

**2015年1月改訂(第11版, 使用上の注意の項等の自主改訂)
*2014年6月改訂

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872189 |

貯法: 室温保存, 吸湿注意
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

処方箋医薬品^{注1)}

Crestor[®]錠 2.5mg

Crestor[®]錠 5mg

ロスバスタチンカルシウム錠

CRESTOR[®]

| | | |
|------|---------------|---------------|
| | 2.5mg | 5mg |
| 承認番号 | 21700AMY00008 | 21700AMY00007 |
| 薬価収載 | 2005年3月 | 2005年3月 |
| 販売開始 | 2005年4月 | 2005年4月 |
| 国際誕生 | 2002年11月 | 2002年11月 |

シオノギ製薬

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】







腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に, 本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には, 治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。[横紋筋融解症があらわれやすい。] (「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

| | | |
|----------------|---|--|
| 販売名 | Crestor [®] 錠 2.5mg | Crestor [®] 錠 5mg |
| 成分・含量 (1錠中) | ロスバスタチン 2.5mg (ロスバスタチンカルシウムとして 2.6mg) | ロスバスタチン 5mg (ロスバスタチンカルシウムとして 5.2mg) |
| 添加物 | 乳糖水和物, セルロース, 第三リン酸カルシウム, クロスポビドン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, トリアセチン, 酸化チタン, 三酸化鉄 | |

2. 性状

| | | |
|-------|--|--|
| 販売名 | Crestor [®] 錠 2.5mg | Crestor [®] 錠 5mg |
| 性状・剤形 | うすい赤みの黄色からくすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠 | うすい赤みの黄色からくすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠 |
| 外形 | 表面  裏面  側面  | 表面  裏面  側面  |
| 大きさ | 直径 約 5.5mm 厚さ 約 3.1mm | 直径 約 7mm 厚さ 約 3.8mm |
| 重量 | 約 0.08g | 約 0.15g |
| 識別コード | ZD4522 : 2 1/2 | ZD4522 5 |

【効能・効果】

高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. クレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m² 未満の患者に投与する場合には, 2.5mg より投与を開始し, 1日最大投与量は 5mg とする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
2. 特に 20mg 投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。20mg 投与開始後 12週までの間は原則, 月に1回, それ以降は定期的(半年に1回等)に腎機能検査を行うなど, 観察を十分に行うこと。

【使用上の注意】,***

1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - (1) 腎障害又はその既往歴のある患者 [重度の腎障害のある患者では, 本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に, HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の多くが腎機能障害を有する患者であり, また, 横紋筋融解症に伴って急激な腎機能悪化があらわれることがある。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
 - (2) アルコール中毒患者, 肝障害又はその既往歴のある患者 [本剤は主に肝臓に分布して作用するので, 肝障害を悪化させるおそれがある。また, アルコール中毒患者では, 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。] (「禁忌」及び「薬物動態」の項参照)
 - (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等), ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等), マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)を投与中の患者 [一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。] (「相互作用」の項参照)
 - (4) 甲状腺機能低下症の患者, 遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者, 薬剤性の筋障害の既往歴のある患者

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

る患者 [横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]

(5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。

(2) 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。

(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。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------|--|--|
| シクロスポリン (サンディミュン、ネオオーラル等) | 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。 | シクロスポリンが肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び排出トランスポーター BCRP 等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。 |

(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

| 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 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認める場合) | 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。自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK (CPK) の上昇、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。 | 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 |

(3) 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 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認めない場合) | フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。 | 両剤共に横紋筋融解症の報告がある。 |
| ニコチン酸 | 一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。 | 危険因子：腎機能障害のある患者 |
| アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 | マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 | |
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリン | 抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比 (INR) 値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。 | 機序は不明 |
| 制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム | 本剤の血中濃度が約 50% に低下することが報告されている。本剤投与後 2 時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約 80% であった。(「薬物動態」の項参照) | 機序は不明 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| ロピナビル・リトナビル 配合剤 アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル | 本剤とロピナビル・リトナビル配合剤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、また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。 | 左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。 |
| シメプレビル | 本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 | シメプレビルが OATP1B1 の機能を阻害する可能性がある。 |
| エルトロンボパグ | 本剤とエルトロンボパグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。 | エルトロンボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。 |

