2024年10月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
872189

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤

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「オーハラ」
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」

ROSUVASTATIN TABLETS 2.5mg, 5mg「OHARA」

ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」
ロスバスタチンOD錠5mg「オーハラ」

ROSUVASTATIN OD TABLETS 2.5mg, 5mg「OHARA」

（ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠）

剤形	錠：錠剤(フィルムコーティング錠) OD錠：口腔内崩壊錠(素錠)
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	錠/OD錠2.5mg：1錠中ロスバスタチン2.5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして2.6mg)を含有する。 錠/OD錠5mg：1錠中ロスバスタチン5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして5.2mg)を含有する。
一般名	和名：ロスバスタチンカルシウム [JAN] 洋名：Rosuvastatin Calcium [JAN、INN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2017年 8 月15日 薬価基準収載年月日:2017年12月 8 日 販売開始年月日:2017年12月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社　お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL　https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

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

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

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

Ⅳ　製剤に関する項目
1. 剤形 …… 6
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4. 力価 …… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 11
9. 溶出性 …… 11
10. 容器・包装 …… 16
11. 別途提供される資材類 …… 16
12. その他 …… 16

Ⅴ　治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 17
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 17
3. 用法及び用量 …… 17
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 17
5. 臨床成績 …… 17

Ⅵ　薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 21
2. 薬理作用 …… 21

Ⅶ　薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 23
2. 薬物速度論的パラメータ …… 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 29
4. 吸収 …… 29
5. 分布 …… 29
6. 代謝 …… 30
7. 排泄 …… 31
8. トランスポーターに関する情報 …… 31
9. 透析等による除去率 …… 31
10. 特定の背景を有する患者 …… 31
11. その他 …… 31

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 …… 32
2. 禁忌内容とその理由 …… 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 32
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 33
7. 相互作用 …… 34
8. 副作用 …… 37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 39
10. 過量投与 …… 39
11. 適用上の注意 …… 39
12. その他の注意 …… 39

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 41
2. 毒性試験 …… 41

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 42
2. 有効期間 …… 42
3. 包装状態での貯法・ …… 42
4. 取扱い上の注意点 …… 42
5. 患者向け資材 …… 42
6. 同一成分・同効薬 …… 42
7. 国際誕生年月日 …… 42
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 …… 43
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 …… 43
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 43
11. 再審査期間 …… 43
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 43
13. 各種コード …… 43
14. 保険給付上の注意 …… 43

ＸⅠ　文献
1. 引用文献 ･･ 44
2. その他の参考文献 ･･････････････････････････････････ 46

ＸⅡ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 ･･････････････････････････････ 47
2. 海外における臨床支援情報 ･･････････････････････････ 47

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 ･･････････････････････････････････････ 48
2. その他の関連資料 ･･････････････････････････････････ 49

付表 ･･ 50

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CETP	cholesteryl ester transfer protein	コレステロールエステル転送蛋白
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
γ-GPT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク質
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCEP	National Cholesterol Education Program	米国コレステロール教育プログラム
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
tmax	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク質

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ロスバスタチンカルシウム(一般名)は、コレステロール生合成の初期の律速段階を触媒する酵素、HMG-CoA 還元酵素(hydroxymethylglutaryl-CoA reductase)の阻害剤(スタチン類)であり、本邦では 2005 年 1 月に承認されている。

ロスバスタチン錠 2.5mg、5mg「オーハラ」及びロスバスタチン OD 錠 2.5mg、5mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)(付表参照)に基づき、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 月に製造販売承認を取得し、2017 年 12 月に上市した。その後、家族性高コレステロール血症に関する効能・効果追加の一部変更承認申請を行い、2023 年 7 月に承認を取得した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、エルメッド株式会社(普通錠のみ)、共創未来ファーマ株式会社の 3 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症の治療薬である。(「Ⅴ．治療に関する項目」参照)

(2) 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。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(3) 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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

３．製品の製剤学的特性

(1) OD 錠は水なしでも服用できる口腔内崩壊錠である。

(2) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。

(3) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。

(4) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」
ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「オーハラ」
ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」

(2) 洋名

ROSUVASTATIN TABLETS 2.5mg「OHARA」
ROSUVASTATIN TABLETS 5mg「OHARA」
ROSUVASTATIN OD TABLETS 2.5mg「OHARA」
ROSUVASTATIN OD TABLETS 5mg「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

２．一般名

(1) 和名(命名法)

ロスバスタチンカルシウム (JAN)

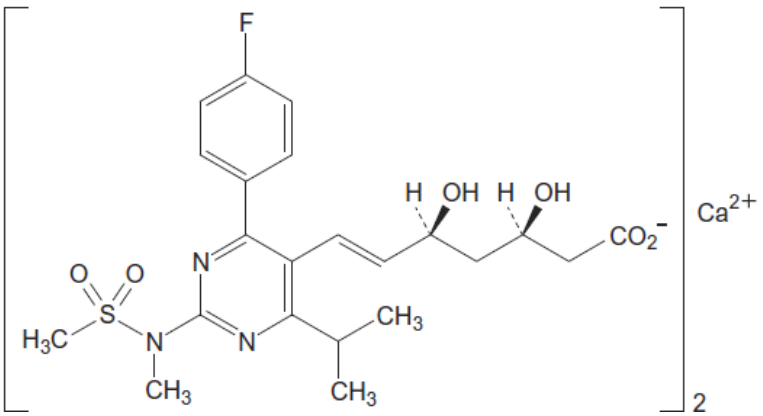
(2) 洋名(命名法)

Rosuvastatin Calcium (JAN、INN)

(3) ステム

-statin：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

(1) 分子式：$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

(2) 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)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate](IUPAC 命名法)

６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK-9791(ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」)
開発番号：OHK-9792(ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」)
開発番号：OHK-9793(ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「オーハラ」)
開発番号：OHK-9794(ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」)

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

表．ロスバスタチン原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
アセトニトリル	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
水	溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(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

確認試験法

日局「ロスバスタチンカルシウム」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) カルシウム塩の定性反応(3)

