

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**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 「日医工」****ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」****Rosuvastatin Tablets****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 「日医工」****ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」****Rosuvastatin OD Tablets**

剤形	錠：フィルムコーティング錠 OD 錠：フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中ロスバスタチンカルシウムを以下の量含有 錠 2.5mg/OD 錠 2.5mg：2.6mg（ロスバスタチンとして 2.5mg） 錠 5mg/OD 錠 5mg：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 洋名：Rosuvastatin Calcium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2017 年 8 月 15 日 薬価基準収載：2017 年 12 月 8 日 販売開始：2017 年 12 月 8 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 10 月改訂（第 2 版）の添付文書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—

(2020年4月改訂)

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（<https://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	29
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	29
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	34
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	35
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	35
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	35
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	36
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	36
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	36
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	36
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	37
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	38
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	38
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	38
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	39
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	42
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	51
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	55
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	16	10. 過量投与.....	55
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	16	11. 適用上の注意.....	55
9. 溶出性.....	16	12. その他の注意.....	55
10. 容器・包装.....	21	IX. 非臨床試験に関する項目	56
11. 別途提供される資材類.....	21	1. 薬理試験.....	56
12. その他.....	22	2. 毒性試験.....	56
V. 治療に関する項目	25	X. 管理的事項に関する項目	57
1. 効能又は効果.....	25	1. 規制区分.....	57
2. 効能又は効果に関連する注意.....	25	2. 有効期間.....	57
3. 用法及び用量.....	25	3. 包装状態での貯法.....	57
4. 用法及び用量に関連する注意.....	25	4. 取扱い上の注意点.....	57
5. 臨床成績.....	27	5. 患者向け資材.....	57

略語表

6.	同一成分・同効薬.....	57
7.	国際誕生年月日	57
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 取載年月日、販売開始年月日.....	57
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	58
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	58
11.	再審査期間	58
12.	投薬期間制限に関する情報.....	58
13.	各種コード.....	58
14.	保険給付上の注意	58
X I.	文献	59
1.	引用文献	59
2.	その他の参考文献.....	61
X II.	参考資料	62
1.	主な外国での発売状況	62
2.	海外における臨床支援情報	64
X III.	備考	65
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	65
2.	その他の関連資料.....	72

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	最終サンプリング時間 t までの AUC
C _{max}	最高血中濃度
t _{max}	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ロスバスタチンカルシウムを有効成分とする HMG - CoA 還元酵素阻害剤である。

「ロスバスタチン錠 2.5mg「日医工」」、「ロスバスタチン錠 5mg「日医工」」、「ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「日医工」」及び「ロスバスタチン OD 錠 5mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 8 月 15 日に承認を取得、2017 年 12 月 8 日に販売を開始した。(薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日) に基づき承認申請)

2018 年 12 月 26 日付けで、「家族性高コレステロール血症」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ロスバスタチンカルシウムを有効成分とする HMG - CoA 還元酵素阻害剤である。
- (2) 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、多形紅斑が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠は、識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名をレーザー印字した。
- (2) 錠の PTP 包装 (100 錠) の個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。
- (3) OD 錠は、1-メントールを使用している。
- (4) OD 錠は、光安定性を高めるためフィルムコーティング錠とし、コーティングには速放性基剤を用いた。
- (5) OD 錠は、識別性を高めるため、錠剤のおモテ面に成分名、ウラ面に含量、社名をレーザー印字した。
- (6) OD 錠の PTP 包装 (100 錠、140 錠) の個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きであり、バラ包装のボトルはキャップに貼付可能な副片ラベル付きである。
- (7) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (8) PTP シート裏面に「高コレステロール血症の薬」を表記した。

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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 「日医工」
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」

(2) 洋名

Rosuvastatin Tablets
Rosuvastatin OD Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

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)

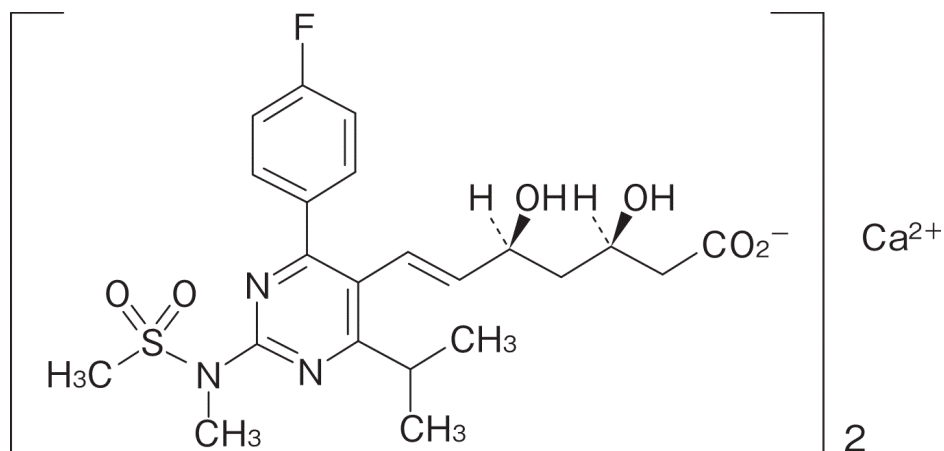
Rosuvastatin Calcium (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

酵素阻害薬：-stat-

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)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)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)aminopyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate] (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はロスバスタチンカルシウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はロスバスタチンカルシウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 定性反応

本品の水、メタノール混液はカルシウム塩の定性反応(3)を呈する。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形







(1) 剤形の区別

錠：フィルムコーティング錠

OD錠：フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		5.6	7.1
厚さ (mm)		3.0	3.6
質量 (mg)		80	150
本体表示		ロスバスタチン 2.5 日医工	ロスバスタチン 5 日医工
包装コード		㊟015	㊟016

販売名		ロスバスタチン OD錠 2.5mg 「日医工」	ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠（口腔内崩壊錠）	
色調		うすい黄色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		5.6	7.2
厚さ (mm)		3.1	3.6
質量 (mg)		77.5	154
本体表示		ロスバスタチン OD 2.5 日医工	ロスバスタチン OD 5 日医工
包装コード		㊟118	㊟119

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」
有効成分	1錠中 ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg)	1錠中 ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、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、酸化チタン、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ	

販売名	ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」
有効成分	1錠中 ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg)	1錠中 ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg)
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、l-メントール、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、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」 加速試験 40°C・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの 黄色のフィルムコーティング錠>	ROS25T-4 ROS25T-5 ROS25T-6	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法、HPLC)	ROS25T-4 ROS25T-5 ROS25T-6	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	ROS25T-4 ROS25T-5 ROS25T-6	1.9～3.9 2.1～2.9 1.7～3.4	—	—	1.9～2.6 1.7～2.6 1.9～3.1
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	ROS25T-4 ROS25T-5 ROS25T-6	95.9～100.1 97.2～102.5 96.6～100.4	93.5～101.2 92.8～101.4 97.0～101.5	94.8～101.3 98.3～102.8 97.7～101.3	93.6～99.9 95.2～101.0 96.6～99.8
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	ROS25T-4 ROS25T-5 ROS25T-6	98.7 98.7 98.2	98.9 99.5 99.3	99.1 99.3 99.5	99.0 99.2 98.9

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 加速試験 40°C・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの 黄色のフィルムコーティング錠>	ROS5T-4 ROS5T-5 ROS5T-6	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法、HPLC)	ROS5T-4 ROS5T-5 ROS5T-6	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	ROS5T-4 ROS5T-5 ROS5T-6	2.6～3.9 3.1～5.5 2.4～3.4	—	—	2.4～3.8 2.4～3.8 3.4～4.1
溶出性 (%) <15 分、85%以上>	ROS5T-4 ROS5T-5 ROS5T-6	93.3～100.9 95.7～102.2 90.2～102.0	95.7～99.8 91.0～99.5 94.9～100.6	95.3～101.7 90.0～103.1 95.6～102.4	92.5～100.0 91.9～100.5 94.4～102.4
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	ROS5T-4 ROS5T-5 ROS5T-6	101.1 100.7 99.8	98.4 99.4 98.0	99.9 100.5 99.4	100.5 100.8 99.9

