

**2013年3月改訂(第9版)

*2011年1月改訂

処方せん医薬品:

注意—医師等の処方せんにより使用すること

HMG-CoA還元酵素阻害剤

Crestor[®]錠2.5mg Crestor[®]錠5mg

ロスバスタチンカルシウム錠
CRESTOR[®] Tablets 2.5mg・5mg

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

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

【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、肝臓、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にのみ併用すること。[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、クロスポリドン、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
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		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約5.5mm	約7mm
厚さ	約3.1mm	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 [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 (サンディムン、 ネオラル等)	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 rans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
** 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、Cmax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、Cmax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、 Cmax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。
** エルトロンボバグ	本剤とエルトロンボバグを併用し たとき、本剤のAUCが約1.6倍上 昇したとの報告がある。	エルトロンボバグ 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

- 1) 横紋筋融解症(0.1%未満):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上
昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融
解症があらわれ、急性腎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。
- 2) ミオパチー(0.1%未満):ミオパチーがあらわれることがあ
るので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明なCK(CPK)の上
昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。

(2) その他の副作用

	2～5%未満	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 ^{注1)}		そう痒症、発 疹、蕁麻疹		
** 消化器		腹痛、便秘、嘔 気、下痢	膵炎、口内 炎	
筋・骨格系	CK(CPK)上昇	無力症、筋肉 痛、関節痛	筋痙攣	
* 精神神経系		頭痛、浮動性め まい	健忘、睡眠 障害(不眠、 悪夢等)、抑 うつ	
** 内分泌				女性化乳房
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

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。

【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 ± 1.35 ng/mL及び 31.3 ± 13.6 ng・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} ^{a)} (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

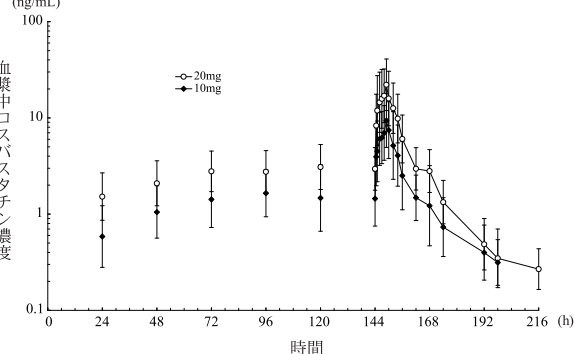


図 健康成人男性における1日1回7日間反復経口投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移(幾何平均値±標準偏差、n=6)

(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本剤の吸収は空腹時に比べて緩やかであり、Cmax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Cmax及びAUC₀₋₁はそれぞれ女性の82%及び91%であった。また、若年者のCmax及びAUC₀₋₁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。

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Cmax及びAUC_{0-24h}は健康成人のそれぞれ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AUC₀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⁾、カンクイザル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*3Liden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し、動脈硬化病変の進展を抑制した。

3. トリグリセリド低下作用^{35),36)}

ロスバスタチンカルシウムは、アポ蛋白E*3Leidentランスジェニックマウス及びヒトアポ蛋白B/CETPT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⁾

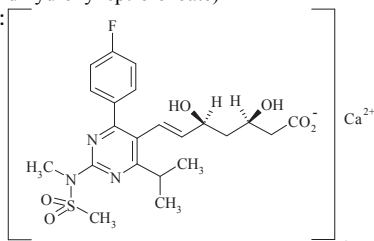
ロスバスタチンカルシウムは、ヒト肝癌由来HepG2細胞のLDL受容体mRNAの発現を濃度依存的に誘導し、また、LDL結合活性を増加させた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

性状：白色の粉末である。

アセトニトリル、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】

クレストール錠2.5mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

クレストール錠5mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)
[バラ]500錠

【主要文献】

- 社内資料(単回投与後の血漿中濃度, 1996)
- Martin, P.D., et al. : Clin. Ther., 25, 2215, 2003
- 社内資料(反復投与後の血漿中濃度, 2001)
- 社内資料(患者における血漿中濃度, 2002)
- 社内資料(生物学的利用率, 2001)
- 社内資料(食事の影響, 2000)
- Martin, P.D., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 54, 472, 2002
- Martin, P.D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 42, 1116, 2002
- 社内資料(尿糞中排泄率, 1999)
- 社内資料(HMG-CoA還元酵素阻害活性体の血漿中濃度, 2000)
- Simonson, S.G., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 669, 2003
- 社内資料(腎障害の影響, 2001)
- McCormick, A.D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 40, 1055, 2000
- Cooper, K.J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 527, 2002
- Cooper, K.J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 55, 94, 2003
- Cooper, K.J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 73, 322, 2003
- Cooper, K.J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 59, 51, 2003
- 社内資料(薬物相互作用-制酸剤, 2000)
- Simonson, S.G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 76, 167, 2004

20) Schneck, D.W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 75, 455, 2004

21) Simonson, S.G., et al. : J. Clin. Pharmacol., 45, 927, 2005

22) Martin, P.D., et al. : J. Clin. Pharmacol., 42, 1352, 2002

23) Simonson, S.G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 57, 279, 2004

24) 社内資料(蛋白結合率, 2000)

25) Schneck, D.W., et al. : Am. J. Cardiol., 91, 33, 2003

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)

27) Mabuchi, H., et al. : J. Atheroscler. Thromb., 11, 152, 2004

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)

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)

30) Olsson, A.G., et al. : Am. Heart J., 144, 1044, 2002

31) Nezasa, K., et al. : Xenobiotica, 33, 379, 2003

32) 社内資料(イヌの血中脂質に対する作用, 2002)

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)

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)

35) 社内資料(アポ蛋白E*3Leidentランスジェニックマウスに対する作用, 2002)

36) 社内資料(ヒトアポ蛋白B/CETPTランスジェニックマウスに対する作用, 2002)

37) McTaggart, F., et al. : Am. J. Cardiol., 87(Suppl.), 28B, 2001

38) 社内資料(LDL受容体に対する作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88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 