定量法

日局「ロスバスタチンカルシウム」による。

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

OD 錠 口腔内崩壊錠(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
			表面	裏面	側面
ロスバスタチン錠2.5mg「オーハラ」	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			
			直径：5.5mm 厚さ：3.1mm 質量：74mg		
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」	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			
			直径：7.0mm 厚さ：3.9mm 質量：146mg		
ロスバスタチン OD錠2.5mg「オーハラ」	素錠(口腔内崩壊錠)	白色			
			直径：5.5mm 厚さ：3.0mm 質量：72mg		
ロスバスタチン OD錠5mg「オーハラ」	素錠(口腔内崩壊錠)	白色			
			直径：7.0mm 厚さ：3.9mm 質量：144mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

ロスバスタチン錠2.5mg「オーハラ」 ：ロスバスタチン 2.5 オーハラ

ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」 ：ロスバスタチン 5 オーハラ

ロスバスタチン OD 錠2.5mg「オーハラ」：ロスバスタチン OD 2.5 オーハラ

ロスバスタチン OD 錠5mg「オーハラ」 ：ロスバスタチン OD 5 オーハラ

(4) 製剤の物性 [1~6]

販売名	硬度(N, n=5)
ロスバスタチン錠2.5mg「オーハラ」	77[74～80][1]
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」	94[88～98][2]

平均値[最小値～最大値]

販売名	硬度(N, n=5)	崩壊性(sec, n=3)
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「オーハラ」	36[34～41][3]	14[13～15][4]
ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」	42[37～45][5]	16[15～18][6]

平均値[最小値～最大値]

(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「オーハラ」	ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」
有効成分	1 錠中ロスバスタチン 2.5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして 2.6mg)	1 錠中ロスバスタチン 5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして 5.2mg)
添加剤	D-マンニトール、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、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「オーハラ」	ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」
有効成分	1 錠中ロスバスタチン 2.5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして 2.6mg)	1 錠中ロスバスタチン 5mg(日局ロスバスタチンカルシウムとして 5.2mg)
添加剤	D-マンニトール、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、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、l-メントール	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

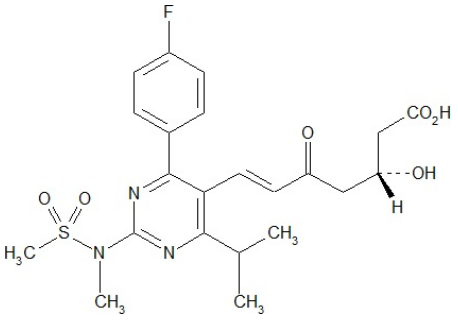
3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

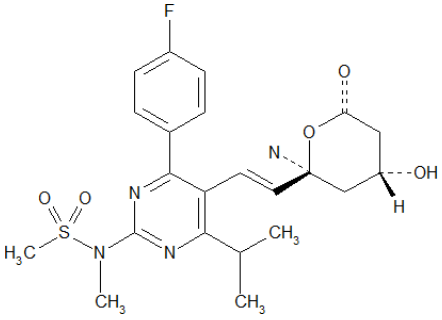
4．力価

該当しない

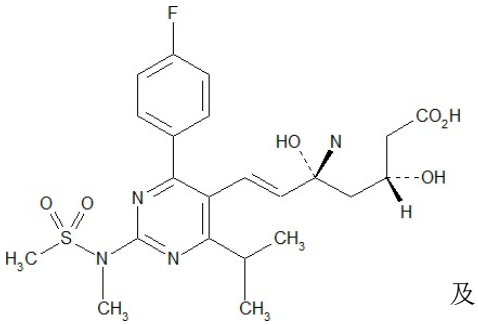
５．混入する可能性のある夾雑物



ケト誘導体(分解生成物)



ラクトン体(分解生成物)



及び鏡像異性体

異性体(原薬製造工程由来)

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験 [7~10]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものを乾燥剤(塩化カルシウム)と共にアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し､紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、乾燥剤(シリカゲル)付きのポリプロピレン製キャップで封をし､紙箱に入れた。(普通錠のみ)

・ 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)

・ 保存期間：36 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

1) ロスバスタチン錠 2.5mg、5mg「オーハラ」[7,8]

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヵ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。
		バラ包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

2) ロスバスタチン OD 錠 2.5mg、5mg「オーハラ」[9,10]

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	36 ヵ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験[4,6,11,12]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものを乾燥剤(塩化カルシウム)と共にアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、乾燥剤(シリカゲル)付きのポリプロピレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。(普通錠のみ)

・ 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)

・ 保存期間：6 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

1) ロスバスタチン錠 2.5mg、5mg「オーハラ」[11,12]

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	6 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

2) ロスバスタチン OD 錠 2.5mg、5mg「オーハラ」[4,6]

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	6 ヵ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

(3) 苛酷条件下での安定性試験[1~3,5]

各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験(類縁物質、光学異性体)、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」[1]

① 一次包装

保存条件	保存形態	結果
25℃、60%RH、12 ヵ月	PTP	全て変化なし。
40℃、75 %RH 3 ヵ月		類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。
総照射量 120 万 lx･hr		全て変化なし。

② 無包装

	保存条件	結果
温度	40℃、3ヵ月、遮光･気密容器	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。
湿度	25℃、75 %RH、3ヵ月、 遮光･開放	類縁物質増加(規格内)及び硬度低下(規格内)。その他は変化なし。
光	総照射量120万lx･hr、 シャーレ･開放	色調変化(規格内)。その他変化なし。

2) ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」[2)]

① 一次包装

保存条件	保存形態	結果
25℃、60%RH、12ヵ月	PTP	全て変化なし。
40℃、75 %RH 3ヵ月		類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。
総照射量120万lx･hr		全て変化なし。

② 無包装

	保存条件	結果
温度	40℃、3ヵ月、遮光･気密容器	類縁物質増加(規格内)。その他変化なし。
湿度	25℃、75 %RH、3ヵ月、 遮光･開放	類縁物質増加(規格内)及び硬度低下(規格内)。その他は変化なし。
光	総照射量120万lx･hr、 シャーレ･開放	色調変化(規格内)。その他は変化なし。

3) ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」[3)]

① 二次包装

保存条件	保存形態	結果
50℃、3ヵ月、遮光	PTP/ アルミ袋	類縁物質の増加(規格内)及び含量の低下(規格内)。その他は変化なし。
50℃、6ヵ月、遮光		類縁物質の増加(規格外)及び含量の低下(規格内)。その他は変化なし。