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6264001 6264002 6264003	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6264001 6264002 6264003	1.7~2.6 1.4~2.9 1.4~2.9	—	—	1.9~3.1 1.9~3.4 2.5~4.0
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6264001 6264002 6264003	10~20 9~22 9~18	7~12 8~20 6~15	7~17 9~21 7~22	8~18 8~25 8~19
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	6264001 6264002 6264003	90~98 87~98 86~98	87~96 85~99 90~99	87~97 85~98 83~97	87~99 84~101 86~101
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6264001 6264002 6264003	98.9 99.5 100.0	98.9 99.9 100.3	99.4 99.7 100.8	98.6 98.9 99.3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6264001 6264002 6264003	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6264001 6264002 6264003	1.7~2.6 1.4~2.9 1.4~2.9	—	—	2.6~3.6 2.6~3.4 2.7~3.5
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6264001 6264002 6264003	10~20 9~22 9~18	9~20 8~24 6~20	9~16 9~21 8~17	9~21 10~21 8~23
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	6264001 6264002 6264003	90~98 87~98 86~98	85~96 87~98 84~98	84~96 87~97 83~97	87~100 85~97 88~100
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6264001 6264002 6264003	98.9 99.5 100.0	100.0 100.2 100.4	99.7 99.6 100.2	98.5 98.5 99.7

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 ＜うすい黄色のフィルムコーティング錠＞	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6265002 6265003 6264004	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	6265002 6265003 6264004	1.7～2.2 1.7～2.9 1.2～1.7	—	—	2.2～2.9 1.7～2.2 1.0～2.2
崩壊性 (秒) ＜60 秒以内＞	6265002 6265003 6264004	9～19 9～20 9～19	8～20 8～16 8～24	7～21 8～21 6～21	9～19 8～21 9～23
溶出性 (%) ＜30 分、85%以上＞	6265002 6265003 6264004	92～100 94～100 93～100	92～101 95～100 94～100	94～100 95～101 95～100	95～102 95～100 95～100
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	6265002 6265003 6264004	100.8 100.5 101.0	100.8 100.5 101.4	99.6 100.2 100.6	99.1 99.3 99.3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 ＜うすい黄色のフィルムコーティング錠＞	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6265002 6265003 6264004	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) ＜※1＞	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	6265002 6265003 6264004	1.7～2.2 1.7～2.9 1.2～1.7	—	—	1.9～2.6 1.7～2.9 1.9～2.4
崩壊性 (秒) ＜60 秒以内＞	6265002 6265003 6264004	9～19 9～20 9～19	9～25 9～21 8～21	5～22 8～24 7～18	8～20 8～20 9～21
溶出性 (%) ＜30 分、85%以上＞	6265002 6265003 6264004	92～100 94～100 93～100	91～100 95～101 96～102	94～102 94～100 94～101	95～102 95～101 97～102
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	6265002 6265003 6264004	100.8 100.5 101.0	101.7 101.5 101.4	99.5 99.8 99.9	99.1 99.2 99.0

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 長期保存試験

◇ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「日医工」 長期保存試験 25°C・60%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6264001 6264002 6264003	適合	—	適合	—
純度試験 (HPLC) <※1>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6264001 6264002 6264003	1.7~2.6 1.4~2.9 1.4~2.9	—	1.9~2.4 2.2~2.6 1.9~3.1	—
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6264001 6264002 6264003	10~20 9~22 9~18	11~17 12~17 10~14	7~17 10~19 7~15	10~14 8~14 9~13
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	6264001 6264002 6264003	90~98 87~98 86~98	87~99 86~100 90~100	85~97 86~98 86~97	89~99 85~99 86~97
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6264001 6264002 6264003	98.9 99.5 100.0	99.1 98.8 99.7	99.1 99.4 99.6	98.8 98.7 99.3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「日医工」 長期保存試験 25°C・60%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6264001 6264002 6264003	適合	—	適合	—
純度試験 (HPLC) <※1>	6264001 6264002 6264003	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6264001 6264002 6264003	1.7~2.6 1.4~2.9 1.4~2.9	—	2.4~3.6 1.2~2.9 1.9~3.1	—
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6264001 6264002 6264003	10~20 9~22 9~18	10~19 11~18 9~18	11~18 11~19 10~18	10~15 10~17 10~14
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	6264001 6264002 6264003	90~98 87~98 86~98	86~100 90~100 87~99	84~92 84~95 83~96	89~99 80~98 86~99
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6264001 6264002 6264003	98.9 99.5 100.0	99.1 99.4 99.8	99.0 99.4 99.6	98.2 98.1 99.5

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6265002 6265003 6264004	適合	—	適合	—
純度試験 (HPLC) <※1>	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6265002 6265003 6264004	1.7~2.2 1.7~2.9 1.2~1.7	—	1.7~2.9 1.2~2.4 1.2~1.9	—
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6265002 6265003 6264004	9~19 9~20 9~19	9~25 9~18 9~21	10~19 9~19 9~19	9~15 8~14 9~16
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	6265002 6265003 6264004	92~100 94~100 93~100	93~99 93~100 94~100	93~100 95~101 94~102	93~99 94~101 94~99
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6265002 6265003 6264004	100.8 100.5 101.0	99.4 99.4 99.6	99.8 99.5 99.9	98.9 99.1 99.6

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月
性状 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	6265002 6265003 6264004	適合	—	適合	—
純度試験 (HPLC) <※1>	6265002 6265003 6264004	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	6265002 6265003 6264004	1.7~2.2 1.7~2.9 1.2~1.7	—	2.4~3.1 1.4~1.9 1.7~2.2	—
崩壊性 (秒) <60 秒以内>	6265002 6265003 6264004	9~19 9~20 9~19	9~23 9~21 9~25	8~20 10~18 8~20	9~17 9~17 8~20
溶出性 (%) <30 分、85%以上>	6265002 6265003 6264004	92~100 94~100 93~100	93~99 94~101 94~101	95~102 95~101 95~100	94~101 95~101 95~102
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	6265002 6265003 6264004	100.8 100.5 101.0	99.4 99.8 99.8	100.0 100.0 100.3	99.0 98.8 99.4

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

ロスバスタチン OD 錠「日医工」の安定性について

PTP 包装及びバラ包装で、安定性試験実施方法のガイドライン、長期保存試験の項に従い、試験を実施した。その結果、全ての項目で品質の低下は認められず、安定であった。

また、いずれの包装形態においても安定性に差は認められなかった。

また、加速試験の6ヵ月経過時点までいずれの試験項目も規格を満たしており「明確な品質の変化」は認められず、長期保存試験では18ヵ月経過時まで類縁物質質量、崩壊時間、溶出率及び定量値に経時的な変化及び変動は認められなかった。

従って、「安定性データの評価に関するガイドラインについて 医薬審発第0603004号」より、ロスバスタチンOD錠「日医工」は通常の市場流通下において2年間安定であることが推測された。

(3) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2017/7/4～2017/10/16

◇ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜15分、85%以上＞	BV0300	100.9～103.0	99.9～103.1	99.0～103.1	98.4～101.9	101.9～104.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	BV0300	98.4～100.1	101.5～102.5	101.2～101.3	100.6～101.1	100.0～100.8
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	59～77	62～76	62～72	66～76	63～80

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜15分、85%以上＞	BV0300	100.9～103.0	99.1～102.9	100.2～103.1	98.8～102.6	100.0～104.3
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	BV0300	98.4～100.1	101.2～101.9	100.1～102.3	101.3～101.9	100.3～101.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	59～77	48～54	49～56	47～57	45～55

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源 (約1,600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 ＜うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠＞	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜15分、85%以上＞	BV0300	100.9～103.0	100.6～105.5	100.0～105.8	101.8～106.3
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	BV0300	98.4～100.1	101.0～102.0	100.6～101.7	100.7～101.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	59～77	62～69	61～76	64～70

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/7/4～2017/10/16

◇ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 <うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠>	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	BV0300	96.8～101.0	97.1～102.0	97.7～100.1	96.8～100.9	98.3～103.1
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	BV0300	98.8～99.3	99.8～100.3	98.9～99.5	99.0～99.6	100.0～100.4
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	73～99	79～92	81～85	78～95	80～93

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 <うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠>	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	BV0300	96.8～101.0	95.5～98.1	97.1～98.8	92.8～97.9	97.1～101.8
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	BV0300	98.8～99.3	100.7～100.9	100.5～101.3	100.6～101.3	99.8～101.0
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	73～99	56～69	57～62	56～64	54～63

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源 (約 1,600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 <うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠>	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色の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の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の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のフィルムコーティング錠
溶出性 (%) n=6 <15 分、85%以上>	BV0300	96.8～101.0	97.3～102.2	97.4～100.9	94.0～101.2
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	BV0300	98.8～99.3	98.9～99.5	99.7～100.0	98.6～100.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	BV0300	73～99	75～85	75～86	74～84