4. 副作用

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

使用成績調査において、安全性評価対象症例 8795 例中 978 例 (11.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、CK (CPK) 上昇 201 件 (2.3%)、筋痛 126 件 (1.4%)、肝機能異常 92 件 (1.0%) であった。(2007 年 2 月報告時)

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

| | 2~5%未満 | 0.1~2%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|------|--------|-------------|--------|------|
| 皮膚注1 | | そう痒症、発疹、蕁麻疹 | | |

| | 2~5%未満 | 0.1~2%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------|
| 消化器 | | 腹痛, 便秘, 嘔気, 下痢 | 肺炎, 口内炎 | |
| 筋・骨格系 | CK (CPK) 上昇 | 無力症, 筋肉痛, 関節痛 | 筋痙攣 | |
| 精神神経系 | | 頭痛, 浮動性めまい | 健忘, 睡眠障害 (不眠, 悪夢等), 抑うつ | |
| 内分泌 | | | | 女性化乳房 |
| 代謝異常 | | | HbA1c 上昇, 血糖値上昇 | |
| 肝臓 | 肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇) | | | |
| 腎臓 | | 蛋白尿注2, 腎機能異常 (BUN 上昇, 血清クレアチニン上昇) | | |

注1: 症状が認められた場合には投与を中止すること。
 注2: 通常一過性であるが, 原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。
 発現頻度は使用成績調査から算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 患者の状態を観察しながら投与すること。また, 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。
 なお, 臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。(「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

(1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし, 免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。
 (2) 海外において, 本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与中の患者では, 糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与後の血漿中濃度

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

なお, ロスバスタチンの体内動態は線形であると考えられている (外国人データ)²⁾。

(2) 反復投与後の血漿中濃度³⁾

健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウム 10 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間, 空腹時に反復経口投与したところ, 投与後 24 時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し, 反復投与 3 回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態における AUC_{0-24h} 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 Cmax 及び AUC は白人の約 2 倍であった。

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) | Cmax ^{a)} (ng/mL) | Tmax ^{b)} (h) | AUC _{0-24h} ^{b)} (ng・h/mL) | AUC _{0-∞} ^{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 ± 5.36 ^{d)} |
| | 反復 9.38 (71.5) | 5 (5-5) | 90.5 (67.0) | 167 (30.0) ^{e)} | 18.4 ± 4.62 ^{e)} |
| 20 | 単回 20.5 (54.6) | 4 (3-5) | 171 (53.0) | 209 (50.1) | 19.1 ± 5.81 |
| | 反復 22.1 (68.0) | 5 (5-5) | 206 (63.9) | 248 (62.2) | 14.8 ± 5.76 |

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

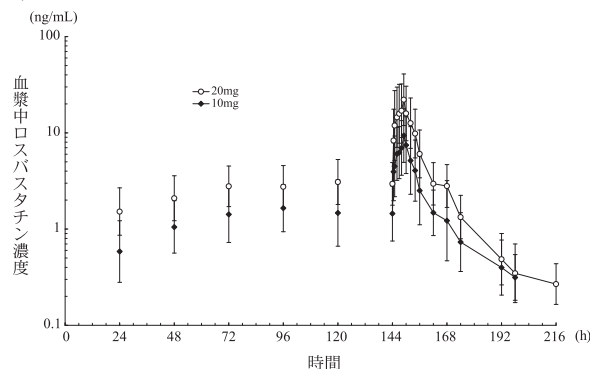


図 健康成人男性における1日1回7日間反復経口投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移 (幾何平均値 ± 標準偏差, n=6)

(3) 患者における血漿中濃度⁴⁾

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

表 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

2. 生物学的利用率⁵⁾

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

3. 食事の影響 (外国人データ)⁶⁾

健康成人 20 例にロスバスタチンカルシウム 10mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間, 空腹時あるいは食後に経口投与した。食後投与したときの薬剤の吸収は空腹時に比べて緩やかで

