再投与は禁忌である。

本剤に関連する過敏症については、「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.6**」の項を参照すること。

2.2 肝機能が低下している患者ではロスバスタチンの血中濃度が上昇する[22),23)]ことから、本剤の副作用があらわれやすくなるおそれがある。

肝障害患者（Child-Pugh A 及び B）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ところ肝障害患者の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ健康成人群の 1.5～2.1 倍及び 1.05～1.2 倍の上昇が認められた。

また、本剤は主に肝臓において作用するため、肝障害を悪化させるおそれがある。

従って、肝機能が低下していると考えられる患者（急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸）への本剤の投与は禁忌である。

（「**Ⅶ.1.(2) 3)肝障害の影響**」及び「**Ⅷ.6.(3)肝機能障害患者**」の項を参照）

肝障害患者における薬物動態パラメータ（外国人によるデータ）

被験者 （Child-Pugh分類）	n	Cmax （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$ （ng・h/mL）
健康成人	6	6.02	60.7
軽度肝障害患者 （Child-Pugh A）	6	9.29 （1.5倍）	63.7 （1.05倍）
中等度肝障害患者 （Child-Pugh B）	6	12.8 （2.1倍）	73.3 （1.2倍）
Child-Pughスコア 7	4	2.71～13.2 （0.5～2.2倍）	21.5～96.1 （0.4～1.6倍）
Child-Pughスコア 8	1	23.4 （3.9倍）	128 （2.1倍）
Child-Pughスコア 9	1	96.7 （16.1倍）	242 （4.0倍）

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

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 10mg 投与は日本人に対する 5mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「V.3.用法及び用量」を参照すること。

≪Child-Pugh 分類について（肝硬変の臨床分類）≫
肝機能障害の程度を示す分類の一つ。脳症、腹水、ビリルビン値、プロトロンビン比の各項目について、その程度をスコア化したものを合計して、その合計点が 5～6 点を Grade A（軽症）、7～9 点を Grade B（中等症）、10～15 点を Grade C（重症）と規定している。

Child-Pugh 分類

Score	1	2	3
肝性脳症	なし	1～2 度	3～4 度
腹水	なし	軽度	中等度以上
血清ビリルビン値（mg/dL）	1～2	2～3	>3
血清アルブミン（g/dL）	>3.5	2.8～3.5	<2.8
原発性胆汁性肝硬変における血清ビリルビン値（mg/dL）	1～4	4～10	>10
プロトロンビン時間（秒、延長） （%）	1～4 >70	4～6 40～70	>6 <40

2.3 「Ⅷ.6.(5)妊婦、(6)授乳婦」の項を参照
2.4 「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」の項を参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 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。［11.1.5 参照］

8.4 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うこと。［11.1.6 参照］

解説：

8.1 高コレステロール血症の治療剤にほぼ共通する注意事項。高コレステロール血症の治療の基本は、食事療法や運動療法を含めた生活習慣改善であり、たとえ薬物治療が必要となっても生活習慣改善を基本に置くことが重要である。

8.2 高コレステロール血症の治療剤にほぼ共通する注意事項。効果がない場合に漫然と使用され、適切な治療が遅れることを避けるために記載している。

8.3 肝機能障害症例の多くは、投与開始後数ヵ月以内に肝機能検査値異常が発現している。より重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐためにも、定期的に肝機能検査を行うことが望ましく、日本動脈硬化性疾患診療ガイドラインの記載を参考に検査時期を設定した。
（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項を参照）

8.4 「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.6」の項を参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- アルコール中毒患者
- 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

9.1.2 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。［11.1.4 参照］

解説：

9.1.1 HMG-CoA 還元酵素阻害剤共通の注意事項である。アルコール中毒患者は横紋筋融解症を起こしやすい素因のある患者とされている。アルコール中毒患者ではアルコールによる筋細胞の代謝障害（エタノールやその代謝物アセトアルデヒドによる筋肉内解糖系酵素活性の阻害）又は直接毒性（エタノールによる筋鞘膜や筋肉内ミトコンドリアに対する直接毒性）等により横紋筋融解症を含む筋障害（アルコール性ミオパチー）を来たす場合があり、横紋筋融解症の危険因子となるとの報告がある[41]。
下記「**Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者 9.2.2**」の解説に記載した欧州における検討により、アルコール中毒患者、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、HMG-CoA 還元酵素阻害剤又はフィブラート系薬剤での筋障害の既往歴のある患者は横紋筋融解症を起こしやすい素因を有する患者とされている。
（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.2**」及び「**Ⅷ.1.(2) 3)肝障害の影響**」の項を参照）

9.1.2 2023 年 2 月、欧州の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、スタチン）及びスタチン含有配合剤に対し、重症筋無力症、眼筋無力症を欧州添付文書に追記する勧告をした。上記背景より、本邦においても他のスタチン及びスタチン含有配合剤と併せて検討された結果、ロスバスタチンでの症例報告は限られているが、以下の理由によりスタチンに関する共通の注意として注意喚起すべきと判断された。

- 国内副作用症例において、スタチンと重症筋無力症との因果関係が否定できない症例[42]が認められている。
- 公表文献において、スタチンの再投与で重症筋無力症の症状が再発した症例、スタチンの中止で重症筋無力症の症状が消失した症例等、スタチンと重症筋無力症との因果関係が否定できない症例が報告[43), 44)]されている。
- 公表文献において、WHO 個別症例安全性報告グローバルデータベース（VigiBase）※1 において不均衡分析を行い、スタチンの重症筋無力症に関する副作用報告数がデータベース全体から予測される値より統計学的に有意に高かったとの報告[45)]※2 がある。また、医薬品医療機器総合機構で実施した VigiBase の 2023 年 5 月 23 日時点のデータセットを用いた不均衡分析においても、同様の結果が示された※2。
- 国内外のガイドライン※3 で、重症筋無力症において注意を要する薬剤としてスタチンが記載されている。

※1 VigiBase は、医薬品による副作用が疑われる症例が収められた WHO（世界保健機関）のグローバルデータベースであり、UMC（ウプサラモニタリングセンター）により開発・維持されている。情報源は様々であり、疑われた副作用が医薬品と関連する可能性はすべての症例で同一ということではない。

※2 WHO 又は UMC の見解ではない。

※3 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群の診療ガイドライン 2022（日本神経学会監修）
(https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg_2022.html)
International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020 (Neurology. 2021;96:114-122)

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能検査値異常のある患者

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 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。［10.2 参照］

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能悪化があらわれることがある。［7.1、7.2、16.6.3 参照］

9.2.3 重度の腎障害のある患者

本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。［7.1、7.2、16.6.3 参照］

解説：

9.2.1 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びフィブラート系薬剤共通の注意事項。腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に対し、本剤とフィブラート系薬剤を併用することがやむを得ないと判断された場合には、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 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に注意しながら併用すること。これらの症状・徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

また、重度（クレアチニンクリアランス＜30mL/min/1.73m^2）の腎障害のある患者では、健康成人に比べてロスバスタチンの血中濃度が約 3 倍に上昇する [3]ため、用法及び用量に関連する注意において開始用量、1 日最大投与量を明示している。

（「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」及び「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」の項を参照）

9.2.2、9.2.3

軽度から中等度の腎障害のある患者では、Cmax、$AUC_{0\text{-}24h}$ は健康成人の 1.1～1.8 倍であったが、重度（クレアチニンクリアランス＜30mL/min/1.73m^2）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血中濃度が約 3 倍に上昇した [3]。

また、腎機能低下患者では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の発現頻度が高くなるとの報告がある [46]。欧州医薬品審査庁（The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：EMEA）医薬品委員会（Committee for Proprietary Medicinal Product：CPMP）の医薬品安全性監視ワーキングパーティー（Pharmacovigilance Working Party：PhVWP）において HMG-CoA 還元酵素阻害剤による筋障害について検討が行われ、腎障害のある患者では横紋筋融解症を起こしやすい素因を有するため、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を処方する場合は慎重に投与すべきであるとの内容を添付文書に記載するべきとの勧告が発出された。

（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」及び「**Ⅷ.1.(2) 4)腎障害の影響**」の項を参照）

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。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。［2.2、16.6.2 参照］

9.3.2 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、肝障害又はその既往歴のある患者では、肝障害を悪化させるおそれがある。特に、Child Pugh スコアが 8～9 の患者では、血漿中濃度が他に比べて高かったとの報告がある。［2.2、16.6.2 参照］

解説：

9.3.1 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.2」及び「Ⅷ.1.(2) 3)肝障害の影響」の項を参照

9.3.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤共通の注意事項。本剤は主に肝臓に分布して作用するため、肝障害を悪化させるおそれがある。

（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.2」及び「Ⅷ.1.(2) 3)肝障害の影響」の項を参照）

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。［2.3 参照］

解説：

先発品承認時までの臨床試験では、妊婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤をラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.3」の項を参照）

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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。［2.3 参照］

解説：

ロスバスタチンは、ラット授乳期投与試験において乳汁中へ移行することが報告されていることから、授乳中の女性には投与しないこと。

分娩後哺育中のラットに ^{14}C-ロスバスタチンカルシウムを投与したところ、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[28]。

（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.3」及び「Ⅷ.5.(3)乳汁への移行性」の項を参照）