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/1/12～2017/6/6

◇ロスバスタチン OD錠 2.5mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=5 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	4211601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 <※1>	4211601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	4211601	17～23	19～25	26～32	23～26
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	4211601	84～94	81～96	83～92	84～100
含量 (%) ※2 n=20 <95.0～105.0%>	4211601	99.6	98.9	98.9	99.4
(参考値) 硬度 (N) n=5	4211601	41.0	42.4	40.6	52.4

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD錠 2.5mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=5 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	4211601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 <※1>	4211601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	4211601	17～23	12～23	13～24	13～25
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	4211601	84～94	92～99	89～94	91～99
含量 (%) ※2 n=20 <95.0～105.0%>	4211601	99.6	99.3	99.2	99.8
(参考値) 硬度 (N) n=5	4211601	41.0	—※3	24.8	—※3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：測定不能

◇ロスバスタチン OD錠 2.5mg 「日医工」 無包装 25℃・45%RH、曝光 [D65光源 (2,500Lx)、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=5 <うすい黄色のフィルムコーティング錠>	4211601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 <※1>	4211601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 <60秒以内>	4211601	17～23	17～19	13～21	12～17
溶出性 (%) n=6 <15分、80%以上>	4211601	84～94	82～90	83～92	84～95
含量 (%) ※2 n=20 <95.0～105.0%>	4211601	99.6	99.3	98.4	98.3
(参考値) 硬度 (N) n=5	4211601	41.0	45.9	46.0	47.3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2017/1/12～2017/6/6

◇ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=5 ＜うすい黄色のフィルムコーティング錠＞	4311601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 ＜※1＞	4311601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 ＜60 秒以内＞	4311601	18～25	13～23	16～18	10～22
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、85%以上＞	4311601	91～98	94～99	93～98	93～100
含量 (%) ※2 n=20 ＜95.0～105.0%＞	4311601	100.1	100.6	99.9	99.5
(参考値) 硬度 (N) n=5	4311601	46.8	49.3	48.3	53.9

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=5 ＜うすい黄色のフィルムコーティング錠＞	4311601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 ＜※1＞	4311601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 ＜60 秒以内＞	4311601	18～25	11～20	17～19	17～28
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、85%以上＞	4311601	91～98	97～101	93～98	96～100
含量 (%) ※2 n=20 ＜95.0～105.0%＞	4311601	100.1	99.8	99.9	100.4
(参考値) 硬度 (N) n=5	4311601	46.8	30.2	—※3	—※3

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：測定不能

◇ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」 無包装 25℃・45%RH、曝光 [D65 光源 (2,500Lx)、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=5 ＜うすい黄色のフィルムコーティング錠＞	4311601	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠	うすい黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 (HPLC) n=10 ＜※1＞	4311601	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (秒) n=6 ＜60 秒以内＞	4311601	18～25	12～16	12～19	14～18
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、85%以上＞	4311601	91～98	93～98	93～97	96～99
含量 (%) ※2 n=20 ＜95.0～105.0%＞	4311601	100.1	99.8	99.9	99.7
(参考値) 硬度 (N) n=5	4311601	46.8	54.0	56.4	55.9

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（1）溶出規格

ロスバスタチン錠 2.5mg「日医工」及びロスバスタチン錠 5mg「日医工」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。

（試験液に pH6.6 の 0.05mol/L クエン酸緩衝液 900mL を用い、パドル法により 50rpm で試験を行う）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2.5mg、5mg	30 分	80%以上

(2) 溶出試験²⁾

<ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

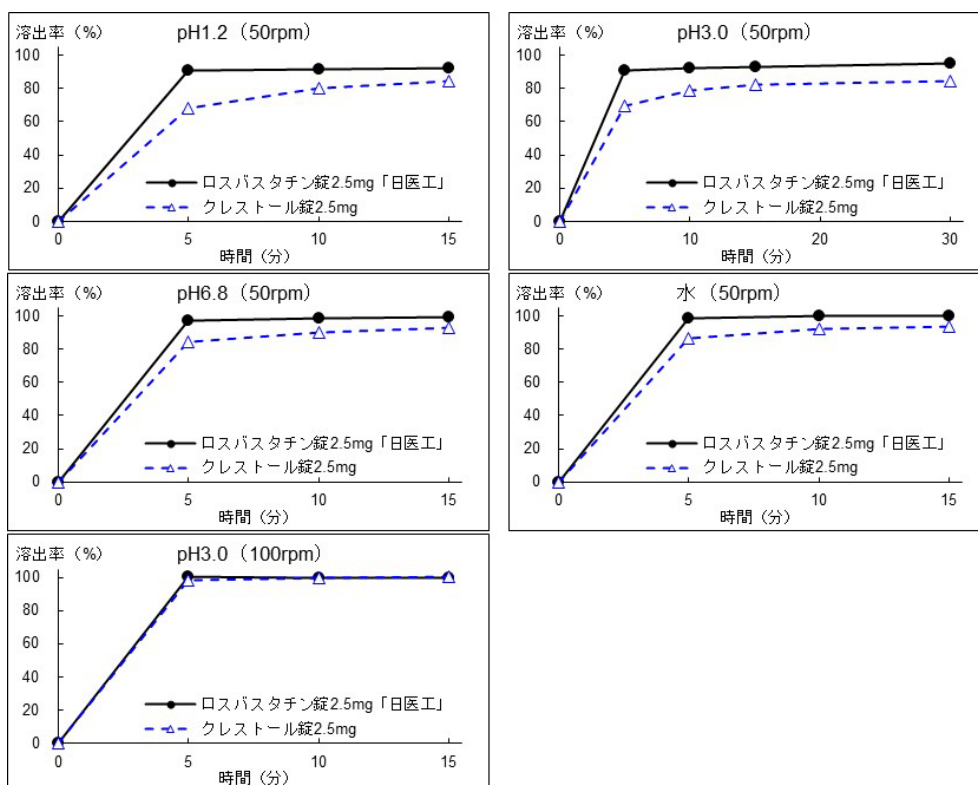
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(Crestol錠 2.5mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

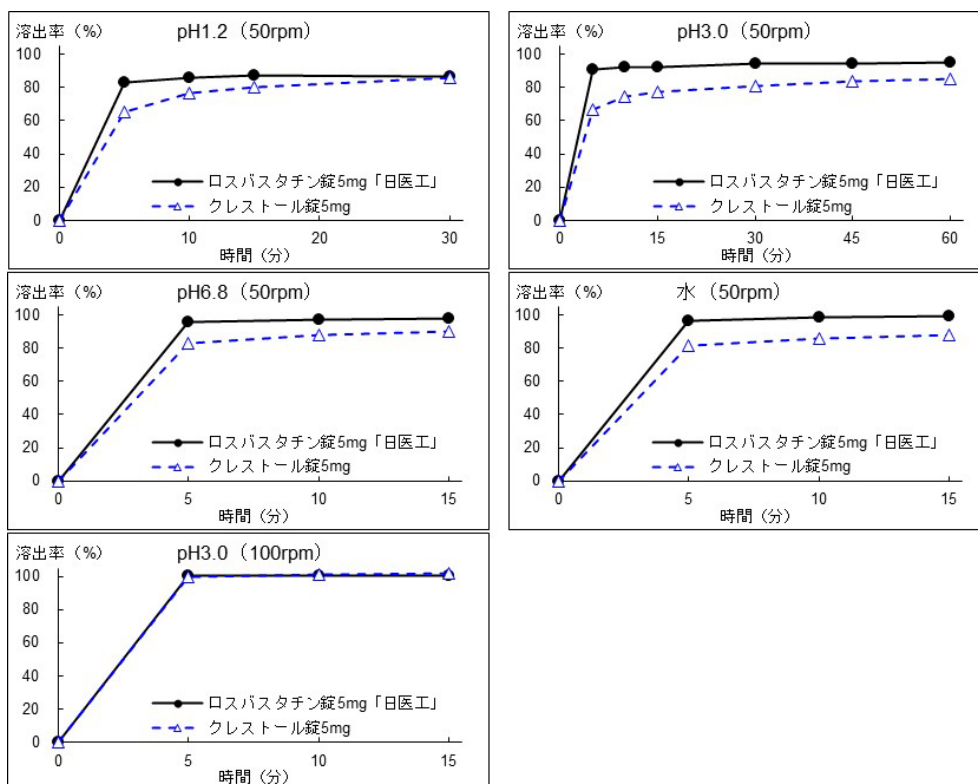
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (100rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準剤(クレストール錠 5mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

