

日本標準商品分類番号 872189

貯法	錠：室温保存、吸湿注意 OD錠：室温・遮光保存、 吸湿注意
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

HMG-CoA還元酵素阻害剤

処方箋医薬品*

	錠2.5mg	錠5mg	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22900AMX00176	22900AMX00177	22900AMX00728	22900AMX00729
薬価収載	2017年6月	2017年6月	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年9月	2017年9月	2017年12月	2017年12月

ロスバスタチン錠2.5mg「DSEP」

ロスバスタチン錠5mg「DSEP」

ロスバスタチンOD錠2.5mg「DSEP」

ロスバスタチンOD錠5mg「DSEP」

ROSUVASTATIN TABLETS, OD TABLETS「DSEP」

ロスバスタチンカルシウム製剤

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】







1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ロスバスタチン錠2.5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして2.5mg)	乳糖水和物、セルロース、第三リン酸カルシウム、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄
ロスバスタチン錠5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして5mg)	
ロスバスタチンOD錠2.5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして2.5mg)	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、酸化マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料
ロスバスタチンOD錠5mg「DSEP」	ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして5mg)	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ロスバスタチン錠2.5mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色				EPR 2.5
			約5.5	約3.1	約77.3	
ロスバスタチン錠5mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色				EPR 5
			約7	約3.8	約154.5	

ロスバスタチンOD錠2.5mg「DSEP」	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄色				d2.5 EPR
約6			約2.7	約120		
ロスバスタチンOD錠5mg「DSEP」	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄色				d5 EPR
約8			約3.1	約240		

【効能・効果】

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
2. 特に20mg投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。20mg投与開始後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的(半年に1回等)に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
3. (OD錠のみ)
OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 腎障害又はその既往歴のある患者[重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能悪化があらわれることがある。]

(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)

- (2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者
[本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。] (「禁忌」及び「薬物動態」の項参照)
- (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)を投与中の患者[一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。] (「相互作用」の項参照)
- (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

本剤は、OATP1B1及びBCRPの基質である。

- (1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

- (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	両剤共に横紋筋融解症の報告がある。 危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

ニコチン酸	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	危険因子: 腎機能障害のある患者
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等		
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等		
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比(INR)値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序は不明
制酸剤 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム	本剤の血中濃度が約50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。(「薬物動態」の項参照)	
ロピナビル・リトナビル アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル ** グレカプレビル・ビプレントスビル	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・ビプレントスビル ^(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。
シメプレビル	本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメプレビルがOATP1B1の機能を阻害する可能性がある。
ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル	本剤とダクラタスビル、アスナプレビル、またはダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル ^(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OATP1B1、1B3の機能を阻害する可能性がある。
レゴラフェニブ	本剤とレゴラフェニブを併用したとき、本剤のAUCが38倍、C _{max} が46倍上昇したとの報告がある。	レゴラフェニブがBCRPの機能を阻害する可能性がある。

**	グラゾプレビル/ エルバスビル	本剤とグラゾプレビル ^{注1)} 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。
	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OATPIB1及び BCRPの機能を 阻害する可能性 がある。

注)承認用量外の用量における試験結果に基づく。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(頻度は先発品の添付文書による)

(1) 重大な副作用

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

(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 ^{注1)}		そう痒症、 発疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、 嘔気、下痢	膵炎、口内 炎	
筋・骨格系	CK(CPK) 上昇	無力症、筋 肉痛、関節 痛	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動 性めまい	健忘、睡眠 障害(不眠、 悪夢等)、 抑うつ	
内分泌				女性化 乳房

代謝異常			HbA1c上昇、 血糖値上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT) 上昇、ALT (GPT)上昇)			
腎臓		蛋白尿 ^{注2)} 、 腎機能異常 (BUN上昇、 血清クレア チニン上昇)		

注1)症状が認められた場合には投与を中止すること。

注2)通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 服用時(OD錠のみ)：OD錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与後の血漿中濃度

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウムを5mgの用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後5時間にC_{max}を示し、消失半減期(t_{1/2})は20.2±7.8時間であった。また、C_{max}及びAUC_{0-24hr}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)¹⁾。

(2) 生物学的同等性

1) 健康成人男性にロスバスタチンOD錠5mg〔DSEP〕又は標準製剤(普通錠)それぞれ1錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。C_{max}及びAUCの対数の平均値の差について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、ロスバスタチンOD錠5mg〔DSEP〕は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいても標準製剤と生物学的に同等であった²⁾。

2) ロスバスタチンOD錠2.5mg〔DSEP〕は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)に基づき、ロスバスタチンOD錠

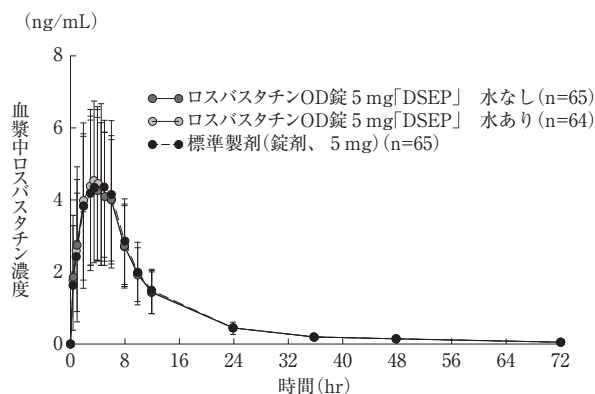
5 mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた³⁾。