血漿中放射能濃度並びに乳汁中放射能濃度（平均値±標準偏差）

時間 (h)	n	放射能濃度（ng eq./g）		
		血漿（A）	乳汁（B）	濃度比（B/A）
0.5	3	807±328	575±85	0.76
2	3	309±95	651±109	2.25
4	3	279±108	799±157	3.07
6	3	231±82	485±109	2.23
8	3	288±50	783±570	2.59
12	3	156±72	309±129	2.23
24	6	123±44	138±35	1.17

^{14}C-ロスバスタチンカルシウム：38mg/kg、単回投与

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

解説：

小児等への使用経験が少なく、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、OATP1B1 及び BCRP の基質である。

(1)併用禁忌とその理由

10.1 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） ［2.4、16.7.2 参照］	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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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。

解説：

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したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はみられなかったが、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ が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[47]。本剤は OATP1B1[48]及び BCRP[49]の基質であることが知られており、シクロスポリンは OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性があるため、シクロスポリンとの併用により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.4**」の項を参照）

ロスバスタチン単独及びシクロスポリン併用投与時の薬物動態パラメータ
（外国人によるデータ）

ロスバスタチンカルシウム投与量	パラメータ	併用投与（心臓移植患者）（A）	単独投与（健康成人）（B）	比（A/B）
10mg*	Cmax（ng/mL）	48.7	4.58	10.6
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	284	40.1	7.1

シクロスポリン（75～200mg）1 日 2 回反復投与を受けている心臓移植患者にロスバスタチンカルシウム（10mg*）を 1 日 1 回反復投与し、定常状態における血漿中ロスバスタチン濃度を測定
（併用投与時 n=10、単独投与時 n=21）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 10mg 投与は日本人に対する 5mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(2)併用注意とその理由

10.2 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 ［9.2.1 参照］	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 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 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等	一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK 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
チカグレロル ［16.7.4 参照］	本剤の血漿中濃度上昇により横紋筋融解症やミオパチーのリスクが増加するおそれがある。	チカグレロルが BCRP を阻害することにより本剤の排出が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある[50]。
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 ［16.7.1 参照］	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。	
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_{max} 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_{max} 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_{max} 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[注)] を併用したとき、本剤の AUC が約 2.2 倍、C_{max} 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。
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[注)]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。
グラゾプレビル/エルバスビル	本剤とグラゾプレビル[注)] 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_{max} 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソホスブビル・ベルパタスビル	本剤とベルパタスビルを併用したとき、本剤の AUC が約 2.7 倍、C_{max} が約 2.6 倍上昇したとの報告がある。	ベルパタスビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ダロルタミド	本剤とダロルタミドを併用したとき、本剤の AUC が約 5.2 倍[51]、C_{max} が 5.0 倍上昇したとの報告がある。	ダロルタミドが OATP1B1、1B3 及び BCRP 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_{max} 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。
カプマチニブ塩酸塩水和物	本剤とカプマチニブ塩酸塩水和物を併用したとき、本剤の AUC が約 2.1 倍、C_{max} が約 3.0 倍上昇したとの報告がある。	カプマチニブ塩酸塩が BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
バダデュスタット	本剤とバダデュスタットを併用したとき、本剤の AUC が約 2.5 倍、C_{max} が約 2.7 倍上昇したとの報告がある。	バダデュスタットが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
フェブキソスタット	本剤とフェブキソスタットを併用したとき、本剤の AUC が約 1.9 倍、C_{max} が約 2.1 倍上昇したとの報告がある。	フェブキソスタットが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
エルトロンボパグ	本剤とエルトロンボパグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。	エルトロンボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ホスタマチニブナトリウム水和物	本剤とホスタマチニブナトリウム水和物を併用したとき、本剤の AUC が 1.96 倍、C_{max} が 1.88 倍上昇したとの報告がある。	ホスタマチニブナトリウム水和物が BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ロキサデュスタット	本剤とロキサデュスタットを併用したとき、本剤の AUC が 2.93 倍、C_{max} が 4.47 倍上昇したとの報告がある。	ロキサデュスタットが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
タファミジス	本剤とタファミジスを併用したとき、本剤の AUC が 1.97 倍、C_{max} が 1.86 倍上昇したとの報告がある。	タファミジスが BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ベルモスジル	本剤とベルモスジルを併用したとき、本剤の $AUC_{0\text{-}last}$ が 4.62 倍、Cmax が 3.59 倍上昇したとの報告がある。[52]	ベルモスジルの BCRP 及び OATP1B1 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
モメロチニブ	本剤とモメロチニブを併用したとき、本剤の AUC_{inf} が 2.7 倍、Cmax が 3.2 倍上昇したとの報告がある。[53]	モメロチニブの BCRP 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

注）承認用量外の用量における試験結果に基づく

解説：

■ フィブラート系薬剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤、フィブラート系薬剤ともに横紋筋融解症の報告があり、両剤の併用で、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。フィブラート系薬剤と併用する際には、筋肉痛や脱力感等の筋症状、CK 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臨床検査値の異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

なお、ロスバスタチンとフェノフィブラートとの併用において、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれロスバスタチン単独投与時の 1.21 倍及び 1.07 倍と統計学的に有意差はなく、フェノフィブラートの活性代謝物の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ もフェノフィブラート単独投与時の 0.91 倍及び 0.96 倍であり、ロスバスタチンとフェノフィブラートとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[54]。

（「**Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者**」の項を参照）

ロスバスタチン、フェノフィブラート各単独及び両剤併用投与時の薬物動態パラメータ
（外国人によるデータ）

薬剤名	パラメータ	併用投与（A）	単独投与（B）	比（A/B）
ロスバスタチン	Cmax（ng/mL）	5.29	4.36	1.21
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	40.7	38.0	1.07
フェノフィブラート（活性代謝物）	Cmax（μg/mL）	8.23	9.00	0.91
	$AUC_{0\text{-}8h}$（μg・h/mL）	54.3	56.5	0.96

ロスバスタチンカルシウム 10mg*を 1 日 1 回 7 日間反復投与、フェノフィブラート 67mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与、あるいは両者を上記の用法・用量で併用投与
（ロスバスタチンカルシウム単独時 n=14、フェノフィブラート単独時 n=13、併用時 n=14）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 10mg 投与は日本人に対する 5mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■ ニコチン酸

HMG-CoA 還元酵素阻害剤、ニコチン酸ともに横紋筋融解症の報告があり、両剤の併用で、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。筋肉痛や脱力感等の筋症状、CK 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臨床検査値の異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

■ アゾール系抗真菌薬

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とアゾール系抗真菌薬の併用で、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。筋肉痛や脱力感等の筋症状、CK 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臨床検査値の異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

なお、ロスバスタチンとイトラコナゾールとの併用時には、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はプラセボ併用時に比べ、それぞれ 1.36 倍及び 1.39 倍と増加する傾向がみられたが、臨床的に有意な変化ではないと考えられた[33]。また、ロスバスタチンとケトコナゾール（本邦では外用剤のみ販売）との併用時には、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はプラセボ併用時に比べ、それぞれ 0.95 倍及び 1.02 倍[32]、ロスバスタチンとフルコナゾールとの併用時には、ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はプラセボ併用時に比べ、それぞれ 1.09 倍及び 1.14 倍であり[31]、ケトコナゾール、フルコナゾールの血中濃度にも有意な変化がみられなかったことから、いずれも併用による薬物動態学的相互作用はみられないと考えられた。

ロスバスタチン単独及びアゾール系抗真菌剤併用投与時の薬物動態パラメータ（外国人によるデータ）

併用薬	ロスバスタチンカルシウム投与量	パラメータ	併用投与（A）	単独投与（B）	比（A/B）
イトラコナゾール（200mg）	10mg*	Cmax（ng/mL）	7.88	5.80	1.36
		$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	62	45	1.39
フルコナゾール（200mg）	80mg*	Cmax（ng/mL）	45.1	41.4	1.09
		$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	370	325	1.14
ケトコナゾール（400mg）	80mg*	Cmax（ng/mL）	37.2	39.0	0.95
		$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	310	305	1.02

ロスバスタチンカルシウム：10mg*or 80mg*、単回投与（10mg*単独時 n=12、80mg*単独時 n=14）
イトラコナゾール：200mg、1 日 1 回 5 日間反復投与（併用時 n=11）
フルコナゾール：200mg、1 日 1 回 11 日間反復投与（併用時 n=13）
ケトコナゾール：400mg、1 日 2 回 7 日間反復投与（併用時 n=13）日本国内では外用剤のみ発売

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 80mg、10mg 投与は日本人に対する 40mg、5mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■ マクロライド系抗生物質

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とマクロライド系抗生物質の併用で、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。筋肉痛や脱力感等の筋症状、CK 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臨床検査値の異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

なお、ロスバスタチンとエリスロマイシンとの併用では、ロスバスタチンの Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ単独投与時の 69%、80%と、血漿中濃度が低下する傾向が示された。エリスロマイシンの消化管運動亢進作用により、ロスバスタチンの吸収が低下した可能性が考えられている[34]。

ロスバスタチン単独及びエリスロマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ（外国人によるデータ）

併用薬	ロスバスタチンカルシウム投与量	パラメータ	併用投与（A）	単独投与（B）	比（A/B）
エリスロマイシン（2000mg）	80mg*	Cmax（ng/mL）	23.2	33.7	0.69
		$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	202	253	0.80