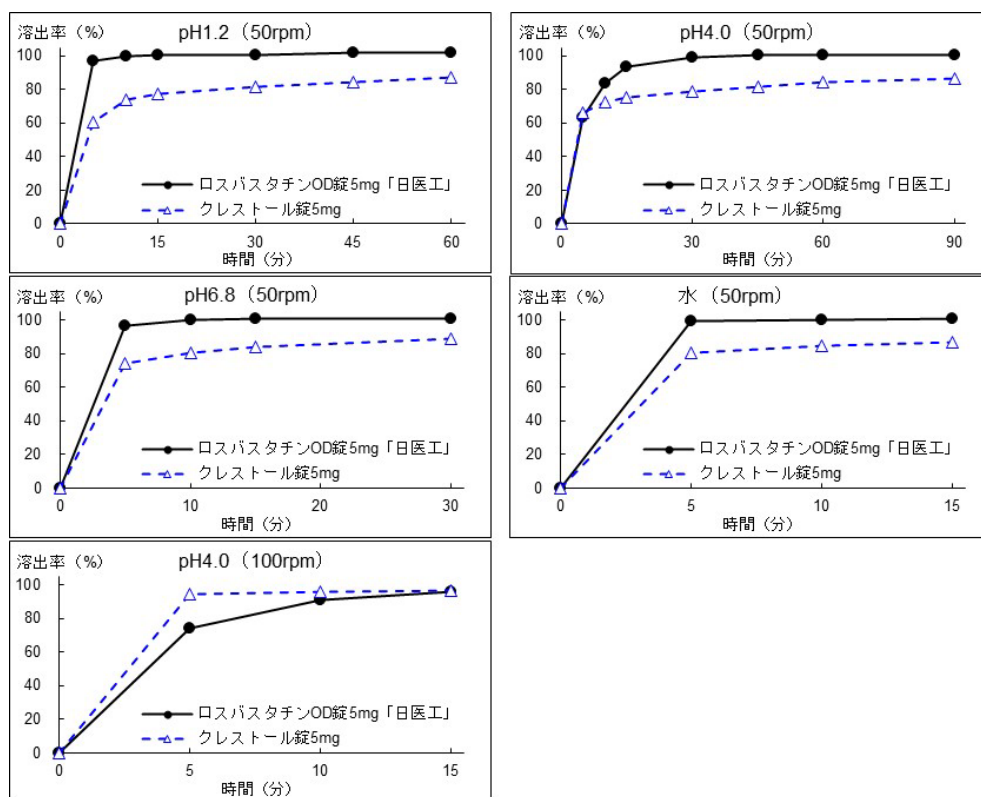
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲になかった。また、f2 関数の値は 42 以上ではなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、f2 関数の値は 42 以上であった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準剤(Crestor錠 5mg)と比較した結果、上記 pH6.8 (50rpm)、水 (50rpm) 及び pH4.0 (100rpm) の条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験³⁾

<ロスバスタチン OD錠 2.5mg「日医工」>

ロスバスタチン OD錠 2.5mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形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「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

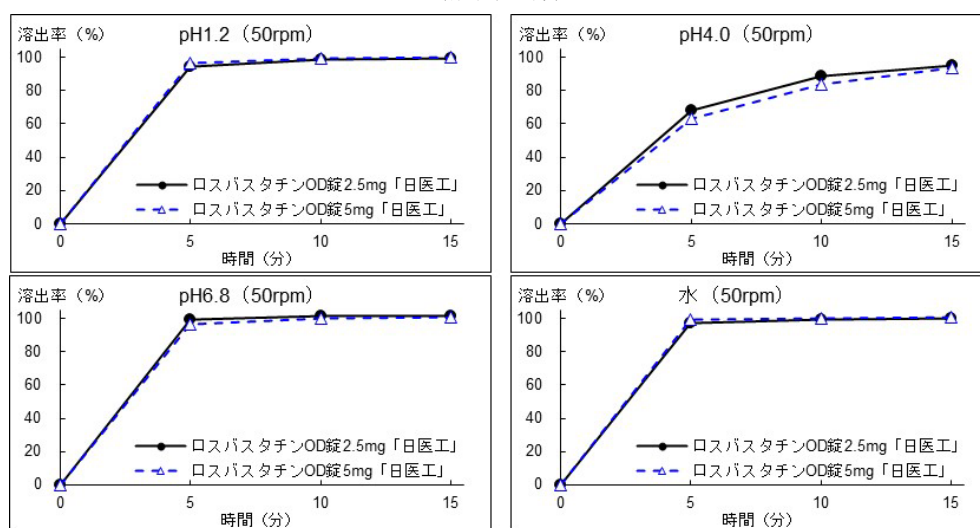
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ロスバスタチン OD錠 5mg「日医工」）と比較した結果、上記全ての条件において「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

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

該当しない

(2) 包装

販売名	PTP包装	バラ包装
ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	100錠 [10錠×10; PTP] 500錠 [10錠×50; PTP]	—
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」	100錠 [10錠×10; PTP]	—
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	100錠 [10錠×10; PTP] 140錠 [14錠×10; PTP]	500錠 [プラスチックボトル; バラ: 乾燥剤入り]
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」	100錠 [10錠×10; PTP] 140錠 [14錠×10; PTP]	500錠 [プラスチックボトル; バラ: 乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	PTP包装	バラ包装
ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	PTP : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデンラミネートフィルム、アルミニウム箔 ピロー: ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	—
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」		
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 ピロー: アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	ボトル: ポリエチレン キャップ: ポリプロピレン 乾燥剤: シリカゲル
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」		

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

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。

自動錠剤分包機における落下耐久性試験⁴⁾

(1) ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」について、自動錠剤分包機への対応検討のために落下耐久性試験を実施した。

試験報告日：2018/5/15

1) 使用機器

全自動錠剤分包機 260PROUD (湯山製作所)

使用ローターカセット [163] 直径：5.5mm、錠剤厚み：3.1mm

2) 使用製剤

販売名	Lot No.	保存条件
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	ID1202	開始時：包装から取出した直後
		加湿 4w：無包装、25℃・75%RH、4 週保存

3) 使用製剤の錠剤物性

保管条件	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (N)	摩損度(%)		崩壊時間 (s)
					100 回転	250 回転	
開始時	77.5	5.61	3.06	54.1	0.0	0.0	21.0
加湿 4w	79.0	5.70	3.27	24.2	0.0	0.0	22.8

4) 分包方法

最上段・内輪側にカセットを設置し、1 錠の分包を 30 包、5 錠の分包を 30 包、分包する。

カセット位置および一包あたりの錠剤数

カセット位置		1 錠包装/包	5 錠包装/包
高さ	内輪/外輪		
最上段	内輪	30 包 (=30 錠)	30 包 (=150 錠)

5) 割れ・欠けの判断基準

割れ：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

欠け：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

6) 試験結果

一包化試験結果

保管条件	カセット	錠数/包	割れ ^{※1}	欠け ^{※2}		欠片混入 ^{※3}
				大きい欠け	小さい欠け	
開始時	上段	1錠/包	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠
		5錠/包	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠
加湿 4w	上段	1錠/包	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠
		5錠/包	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠

※1：割れた錠剤の数 ※2：欠けた錠剤の数 ※3：錠剤の欠片が混入した数

一包化テスト後のローターカセットの状態

保管条件	使用後のローターカセットの状態
開始時	粉の付着は認められなかった。
加湿 4w	粉の付着は認められなかった。

7) 結果概要

保管条件	結果概要
開始時	1錠分包及び5錠分包において、割れ欠けは認められなかった。
加湿 4w	1錠分包及び5錠分包において、割れ欠けは認められなかった。

(2) ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」について、自動錠剤分包機への対応検討のために落下耐久性試験を実施した。

試験報告日：2018/5/15

1) 使用機器

全自動錠剤分包機 260PROUD (湯山製作所)

使用ローターカセット [170] 直径：7.0mm、錠剤厚み：3.6mm

2) 使用製剤

販売名	Lot No.	保存条件
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」	ID1802	開始時：包装から取出した直後
		加湿 4w：無包装、25℃・75%RH、4週保存

3) 使用製剤の錠剤物性

保管条件	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (N)	摩損度(%)		崩壊時間 (s)
					100回転	250回転	
開始時	154.0	7.13	3.56	61.1	0.0	0.0	20.0
加湿 4w	158.3	7.27	3.86	30.8	0.1	0.2	15.3

4) 分包方法

最上段・内輪側にカセットを設置し、1錠の分包を30包、5錠の分包を30包、分包する。

カセット位置および一包あたりの錠剤数

カセット位置		1錠包装/包	5錠包装/包
高さ	内輪/外輪		
最上段	内輪	30包 (=30錠)	30包 (=150錠)

