

貯 法：室温保存
有効期間：2年

HMG-CoA還元酵素阻害剤

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「アメル」 ロスバスタチン OD錠 5mg「アメル」

Rosuvastatin OD Tablets [AMEL]

処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22900AMX00846	22900AMX00847
販売開始	2017年12月	2017年12月

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「アメル」	ロスバスタチン OD 錠 5mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg) を含有する。	1錠中、日局ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg) を含有する。
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、スクラロース、トメントール、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、スクラロース、トメントール、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「アメル」	フィルムコーティング錠 うすい黄色	 直径：約 5.6mm 厚さ：約 3.1mm 質量：約 77.5mg	ロスバ 2.5 OD アメル
ロスバスタチン OD 錠 5mg「アメル」	フィルムコーティング錠 うすい黄色	 直径：約 7.2mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 154.0mg	ロスバ 5 OD アメル

* 4. 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

* 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。

* 6. 用法及び用量

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

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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]

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]

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]

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]

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]

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。

10. 相互作用

本剤は、OATP1B1 及び BCRP の基質である。

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 _{0-24h} 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。

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	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
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等	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
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
クマリン系抗凝固剤 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。	機序は不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 OATP1B1、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。
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 5.2 倍 ¹⁾ 、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水和物が 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。
バダデユスタット	本剤とバダデユ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。	バダデユスタットが 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

注) 承認用量外の用量における試験結果に基づく。

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。

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）

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	腭炎、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をお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。

14.1.2 本剤は舌の上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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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_{0-24h}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)²⁾。

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³⁾(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

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⁴⁾。定常状態におけるAUC_{0-24h}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は外国人の約2倍であった⁵⁾。

表1 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 _{0-24h} ^{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

高コレステロール血症患者にロスバスタチンカルシウム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⁶⁾。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、本試験で日本人と外国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外国人の約2倍であった⁷⁾。

表2 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

16.1.3 投与時間の影響

外国人健康成人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、ロスバスタチンカルシウムの体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた⁸⁾。

16.1.4 生物学的同等性試験

ロスバスタチンOD錠5mg「アメル」とクレストール錠5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ロスバスタチンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

表3 薬物動態パラメータ(生物学的同等性、水なし)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロスバスタチンOD錠5mg「アメル」	81.56±17.09	7.28±1.78	4.4±1.1	14.4±2.9
クレストール錠5mg*	75.31±23.25	6.87±2.23	4.4±1.2	18.2±6.5

(Mean±S.D., n=20)

*水で服用

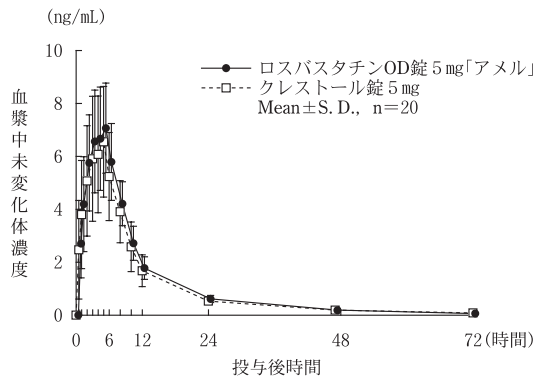


図1 血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、水なし)

表4 薬物動態パラメータ (生物学的同等性、水あり)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロスバスタチン OD錠5mg「アメル」	72.76 ± 26.81	6.39 ± 2.34	4.6 ± 1.0	16.2 ± 10.2
クレステール錠 5mg	69.42 ± 25.73	6.26 ± 2.51	4.1 ± 1.1	14.2 ± 3.8

(Mean ± S.D., n = 20)

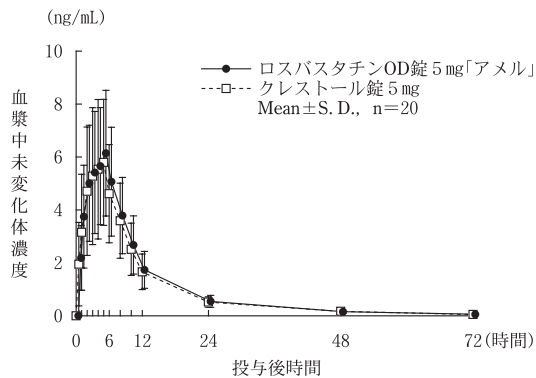


図2 血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、水あり)

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、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 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¹⁰⁾。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。

16.2.2 食事の影響

外国人健康成人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(食後3時間)あるいは食後に経口投与した¹¹⁾。食後投与したときのロスバスタチン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_{0-24h}は空腹時投与の94%であり、ロスバスタチンカルシウムの吸収量への食事の影響はないと考えられた。

16.3 分布

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¹²⁾。

16.4 代謝

外国人健康成人男性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、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、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¹³⁾。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¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