② 無包装

	保存条件	結果
湿度	25℃、75 %RH、3ヵ月、 遮光･開放	類縁物質増加(規格内)及び崩壊時間短縮(規格内)。その他は変化なし。
光	総照射量60万lx･hr、 シャーレ･開放	着色(規格外)、類縁物質の増加(規格外)、溶出率の低下(規格外)、含量の低下(規格外)及び崩壊時間の短縮(規格内)。
	総照射量120万lx･hr、 シャーレ･開放	

4) ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」[5)]

① 二次包装

保存条件	保存形態	結果
50℃、3 ヵ月、遮光	PTP/アルミ袋	類縁物質の増加(規格内)及び含量の低下(規格内)。その他は変化なし。
50℃、6 ヵ月、遮光		類縁物質の増加(規格外)及び含量の低下(規格内)。その他は変化なし。

② 無包装

	保存条件	結果
湿度	25℃、75 %RH、3 ヵ月、遮光･開放	類縁物質増加(規格内)及び崩壊時間短縮(規格内)。その他は変化なし。
光	総照射量 60 万 lx･hr、シャーレ･開放	着色(規格外)、類縁物質の増加(規格外)、溶出率の低下(規格内)及び含量の低下(規格外)。
	総照射量 120 万 lx･hr、シャーレ･開放	着色(規格外)、類縁物質の増加(規格外)、溶出率の低下(規格外)及び含量の低下(規格外)。

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（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

(1) 日局溶出試験[11,12)]

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数　50rpm

試験液　pH6.6 の 0.05mol/L クエン酸緩衝液

試験結果：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(30 分間の溶出率が 80%以上)に適合した。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」	30 分	97.7% (95.5～100.0%)
ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」	30 分	98.3% (96.9～101.7%)

※:3Lot 平均値

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験[13,14)]

「後発医薬品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)」に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度　　：37℃±0.5℃

試験結果：「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。ロスバスタチン錠 5mg 及び OD 錠 5mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。

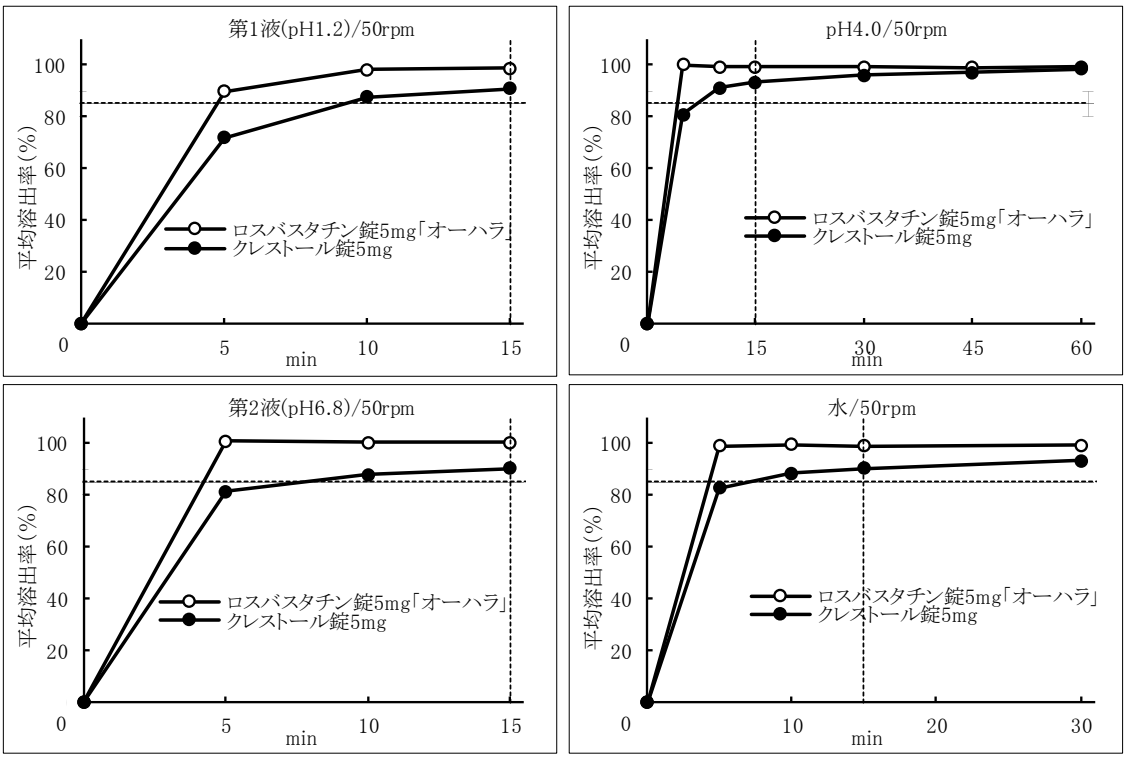
1) ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」[13)]

表 溶出挙動における類似性

試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
50rpm	pH1.2	15	98.4	90.7	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出	類似
	pH4.0	15	99.0	93.0		類似
	pH6.8	15	100.1	90.1		類似
	水	15	98.8	90.2		類似

(n=12)

(溶出曲線)



試験液：　pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液　pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液　水=日本薬局方精製水