5) 割れ・欠けの判断基準

割れ：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

欠け：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

6) 試験結果

一包化試験結果

保管条件	カセット	錠数/包	割れ※ ¹	欠け※ ²		欠片混入※ ³
				大きい欠け	小さい欠け	
開始時	上段	1錠/包	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠
		5錠/包	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠
加湿 4w	上段	1錠/包	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠	0錠/ 30錠
		5錠/包	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠	0錠/ 150錠

※1：割れた錠剤の数 ※2：欠けた錠剤の数 ※3：錠剤の欠片が混入した数

一包化テスト後のローターカセットの状態

保管条件	使用後のローターカセットの状態
開始時	粉の付着は認められなかった。
加湿 4w	粉の付着は認められなかった。

7) 結果概要

保管条件	結果概要
開始時	1錠分包及び5錠分包において、割れ欠けは認められなかった。
加湿 4w	1錠分包及び5錠分包において、割れ欠けは認められなかった。

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ます、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、C_{max}、AUC_{0-24h}は健康成人の1.1~1.8倍であったが、重度(クレアチンクリアランス<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⁵⁾。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/1.73m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (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」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

*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C_{max}、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 承認時までの臨床試験(外国人データ)において、本剤40mg*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*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本剤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本剤の曝露量は白人の約2倍に相当⁶⁾、⁷⁾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」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

*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C_{max}、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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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^{8) 9)}。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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^{12)・13)}。

〈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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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。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^{16)、17)}。

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 (*in vitro*)¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

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 (*in vitro*)¹⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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²⁰⁾、カニクイザル²¹⁾、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)²²⁾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)²³⁾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)²⁴⁾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²⁰⁾。

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、動脈硬化病変の進展を抑制した²²⁾。

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^{23)、24)}。

(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

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 $3.56 \pm 1.35 \text{ ng/mL}$ 及び $31.3 \pm 13.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった (平均値 \pm 標準偏差) ²⁵⁾。

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) ²⁶⁾。

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 ²⁷⁾。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 ²⁸⁾。

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)	$T_{max}^b)$ (h)	$AUC_{0-24h}^a)$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}^a)$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^c)$ (h)
10	単回	7.87 (54.4)	5 (4-5)	74.2 (56.0)	126 (39.3) ^{d)}	$15.1 \pm 5.36^d)$
	反復	9.38 (71.5)	5 (5-5)	90.5 (67.0)	167 (30.0) ^{e)}	$18.4 \pm 4.62^e)$
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 \pm 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 ²⁹⁾。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 : 4.06 ng/mL 、20mg : 9.82 ng/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 ³⁰⁾。

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³¹⁾。

16.1.4 生物学的同等性試験

<ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」>

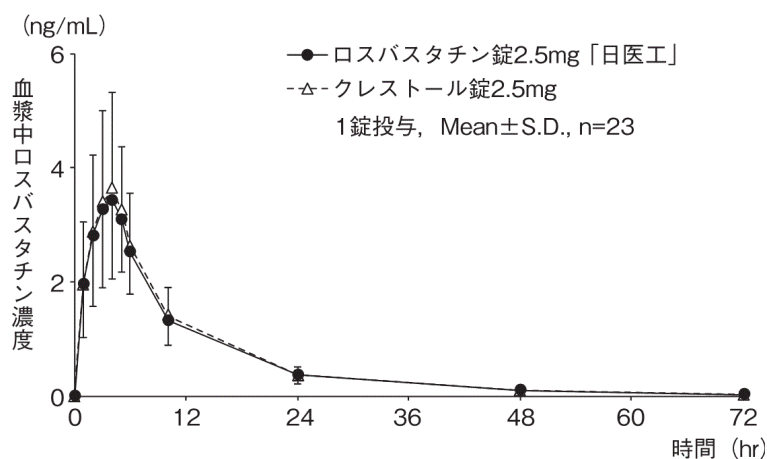
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」及びクレストール錠 2.5mg 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 2.5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ロスバスタチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³²⁾。

表 3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	42.94±13.12	3.70±1.36	3.91±1.00	13.6±4.0
クレストール錠 2.5mg	44.45±15.26	3.91±1.58	4.04±1.07	13.1±2.4

(1 錠投与、Mean±S.D.、n=23)



血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

<ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 >

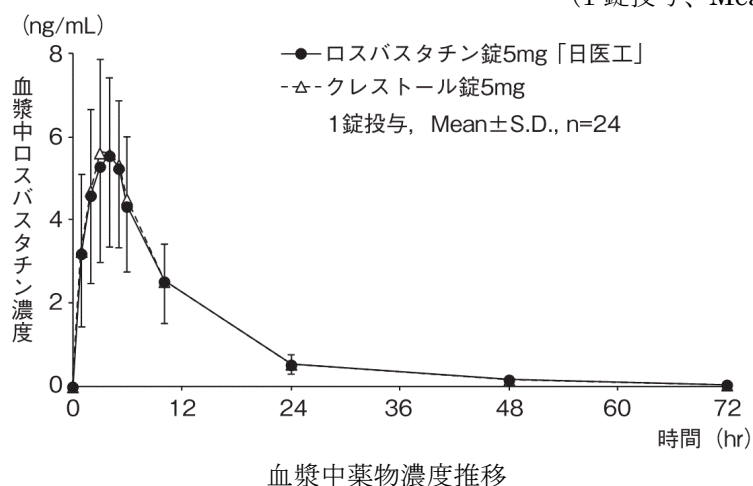
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」及びクレストール錠 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）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ロスバスタチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³²⁾。

表 4 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」	72.11±27.37	5.88±2.22	3.96±0.81	13.5±3.1
クレストール錠 5mg	73.45±23.21	6.23±2.01	3.92±1.25	13.1±2.4

(1 錠投与、Mean±S.D.、n=24)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

<ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」 >

ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。³⁾

<ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

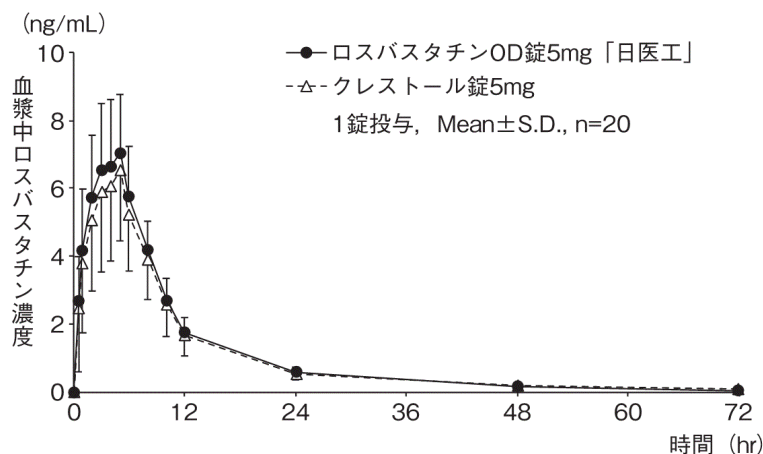
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」及びクレストール錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ロスバスタチンとして 5mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水なしで服用*及び水で服用）して血漿中ロスバスタチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³³⁾。

(※水なし服用はロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」のみで、クレストール錠 5mg は水で服用)

表 3 薬物動態パラメータ (水なし投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」	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

(1錠投与、Mean±S.D.、n=20)

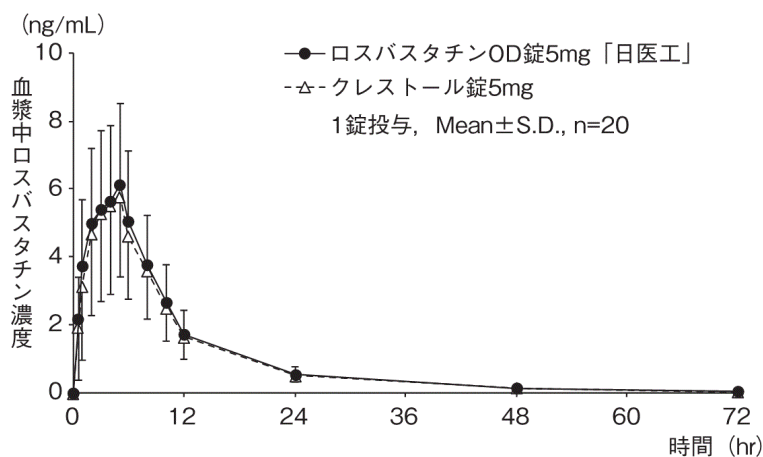


血漿中薬物濃度推移 (水なし投与)