表1 健康成人男性における薬物動態パラメータ

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

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

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



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

(3) 反復投与後の血漿中濃度

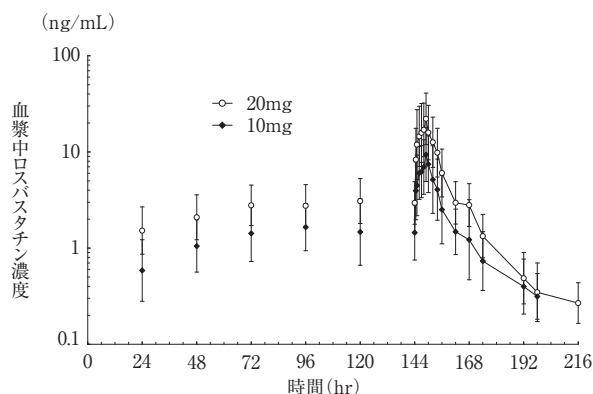
健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウム10及び20mgを1日1回7日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後24時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与3回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態におけるAUC_{0-24hr}は単回投与時の1.2倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人におけるC_{max}及びAUCは白人の約2倍であった。

表2 健康成人男性におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータ(n=6)

用量 (mg)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	T _{max} ^{b)} (hr)	AUC _{0-24hr} ^{a)} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ^{c)} (hr)
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

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

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



(4) 患者における血漿中濃度

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

表3 高コレステロール血症患者における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度

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

幾何平均値(変動係数)

採血時間:投与後7~16時間

2. 生物学的利用率

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

3. 食事の影響(外国人データ)

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

4. 投与時間の影響(外国人データ)⁴⁾

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

5. 性差及び加齢の影響(外国人データ)⁵⁾

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C_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ女性の82%及び91%であった。また、若年者のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた。

6. 代謝・排泄(外国人データ)

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

7. 肝障害の影響(外国人データ)⁶⁾

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

8. 腎障害の影響(外国人データ)

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



9. 薬物相互作用

(1) 本剤が受ける影響

1) *in vitro*代謝試験⁷⁾

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

2) 臨床試験(外国人データ)

ロスバスタチンの体内動態に及ぼすP450阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール⁸⁾(CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)、ケトコナゾール⁹⁾、イトラコナゾール¹⁰⁾及びエリスロマイシン¹¹⁾(以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24hr}はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24hr}はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった。

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

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC₀₋₄はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている¹²⁾¹³⁾。

(2) 他剤に及ぼす影響

1) *in vitro*代謝試験⁷⁾

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

2) 臨床試験(外国人データ)

ワルファリン¹⁴⁾(CYP2C9及びCYP3A4の基質)あるいはジゴキシン¹⁵⁾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¹⁶⁾。

10. 蛋白結合率(*in vitro*)

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

【薬効薬理】

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

1. 血中コレステロール低下作用

ロスバスタチンカルシウムは、イヌ、カンクイザル、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。

4. 作用機序

(1) HMG-CoA還元酵素阻害作用¹⁸⁾

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¹⁸⁾

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*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

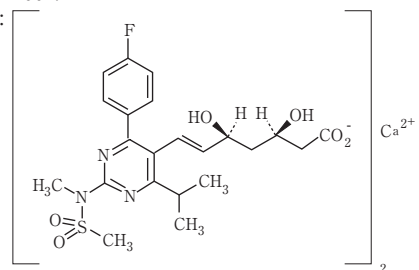
一般名：ロスバスタチンカルシウム(Rosuvastatin Calcium)

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

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

構造式：



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

【取扱い上の注意】

安定性試験¹⁹⁾

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

【包装】

ロスバスタチン錠2.5mg「DSEP」 (PTP)100錠	500錠	700錠	1,000錠
			(14錠×50)
(バラ)500錠			
ロスバスタチン錠5mg「DSEP」 (PTP)100錠	500錠	700錠	
			(14錠×50)
(バラ)500錠			
ロスバスタチンOD錠2.5mg「DSEP」 (PTP)100錠	500錠	700錠	
			(14錠×50)
ロスバスタチンOD錠5mg「DSEP」 (PTP)100錠	500錠	700錠	
			(14錠×50)

【主 要 文 献】

- 1) Martin P D, et al. : Clin. Ther. 2003;25(8) :2215-2224
- 2) 社内資料 : 生物学的同等性に関する資料
- 3) 社内資料 : 溶出性に関する資料
- 4) Martin P D, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002;54(5) :472-477
- 5) Martin P D, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002;42(10) :1116-1121
- 6) Simonson S G, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003;58(10) :669-675
- 7) McCormick A D, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000;40:1055
- 8) Cooper K J, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002;58(8) :527-531
- 9) Cooper K J, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55:94-99
- 10) Cooper K J, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2003;73, 322-329
- 11) Cooper K J, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003;59:51-56
- 12) Simonson S G, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004;76(2) :167-177
- 13) Schneck D W, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004;75:455-463
- 14) Simonson S G, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005;45(8) :927-934
- 15) Martin P D, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002;42(12) :1352-1357
- 16) Simonson S G, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2004;57(3) :279-286
- 17) Nezasa K, et al. : Xenobiotica, 2003;33(4) :379-388
- 18) McTaggart F, et al. : Am. J. Cardiol., 2001;87(Suppl.) :28B-32B
- 19) 社内資料 : 安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

ALU8XE