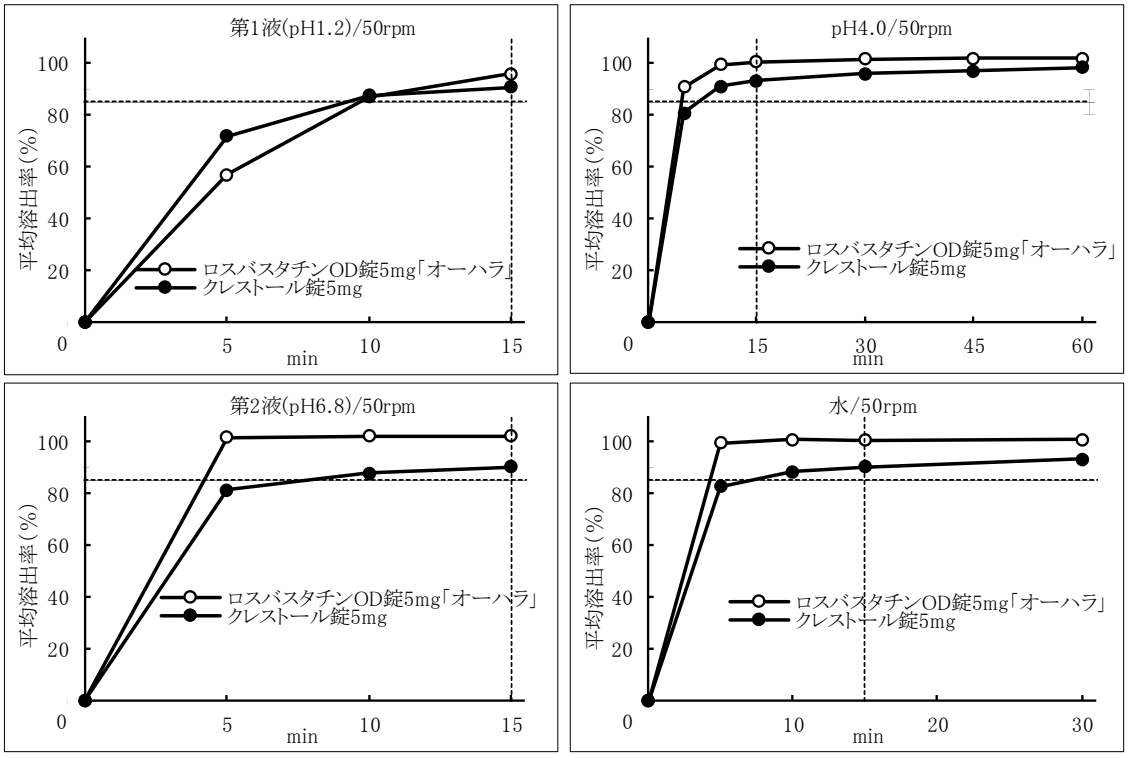
2) ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」[14)]

表 溶出挙動における類似性

試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
50rpm	pH1.2	15	95.7	90.7	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出	類似
	pH4.0	15	100.5	93.0		類似
	pH6.8	15	102.1	90.1		類似
	水	15	100.5	90.2		類似

(n=12)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液 pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液 水=日本薬局方精製水

(3) 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に基づく溶出試験[15,16)]

「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)」に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度　　：37℃±0.5℃

試験結果：ロスバスタチン錠 2.5mg 及び OD 錠 2.5mg「オーハラ」はそれぞれ「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」の B 水準及び A 水準の判定基準に適合した。これによりロスバスタチン錠 5mg 及び OD 錠 5mg「オーハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

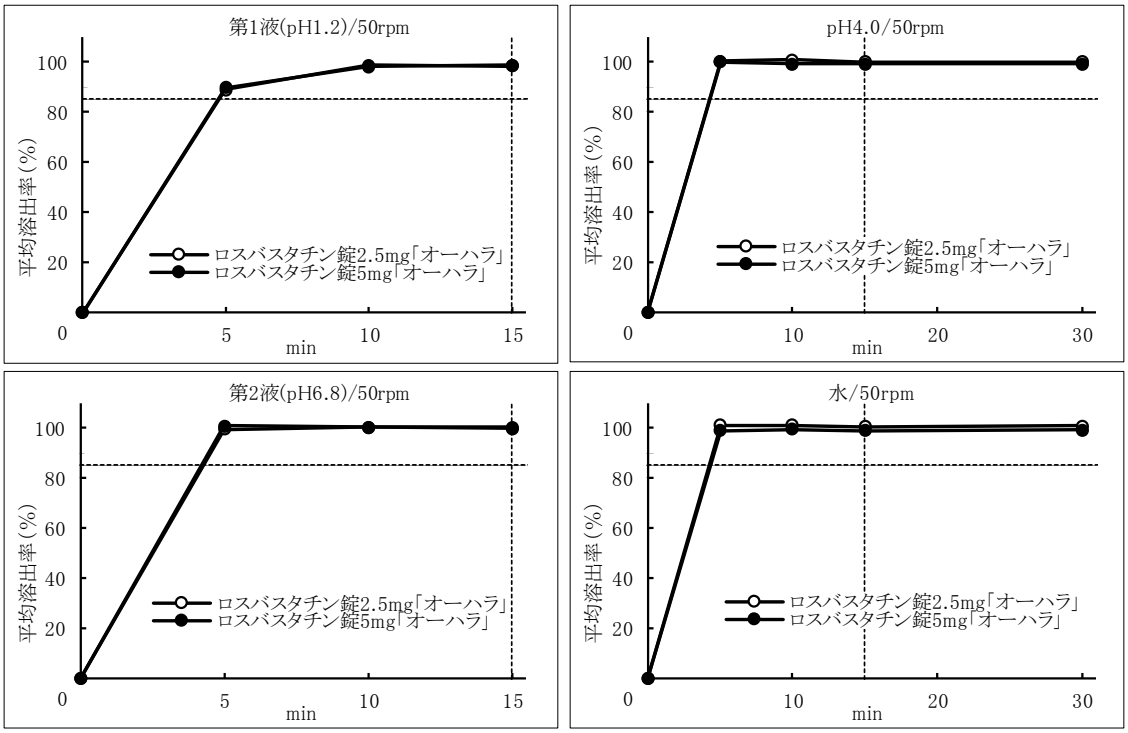
1) ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」[15)]

①平均溶出率での判定

試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	同等性の判定基準	判定
50rpm	pH1.2	15	98.3	98.4	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	99.8	99.0		同等
	pH6.8	15	99.7	100.1		同等
	水	15	100.5	98.8		同等

標準製剤：ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」LotNo.RSVFC-006 (n=12)

(溶出曲線)



試験液：　pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液　pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
　　pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液　水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件		溶出時間(分)	ロスバスタチン錠 2.5mg「オーハラ」溶出率(%)			同等性の判定基準［最終比較時点での個々の検体(n=12)溶出条件］	判定
			最小値	最大値	平均溶出率		
50rpm	pH1.2	15	96.9	100.4	98.3	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い。	同等
	pH4.0	15	97.1	102.0	99.8		同等
	pH6.8	15	97.0	104.3	99.7		同等
	水	15	98.5	103.1	100.5		同等