クレストール錠 (4)

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、本剤の吸収量への食事の影響はないと考えられた。

4. 投与時間の影響 (外国人データ)⁷⁾

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

5. 性差及び加齢の影響 (外国人データ)⁸⁾

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

6. 代謝・排泄 (外国人データ)

健康成人男性6例に¹⁴C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され(90.2%)、尿中放射能排泄率は10.4%であった。また、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、それぞれ投与量の4.9%及び76.8%であった。更に、尿糞中の主な代謝物は、N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった⁹⁾。

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¹⁰⁾。

7. 肝障害の影響 (外国人データ)¹¹⁾

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

8. 腎障害の影響 (外国人データ)¹²⁾

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

9. 薬物相互作用

(1) 本剤が受ける影響

1) *in vitro* 代謝試験¹³⁾

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

2) 臨床試験 (外国人データ)

ロスバスタチンの体内動態に及ぼすP450阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール¹⁴⁾(CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)、ケトコナゾール¹⁵⁾、イトラコナゾール¹⁶⁾及びエリスロマイシン¹⁷⁾(以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。

制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ非併用時の84%及び78%で

あった¹⁸⁾。

シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ10.6倍及び7.1倍上昇した¹⁹⁾。

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した²⁰⁾。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている^{19),20)}。

(2) 他剤に及ぼす影響

1) *in vitro* 代謝試験¹³⁾

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

2) 臨床試験 (外国人データ)

ワルファリン²¹⁾(CYP2C9及びCYP3A4の基質)あるいはジゴキシン²²⁾の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

CYP3A4誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンはCYP3A4に対する誘導作用を示さないと考えられた²³⁾。

10. 蛋白結合率 (*in vitro*)²⁴⁾

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。

【臨床成績】

1. 薬力学的効果²⁵⁾

本剤は、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。

本剤の薬効は、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。

2. 臨床成績

(1) 高コレステロール血症患者対象試験

二重盲検法により実施された試験において、本剤2.5~20mgを1日1回6週間投与した際の血清脂質値の平均変化率は表1のとおりであった²⁶⁾。

なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約2倍であった⁴⁾。

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 |

(2) 家族性高コレステロール血症患者対象試験²⁷⁾

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

表 2 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=36) | 20mg (n=36) |
|-----------------|-------------|-------------|
| LDL-コレステロール (%) | -49.17 | -53.91 |
| 総コレステロール (%) | -39.35 | -43.30 |
| トリグリセリド (%) | -18.20 | -23.62 |
| HDL-コレステロール (%) | 9.57 | 13.75 |

(3) 高コレステロール血症患者対象試験 (外国人データ)²⁸⁾

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。本剤 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 3 のとおりであり、高コレステロール血症患者の脂質レベルを総合的に改善することが認められた。

表 3 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 |

(4) 長期投与試験 (外国人データ)^{29), 30)}

高コレステロール血症患者を対象として二重盲検法により実施された試験において、本剤 5mg 又は 10mg から投与を開始し、LDL-コレステロール値が NCEP II ガイドラインの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。

【薬効薬理】

ロスバスタチンカルシウムは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うため LDL 受容体の発現が誘導される。この LDL 受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白である LDL の肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。本剤は、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ³¹⁾、脂質親和性が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的な HMG-CoA 還元酵素阻害剤であると考えられる。

1. 血中コレステロール低下作用

ロスバスタチンカルシウムは、イヌ³²⁾、カニクイザル³³⁾、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)³⁴⁾ 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)³⁵⁾ 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)³⁶⁾ 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³²⁾。

2. 動脈硬化進展抑制作用³⁴⁾

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す、動脈硬化病変の進展を抑制した。

3. トリグリセリド低下作用^{35), 36)}

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

4. 作用機序

(1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用³⁷⁾

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

(2) 肝コレステロール合成阻害作用³⁷⁾

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

(3) LDL 受容体誘導作用³⁸⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ロスバスタチンカルシウム (JAN)