ロスバスタチンカルシウム：80mg*、単回投与（単独投与時 n=14）
エリスロマイシン：2000mg、1 日 4 回 7 日間反復投与（併用時 n=11）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 80mg 投与は日本人に対する 40mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■ チカグレロル

Lehtisalo[50]らの文献で、ロスバスタチンとチカグレロルとの併用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇することが報告された。しかし、Lehtisalo らの報告では、チカグレロルの投与から 1 時間後にロスバスタチンの投与が行われており、チカグレロルの BCRP 阻害効果が最も大きくなる条件で実施されていなかったことから、ロスバスタチンとチカグレロルを同時投与した際の薬物相互作用を検証するため臨床薬理試験が実施された。その結果、チカグレロル 90mg（1 日 2 回）の存在下で、ロスバスタチン 10mg の Cmax と AUC_{inf} がそれぞれ 2.4 倍と 2.3 倍、ロスバスタチン 20mg の Cmax と AUC_{inf} がそれぞれ 2.6 倍と 2.3 倍に上昇することが確認された。チカグレロルが BCRP を阻害することにより、本剤の血漿中濃度が増加し、横紋筋融解症やミオパチーのリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起すべきと判断し、併用注意に追記した。

■ クマリン系抗凝固剤

ロスバスタチンカルシウム 40mg（承認外用量）を 1 日 1 回反復投与し、定常状態においてワルファリン 25mg を単回投与したところ、R-ワルファリン（S-ワルファリン）の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれワルファリン単独投与時の 0.99 倍（1.00 倍）及び 1.04 倍（1.06 倍）であり、ロスバスタチンはワルファリンの体内動態に影響を及ぼさないと考えられた。しかし、薬力学的作用を検討するためにプロトロンビン時間国際標準比（INR）値を測定したところ、ロスバスタチン併用時の INR 値はプラセボ併用時の 1.1～1.2 倍であった。また、安定したワルファリン治療（INR 値：2～3）を受けている患者にロスバスタチンカルシウム 10mg を 14 日間反復経口投与したところ、7 例中 2 例で INR 値が 4 を超えたため試験を中止した。また、投与完了した 5 例において、ロスバスタチンの投与終了時と投与前の INR 値を比較したところ、11～37%の増加がみられた [35), 36)]。ワルファリンとロスバスタチンとの間にみられた相互作用は薬力学的相互作用であると考えられたが、機序は不明である。

従って、ワルファリンと本剤を併用する際には、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回に 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。

ワルファリンの Cmax 及び AUC に及ぼすロスバスタチンの影響
（外国人によるデータ）

ロスバスタチンカルシウム投与量	併用薬	パラメータ	併用投与（A）	単独投与（B）	比（A/B）
40mg*	R-ワルファリン（主に CYP3A4 で代謝される）	Cmax（μg/mL）	1.77	1.78	0.99
		$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	82.9	79.9	1.04
	S-ワルファリン（主に CYP2C9 で代謝される）	Cmax（μg/mL）	1.71	1.71	1.00
		$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	49.7	46.9	1.06

ロスバスタチンカルシウム（40mg*）あるいはプラセボを 1 日 1 回反復投与し、定常状態においてワルファリン 25mg を単回投与（単独投与時、併用時共に n=18）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 40mg 投与は日本人に対する 20mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■ 制酸剤

水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有する制酸剤とロスバスタチンとを同時併用したとき、ロスバスタチンの Cmax 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ単独投与時の 50%及び 46%まで低下した。ロスバスタチン投与 2 時間経過後に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの Cmax 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ非併用時の 84%及び 78%であった [55), 56)]。ロスバスタチンと制酸剤の薬物動態学的相互作用の機序は不明である。本剤と制酸剤を併用する際には、本剤投与後 2 時間以上あけてから制酸剤を投与する等、注意して投与すること。

ロスバスタチン単独及び制酸剤併用投与時の薬物動態パラメータ
（外国人によるデータ）

	パラメータ	併用投与 (A)	単独投与 (B)	比（A/B）
制酸剤同時投与	Cmax (ng/mL)	5.56	11.2	0.50
	AUC0-24h (ng・h/mL)	50.1	110	0.46
制酸剤 2 時間後投与	Cmax (ng/mL)	9.40	11.2	0.84
	AUC0-24h (ng・h/mL)	85.6	110	0.78

ロスバスタチンカルシウム（40mg*）単回単独投与、制酸剤（20mL：水酸化マグネシウム 195mg/5mL、水酸化アルミニウム 220mg/5mL）との同時併用投与、あるいはロスバスタチンカルシウム投与 2 時間後に制酸剤を投与（単独時 n=14、同時投与時及び 2 時間後投与時 n =14）

＊本剤の開始用量は通常 1 日 1 回 2.5mg、承認用量は 1 日 2.5mg～20mg である。日本人の Cmax、AUC は白人の約 2 倍であるので、外国人に対する 40mg 投与は日本人に対する 20mg 投与に相当すると考えられる。本剤の「用法及び用量」については、「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■ 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

健康成人被験者を対象としたロスバスタチンカルシウム（20mg を 1 日 1 回投与）とロピナビル･リトナビル（ロピナビル 400mg/リトナビル 100mg を 1 日 2 回投与）の併用試験において、ロスバスタチン単独投与時の AUC は 50ng･h/mL、Cmax は 4.7ng/mL であったが、併用投与時の AUC は 115ng･h/mL、Cmax は 25.2ng/mL であり、ロピナビル･リトナビルの併用により、ロスバスタチンの AUC が 2.1 倍、Cmax が 4.7 倍上昇した。ロスバスタチンの LDL-C 低下効果については、ロスバスタチン単独投与時に 40%の低下を認めたのに対し、併用投与時は 27%の低下であった。なお、ロピナビル･リトナビルの AUC 及び Cmax は、単独投与時とロスバスタチン併用時において生物学的に同等であった。

（海外における先発品の薬物動態試験）

Hoody, D. et al. : 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 25-28, 2007 Los Angeles

また、健康成人被験者を対象としたロスバスタチンカルシウム（10mg）とアタザナビル（300mg）及びリトナビル（100mg）両剤（ATV/RTV）を 1 日 1 回投与した併用試験において、ロスバスタチン単独投与時の AUC は 14.0ng･h/mL、Cmax は 1.90ng/mL であったが、ATV/RTV 併用時の AUC は 43.8ng･h/mL（213%上昇、p＜0.001）、Cmax は 13.3ng/mL（600%上昇、p＜0.002）であった[57]。

また、健康成人被験者を対象としたロスバスタチンカルシウム（10mg を 1 日 1 回投与）とダルナビル（600mg）及びリトナビル（100mg）両剤（DRV/RTV）を 1 日 2 回投与した併用試験において、ロスバスタチン単独投与時の AUC は 109ng･h/mL、Cmax は 6.7ng/mL であったが、DRV/RTV 併用時の AUC は 161ng･h/mL（50%上昇、p＜0.003）、Cmax は 16ng/mL（140%上昇、p＜0.001）であった[58]。

また、ロスバスタチンカルシウム（5mg を 1 日 1 回投与）とグレカプレビル・ピブレンタスビル（グレカプレビル 400mg/ピブレンタスビル 120mg 1 日 1 回投与）した併用試験において、ロスバスタチンの AUC 及び Cmax の上昇（それぞれ約 2.2 倍、約 5.6 倍上昇）が認められた。

本剤は OATP1B1 及び BCRP の基質であることが知られており、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、グレカプレビル及びピブレンタスビルは OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性があるため、これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ 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

外国人を対象とした先発品の薬物動態試験において、ロスバスタチンカルシウム 10mg/日とダクラタスビル 60mg/日・アスナプレビル 400mg/日・ベクラブビル 300mg/日を併用投与した場合、ロスバスタチンの AUC 及び Cmax の上昇（それぞれ 2.96 倍、9.13 倍上昇）が認められた。

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り、また、アスナプレビルが OATP1B1、1B3 の機能を阻害する可能性があるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ グラゾプレビル/エルバスビル

ロスバスタチンカルシウム（10mg 単回投与）とグラゾプレビル（200mg1 日 1 回投与）及びエルバスビル（50mg1 日 1 回投与）した併用試験において、ロスバスタチンの AUC 及び Cmax の上昇（それぞれ約 2.3 倍、約 5.5 倍）が認められた。

本剤は BCRP の基質であることが知られており、グラゾプレビル及びエルバスビルは BCRP の機能を阻害する可能性があるため、これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ ソホスブビル・ベルパタスビル

文献報告 [59]に基づき 3 成分（ソホスブビル／ベルパタスビル／ボキシラプレビル）配合剤と本剤との併用注意が先発品の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に追加された。本邦において 3 成分配合剤は発売されていないが、2 成分（ソホスブビル／ベルパタスビル）配合剤が販売されているため、本邦でも設定した。ベルパタスビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性があるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ ダロルタミド

文献報告 [51]に基づきダロルタミドと本剤との併用注意が先発品の CCDS に追加された。ダロルタミドが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性があるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ レゴラフェニブ

外国人固形がん患者を対象とした先発品の薬物動態試験において、ロスバスタチンカルシウム 5mg/日とレゴラフェニブ 160mg/日を併用投与した場合、ロスバスタチンの AUC 及び Cmax の上昇（それぞれ 3.8 倍、4.6 倍上昇）が認められた。