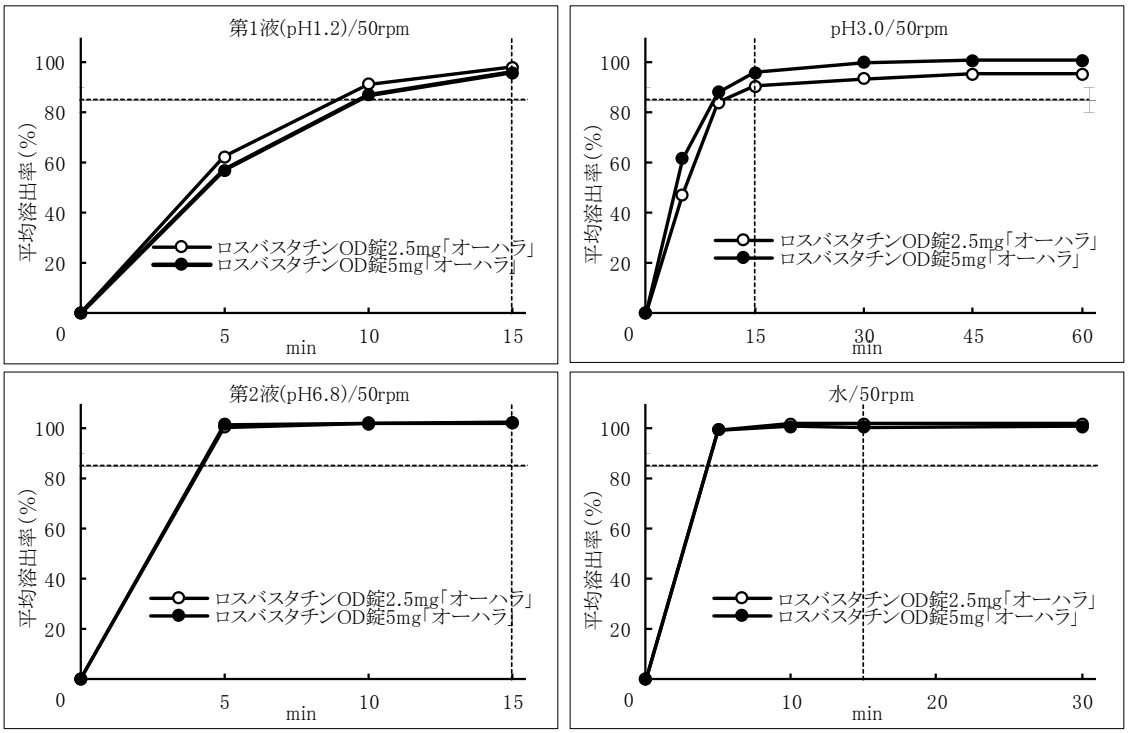
2) ロスバスタチン OD 錠 2.5mg「オーハラ」[16)]

①平均溶出率での判定

試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
50rpm	pH1.2	15	98.1	95.7	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出	同等
	pH3.0	15	90.5	100.5		同等
	pH6.8	15	102.2	102.1		同等
	水	15	101.7	100.5		同等

標準製剤：ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」LotNo.RSVOD-006 (n=12)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液 pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液 水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件		溶出時間(分)	ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」溶出率(%)			同等性の判定基準［最終比較時点での個々の検体(n=12)溶出条件］	判定
			最小値	最大値	平均溶出率		
50rpm	pH1.2	15	96.1	100.3	98.1	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い。	同等
	pH3.0	15	88.5	93.6	90.5		同等
	pH6.8	15	100.8	103.6	102.2		同等
	水	15	100.0	102.9	101.7		同等

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

ロスバスタチン錠2.5mg「オーハラ」　：　(PTP) 100錠(10錠×10×1袋)
(バラ) 500錠
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」　：　(PTP) 100錠(10錠×10×1袋)
(バラ) 500錠
ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」：　(PTP) 100錠(10錠×10×1袋)
ロスバスタチンOD錠5mg「オーハラ」　：　(PTP) 100錠(10錠×10×1袋)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

バラ包装

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

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/1.73m^{2}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]

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〉

①海外第Ⅲ相用量反応試験[17,18]

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。

②国内第Ⅱ相試験[19]

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。

③海外第Ⅲ相試験 [20)]

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。

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

④海外第Ⅲ相長期投与試験 [21,22)]

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。

〈家族性高コレステロール血症〉

国内第Ⅱ相長期投与試験 [23,24)]

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。

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。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA還元酵素阻害剤

プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム

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[25,26]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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*)[27]。

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、ラットの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[27]。

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*)[28]。

4) 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[29]、カニクイザル[30]、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)[31]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)[32]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)[33]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[29]。

5) 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[31)]。

6) 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[32,33)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウムを5mgの用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後5時間にC_{max}を示し、消失半減期($t_{1/2}$)は20.2±7.8時間であった。また、C_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ3.56±1.35ng/mL及び31.3±13.6ng･h/mLであった(平均値±SD)[34]。

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)[35]。

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[36]。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[37]。

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_{0-24} 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±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±SD、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[38]。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値(投与後10時間の幾何平均値、10mg：4.06ng/mL、20mg：9.82ng/mL)とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と外国人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は外国人の約2倍であった[39]。

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

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[40)]。

4) 生物学的同等性試験[41,42)]