外国人健康成人男性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¹³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 性差及び加齢の影響

外国人の男性若年者、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¹⁵⁾。また、若年者のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた。

16.6.2 肝障害の影響

Child-Pugh A (スコア: 5~6)あるいはChild-Pugh B (スコア: 7~9)の肝障害を有する外国人患者各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¹⁶⁾。肝障害患者のC_{max}及びAUC_{0-24h}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]

16.6.3 腎障害の影響

重症度の異なる腎障害を有する外国人患者(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¹⁷⁾。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。[7.1、9.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

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_{0-24h}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_{0-24h}はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 シクロスポリン

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_{0-24h}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¹⁹⁾ (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、シクロスポリン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。[2.4、10.1 参照]

16.7.3 ゲムフィブロジル

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した²⁰⁾ (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。

16.7.4 その他の薬剤

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²¹⁾ (CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)、ケトコナゾール²²⁾、イトラコナゾール²³⁾及びエリスロマイシン²⁴⁾ (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 (外国人データ)。ワルファリン²⁵⁾ (CYP2C9及びCYP3A4の基質)あるいはジゴキシン²⁶⁾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 (外国人データ)。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²⁷⁾ (外国人データ)。

16.7.5 *in vitro* 試験

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²⁸⁾、²⁹⁾。

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²⁸⁾。

16.8 その他

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた³⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高コレステロール血症〉

17.1.1 海外第 III 相用量反応試験

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、ロスバスタチンカルシウム (5~80mg) 又はアトルバスタチン (10~80mg) を 1 日 1 回 6 週間投与した結果、ロスバスタチンカルシウムは、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリドには低下効果を、HDL-コレステロールには増加効果を示した。また、アポ蛋白 B、非 HDL-コレステロールを低下させ、アポ蛋白 A-I を増加させた。更に、LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、総コレステロール/HDL-コレステロール比、非 HDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、アポ蛋白 B/アポ蛋白 A-I 比を低下させた。

ロスバスタチンカルシウムの薬効は、投与後 1 週間以内にあらわれ、通常 2 週間までに最大効果の 90%となった。最大効果は通常 4 週間までにあらわれ、その後持続した。

副作用発現頻度は、ロスバスタチンカルシウム 5mg 投与群で 10.5% (4/38 例)、10mg 投与群では 15.6% (7/45 例)、及び 20mg 投与群で 17.9% (7/39 例) であった。いずれの投与群でも、3 例以上発現した副作用はなかった³¹⁾、³²⁾。

17.1.2 国内第 II 相試験

二重盲検法により実施された試験において、ロスバスタチンカルシウム 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 のとおりであった。

表 1 血清脂質値の平均変化率 (高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	2.5mg (n=17)	5mg (n=12)	10mg (n=14)	20mg (n=18)
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

副作用発現頻度は、ロスバスタチンカルシウム 2.5mg 投与群で 38.9% (7/18 例)、5mg 投与群で 20.0% (3/15 例)、10mg 投与群で 13.3% (2/15 例)、及び 20mg 投与群で 47.4% (9/19 例) であった。計 67 例において 3 例以上認められた副作用は、腹痛、CK 上昇及び γ -GTP 上昇 (各 3 例) であった³³⁾。

17.1.3 海外第 III 相試験

二重盲検法により実施された 3 試験の集積データをまとめた。ロスバスタチンカルシウム 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の血清脂質の平均変化率は表 2 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³⁴⁾。

表 2 血清脂質値の平均変化率 (外国人高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	5mg (n=390)	10mg (n=389)
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

17.1.4 海外第 III 相長期投与試験

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、ロスバスタチンカルシウム 5mg 又は 10mg から投与を開始し、LDL-コレステロール値が NCEP II ガイドラインの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。

副作用の発現率はロスバスタチンカルシウム 5mg 群で 29.4% (40/136 例)、ロスバスタチンカルシウム 10mg 群で 26.5% (35/132 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上発現した副作用は下痢、消化不良、鼓腸、筋痛、不眠症、発疹、腹痛及び無力症であった³⁵⁾、³⁶⁾。

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.5 国内第 II 相長期投与試験

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者にロスバスタチンカルシウム 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 3 のとおりであった³⁷⁾。

表 3 血清脂質値の平均変化率 (家族性高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	10mg (n=37)	20mg (n=37)
LDL-コレステロール (%)	-49.2	-53.9
総コレステロール (%)	-39.4	-43.3
トリグリセリド (%)	-18.2	-23.6
HDL-コレステロール (%)	9.6	13.8

3 例以上に認められた副作用は CK 上昇 (3/37 例、8.1%) であった³⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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。ロスバスタチンカルシウムは、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ、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³⁹⁾、⁴⁰⁾。