レゴラフェニブが BCRP の機能を阻害する可能性があるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ カプマチニブ塩酸塩水和物

カプマチニブ塩酸塩水和物が本邦において承認され、カプマチニブ塩酸塩水和物の相互作用の併用注意の項に本剤が記載された*ことから、本剤においても追記した。

*MET 遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（24 例）にカプマチニブ 400mg を 1 日 2 回 22 日間反復経口投与し、ロスバスタチン（BCRP の基質）10mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のロスバスタチンの Cmax 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 3.04 及び 2.08 であった（外国人データ）。

■ バダデュスタット

バダデュスタットが本邦において承認され、バダデュスタットの相互作用の併用注意の項に本剤が記載された*ことから、本剤においても追記した。

*BCRP の基質となるロスバスタチン 20mg を単独投与又はバダデュスタット（600mg を 1 日 1 回）と併用投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するバダデュスタット併用投与時のロスバスタチンの Cmax 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ約 2.75 及び 2.47 であった（外国人データ）。

■ フェブキソスタット

Lehtisalo らの文献 [60]で、ロスバスタチンとフェブキソスタットとの併用により AUC が 1.9 倍、Cmax が 2.1 倍上昇することが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に追加された。

本邦においても、フェブキソスタットが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起すべきと判断し、併用注意に追記した。

■ エルトロンボパグ

健康成人被験者を対象としたロスバスタチンカルシウム（10mg を 1 日 1 回投与）とエルトロンボパグ（75mg を 1 日 1 回投与）の併用試験において、エルトロンボパグとロスバスタチンの同時投与は、ロスバスタチン単独投与時と比較し、血漿中ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均（90%信頼区間）を 55%増加させた [61]。

本剤は OATP1B1 及び BCRP の基質であることが知られており、エルトロンボパグは OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性があるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。

■ ホスタマチニブナトリウム水和物

P. Martin らの文献[62]で、ロスバスタチンとホスタマチニブとの併用により、ロスバスタチンの AUC が、1.96 倍、Cmax が 1.88 倍上昇することが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に「ホスタマチニブ」が追加された。

本邦においても、ホスタマチニブが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記した。

■ ロキサデュスタット

Groenendaal-van de Meent らの文献[63]で、ロスバスタチンとロキサデュスタットとの併用により、ロスバスタチンの AUC が 2.93 倍、Cmax が 4.47 倍上昇することが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に「ロキサデュスタット」が追加された。

本邦においても、ロキサデュスタットが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記した。

■ タファミジス

Pfizer 社が実施した Drug-drug interaction study (NCT04253353)において、ロスバスタチンとタファミジスとの併用により、ロスバスタチンの AUC が 1.97 倍、Cmax が 1.86 倍上昇することが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に「タファミジス」が追加された。

本邦においても、タファミジスが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記した。

■ ベルモスジル

サノフィ社が実施した薬物相互作用試験[52]において、ベルモスジル 200mg（1 日 1 回、8 日間）の存在下で、ロスバスタチン 10mg の Cmax と $AUC_{0\text{-}last}$ がそれぞれ 3.59 倍と 4.62 倍に上昇したことが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に「ベルモスジル」が追加された。

本邦においても、ベルモスジルの BCRP 及び OATP1B1 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある旨を注意喚起すべきと判断し、併用注意に追記した。

■ モメロチニブ

Ho らが実施した薬物相互作用に関する臨床評価試験[53]において、モメロチニブ 200mg（1 日 1 回、5 日間）の存在下で、ロスバスタチン 10mg の Cmax と AUC_{inf} がそれぞれ 3.2 倍と 2.7 倍に上昇したことが報告されたことから、先発品の CCDS の相互作用の項に「モメロチニブ」が追加された。

本邦においても、モメロチニブの BCRP 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある旨を注意喚起すべきと判断し、併用注意に追記した。

8. 副作用

副作用の概要

先発品の国内・外の臨床試験において、副作用評価対象例 10380 例中 1950 例（18.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は筋肉痛 335 例（3.2%）、ALT 上昇 179 例（1.7%）、CK 上昇 171 例（1.6%）であった。（先発品承認時）

先発品の使用成績調査において、安全性評価対象症例 8700 例中 974 例（11.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、CK 上昇 201 件（2.3%）、筋痛 126 件（1.4%）、肝機能異常 89 件（1.0%）であった。（先発品再審査終了時）

解説：先発品承認時までに実施された国内の臨床試験においては用量に依存して副作用が増加する傾向は認められなかった。また、先発品の使用成績調査において、2.5mg を超える用量を投与された患者は 2.5mg を投与された患者に比較して少数であったが、2.5mg から 20mg の臨床用量範囲内で投与量に従った副作用の増加は認められなかった。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **横紋筋融解症**（0.1%未満）
筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.2 **ミオパチー**（頻度不明）
広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.3 **免疫介在性壊死性ミオパチー**（頻度不明）
近位筋脱力、CK 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。

11.1.4 **重症筋無力症**（頻度不明）
重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。［9.1.2 参照］

11.1.5 **肝炎**（0.1%未満）、**肝機能障害**（1%未満）、**黄疸**（頻度不明）
肝炎、AST、ALT 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。［8.3 参照］

11.1.6 **血小板減少**（0.1%未満）
［8.4 参照］

11.1.7 **過敏症状**（0.1%未満）
血管性浮腫を含む過敏症状があらわれることがある。

11.1.8 **間質性肺炎**（0.1%未満）
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。

11.1.9 **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。

11.1.10 **多形紅斑**（頻度不明）

解説：

11.1.1 横紋筋融解症、11.1.2 ミオパチー

スタチン製剤共通の注意事項である。

【ミオパチーと横紋筋融解症について】

薬剤性の筋障害には、軽い筋肉痛や脱力感を自覚する程度のものから、筋肉組織の崩壊により急性腎不全を引き起こし生命に危険を及ぼす重篤なものまで含む。筋肉の障害の程度を知る一つの目安として血液中の CK の値がある。この値は筋肉運動や発熱など様々な要因で変動することが知られているが、薬剤投与中に他の要因なく著明な CK の上昇がみられた場合は薬剤性の筋障害を疑う。明確な定義はないが、筋肉痛や脱力といった筋症状に加え、著明な血液中 CK の上昇を示すものを「ミオパチー」、さらに、筋肉組織の崩壊によってミオグロビンが大量に出現し、腎機能障害を呈するものを「横紋筋融解症」と呼ぶ。

ACC（American College of Cardiology）/AHA（American Heart Association）/NHLBI（National Heart, Lung and Blood Institute）ではスタチンによる横紋筋融解症を「筋症状に伴って、基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇、血清クレアチニン上昇がみられるもの（通常、褐色尿、尿中ミオグロビンを随伴する）」と定義 [64] している。

【発現機序】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による横紋筋融解症の発現機序は明らかになっていないが、種々の仮説がある。筋細胞内のユビキノンの減少が原因であるとする説やアポトーシスが関連するという説等がある。ユビキノンは、アセチル CoA から合成され、コレステロールと共通の合成経路であるため、HMG-CoA 還元酵素阻害剤によってメバロン酸合成が阻害されるとユビキノンの合成も低下する。ユビキノンが減少するとミトコンドリアの機能異常が生じて、筋細胞の変性や壊死が起こるとされている。

【初期症状と所見】

横紋筋融解症の自覚症状は四肢の脱力、広範な筋肉の疼痛、硬直、腫脹、赤褐色尿などである。筋肉痛や脱力のため歩行障害を来たし、筋障害が進行すると呼吸筋や嚥下筋が麻痺することもある。臨床検査所見として、筋からの逸脱したミオグロビン、CK、LDH、AST、ALT、アルドラーゼなどの上昇が多くの症例でみられる。

横紋筋融解症の予後を左右する最も危惧すべき要因は、急性腎不全である。急性腎不全の発症は、糸球体で濾過されたミオグロビンによる尿細管の閉塞が大きな要因であり、血中ミオグロビン値が 2000ng/mL を超えると腎機能障害発症のリスクが高くなるとされている。この際アシドーシスや脱水が急性腎不全の発症や経過に大きな影響を及ぼすとされ、補液、アシドーシスの補正、マンニトール、ループ利尿剤の投与などの対処が必要となる。急性腎不全に対しては患者の状態に応じて、血液透析などによる積極的な治療が必要である。

横紋筋融解症は早期診断、早期治療を行うことによって重篤化を防ぐことが非常に重要であるため、注意深い臨床症状の観察と概ね 1 ヵ月に 1 度の CK 測定等の定期的な検査が基本であり、筋症状を疑う所見を認めた場合には、早急な血清 CK 値を確認すること。

【重篤化を防ぐための対処法】

筋肉痛、脱力感等の症状、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の検査値の異常が認められた場合には投与を中止すること。目安として CK が 600IU/L を超えるような上昇がみられた場合には、CK 値を観察しながら慎重に投与すること。また、症状や検査値がさらに悪化する場合、CK の著明な上昇（1000IU/L 程度）を認めた場合には直ちに投薬を中止の上、必要に応じ適切な処置を行うこと。

筋障害からの急性腎不全が懸念される場合には、薬剤の即時中止と共に早急な補液及び利尿剤の投与等腎保護の処置を行い、急性腎不全に移行した場合には血液透析を行うなどの処置が必要になる。ただし、ロスバスタチンは血液透析では除去されない。