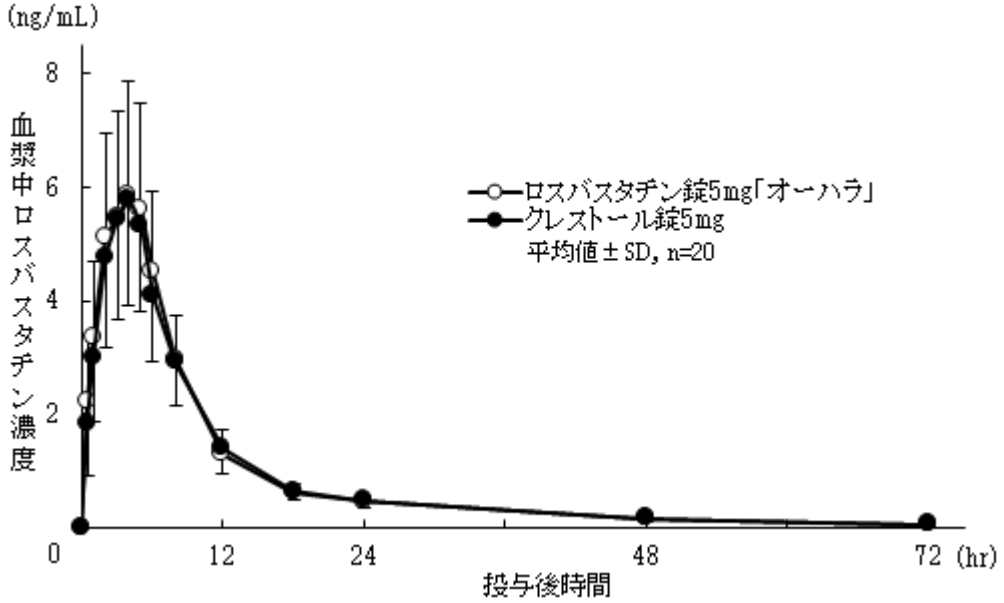
① ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」[41)]

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

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to72}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」	20	63.06±15.15	6.235±2.034	4.3±1.1	16.0±4.8
クレストール錠 5mg	20	61.89±12.57	6.131±1.800	3.9±0.9	15.8±3.9

(平均値±SD)



血漿中ロスバスタチン濃度の推移

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

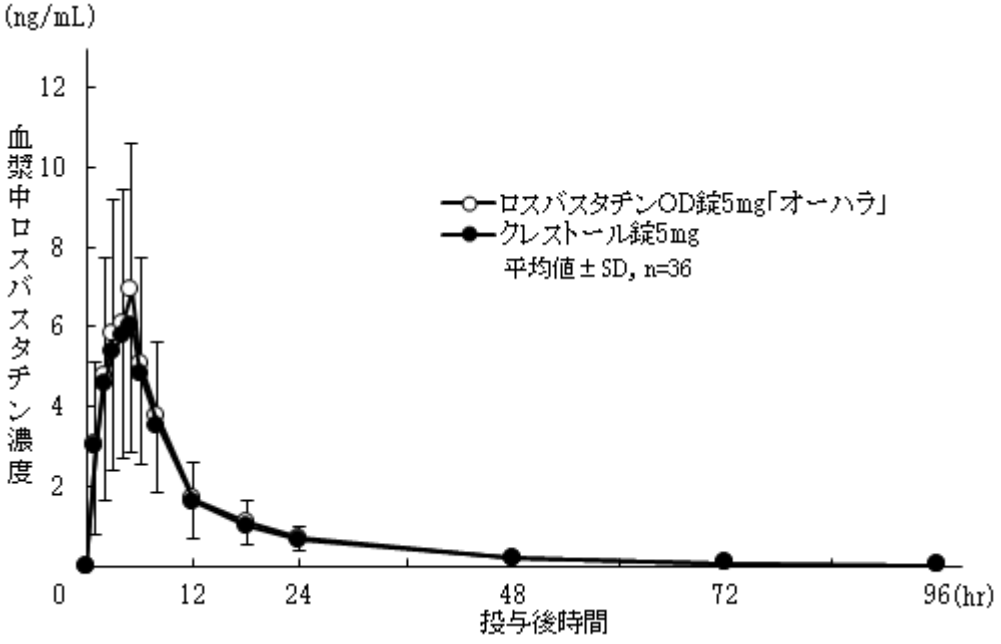
② ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」[42)]

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

薬物動態パラメータ

(水なし投与)※	n	$AUC_{0\to96}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロスバスタチンOD錠 5mg「オーハラ」	36	77.11±36.46	7.182±3.795	4.4±0.8	14.7±3.9
クレストール錠 5mg	36	72.42±33.86	6.515±3.304	4.3±1.1	16.6±7.1

※クレストール錠 5mg は水で服用　　(平均値±SD)



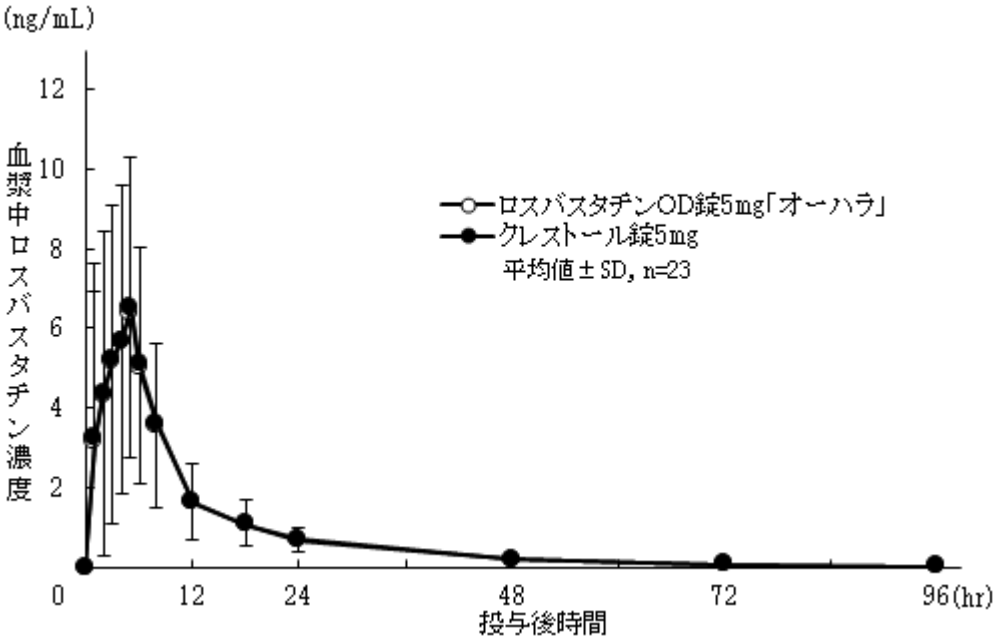
血漿中ロスバスタチン濃度の推移

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

薬物動態パラメータ

(水あり投与)	n	$AUC_{0\to96}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ロスバスタチンOD錠5mg「オーハラ」	23	73.92±43.37	6.538±3.767	4.7±0.6	15.1±4.5
クレストール錠5mg	23	74.58±42.21	6.681±3.991	4.7±1.2	15.2±5.0