表 4 薬物動態パラメータ (水あり投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロスバスタチン OD錠 5mg 「日医工」	72.76±26.81	6.39±2.34	4.6±1.0	16.2±10.2
クレストール錠 5mg	69.42±25.73	6.26±2.51	4.1±1.1	14.2± 3.8

(1錠投与、Mean±S.D.、n=20)



血漿中薬物濃度推移 (水あり投与)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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³⁴⁾。食後投与したときのロスバスタチンカルシウム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。

2) 併用薬の影響

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（外国人データ）³⁵⁾。[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（外国人データ）³⁶⁾。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（外国人データ）³⁷⁾。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³⁸⁾（CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤）、ケトコナゾール³⁹⁾、イトラコナゾール⁴⁰⁾及びエリスロマイシン⁴¹⁾（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⁴²⁾（CYP2C9 及び CYP3A4 の基質）あるいはジゴキシン⁴³⁾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（外国人データ）⁴⁴⁾。

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

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⁴⁵⁾。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/h 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。

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

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⁴⁵⁾。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/h 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。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

(6) 血漿蛋白結合率

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⁴⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁴⁷⁾。

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 (外国人データ)⁴⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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^{49)・50)}。

ロスバスタチン (50 µg/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⁴⁹⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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⁴⁷⁾。

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

該当資料なし

10. 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⁵¹⁾。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⁵²⁾。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⁵⁾。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 < 30 mL/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]

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」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本剤の血中濃度が上昇する⁵²⁾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 C_{max} 及び AUC_{0-24h} 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。

（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」及び「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

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	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (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 C_{max}、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. 2. 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」及び「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

2.4 「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

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」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」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」の項参照）

《動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2017年）の記載》

薬物治療のフォローアップ

薬物治療開始後は、副作用に関連する症状に留意するとともに薬剤効果の確認と用量調節、生化学的検査による副作用確認と生活指導への活用のため、投与開始後半年間は2～3回程度、その後は3～6カ月に1回程度、定期的に検査を行うのが望ましい。検査項目としては、脂質検査に加え、使用薬剤および患者背景を考慮して、肝機能検査（AST、ALT、 γ GT）、筋関連酵素検査（CK）、腎機能検査（BUN、Cre）、血糖関連検査（HbA1c、血糖値）などから選択する。

8.4 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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⁵³⁾。

下記「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」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」及び「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

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、本剤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^{*1)}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^{*2)、*3)}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^{*4)}^{*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（ウブ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である。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 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて本剤の血中濃度が約3倍に上昇する⁵⁾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」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

9.2.2、9.2.3 軽度から中等度の腎障害のある患者では、 C_{max} 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 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 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）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⁵⁾。

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⁵⁴⁾がある。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. 3. 用法及び用量」及び「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

(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」及び「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

9.3.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤共通の注意事項である。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」及び「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

(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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

(解説)

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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。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」の項参照)

(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)

(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(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 _{0-24h} 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本剤を併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はみられなかったが、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24h} 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³⁶⁾。本剤は OATP1B1⁵⁵⁾ 及び BCRP⁵⁶⁾ 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」の項参照)

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*	C _{max} (ng/mL)	48.7	4.58	10.6
	AUC _{0-24h} (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 C_{max}、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	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		
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等		
チカグレロル	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 ^{57) 58)} 。
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。	
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁵⁹⁾ 、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。
フェブキシスタット	本剤とフェブキシ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。	フェブキシスタットが 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ترونボパグ	本剤とエルترونボパグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。	エルترونボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

・フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等

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、本剤とフェノフィブラートとの併用において、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ本剤単独投与時の 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 C_{max} 及び AUC_{0-8h} 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、本剤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^{35) 60)}。

(「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

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	C _{max} (ng/mL)	5.29	4.36	1.21
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	40.7	38.0	1.07
フェノフィブラート (活性代謝物)	C _{max} (μg/mL)	8.23	9.00	0.91
	AUC _{0-24h} (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 C_{max}、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. 2. 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 イトラコナゾール等

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、本剤とイトラコナゾールとの併用時には、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-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⁴⁰⁾。また、本剤とケトコナゾール（本邦では外用剤のみ販売）との併用時には、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-t} はプラセボ併用時に比べ、それぞれ 0.95 倍及び 1.02 倍³⁹⁾、本剤とフルコナゾールとの併用時には、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-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³⁸⁾、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*	C_{max} (ng/mL)	7.88	5.80	1.36
		AUC_{0-t} (ng・h/mL)	62	45	1.39
フルコナゾール (200mg)	80mg*	C_{max} (ng/mL)	45.1	41.4	1.09
		AUC_{0-t} (ng・h/mL)	370	325	1.14
ケトコナゾール (400mg)	80mg*	C_{max} (ng/mL)	37.2	39.0	0.95
		AUC_{0-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 C_{max} 、 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. 2. 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 エリスロマイシン等

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、本剤とエリスロマイシンとの併用では、本剤の C_{max} 、 AUC_{0-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、本剤の吸収が低下した可能性が考えられている⁴¹⁾。

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*	C_{max} (ng/mL)	23.2	33.7	0.69
		AUC_{0-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 C_{max} 、 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る。本剤の「用法及び用量」については、「V. 2. 用法及び用量」の項を参照すること。

・チカグレロル

Lehtisalo らの文献^{57)・58)}で、本剤とチカグレロルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されたことから、CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート) の相互作用の項に「チカグレロル」が追加された。本邦においても、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 ワルファリン

本剤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 C_{max} 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、本剤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、本剤併用時の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本剤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、本剤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⁴²⁾。

ワルファリンと本剤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 C_{max} 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)	C _{max} (ng/mL)	1.77	1.78	0.99
		AUC _{0-t} (ng・h/mL)	82.9	79.9	1.04
	S-ワルファリン (主に CYP2C9 で代謝される)	C _{max} (ng/mL)	1.71	1.71	1.00
		AUC _{0-t} (ng・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 C_{max}、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. 2. 用法及び用量」の項を参照すること。

・制酸剤 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム

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本剤とを同時併用したとき、本剤の C_{max} 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。本剤投与 2 時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の 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³⁵⁾、*⁵⁾。本剤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	C _{max} (ng/mL)	5.56	11.2	0.50
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	50.1	110	0.46
制酸剤 2 時間後投与	C _{max} (ng/mL)	9.40	11.2	0.84
	AUC _{0-24h} (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 C_{max}、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. 2. 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本剤 (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、本剤単独投与時の AUC は 50ng・h/mL、C_{max} は 4.7ng/mL であったが、併用投与時の AUC は 115ng・h/mL、C_{max} は 25.2ng/mL であり、ロピナビル・リトナビルの併用により、本剤の AUC が 2.1 倍、C_{max} が 4.7 倍上昇した。本剤の LDL-C 低下効果については、本剤単独投与時に 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 C_{max} は、単独投与時と本剤併用時において生物学的に同等であった。(海外における薬物動態試験)

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本剤 (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、本剤単独投与時の AUC は 14.0ng・h/mL、C_{max} 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)、C_{max} は 13.3ng/mL (600%上昇、p<0.002) であった⁶¹⁾。

また、健康成人被験者を対象とした本剤 (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、本剤単独投与時の AUC は 109ng・h/mL、C_{max} 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)、C_{max} は 16ng/mL (140%上昇、p<0.001) であった⁶²⁾。

また、本剤 (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、本剤の AUC 及び C_{max} の上昇(それぞれ約 2.2 倍、約 5.6 倍上昇) が認められた。

*グレカプレビル・ピブレンタスビル配合錠の発売元であるアッヴィ合同会社 が実施した試験

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薬物動態試験*において、本剤 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、本剤の AUC 及び C_{max} 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。

*ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合錠の発売元である Bristol-Myers Squibb (株) が実施した試験

・グラゾプレビル/エルバスビル

本剤 (10mg 単回投与) とグラゾプレビル (200mg1 日 1 回投与) およびエルバスビル (50mg1 日 1 回投与) の併用試験*において、本剤の AUC 及び C_{max} 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。

*グラゾプレビル/エルバスビルの発売元である MSD (株) が実施した試験

・ソホスブビル・ベルパタスビル

文献報告⁶³⁾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 CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート) に追加された。本邦に

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⁶⁴⁾に基づきダロルタミドと本剤との併用注意が 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薬物動態試験*において、本剤 5mg/日とレゴラフェニブ 160mg/日を併用投与した場合、本剤の AUC 及び C_{max}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。

*レゴラフェニブ錠の発売元であるバイエル薬品（株）が実施した試験

- ・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 C_{max} 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 C_{max} 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）。