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー

スタチン製剤共通の注意事項。自己抗体が原因と考えられる炎症細胞浸潤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ことから、注意喚起している [65)-68)]。

11.1.4 重症筋無力症

欧州の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）によりスタチン製剤（配合剤を含む）に対し、重症筋無力症、眼筋無力症を欧州添付文書に追記する勧告が行なわれ、本邦においても他のスタチン製剤と併せて検討された結果、ロスバスタチンでの症例報告は限られているがスタチン製剤共通の注意として注意喚起すべきと判断され、スタチン製剤のクラスラベルとして注意喚起している。

（「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項を参照）

11.1.5 肝炎、肝機能障害、黄疸

先発品承認時までに実施された国内における臨床試験において重篤な肝機能障害の報告はない。しかし、先発品の海外市販後及び海外臨床試験において因果関係の否定できない重篤な肝機能障害の報告があるため、類薬の記載状況も考慮し、重大な副作用として注意喚起を行っている。

肝機能障害症例の多くが、ロスバスタチン投与開始後数ヵ月以内に発現しており、より重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐためにも、定期的な肝機能検査等の観察を行うことが望ましく、投与後に、AST、ALT の上昇等の肝機能検査値の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

また、肝機能障害の初期症状（倦怠感、嘔気・嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感及び黄疸等）に注意し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すると共に、肝機能検査を実施し、肝庇護療法など適切な処置を行うこと。

先発品承認時までの国内臨床試験における肝・胆道系の副作用（重篤症例なし）の内訳は以下のとおりである。

肝・胆道系副作用（安全性評価対象症例数 202 例中）

副作用の種類		例数（%）
肝・胆道系	ALT（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）増加	9 (4.46)
	γ-GTP（γ－グルタミルトランスフェラーゼ）増加	9 (4.46)
	AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）増加	5 (2.48)
	LDH（血中乳酸脱水素酵素）増加	3 (1.49)
	Al-P（血中アルカリホスファターゼ）増加	1 (0.50)
	肝細胞障害	1 (0.50)

（「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項を参照）

11.1.6 血小板減少

国内においてロスバスタチンとの関連を否定できない重篤な血小板減少の症例が集積したので、重大な副作用の項に追記した。

（「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照）

11.1.7 過敏症状

先発品承認時までに実施された国内における臨床試験において重篤な過敏症状の報告はないが、海外市販後において、因果関係の否定できない重篤な過敏症状の報告があるため、類薬の記載状況も考慮し、重大な副作用として注意喚起している。

投与時に、血管性浮腫、蕁麻疹、そう痒症等の過敏症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すると共に、適切な処置を行うこと。

11.1.8 間質性肺炎

英国の規制当局（MHRA）によりスタチン製剤に関する臨床試験成績、市販後の副作用報告及び公表文献がレビューされた結果、スタチン製剤と間質性肺炎との関連は否定できないと判断され、MHRA に続き欧州医薬品局（EMA）が全スタチン製剤の製品情報に間質性肺炎を記載するよう指示を行ったことを受け、本邦においても同様にスタチン製剤のクラスラベルとして注意喚起している。

11.1.9 末梢神経障害

先発品の CCDS に末梢性ニューロパチーが追記され、国内においてもロスバスタチンと関連が否定できない重篤な末梢性ニューロパチーが報告されていることから本邦においても注意喚起している。

11.1.10 多形紅斑

国内においてロスバスタチンと関連が否定できない重篤な多形紅斑を集積したことから注意喚起している。

(2)その他の副作用

11.2 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		そう痒症、発疹、蕁麻疹		苔癬様皮疹
消 化 器		腹痛、便秘、嘔気、下痢	膵炎、口内炎	
筋・骨格系	CK 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 上昇、ALT 上昇）			
腎　　臓		蛋白尿[注)]、腎機能異常（BUN 上昇、血清クレアチニン上昇）		

注) 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。
発現頻度は使用成績調査から算出した。

解説：

《蛋白尿について》

先発品承認時までの国内外の臨床試験において、一部の被験者に蛋白尿が認められており、ほとんどの症例では一過性であった。

先発品の臨床試験でみられた尿蛋白はアルブミンより低分子の蛋白が主体であり、糸球体障害によるものではなく、尿細管性蛋白尿であることが示唆された。ヒト由来近位腎尿細管上皮細胞を用いた *in vitro* の実験系において、蛋白尿の発現機序としてスタチンによるアルブミン再吸収の抑制が考えられた。これは、尿細管細胞障害によるものではなく、エンドサイトーシスによる蛋白の細胞内取り込みを抑制することによると考えられる。

ロスバスタチン投与中にみられた蛋白尿は、腎機能悪化につながるものではないことが示唆されているが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には、薬剤を減量するなどの処置を行い慎重に投与するよう注意喚起している。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	先発品の国内における試験	先発品の海外における試験	合計
	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）
安全性評価対象例数	202	10178	10380
副作用発現例数	72（35.6）	1878（18.5）	1950（18.8）
副作用発現件数	181	3610	3791
副作用による中止例数	10　(5.0)	375　(3.7)	385　(3.7)

	先発品の国内における試験	先発品の海外における試験	合計
	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）
血液およびリンパ系障害	1　(0.50)	12　(0.12)	13　(0.13)
貧血	0　(0.00)	8　(0.08)	8　(0.08)
鉄欠乏性貧血	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
白血球減少症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
リンパ節症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
好中球減少症	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
血小板減少症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心臓障害	0　(0.00)	23　(0.23)	23　(0.22)
狭心症	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
不整脈	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
第一度房室ブロック	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
右脚ブロック	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心不全	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心筋症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
冠動脈疾患	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心室拡張	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心筋梗塞	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心筋虚血	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
動悸	0　(0.00)	8　(0.08)	8　(0.08)
洞房ブロック	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
洞性徐脈	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
頻脈	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
心室性期外収縮	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心粗動	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
耳および迷路障害	2　(0.99)	20　(0.20)	22　(0.21)
耳鳴	2　(0.99)	8　(0.08)	10　(0.10)
回転性めまい	0　(0.00)	12　(0.12)	12　(0.12)
眼障害	2　(0.99)	17　(0.17)	19　(0.18)
眼瞼炎	1　(0.50)	1　(0.01)	2　(0.02)
結膜炎	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
眼乾燥	0　(0.00)	5　(0.05)	5　(0.05)
眼瞼紅斑	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼出血	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼刺激	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼部腫脹	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼瞼浮腫	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
光視症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
霧視	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
視覚障害	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
硝子体浮遊物	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
眼瞼そう痒症	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
眼そう痒症	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
胃腸障害	26（12.87）	673　(6.61)	699　(6.73)
腹部不快感	0　(0.00)	17　(0.17)	17　(0.16)
腹部膨満	2　(0.99)	34　(0.33)	36　(0.35)
腹痛	0　(0.00)	53　(0.52)	53　(0.51)
下腹部痛	0　(0.00)	5　(0.05)	5　(0.05)
上腹部痛	1　(0.50)	57　(0.56)	58　(0.56)
腹部圧痛	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
アフタ性口内炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
呼気臭	0　(0.00)	3　(0.03)	3　(0.03)
大腸炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
便秘	3　(1.49)	141　(1.39)	144　(1.39)
切迫排便	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
齲歯	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
下痢	7　(3.47)	99　(0.97)	106　(1.02)
口内乾燥	0　(0.00)	35　(0.34)	35　(0.34)
十二指腸潰瘍	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
消化不良	2　(0.99)	88　(0.86)	90　(0.87)
嚥下障害	0　(0.00)	4　(0.04)	4　(0.04)
おくび	0　(0.00)	6　(0.06)	6　(0.06)

	先発品の国内における試験	先発品の海外における試験	合計
	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）
硬便	0　(0.00)	4　(0.04)	4　(0.04)
鼓腸	0　(0.00)	96　(0.94)	96　(0.92)
排便回数増加	1　(0.50)	10　(0.10)	11　(0.11)
胃ポリープ	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
胃潰瘍	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
胃炎	0　(0.00)	3　(0.03)	3　(0.03)
出血性胃炎	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
胃食道逆流性疾患	0　(0.00)	20　(0.20)	20　(0.19)
胃腸出血	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
歯肉炎	1　(0.50)	1　(0.01)	2　(0.02)
舌炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
舌痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
痔核	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
胃酸過多	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
過敏性腸症候群	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
口唇腫脹	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
口腔内潰瘍形成	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
粘液便	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
悪心	4　(1.98)	137　(1.35)	141　(1.36)
嚥下痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
食道痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
食道炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
口腔内痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
出血性直腸炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
肛門周囲そう痒症	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
逆流性食道炎	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
レッチング	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
胃不快感	4　(1.98)	18　(0.18)	22　(0.21)
口内炎	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
舌障害	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
嘔吐	2　(0.99)	16　(0.16)	18　(0.17)
口唇のひび割れ	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
腸管攣縮	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
心窩部不快感	1　(0.50)	1　(0.01)	2　(0.02)
口の錯感覚	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
排便回数減少	1　(0.50)	1　(0.01)	2　(0.02)
全身障害および投与局所様態	5　(2.48)	174　(1.71)	179　(1.72)
無力症	0　(0.00)	25　(0.25)	25　(0.24)
胸部不快感	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
胸痛	0　(0.00)	10　(0.10)	10　(0.10)
不快感	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
疲労	0　(0.00)	107　(1.05)	107　(1.03)
熱感	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
全身性浮腫	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
易刺激性	0　(0.00)	4　(0.04)	4　(0.04)
倦怠感	2　(0.99)	6　(0.06)	8　(0.08)
浮腫	1　(0.50)	2　(0.02)	3　(0.03)
末梢性浮腫	0　(0.00)	16　(0.16)	16　(0.15)
疼痛	0　(0.00)	9　(0.09)	9　(0.09)
口渇	2　(0.99)	2　(0.02)	4　(0.04)
肝胆道系障害	1　(0.50)	10　(0.10)	11　(0.11)
胆嚢炎	0　(0.00)	2　(0.02)	2　(0.02)
胆石症	0　(0.00)	5　(0.05)	5　(0.05)
肝臓痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
肝炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
急性肝炎	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
肝細胞障害	1　(0.50)	0　(0.00)	1　(0.01)
肝圧痛	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
免疫系障害	0　(0.00)	3　(0.03)	3　(0.03)
薬物過敏症	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
季節性アレルギー	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)
アレルギー性浮腫	0　(0.00)	1　(0.01)	1　(0.01)