(平均値±SD)



血漿中ロスバスタチン濃度の推移

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 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[43]。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

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)[44]。

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)[45]。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。

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)[46]。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。

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[47](CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤)、ケトコナゾール[48]、イトラコナゾール[49]及びエリスロマイシン[50](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[51](CYP2C9 及び CYP3A4 の基質)あるいはジゴキシン[52]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)[53]。

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[41,42]

ロスバスタチン錠 5mg「オーハラ」[41]

健康成人男子単回投与

	5mg(n=20)
Kel(/hr)	0.0461±0.0107

(平均値±SD)

ロスバスタチン OD 錠 5mg「オーハラ」[42]

健康成人男子単回投与

	5mg(n=36)[水なし]	5mg(n=23)[水あり]
Kel(/hr)	0.0497±0.0098	0.0488±0.0107

(平均値±SD)

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

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[54]。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

該当資料なし

＜参考＞

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。(「**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　6.特定の背景を有する患者に関する注意　(5)妊婦**」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラットで乳汁中への移行が報告されている。(「**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　6.特定の背景を有する患者に関する注意　(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[55]。

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^{14}C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、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5*S*-ラクトン体であった[56]。

ヒト血漿中には*N*-脱メチル体及び5*S*-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)[57]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

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[58,59]。

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[58]。

(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 ^{14}C-ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され(90.2%)、尿中放射能排泄率は 10.4%であった。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[56]。

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

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[60]。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。

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[61]。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。

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[62]。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/1.73 ㎡)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。

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]

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目　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．治療に関する項目　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]

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]

(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]

(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]

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(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]

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 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。

(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[63,64]。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比(INR)値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序は不明
制酸剤 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が約 50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。	

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
ロピナビル・リトナビル アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル グレカプレビル・ピブレンタスビル	本剤とロピナビル･リトナビルを併用したとき本剤の AUC が約 2 倍、C_{max} が約 5 倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤の AUC が約 3 倍、C_{max} が 7 倍、ダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤の AUC が約 1.5 倍、C_{max} が約 2.4 倍上昇したとの報告がある。また本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル[注)]を併用したとき、本剤の AUC が約 2.2 倍、C_{max} が約 5.6 倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル	本剤とダクラタスビル、アスナプレビル、またはダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル[注)]を併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、ベクラブビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。また、アスナプレビルが OATP1B1、1B3 の機能を阻害する可能性がある。
グラゾプレビル/エルバスビル	本剤とグラゾプレビル[注)]及びエルバスビルを併用したとき、本剤の AUC が約 2.3 倍、C_{max} が約 5.5 倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤が BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ソホスブビル・ベルパタスビル	本剤とベルパタスビルを併用したとき、本剤の AUC が約 2.7 倍、C_{max} が約 2.6 倍上昇したとの報告がある。	ベルパタスビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ダロルタミド	本剤とダロルタミドを併用したとき、本剤の AUC が 5.2 倍[60)]、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。

注)承認用量外の用量における試験結果に基づく。

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
カプマチニブ塩酸塩水和物	本剤とカプマチニブ塩酸塩水和物を併用したとき、本剤の AUC が約 2.1 倍、C_{max} が約 3.0 倍上昇したとの報告がある。	カプマチニブ塩酸塩が BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
バダデュスタット	本剤とバダデュスタットを併用したとき、本剤の AUC が約 2.5 倍、C_{max} が約 2.7 倍上昇したとの報告がある。	バダデュスタットが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
フェブキソスタット	本剤とフェブキソスタットを併用したとき、本剤の AUC が約 1.9 倍、C_{max} が約 2.1 倍上昇したとの報告がある。	フェブキソスタットが BCRP の機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
エルトロンボパグ	本剤とエルトロンボパグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。	エルトロンボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ホスタマチニブナトリウム水和物	本剤とホスタマチニブナトリウム水和物を併用したとき、本剤の AUC が 1.96 倍、C_{max} が 1.88 倍上昇したとの報告がある。	ホスタマチニブナトリウム水和物が BCRP の機能を阻害する可能性がある。
ロキサデュスタット	本剤とロキサデュスタットを併用したとき、本剤の AUC が 2.93 倍、C_{max} が 4.47 倍上昇したとの報告がある。	ロキサデュスタットが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
タファミジス	本剤とタファミジスを併用したとき、本剤の AUC が 1.97 倍、C_{max} が 1.86 倍上昇したとの報告がある。	タファミジスが BCRP の機能を阻害する可能性がある。

８．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)

(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

発現頻度は使用成績調査から算出した。

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
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。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈OD 錠〉

本剤は一包化調剤を避けること。[20.2 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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〉

14.2.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」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,5mg「オーハラ」　　：処方箋医薬品[注)]

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg,5mg「オーハラ」：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　該当しない

２．有効期間

使用期限：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

〈OD 錠〉

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

５．患者向け資材

- 患者向医薬品ガイド：有り
- くすりのしおり：有り
- 患者用指導箋：有り

「ロスバスタチン錠「オーハラ」、ロスバスタチン OD 錠「オーハラ」を服用される患者様へ」(大原薬品工業ホームページ(https://www.ohara-ch.co.jp)に掲載)

６．同一成分・同効薬

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

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

７．国際誕生年月日

2002 年 11 月 6 日

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「オーハラ」	2017年 8月15日	22900AMX00803000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」	2017年 8月15日	22900AMX00804000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」	2017年 8月15日	22900AMX00809000	2017年12月8日	2017年12月8日
ロスバスタチンOD錠5mg「オーハラ」	2017年 8月15日	22900AMX00810000	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

追加・変更年月日：2023年 7月19日

追加・変更内容

【効能又は効果】

家族性高コレステロール血症

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード
ロスバスタチン錠2.5mg「オーハラ」	125925401	2189017F1014	622592501
ロスバスタチン錠5mg「オーハラ」	125926101	2189017F2010	622592601
ロスバスタチンOD錠2.5mg「オーハラ」	125927801	2189017F3017	622592701
ロスバスタチンOD錠5mg「オーハラ」	125928501	2189017F4013	622592801