- ・フェブキシスタット

Lehtisalo⁶⁵⁾らの文献で、本剤とフェブキシスタットとの併用により AUC が 1.9 倍、C_{max} が 2.1 倍上昇することが報告されたことから、CCDS の相互作用の項に追加された。本邦においても、フェブキシスタットが 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本剤（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本剤の同時投与は、本剤単独投与時と比較し、血漿中ロスバスタチンの AUC_{0-∞}の幾何平均（90%信頼区間）を 55%増加させた⁶⁶⁾。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*⁶⁾ で、本剤とホスタマチニブとの併用により、本剤の AUC が、1.96 倍、C_{max} が 1.88 倍上昇することが報告されたことから、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

Groenendaalvan de Meent らの文献*⁷⁾ で、本剤とロキサデュスタットとの併用により、本剤の AUC が 2.93 倍、C_{max} が 4.47 倍上昇することが報告されたことから、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、本剤とタファミジスとの併用により、本剤の AUC が 1.97 倍、C_{max} が 1.86 倍上昇することが報告されたことから、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。

8. 副作用

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、11.1.2 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⁶⁷⁾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。ユビキノンの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症例で見られる。

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 ヶ月に 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、本剤は血液透析では除去されない。

11.1.3 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^{68)~71)}。

11.1.4 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、本剤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. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

11.1.5 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、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、本剤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。

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」の項参照

11.1.6 国内において本剤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」の項参照

11.1.7 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 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 CCDS に末梢性ニューロパチーが追記され、国内においても本剤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 国内において本剤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》

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。

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。

本剤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。

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

(製剤共通)

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。

(OD 錠)

14.1.2 本剤は舌の上に乗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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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^{72)~77)}。

(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

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」 ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」 ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」 ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ロスバスタチンカルシウム	なし

2. 有効期間

錠：3年
OD錠：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

(錠)
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)
開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：有 （「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：クレストール錠 2.5mg/5mg、クレストール OD 錠 2.5mg/5mg

7. 国際誕生年月日

不明

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 「日医工」	2017年8月15日	22900AMX00783000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」	2017年8月15日	22900AMX00784000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	2017年8月15日	22900AMX00838000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」	2017年8月15日	22900AMX00839000	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

<効能又は効果追加>

効能又は効果追加年月日：2018年12月26日

販売名：ロスバスタチン錠 2.5mg「日医工」、ロスバスタチン錠 5mg「日医工」

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

	新	旧
効能又は効果	高コレステロール血症、 <u>家族性高コレステロール血症</u>	高コレステロール血症
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、 <u>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。</u>	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。

(：効能又は効果追加に伴う変更箇所)

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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(9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「日医工」	2189017F1227	2189017F1227	125983401	622598301
ロスバスタチン錠 5mg「日医工」	2189017F2223	2189017F2223	125984101	622598401
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「日医工」	2189017F3017	2189017F3181	125985801	622598501
ロスバスタチン OD 錠 5mg「日医工」	2189017F4013	2189017F4188	125986501	622598601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験（錠 2.5mg、錠 5mg、OD 錠 5mg）
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 2.5mg）
- 4) 社内資料：自動分包機における落下耐久性試験
- 5) 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）
- 6) 関野久邦 他. 臨床医薬. 2005;21(2):187-203
- 7) 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）
- 8) Schneek D. W., et al. : Am. J. Cardiol. 2003 ; 91 (1) : 33-41 (PMID: 12505568)
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) Olsson A. G., et al. : Am. Heart J. 2002 ; 144 (6) : 1044-1051 (PMID: 12486429)
- 14) Mabuchi H., et al. : J. Atheroscler. Thromb. 2004 ; 11 (3) : 152-158 (PMID: 15256766)
- 15) 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）
- 16) Nezasa K., et al. : Xenobiotica. 2003 ; 33 (4) : 379-388 (PMID: 12745873)
- 17) 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）
- 18) McTaggart F., et al. : Am. J. Cardiol. 2001 ; 87 (5A) : 28B-32B (PMID: 11256847)
- 19) 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）
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) アポ蛋白 E*3Leiden 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）
- 24) 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）
- 25) 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）
- 26) Martin P. D., et al. : Clin. Ther. 2003 ; 25 (8) : 2215-2224 (PMID: 14512129)
- 27) 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）
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) 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）
- 31) Martin P. D., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 54 (5) : 472-477 (PMID: 12445025)
- 32) 米村拓磨 他：診療と新薬. 2017 ; 54 (8) : 786-794

- 33) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD 錠 5mg)
- 34) 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)
- 35) 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))
- 36) Simonson S. G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004 ; 76 (2) : 167-177 (PMID: 15289793)
- 37) Schneck D. W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004 ; 75 (5) : 455-463 (PMID: 15116058)
- 38) Cooper K. J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 (8) : 527-531 (PMID: 12451430)
- 39) Cooper K. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 55 (1) : 94-99 (PMID: 12534645)
- 40) Cooper K. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2003 ; 73 (4) : 322-329 (PMID: 12709722)
- 41) Cooper K. J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 59 (1) : 51-56 (PMID: 12682802)
- 42) Simonson S. G., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45 (8) : 927-934 (PMID: 16027403)
- 43) Martin P. D., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 42 (12) : 1352-1357 (PMID: 12463730)
- 44) Simonson S. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 57 (3) : 279-286 (PMID: 14998424)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) McCormick A. D., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40 : 1055
- 50) 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)
- 51) Martin P. D., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 42 (10) : 1116-1121 (PMID: 12362926)
- 52) Simonson S. G., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 58 (10) : 669-675 (PMID: 12610743)
- 53) 大塚淳司 他. 臨床と研究. 1999 ; 76(2):348-50
- 54) 小竹英俊 他. Prog Med. 2004 ; 24(1):92-6
- 55) Ho RH, et al. Gastroenterology. 2006 ; 130(6):1793-806 (PMID: 16697742)
- 56) Huang L, et al. Drug Metab Dispos. 2006 ; 34(5):738-42 (PMID: 16415124)
- 57) Lehtisalo M., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2023 ; 89 (7) : 2309-2315 (PMID: 36740817)
- 58) Lehtisalo M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2024 ; 115 (1) : 71-79 (PMID: 37786998)
- 59) Zurth C., et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2019 ; 44 (6) : 747-759 (PMID: 31571146)
- 60) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003 ; 25 (2) : 459-71 (PMID: 12749507)
- 61) Busti AJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 ; 51 (6) : 605-10 (PMID: 18520949)
- 62) Samineni D, et al. J Clin Pharmacol. 2012 ; 52 (6) : 922-31 (PMID: 21712498)
- 63) Garrison KL, et al.: Journal of Hepatology. 2017 ; 66 : S492-S493
- 64) Zurth C. et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019 ; 44 (6) : 747-759 (PMID: 31571146)
- 65) Lehtisalo M, et al. Clin Transl Sci. 2020 ; 13 : 1236-1243 (PMID: 32453913)
- 66) Allred AJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 72 (2) : 321-9 (PMID: 21434975)
- 67) Pasternak, R.C, et al. J Am Coll Cardiol, 2002 ; 40 (3) : 567-572 (PMID: 12142128)
- 68) Mammen AL, Nat Rev Neurol. 2011 ; 7 (6) : 343-54 (PMID: 21654717)
- 69) Christopher-Stine L, et al. Arthritis Rheum. 2010 ; 62 (9) : 2757-66 (PMID: 20496415)
- 70) Mammen AL, et al. Arthritis Rheum. 2011 ; 63 (3) : 713-21 (PMID: 21360500)
- 71) Grable-Esposito P, et al. Muscle Nerve. 2010 ; 41 (2) : 185-90 (PMID: 19813188)
- 72) Sasaki J, et al. J Atheroscler Thromb. 2006 ; 13 (3) : 123-9 (PMID: 16835466)
- 73) Satter N, et al. Lancet. 2010 ; 375 (9716) : 735-42 (PMID: 20167359)
- 74) Mills EJ, et al. Q J Med. 2011 ; 104 (2) : 109-24 (PMID: 20934984)
- 75) Navarese EP, et al. Am J Cardiol. 2013 ; 111 (8) : 1123-30 (PMID: 23352266)
- 76) Ridker PM, et al. Lancet. 2012 ; 380 (9841) : 565-71 (PMID: 22883507)

77) Carter AA, et al. BMJ. 2013 ; 346 (f2610) : 1-11 (PMID: 23704171)