	先発品の国内における試験	先発品の海外における試験	合計
	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）
感染症および寄生虫症	2 (0.99)	21 (0.21)	23 (0.22)
細菌尿	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
気管支炎	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
慢性副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
膀胱炎	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
皮膚真菌感染	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
帯状疱疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
インフルエンザ	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
外耳炎	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
ウイルス感染	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
ウイルス性迷路炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
口腔感染	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
歯感染	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
麻酔からの覚醒遅延	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋挫傷	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
挫傷	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
臨床検査	45 (22.28)	374 (3.67)	419 (4.04)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.46)	170 (1.67)	179 (1.72)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.48)	136 (1.34)	141 (1.36)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
血中クロール減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (7.43)	156 (1.53)	171 (1.65)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	16 (0.16)	16 (0.15)
血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.49)	0 (0.00)	3 (0.03)
血中カリウム減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血圧上昇	1 (0.50)	6 (0.06)	7 (0.07)
血中テストステロン減少	2 (0.99)	0 (0.00)	2 (0.02)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
血中尿素増加	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
心電図 T 波逆転	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (4.46)	26 (0.26)	35 (0.34)
ブドウ糖負荷試験異常	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
尿中ブドウ糖	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
ヘマトクリット増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
尿中血陽性	1 (0.50)	3 (0.03)	4 (0.04)
ヘモグロビン減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
ヘモグロビン増加	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
心拍数増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数不整	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
INR 増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血中ミオグロビン増加	2 (0.99)	0 (0.00)	2 (0.02)
尿中ミオグロビン陽性	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
好中球数増加	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
エストラジオール減少	3 (1.49)	0 (0.00)	3 (0.03)
エストリオール増加	4 (1.98)	0 (0.00)	4 (0.04)
血小板数減少	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
尿円柱	8 (3.96)	3 (0.03)	11 (0.11)
体重減少	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
体重増加	1 (0.50)	7 (0.07)	8 (0.08)
白血球数減少	2 (0.99)	2 (0.02)	4 (0.04)
尿中白血球陽性	3 (1.49)	1 (0.01)	4 (0.04)
頚動脈雑音	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血中リン減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
尿沈渣陽性	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
心電図異常 P 波	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
尿中赤血球	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
血小板数増加	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
尿中蛋白陽性	6 (2.97)	18 (0.18)	24 (0.23)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.50)	9 (0.09)	10 (0.10)
心電図変化	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
心電図 ST-T 変化	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
潜血陽性	2 (0.99)	0 (0.00)	2 (0.02)
尿検査異常	2 (0.99)	0 (0.00)	2 (0.02)
代謝および栄養障害	2 (0.99)	33 (0.32)	35 (0.34)
食欲不振	1 (0.50)	14 (0.14)	15 (0.14)
体液貯留	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
痛風	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
高血糖	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
食欲亢進	1 (0.50)	4 (0.04)	5 (0.05)
食欲障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲減退	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.48)	625 (6.14)	630 (6.07)
関節痛	1 (0.50)	90 (0.88)	91 (0.88)
関節炎	0 (0.00)	9 (0.09)	9 (0.09)
関節障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
背部痛	0 (0.00)	34 (0.33)	34 (0.33)
骨痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
滑液包炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
鼡径部痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
関節硬直	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
関節腫脹	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
筋痙縮	1 (0.50)	91 (0.89)	92 (0.89)
筋攣縮	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋力低下	0 (0.00)	28 (0.28)	28 (0.27)
筋骨格痛	0 (0.00)	20 (0.20)	20 (0.19)
筋痛	2 (0.99)	329 (3.23)	331 (3.19)
ミオパシー	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
筋炎	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
頚部痛	0 (0.00)	8 (0.08)	8 (0.08)
骨関節炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
四肢痛	0 (0.00)	69 (0.68)	69 (0.66)
多発性関節炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
横紋筋融解	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
重感	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
腱炎	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
線維筋痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
関節運動範囲減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋肉疲労	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
筋緊張	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
椎間板突出	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋骨格硬直	1 (0.50)	16 (0.16)	17 (0.16)
筋骨格不快感	1 (0.50)	3 (0.03)	4 (0.04)
四肢不快感	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
椎間板変性症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋拘縮	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
腺癌	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
脂肪腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
神経系障害	9 (4.46)	212 (2.08)	221 (2.13)
健忘	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
筋萎縮性側索硬化症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
灼熱感	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
手根管症候群	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
脳虚血	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
脳血管発作	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
協調運動異常	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
注意力障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
浮動性めまい	4 (1.98)	43 (0.42)	47 (0.45)
異常感覚	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
味覚異常	1 (0.50)	11 (0.11)	12 (0.12)
頭痛	1 (0.50)	100 (0.98)	101 (0.97)
知覚過敏	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
感覚鈍麻	0 (0.00)	8 (0.08)	8 (0.08)
味覚減退	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
嗜眠	0 (0.00)	9 (0.09)	9 (0.09)

	先発品の国内における試験	先発品の海外における試験	合計
	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）	症例数（発現率%）
意識消失	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
記憶障害	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
片頭痛	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
前兆を伴う片頭痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
錯感覚	0 (0.00)	20 (0.20)	20 (0.19)
嗅覚錯誤	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
精神運動亢進	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
感覚障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
傾眠	2 (0.99)	5 (0.05)	7 (0.07)
緊張性頭痛	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
振戦	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
視野欠損	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
平衡障害	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
認知障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢静止不能症候群	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
睡眠の質低下	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
精神障害	0 (0.00)	108 (1.06)	108 (1.04)
異常な夢	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
攻撃性	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
不安	0 (0.00)	6 (0.06)	6 (0.06)
双極１型障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
錯乱状態	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
うつ病	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
多幸気分	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
感情の平板化	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
不眠症	0 (0.00)	70 (0.69)	70 (0.67)
リビドー減退	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
気力低下	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
中期不眠症	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
気分動揺	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
神経過敏	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
悪夢	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
落ち着きのなさ	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
睡眠障害	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
腎および尿路障害	2 (0.99)	45 (0.44)	47 (0.45)
排尿困難	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血尿	1 (0.50)	5 (0.05)	6 (0.06)
ミオグロビン尿	0 (0.00)	6 (0.06)	6 (0.06)
間質性腎炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
夜間頻尿	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
頻尿	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
蛋白尿	0 (0.00)	26 (0.26)	26 (0.25)
腎不全	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
急性腎不全	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
尿閉	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
尿異常	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.01)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	12 (0.12)	12 (0.12)
乳房圧痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
男性陰部そう痒症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
女性化乳房	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
前立腺炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
性機能不全	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
勃起不全	0 (0.00)	8 (0.08)	8 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	25 (0.25)	25 (0.24)
喘息	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
咳嗽	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
発声障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸困難	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
労作性呼吸困難	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻出血	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
咽喉頭疼痛	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
アレルギー性鼻炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
季節性鼻炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
副鼻腔うっ血	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
咽喉刺激感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
咽喉絞扼感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
気道うっ血	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.49)	162 (1.59)	165 (1.59)
脱毛症	0 (0.00)	18 (0.18)	18 (0.17)
冷汗	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚嚢腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚炎	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
皮膚乾燥	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
湿疹	0 (0.00)	7 (0.07)	7 (0.07)
紅斑	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
毛質異常	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
多汗症	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
貧毛症	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
寝汗	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
光線過敏性反応	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
痒疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
そう痒症	2 (0.99)	50 (0.49)	52 (0.50)
発疹	0 (0.00)	30 (0.29)	30 (0.29)
紅斑性皮疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
全身性皮疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
斑状皮疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
丘疹	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
そう痒性皮疹	0 (0.00)	6 (0.06)	6 (0.06)
小水疱性皮疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
脂漏	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
皮膚剥脱	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚刺激	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
顔面腫脹	1 (0.50)	1 (0.01)	2 (0.02)
蕁麻疹	0 (0.00)	10 (0.10)	10 (0.10)
皮膚症	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
全身性そう痒症	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
皮膚浮腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血管障害	0 (0.00)	45 (0.44)	45 (0.43)
潮紅	0 (0.00)	35 (0.34)	35 (0.34)
高血圧	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
末梢血管障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	0 (0.00)	9 (0.09)	9 (0.09)