18.1.1 HMG-CoA 還元酵素阻害作用

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⁴¹⁾ (*in vitro*)。

18.1.2 肝コレステロール合成阻害作用

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⁴¹⁾。

18.1.3 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⁴²⁾ (*in vitro*)。

18.2 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⁴³⁾、カニクイザル⁴⁴⁾、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) 45)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) 46)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) 47)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43)。

18.3 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た、動脈硬化病変の進展を抑制した45)。

18.4 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46),47)。

19. 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[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]

分子式

(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量

1001.14

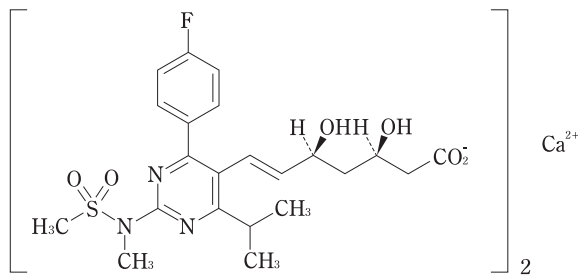
性状

白色の粉末である。

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。

吸湿性である。

構造式



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

〈ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]

〈ロスバスタチン OD 錠 5mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]


23. 主要文献

- Zurth C, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019 ; 44 (6) : 747-759
- 単回投与後の血漿中濃度, 1996 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.3.1.2)
- Martin PD, et al. : Clin Ther 2003 ; 25 (8) : 2215-2224
- 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)
- 反復投与後の血漿中濃度 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 イ.3.2.2.2)
- 患者における血漿中濃度, 2002 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.6)
- 患者における反復投与時の血漿中濃度 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.7.8)
- Martin PD, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54 (5) : 472-477

- 社内資料 : 生物学的同等性試験 [OD 錠 5mg]
- 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)
- 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)
- 蛋白結合率, 2000 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.2.2.5)
- 尿糞中排泄率, 1999 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.7.9.5)
- HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の血漿中濃度, 2000 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.7.9.4)
- Martin PD, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 (10) : 1116-1121
- Simonson SG, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 58 (10) : 669-675
- 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)
- 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))
- Simonson SG, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2004 ; 76 (2) : 167-177
- Schneck DW, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2004 ; 75 (5) : 455-463
- Cooper KJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2002 ; 58 (8) : 527-531
- Cooper KJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 55 (1) : 94-99
- Cooper KJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2003 ; 73 (4) : 322-329
- Cooper KJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59 (1) : 51-56
- Simonson SG, et al. : J Clin Pharmacol. 2005 ; 45 (8) : 927-934
- Martin PD, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 (12) : 1352-1357
- Simonson SG, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2004 ; 57 (3) : 279-286
- McCormick AD, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 1055
- ロスバスタチンの *in vitro* 代謝 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 へ.3.7.9)
- 社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- Schneck DW, et al. : Am J Cardiol. 2003 ; 91 (1) : 33-41
- アトルバスタチンとの用量反応比較試験 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ト.1.3.2)
- 日本人高コレステロール血症患者における有効性, 2002 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ト.1.2.3)
- 外国人高コレステロール血症患者における有効性, 2001 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ト.2.1.2.1)
- 外国人高コレステロール血症患者の長期投与における有効性, 2001 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ト.1.5.2)
- Olsson AG, et al. : Am Heart J. 2002 ; 144 (6) : 1044-1051
- Mabuchi H, et al. : J Atheroscler Thromb. 2004 ; 11 (3) : 152-158
- ヘテロ接合体性 FH 患者における増量、長期投与試験 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ト.1.4.2)
- Nezasa K, et al. : Xenobiotica. 2003 ; 33 (4) : 379-388
- 作用機序のまとめ (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ホ.1.2.8)
- McTaggart F, et al. : Am J Cardiol. 2001 ; 87 (5A) : 28B-32B
- LDL 受容体に対する作用, 2002 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ホ.1.2.3)
- イヌの血中脂質に対する作用, 2002 (クレストール錠 : 2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 ホ.1.1.1)

- 44) カニクイザルの血清コレステロール及びリポ蛋白コレステロールに対する作用, 2002 (クレストール錠: 2005年1月19日承認、申請資料概要 ホ.1.1.2)
- 45) WHHL ウサギの血清コレステロール及び動脈硬化病変に対する作用, 2002 (クレストール錠: 2005年1月19日承認、申請資料概要 ホ.1.1.3)
- 46) アポ蛋白 E3Leiden トランスジェニックマウスに対する作用, 2002 (クレストール錠: 2005年1月19日承認、申請資料概要 ホ.1.1.4)
- 47) ヒトアポ蛋白 B/CETP トランスジェニックマウスに対する作用, 2002 (クレストール錠: 2005年1月19日承認、申請資料概要 ホ.1.1.5)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4
 0120-041-189
FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4