2. その他の参考文献

- *1) Watanabe Y , et al. Medicine. 2015 ; 94:e416 (PMID: 25634171)
- *2) El sais A , et Eur J Neurol.2008 ; 15 (10) : e92-3 (PMID: 18727677)
- *3) Pa sutharnchat N , et al . J Med Assoc Thai.2011 ; 94 (2) : 256-8 (PMID: 21534375)
- *4) Gras Chmpel V, et al. Muscle Nerve.2019 ; 60 (4) : 382-6 (PMID: 31298743)
- *5) Martin PD, et al. Curr Med Res Opin. 2008 ; 24 (4) : 1231-5 (PMID: 18355422)
- *6) Martin P, et al. Drugs R D. 2016 ; 16 (1) : 93-107 (PMID: 26748647)
- *7) Groenendaal-van de Meent D, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 ; 11 (4) : 486-501 (PMID: 35182045)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	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。

< Daily Med (USA)、2023年7月検索 >

国名	米国
会社名	AstraZeneca Pharmaceuticals LP
販売名	CRESTOR [®] rosuvastatin calcium tablet, film coated
剤形・規格	5mg, 10mg, 20mg, 40mg
<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>CRESTOR is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·To reduce the risk of stroke, myocardial infarction, and arterial revascularization procedures in adults without established coronary heart disease who are at increased risk of cardiovascular (CV) disease based on age, hsCRP \geq 2 mg/L, and at least one additional CV risk factor. ·As an adjunct to diet to: <ul style="list-style-type: none"> Reduce LDL-C in adults with primary hyperlipidemia. Reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and slow the progression of atherosclerosis in adults. Reduce LDL-C in adults and pediatric patients aged 8 years and older with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). ·As an adjunct to other LDL-C-lowering therapies, or alone if such treatments are unavailable, to reduce LDL-C in adults and pediatric patients aged 7 years and older with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). ·As an adjunct to diet for the treatment of adults with: <ul style="list-style-type: none"> Primary dysbetalipoproteinemia. Hypertriglyceridemia. 	
<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p><i>General Dosage and Administration Information</i></p> <p>Administer CRESTOR orally as a single dose at any time of day, with or without food. The tablet should be swallowed whole.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Assess LDL-C when clinically appropriate, as early as 4 weeks after initiating CRESTOR, and adjust the dosage if necessary. ·If a dose is missed, advise patients not take an extra dose. Resume treatment with the next dose. <p><i>Recommended Dosage in Adult Patients</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ·The dosage range for CRESTOR is 5 to 40 mg orally once daily. ·The recommended dose of CRESTOR depends on a patient's indication for usage, LDL-C, and individual risk for cardiovascular events. 	

Recommended Dosage in Pediatric Patients

Dosage in Pediatric Patients 8 Years of Age and Older with HeFH

The recommended dosage range is 5 mg to 10 mg orally once daily in patients aged 8 years to less than 10 years and 5 mg to 20 mg orally once daily in patients aged 10 years and older.

Dosage in Pediatric Patients 7 Years of Age and Older with HoFH

The recommended dosage is 20 mg orally once daily.

Dosing in Asian Patients

Initiate CRESTOR at 5 mg once daily due to increased rosuvastatin plasma concentrations. Consider the risks and benefits of CRESTOR when treating Asian patients not adequately controlled at doses up to 20 mg once daily.

Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (CL_{cr} less than 30 mL/min/1.73 m²) not on hemodialysis, the recommended starting dosage is 5 mg once daily and should not exceed 10 mg once daily.

There are no dosage adjustment recommendations for patients with mild and moderate renal impairment.

Dosage and Administration Modifications Due to Drug Interactions

CRESTOR Dosage Modifications Due to Drug Interactions

Table 1 displays dosage modifications for CRESTOR due to drug interactions .

Table 1: CRESTOR Dosage Modifications Due to Drug Interactions

Concomitantly Used Drug	CRESTOR Dosage Modifications
Cyclosporine	Do not exceed 5 mg once daily
Teriflunomide	Do not exceed 10 mg once daily.
Capmatinib	Do not exceed 10 mg once daily.
Fostamatinib	Do not exceed 20 mg once daily.
Febuxostat	Do not exceed 20 mg once daily.
Gemfibrozil	Avoid concomitant use. If used concomitantly, initiate at 5 mg once daily and do not exceed 10 mg once daily.
Tafamidis	Avoid concomitant use. If used concomitantly, initiate at 5 mg once daily and do not exceed 10 mg once daily.
Antiviral Medications	
Sofbuvir/velpatasvir/voxilaprevir Ledipasvir/sofosbuvir	Concomitant use not recommended.
Simeprevir Dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Atazanavir/Ritonavir Lopinavir/Ritonavir	Initiate at 5 mg once daily. Do not exceed 10 mg once daily.
Darolutamide	Do not exceed 5 mg once daily.
Regorafenib	Do not exceed 10 mg once daily.

CRESTOR Administration Modifications Due to Drug Interactions

When taking CRESTOR with an aluminum and magnesium hydroxide combination antacid, administer CRESTOR at least 2 hours before the antacid.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	rosuvastatin	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category D :

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

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

粉砕物の安定性試験

ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2017/7/4～2017/10/16

● 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	BV0300	98.4～100.1	100.9～102.4	101.0～102.4	100.6～101.3	100.5～101.7
(参考値) 重量変化 (%)	BV0300	—	+2.1	+2.5	+1.9	+2.4

※：表示量に対する含有率 (%)

ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2017/7/4～2017/10/16

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	BV0300	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末	うすい赤みの黄色～くすんだ赤みの黄色が混じった白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	BV0300	98.8～99.3	100.1～101.2	100.6～101.4	99.1～99.7	100.7～101.1
(参考値) 重量変化 (%)	BV0300	—	+2.5	+2.6	+2.2	+2.7

※：表示量に対する含有率 (%)

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 3000Lx・hr の保存条件で検討した結果、40℃、25℃・75%RH 保存条件で性状はうすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

3000Lx・hr の保存条件で性状はうすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末で、純度は 3000Lx・hr 後規格外であった。含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤をミキサーミル（MM301、レッチェ）で粉碎した。

試験実施期間：2017/3/27～2017/6/9

● 粉碎物 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状 n=1	4211601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4211601	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4211601	98.8	98.5	98.8	98.9

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状 n=1	4211601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4211601	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4211601	98.8	96.2	96.3	96.1

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・45%RH・3000Lx・hr [D65 光源 (約 1000Lx)、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	1000Lx・hr	2000Lx・hr	3000Lx・hr
性状 n=1	4211601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4211601	適合	適合	適合	不適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4211601	98.8	97.7	97.3	96.5

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%) 規格外：太字

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 3000Lx・hr の保存条件で検討した結果、40℃、25℃・75%RH 保存条件で性状はうすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

3000Lx・hr の保存条件で性状はうすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末で、純度は 3000Lx・hr 後規格外であった。含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤をミキサーミル（MM301、レッチェ）で粉碎した。

試験実施期間：2017/3/27～2017/6/9

● 粉碎物 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状 n=1	4311601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4311601	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4311601	99.0	98.9	98.8	99.5

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状 n=1	4311601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4311601	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4311601	99.0	96.4	96.8	96.7

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・45%RH・3000Lx・hr [D65 光源 (約 1000Lx)・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	1000Lx・hr	2000Lx・hr	3000Lx・hr
性状 n=1	4311601	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末	うすい黄色のフィルム片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4311601	適合	適合	適合	不適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4311601	99.0	98.2	97.4	98.0

※1：類縁物質 RRT 約 1.6 及び 1.8：0.3%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.2%以下、総類縁物質：1.0%以下

※2：表示量に対する含有率 (%) 規格外：太字

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2017/9/11

ロット番号：BV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロスバスタチン錠 2.5mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2017/9/11

ロット番号：BV0300

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロスバスタチン錠 5mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料


日医工のロスバスタチン錠/OD 錠を服用される方へ

日医工の ロスバスタチン錠/OD錠 を服用される方へ

このお薬は、コレステロールの合成を抑えることで、
血液中のコレステロールを減らすお薬です。

▶ 飲み方について

- 医師または薬剤師の指示通りに服用してください。
- 飲み忘れに気づいても、決して2回分を一度に服用しないでください。
- OD錠は水なしでも服用することができます。舌の上でだ液を含ませ軽くつぶしてから、だ液と一緒に飲み込んでください。ただし、水なしの場合には寝たまま服用しないでください。



▶ 服用中の注意点

- このお薬には一緒に服用する時に注意が必要なお薬があります。他の病院を受診する場合や、薬局などで他のお薬を購入する場合には、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。