〔MedDRA/J ver.9.1〕

先発品の臨床試験では、副作用用語辞書 COSTART（Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）により集計したが、先発品の市販後調査では MedDRA（現在各国規制当局で使用されている新しい医学用語辞書）を用いるため、副作用一覧表は MedDRA を用いて再分類・再集計を行った結果を示している。なお、COSTART による分類で「筋肉痛」とされた 335 例は、MedDRA 分類では筋痛、線維筋痛等に細分化されたため、表中の「筋痛」発現の 331 例とは例数が異なる。

【副作用（臨床検査値異常を含む）の種類別発現頻度一覧表［先発品の使用成績調査の集計］】

（先発品再審査終了時）

先発品の使用成績調査	調査の累計
①調査症例数	8700
②副作用等の発現症例数	974
③副作用等の発現件数	1321
④副作用等の発現症例率(②/①×100)	11.2

副作用等の種類	副作用の件数（症例数）	（%）
心臓障害	(10)	(0.11)
狭心症	1	(0.01)
動悸	8	(0.09)
洞不全症候群	1	(0.01)
耳および迷路障害	(4)	(0.05)
耳鳴	2	(0.02)
回転性めまい	2	(0.02)
内リンパ水腫	1	(0.01)
眼障害	(8)	(0.09)
アレルギー性結膜炎	1	(0.01)
複視	1	(0.01)
眼瞼紅斑	1	(0.01)
眼瞼下垂	1	(0.01)
光視	1	(0.01)
網膜出血	1	(0.01)
霧視	1	(0.01)
瞬目過多	1	(0.01)
胃腸障害	(96)	(1.10)
腹部不快感	1	(0.01)
腹部膨満	5	(0.06)
腹痛	8	(0.09)
上腹部痛	10	(0.11)
口唇炎	2	(0.02)
便秘	10	(0.11)
下痢	20	(0.23)
口内乾燥	2	(0.02)
消化不良	1	(0.01)
排便回数増加	1	(0.01)
出血性胃潰瘍	2	(0.02)
胃炎	1	(0.01)
歯肉腫脹	1	(0.01)
舌炎	1	(0.01)
悪心	15	(0.17)
口腔内不快感	2	(0.02)
膵炎	2	(0.02)
急性膵炎	1	(0.01)
逆流性食道炎	1	(0.01)
胃不快感	6	(0.07)
口内炎	3	(0.03)
舌障害	1	(0.01)
嘔吐	3	(0.03)
心窩部不快感	2	(0.02)
口の感覚鈍麻	2	(0.02)
全身障害および投与局所様態	(70)	(0.80)
無力症	17	(0.20)
胸部不快感	4	(0.05)
胸痛	1	(0.01)
薬物相互作用	1	(0.01)
顔面浮腫	2	(0.02)
疲労	2	(0.02)
異常感	5	(0.06)
冷感	1	(0.01)
熱感	1	(0.01)
倦怠感	26	(0.30)
浮腫	4	(0.05)
末梢性浮腫	4	(0.05)
末梢冷感	2	(0.02)
発熱	1	(0.01)
腋窩痛	1	(0.01)
肝胆道系障害	(135)	(1.55)
胆管結石	1	(0.01)
急性胆嚢炎	1	(0.01)
胆石症	1	(0.01)
肝機能異常	89	(1.02)
肝炎	2	(0.02)
高ビリルビン血症	1	(0.01)
肝障害	43	(0.49)

副作用等の種類	副作用の件数（症例数）	（%）
感染症および寄生虫症	(3)	(0.03)
胃腸炎	1	(0.01)
単純ヘルペス	2	(0.02)
鼻咽頭炎	1	(0.01)
臨床検査	(453)	(5.21)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	61	(0.70)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47	(0.54)
血中ビリルビン増加	16	(0.18)
血中コレステロール減少	1	(0.01)
血中コレステロール増加	6	(0.07)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	201	(2.31)
血中クレアチニン増加	12	(0.14)
血中ブドウ糖増加	1	(0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	36	(0.41)
血中トリグリセリド増加	10	(0.11)
血中尿素増加	16	(0.18)
血中尿酸増加	1	(0.01)
C－反応性蛋白増加	1	(0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	52	(0.60)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.01)
尿中血陽性	62	(0.71)
高比重リポ蛋白減少	2	(0.02)
肝機能検査値異常	9	(0.10)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.01)
尿中ミオグロビン陽性	1	(0.01)
血小板数減少	2	(0.02)
白血球数増加	2	(0.02)
尿中蛋白陽性	28	(0.32)
血中アルカリホスファターゼ増加	17	(0.20)
肝酵素上昇	8	(0.09)
代謝および栄養障害	(12)	(0.14)
食欲不振	3	(0.03)
糖尿病	2	(0.02)
高トリグリセリド血症	2	(0.02)
高尿酸血症	1	(0.01)
食欲障害	1	(0.01)
食欲減退	2	(0.02)
高クレアチニン血症	1	(0.01)
筋骨格系および結合組織障害	(165)	(1.90)
関節痛	6	(0.07)
背部痛	4	(0.05)
側腹部痛	1	(0.01)
筋固縮	2	(0.02)
筋痙縮	7	(0.08)
筋力低下	6	(0.07)
筋骨格痛	1	(0.01)
筋痛	126	(1.45)
頚部痛	4	(0.05)
四肢痛	7	(0.08)
横紋筋融解	1	(0.01)
重感	2	(0.02)
筋肉疲労	1	(0.01)
筋緊張	1	(0.01)
筋骨格硬直	5	(0.06)
筋骨格不快感	1	(0.01)
神経系障害	(53)	(0.61)
浮動性めまい	13	(0.15)
体位性めまい	1	(0.01)
味覚異常	4	(0.05)
頭部不快感	1	(0.01)
頭痛	12	(0.14)
感覚鈍麻	15	(0.17)
味覚減退	1	(0.01)
記憶障害	1	(0.01)
不全単麻痺	1	(0.01)

副作用等の種類	副作用の件数（症例数）	（%）
神経痛	1	(0.01)
末梢性ニューロパシー	1	(0.01)
傾眠	2	(0.02)
緊張性頭痛	2	(0.02)
振戦	1	(0.01)
顔面痙攣	1	(0.01)
精神障害	(4)	(0.05)
不快気分	1	(0.01)
不眠症	2	(0.02)
気力低下	1	(0.01)
腎および尿路障害	(34)	(0.39)
着色尿	5	(0.06)
血尿	4	(0.05)
ミオグロビン尿	1	(0.01)
腎結石症	1	(0.01)
ネフローゼ症候群	1	(0.01)
頻尿	2	(0.02)
蛋白尿	10	(0.11)
腎障害	3	(0.03)
急性腎不全	1	(0.01)
糖尿病性腎症	1	(0.01)
腎機能障害	6	(0.07)
生殖系および乳房障害	(2)	(0.02)
腟分泌物	1	(0.01)
性器出血	1	(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	(10)	(0.11)
咳嗽	2	(0.02)
発声障害	1	(0.01)
呼吸困難	2	(0.02)
鼻出血	1	(0.01)
間質性肺疾患	1	(0.01)
上気道の炎症	4	(0.05)

副作用等の種類	副作用の件数（症例数）	（%）
皮膚および皮下組織障害	(87)	(1.00)
冷汗	1	(0.01)
皮膚炎	2	(0.02)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.01)
薬疹	4	(0.05)
湿疹	5	(0.06)
紅斑	1	(0.01)
多汗症	1	(0.01)
寝汗	1	(0.01)
痒疹	1	(0.01)
そう痒症	20	(0.23)
発疹	34	(0.39)
全身性皮疹	2	(0.02)
そう痒性皮疹	5	(0.06)
ひび・あかぎれ	1	(0.01)
皮膚変色	1	(0.01)
皮膚剥脱	1	(0.01)
蕁麻疹	6	(0.07)
全身紅斑	1	(0.01)
全身性そう痒症	2	(0.02)
中毒性皮疹	1	(0.01)

〔MedDRA/J ver.9.1〕

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈OD 錠〉

本剤は一包化調剤を避けること。［20.2 参照］

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 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ある。

〈OD 錠〉

14.2.2 本剤は舌の上にのせて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。

解説：

14.1 「Ⅹ.4.取扱い上の注意 20.2」の項を参照

14.2.1 PTP 包装の薬剤共通の注意事項。日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

14.2.2 ロスバスタチン錠 5mg とロスバスタチン OD 錠 5mg は生物学的同等性試験において、同等性が確認されている[69]。また、本剤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むことを追加で設定した。

なお、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ロスバスタチン OD 錠 5mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされたため、ロスバスタチン OD 錠 5mg と同様に設定した。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

解説：

海外において HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血糖への影響について複数の文献が報告されているため追記した[70)-75)]。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