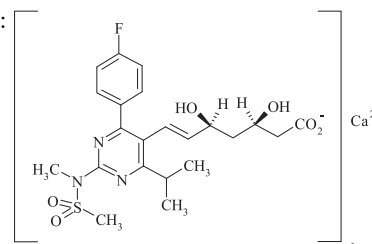
Rosuvastatin Calcium

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

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

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

【包装】

クレステール錠 2.5mg：瓶 500 錠

PTP100 錠 (10 錠 × 10),
PTP500 錠 (10 錠 × 50),
PTP700 錠 (14 錠 × 50),
PTP1000 錠 (10 錠 × 100)

クレステール錠 5mg：瓶 500 錠

PTP100 錠 (10 錠 × 10),
PTP500 錠 (10 錠 × 50),
PTP700 錠 (14 錠 × 50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (単回投与後の血漿中濃度, 1996) [200401878]
- Martin, P. D., et al. : Clin. Ther., 2003, 25, 2215 [200400487]
- 社内資料 (反復投与後の血漿中濃度, 2001) [200401879]
- 社内資料 (患者における血漿中濃度, 2002) [200401891]
- 社内資料 (生物学的利用率, 2001) [200401877]
- 社内資料 (食事の影響, 2000) [200401880]
- Martin, P. D., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 54, 472 [200300561]
- Martin, P. D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 2002, 42, 1116 [200300664]

- 9) 社内資料 (尿糞中排泄率, 1999) [200500069]
- 10) 社内資料 (HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の血漿中濃度, 2000) [200401886]
- 11) Simonson, S. G., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2003, 58, 669 [200301568]
- 12) 社内資料 (腎障害の影響, 2001) [200401882]
- 13) McCormick, A. D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000, 40, 1055 [200300170]
- 14) Cooper, K. J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2002, 58, 527 [200301498]
- 15) Cooper, K. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2003, 55, 94 [200301460]
- 16) Cooper, K. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2003, 73, 322 [200301737]
- 17) Cooper, K. J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2003, 59, 51 [200301736]
- 18) 社内資料 (薬物相互作用-制酸剤, 2000) [200401892]
- 19) Simonson, S. G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2004, 76, 167 [200401900]
- 20) Schneck, D. W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2004, 75, 455 [200401901]
- 21) Simonson, S. G., et al. : J. Clin. Pharmacol., 2005, 45, 927 [200501930]
- 22) Martin, P. D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 2002, 42, 1352 [200301464]
- 23) Simonson, S. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2004, 57, 279 [200400826]
- 24) 社内資料 (蛋白結合率, 2000) [200401885]
- 25) Schneck, D. W., et al. : Am. J. Cardiol., 2003, 91, 33 [200301467]
- 26) 社内資料 (日本人高コレステロール血症患者における有効性, 2002) [200401873]
- 27) Mabuchi, H., et al. : J. Atheroscler. Thromb., 2004, 11, 152 [200401871]
- 28) 社内資料 (外国人高コレステロール血症患者における有効性, 2001) [200401894]
- 29) 社内資料 (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) [200401875]
- 30) Olsson, A. G., et al. : Am. Heart J., 2002, 144, 1044 [200301499]
- 31) Nezasa, K., et al. : Xenobiotica, 2003, 33, 379 [200301979]
- 32) 社内資料 (イヌの血中脂質に対する作用, 2002) [200401895]
- 33) 社内資料 (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) [200401896]
- 34) 社内資料 (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) [200401897]
- 35) 社内資料 (アポ蛋白 E*3 Leiden トランスジェニックマウスに対する作用, 2002) [200401898]
- 36) 社内資料 (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) [200401899]
- 37) McTaggart, F., et al. : Am. J. Cardiol., 2001, 87 (Suppl.), 28B [200200674]
- 38) 社内資料 (LDL 受容体に対する作用, 2002) [200401890]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

発売

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

製造販売元**

アストラゼネカ株式会社

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

®: アストラゼネカグループであるIPR社の登録商標です。
© AstraZeneca 2005

AstraZeneca 