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 2.5mg)(2017 年)
2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(錠 5mg)(2017 年)
3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(OD 錠 2.5mg)(2016 年)
4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 2.5mg)(2016 年)
5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(OD 錠 5mg)(2016 年)
6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 5mg)(2016 年)
7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 2.5mg)(2018 年)
8) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 5mg)(2018 年)
9) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 2.5mg)(2018 年)
10) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 5mg)(2018 年)
11) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 2.5mg)(2016 年)
12) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験(錠 5mg)(2016)年
13) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 5mg)(2016 年)
14) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(OD 錠 5mg)(2016 年)
15) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(錠 2.5mg)(2016 年)
16) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(OD 錠 2.5mg)(2016 年)
17) Schneck DW,et al.:Am J Cardiol.2003;91(1):33-41
18) 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)
19) 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)
20) 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)
21) 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)
22) Olsson AG,et al.:Am Heart J.2002;144(6):1044-1051
23) Mabuchi H,et al.:J Atheroscler Thromb.2004;11(3):152-158
24) 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)
25) Nezasa K,et al.:Xenobiotica.2003;33(4):379-388
26) 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)
27) McTaggart F,et al.:Am J Cardiol.2001;87(5A):28B-32B
28) 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)

29) 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)
30) 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)
31) 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)
32) 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)
33) 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)
34) 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)
35) Martin PD, et al.:Clin Ther.2003;25(8):2215-2224
36) 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)
37) 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)
38) 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)
39) 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)
40) Martin PD, et al.:Br J Clin Pharmacol.2002;54(5):472-477
41) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 5mg)(2016 年)
42) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(OD 錠 5mg)(2017 年)
43) 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)
44) 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))
45) Simonson SG,et al.:Clin Pharmacol Ther.2004;76(2):167-177
46) Schneck DW,et al.:Clin Pharmacol Ther.2004;75(5):455-463
47) Cooper KJ,et al.:Eur J Clin Pharmacol.2002;58(8):527-531
48) Cooper KJ,et al.:Br J Clin Pharmacol.2003;55(1):94-99
49) Cooper KJ,et al.:Clin Pharmacol Ther.2003;73(4):322-329
50) Cooper KJ,et al.:Eur J Clin Pharmacol.2003;59(1):51-56
51) Simonson SG,et al.:J Clin Pharmacol.2005;45(8):927-934
52) Martin PD,et al.:J Clin Pharmacol.2002;42(12):1352-1357

53) Simonson SG,et al.:Br J Clin Pharmacol.2004;57(3):279-286
54) 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)
55) 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)
56) 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)
57) 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)
58) McCormick AD,et al.:J Clin Pharmacol.2000;40:1055
59) 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)
60) Martin PD,et al.:J Clin Pharmacol.2002;42(10):1116-1121
61) Simonson SG,et al.:Eur J Clin Pharmacol.2003;58(10):669-675
62) 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)
63) Lehtisalo M, et al.:Br J Clin Pharmacol.2023;89(7):2309-15
64) Lehtisalo M, et al.:Clin Pharmacol Ther.2024;115(1):71-9
65) Zurth C,et al.:Eur J Drug Metab Pharmacokinet.2019;44(6):747-759
66) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉砕後の安定性試験(錠 2.5mg)(2017 年)
67) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉砕後の安定性試験(錠 5mg)(2017 年)
68) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉砕後の安定性試験(OD 錠 2.5mg)(2017 年)
69) 大原薬品工業株式会社 社内資料：粉砕後の安定性試験(OD 錠 5mg)(2017 年)
70) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 2.5mg)(2016 年)
71) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(錠 5mg)(2016 年)
72) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(OD 錠 2.5mg)(2017 年)
73) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(OD 錠 5mg)(2017 年)

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、ロスバスタチンカルシウム製剤としては海外で販売されている。

（2024 年 3 月時点）

２．海外における臨床支援情報

該当しない

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。

（掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

(1) 粉砕[66～69]

粉砕品について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、溶出、定量）を行った。

1）ロスバスタチン錠2.5mg、5mg「オーハラ」[66,67]

試験条件	結果
40℃、3ヵ月（遮光・気密容器）	類縁物質増加（規格内）。その他は変化なし。
25℃、60%RH、3ヵ月（遮光・開放）	変化なし。
総照射量60万lx・hr（25℃、60%RH）（開放）	色調変化（規格外）、類縁物質増加（規格外）、溶出率低下（規格外）及び含量低下（規格外）。
総照射量120万lx・hr（25℃、60%RH）（開放）	

2）ロスバスタチンOD錠2.5mg、5mg「オーハラ」[68,69]

試験条件	結果
25℃、60%RH、3ヵ月（遮光・開放）	類縁物質増加（規格内）。その他は変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [70~73]

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、ディスペンサー内に錠剤 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊･懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊･懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊･懸濁の状態を観察する。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットし、チューブ(サイズ；8 フレンチ)の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

ロスバスタチン錠 2.5mg、5mg「オーハラ」及びロスバスタチン OD 錠 2.5mg、5mg「オーハラ」

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8 フレンチ)を通過した。	適 1

2. その他の関連資料

特になし

⑫

付　　表

薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1　起原又は発見の経緯	○	×	○
	2　外国における使用状況	○	×	○
	3　特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1　構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2　製造方法	○	△	○
	3　規格及び試験方法	○	○	○
ハ　安定性に関する資料	1　長期保存試験	○	×	△
	2　苛酷試験	○	×	△
	3　加速試験	○	○	○
ニ　薬理作用に関する資料	1　効力を裏付ける試験	○	×	×
	2　副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3　その他の薬理	△	×	×
ホ　吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1　吸収	○	×	×
	2　分布	○	×	×
	3　代謝	○	×	×
	4　排泄	○	×	×
	5　生物学的同等性	×	○	○
	6　その他の薬物動態	△	×	×
ヘ　急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1　単回投与毒性	○	×	×
	2　反復投与毒性	○	×	×
	3　遺伝毒性	○	×	×
	4　がん原性	△	×	×
	5　生殖発生毒性	○	×	×
	6　局所刺激性	△	×	×
	7　その他の毒性	△	×	×
ト　臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ　法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○[1)]	○

○：添付　×：添付不要　△：個々の医薬品により判断される。

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。