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（ビークル）

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 b) ペントバルビタール-Na	 マウス（10） マウス（10）	 経口 経口	 30、100、300 30、100、300	 影響なし 影響なし
抗痙攣作用 a) 電撃痙攣 b) ペンチレンテトラゾール	 マウス（10） マウス（10）	 経口 経口	 30、100、300 30、100、300	 影響なし 影響なし
痙攣増強作用 a) 電撃痙攣 b) ペンチレンテトラゾール	 マウス（10） マウス（10）	 経口 経口	 30、100、300 30、100、300	 影響なし 影響なし
鎮痛作用 a) 酢酸ライジング法 b) ホフナー法	 マウス（10） マウス（10）	 経口 経口	 30、100、300 30、100、300	 影響なし 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）	*in vitro*	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 反復	 マウス（10） マウス（10）	 経口 経口	 10、30、100、300 10、30、100、300	 300：促進 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）	*in vitro*	10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}（mol/L）	10^{-4}：一過性に収縮

摘出回腸の抗収縮作用 ヒスタミン アセチルコリン セロトニン $BaCl_2$	モルモット（各 4）	*in vitro*	10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} 10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} 10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} 10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} （mol/L）	影響なし 影響なし 影響なし 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**」の項を参照

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)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 ヵ月（n=雌雄各 10）、3 ヵ月（n=雌雄各 12）及び 6 ヵ月（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 ヵ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 ヵ月反復投与試験では 50mg/kg 以上、3 ヵ月反復投与試験では 30mg/kg 以上、6 ヵ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 ヵ月反復投与試験では 150mg/kg で、3 ヵ月反復投与試験では 100mg/kg の用量でみられた。この他、1 ヵ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 ヵ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、腎尿細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 ヵ月（n=雌雄各 3）、3 ヵ月（n=雌雄各 3）及び 12 ヵ月（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 ヵ月反復投与試験では 30mg/kg 以上、3 ヵ月反復投与試験では 7.5mg/kg 以上で、12 ヵ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 ヵ月及び 3 ヵ月反復投与試験では 30mg/kg 以上の用量でみられ、12 ヵ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 ヵ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 ヵ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 ヵ月反復投与試験で 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 ヵ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 Cmax 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

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
〈錠〉
20.1 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。
〈OD 錠〉
20.2 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。また、光によって分解するため、服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「**XⅢ.2.その他の関連資料**」の項を参照

6. 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）
同　効　薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム

7. 国際誕生年月日

2002 年 11 月 6 日（オランダ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00176000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 9 月 13 日
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00177000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 9 月 13 日
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	2017 年 8 月 15 日	22900AMX00728000	2017 年 12 月 8 日	2017 年 12 月 8 日
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	2017 年 8 月 15 日	22900AMX00729000	2017 年 12 月 8 日	2017 年 12 月 8 日

9. 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

10.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

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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。

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	2189017F1014	2189017F1030	1257182010101（PTP）100 錠（10 錠×10） 1257182010102（PTP）500 錠（10 錠×50）	622571801
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	2189017F2037	2189017F2037	1257199010101（PTP）100 錠（10 錠×10） 1257199010102（PTP）500 錠（10 錠×50）	622571901
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	2189017F3017	2189017F3033	1257564010101（PTP）100 錠（10 錠×10） 1257564010102（PTP）500 錠（10 錠×50）	622575601
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	2189017F4030	2189017F4030	1257571010101（PTP）100 錠（10 錠×10）	622575701

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ロスバスタチン錠 2.5mg「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081784134	14987081186904	24987081186901
	(PTP)500 錠	04987081784134	14987081186911	24987081186918
ロスバスタチン錠 5mg「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081784196	14987081187000	24987081187007
	(PTP)500 錠	04987081784196	14987081187017	24987081187014
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081784349	14987081187505	24987081187502
	(PTP)500 錠	04987081784349	14987081187512	24987081187519
ロスバスタチン OD 錠 5mg「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081784363	14987081187550	24987081187557

14.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) 溶出性に関する資料
3) 腎障害の影響 2001（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.7.11）
4) 関野久邦他：臨床医薬 2005,21(2),187-203
5) 反復投与後の血漿中濃度 2001（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.4）
6) Saito,Y.et al.：J.Atheroscler.Thromb.2003;10(6):329-336
7) Mabuchi,H.et al.：J.Atheroscler.Thromb.2004,11(3),152-158
8) Davidson,M.et al.：Am.J.Cardiol.2002,89(3),268-275
9) Schwartz,G.G.et al.：Am.Heart J.2004,148(1),e4
10) Olsson,A.G.et al.：Am.Heart J.2002,144(6),1044-1051
11) Olsson,A.G.et al.：Am.J.Cardiol.2001,88(5),504-508
12) Paoletti R, et al. J Cardiovasc Risk. 2001;8(6):383-90
13) Brown WV, et al. Am Heart J. 2002;144(6):1036-43
14) Blasetto JW, et al. Am J Cardiol. 2003;91(5A):3C-10C
15) Strutt K, et al. Circ J. 2004;68(2):107-13
16) Blasetto JW, et al. Am J Cardiol. 2003;91(5A):3C-10C
17) Teramoto,T.et al.：Int.J.Clin.Pract.2005,59(1),92-101
18) Ballantyne,C.M.et al.：Am.J.Cardiol.2003,91(5A),25C-28C
19) Takayama,T.et al.：Circ.J.2009,73(11),2100-2117
20) McTaggart,F.et al.：Am.J.Cardiol.2001,87(5A),28B-32B
21) Martin,P.D.et al.：Clin.Ther.2003,25(8),2215-2224
22) Simonson SG, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2003；58（10）：669-675
23) 肝障害の影響 2000（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.7.10）
24) Martin PD, et al.：J Clin Pharmacol. 2002；42（10）：1116-1121
25) 食事の影響 2000（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.7.5）
26) 生物学的利用率 2001（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.5）
27) Nezasa K,et al.：Xenobiotica.2003,33(4):379-388
28) ラット乳汁中移行性 2001（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 2.4.4）
29) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003;25(11):2822-35
30) McCormick,A.D.et al.：J.Clin.Pharmacol.2000,40(9),1055
31) Cooper,K.J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.2002,58(8),527-531
32) Cooper,K.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.2003,55(1),94-99
33) Cooper,K.J.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.2003,73(4),322-329
34) Cooper,K.J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.2003,59(1),51-56
35) 薬物相互作用－ワルファリン 2000（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.7.12.2(h)）
36) Simonson,S.G.et al.：J.Clin.Pharmacol.2005,45(8),927-934
37) Martin,P.D.et al.：J.Clin.Pharmacol.2002,42(12),1352-1357

38) Simonson,S.G.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.2004,57(3),279-286
39) Martin,P.D.et al.：Clin.Ther.2003,25(10),2553-2563
40) Bologa,R.et al.：Clin.Nephrol.2009,72(6),437-441
41) 大塚淳司他：臨床と研究 1999;76(2):348-50
42) Watanabe Y, et al. Medicine. 2015;94:e416
43) Elsais A, et al.EurJNeurol.2008;15(10):e92-3
44) Pasutharnchat N, et al. J Med Assoc Thai.2011;94 (2):256-8
45) Gras Chmpel V, et al. Muscle Nerve.2019;60 (4):382-6
46) 小竹英俊他：Prog Med. 2004;24(1):92-6
47) Simonson SG, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(2):167-77
48) Ho RH, et al. Gastroenterology. 2006;130(6):1793-806
49) Huang L,et al. Drug Metab Dispos. 2006; 34(5): 738-42
50) Lehtisalo M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(7):2309-15
51) Zurth C, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019;44(6):747-59
52) Schueller O, et al.: J Clin Pharmacol. 2025;65(8):1026-1038
53) Ho Y, et al.: Clin Transl Sci. 2024;17(4):e13799
54) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003;25(2):459-71
55) 薬物相互作用－制酸剤 2000（クレストール錠：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要へ 3.7.12.2 (f)）
56) Martin PD, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24(4):1231-5
57) Busti AJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008;51(6):605-10
58) Samineni D, et al. J Clin Pharmacol. 2012;52(6):922-31
59) Garrison KL, et al. Journal of Hepatology. 2017;66: S492–S493
60) Lehtisalo M, et al. Clin Transl Sci. 2020;13:1236-1243
61) Allred AJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(2):321-9
62) Martin P, et al. Drugs R D. 2016;16(1):93-107
63) Groenendaal-van de Meent D, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11(4):486-501
64) Pasternak, R.C, et al. J Am Coll Cardiol, 2002;40(3):567-572
65) Mammen AL, Nat Rev Neurol. 2011;7(6):343-54
66) Christopher-Stine L, et al. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2757-66
67) Mammen AL, et al. Arthritis Rheum. 2011;63(3):713-21
68) Grable-Esposito P, et al. Muscle Nerve. 2010;41(2):185-90
69) 社内資料：生物学的同等性 2014
70) Sasaki J, et al. J Atheroscler Thromb. 2006;13(3):123-9
71) Satter N, et al. Lancet. 2010;375(9716):735-42
72) Mills EJ, et al. Q J Med. 2011;104(2):109-24
73) Navarese EP, et al. Am J Cardiol. 2013;111(8):1123-30
74) Ridker PM, et al. Lancet. 2012;380(9841):565-71
75) Carter AA, et al. BMJ. 2013;346(f2610):1-11

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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ロスバスタチン錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ
- ロスバスタチン錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ（投薬期間記載欄あり）
- ロスバスタチン OD 錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ
- ロスバスタチン OD 錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ（投薬期間記載欄あり）
- ロスバスタチン錠・OD 錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ（横紋筋融解症）

第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

ROSIF152611
2026 年 11 月改訂