

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（1998年9月）に準拠して作成

HMG-CoA還元酵素阻害剤
処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

ローコール[®]錠10mg
ローコール[®]錠20mg
ローコール[®]錠30mg
LOCHOL[®]Tablets
フルバスタチンナトリウム錠

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
規格・含量	ローコール錠 10mg：1錠中フルバスタチンナトリウム 10.53mg （フルバスタチンとして 10mg）含有 ローコール錠 20mg：1錠中フルバスタチンナトリウム 21.06mg （フルバスタチンとして 20mg）含有 ローコール錠 30mg：1錠中フルバスタチンナトリウム 31.59mg （フルバスタチンとして 30mg）含有
一般名	和名：フルバスタチンナトリウム 洋名：Fluvastatin Sodium
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2003年2月6日 薬価基準収載年月日：2003年6月13日 発売年月日：2003年6月26日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話 0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療機関関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2018 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	2)比較試験（二重盲検等）	10
I-1 開発の経緯	1	3)安全性試験	11
I-2 製品の特徴及び有用性	1	4)患者・病態別試験	11
		(5)治療的使用	13
II. 名称に関する項目	2	1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造 販売後臨床試験	13
II-1 販売名	2	2)承認条件として実施予定の内容又は実施 した試験の概要	14
(1)和名	2		
(2)洋名	2		
(3)名称の由来	2		
II-2 一般名	2	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(1)和名（命名法）	2	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
(2)洋名（命名法）	2	VI-2 薬理作用	15
II-3 構造式又は示性式	2	(1)作用部位・作用機序	15
II-4 分子式及び分子量	2	(2)薬効を裏付ける試験成績	15
II-5 化学名（命名法）	2		
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	18
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移、測定法	18
		(1)治療上有効な血中濃度	18
III. 有効成分に関する項目	3	(2)最高血中濃度到達時間	18
III-1 有効成分の規制区分	3	(3)通常用量での血中濃度	18
III-2 物理化学的性質	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	20
(1)外観・性状	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	21
(2)溶解性	3	(1)吸収速度定数	21
(3)吸湿性	3	(2)バイオアベイラビリティ	21
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(3)消失速度定数	21
(5)酸塩基解離定数	3	(4)クリアランス	21
(6)分配係数	3	(5)分布容積	21
(7)その他の主な示性値	3	(6)血漿蛋白結合率	21
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII-3 吸収	21
III-4 有効成分の確認試験法	4	(1)吸収部位	21
III-5 有効成分の定量法	4	(2)吸収率	22
		(3)腸肝循環	22
IV. 製剤に関する項目	5	VII-4 分布	22
IV-1 剤形	5	(1)血液－脳関門通過性	22
(1)剤形の区別及び性状	5	(2)胎児への移行性	23
(2)製剤の物性	5	(3)乳汁中への移行性	23
(3)識別コード	5	(4)髄液への移行性	23
IV-2 製剤の組成	5	(5)その他の組織への移行性	24
(1)有効成分（活性成分）の含量	5	VII-5 代謝	25
(2)添加物	5	(1)代謝部位及び代謝経路	25
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	6	(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	25
IV-4 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	(3)初回通過効果の有無及びその割合	25
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	(4)代謝物の活性の有無及び比率	25
IV-6 溶出性	7	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	26
IV-7 製剤中の有効成分の確認試験法	7	VII-6 排泄	26
IV-8 製剤中の有効成分の定量法	7	(1)排泄部位	26
IV-9 容器の材質	7	(2)排泄率	26
		(3)排泄速度	26
V. 治療に関する項目	8	VII-7 透析等による除去率	26
V-1 効能又は効果	8	(1)腹膜透析	26
V-2 用法及び用量	8	(2)血液透析	27
V-3 臨床成績	8	(3)直接血液灌流	27
(1)臨床効果	8		
(2)臨床薬理試験：忍容性試験	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
(3)探索的試験：用量反応探索試験	9	VIII-1 警告内容とその理由	28
(4)検証的試験	10	VIII-2 禁忌内容とその理由	28
1)無作為化平行用量反応試験	10		

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	28	2) 器官形成期投与試験	40
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	28	3) 周産期及び授乳期投与試験	40
VIII-5	慎重投与内容とその理由	29	(4) その他の特殊毒性	40
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29	1) 抗原性試験	40
VIII-7	相互作用	30	2) 変異原性試験	40
	(1) 併用禁忌とその理由	30	3) がん原性試験	40
	(2) 併用注意とその理由	30	X. 取扱い上の注意等に関する項目	41
VIII-8	副作用	31	X-1 有効期間又は使用期限	41
	(1) 副作用の概要	31	X-2 貯法・保存条件	41
	1) 重大な副作用と初期症状	32	X-3 薬剤取扱い上の注意点	41
	2) その他の副作用	33	X-4 承認条件	41
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	34	X-5 包装	41
	(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	36	X-6 同一成分・同効薬	41
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36	X-7 国際誕生年月日	41
VIII-9	高齢者への投与	36	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	41
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36	X-9 薬価基準収載年月日	41
VIII-11	小児等への投与	36	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	36	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
VIII-13	過量投与	36	X-12 再審査期間	41
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	36	X-13 長期投与の可否	41
VIII-15	その他の注意	36	X-14 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	42
VIII-16	その他	36	X-15 保険給付上の注意	42
IX. 非臨床試験に関する項目		37	X I. 文献	43
IX-1	一般薬理	37	X I-1 引用文献	43
IX-2	毒性	38	X I-2 その他の参考文献	43
	(1) 単回投与毒性試験	38	X II. 参考資料	44
	(2) 反復投与毒性試験	39	X II-1 主な外国での発売状況	44
	1) 亜急性毒性	39	X III. 備考	45
	2) 慢性毒性	39	X III-1 その他の関連資料	45
	(3) 生殖発生毒性試験	39		
	1) 妊娠前・妊娠期及び授乳期投与試験	40		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ローコール[®]錠は、米国サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ株式会社）研究所において HMG-CoA 還元酵素阻害剤の研究を重ねた結果、1983 年に化学合成・開発された高コレステロール血症治療剤、フルバスタチンナトリウムの製剤である。

既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤が微生物の代謝物由来であったのに対し、本剤は初めて化学合成により見出された薬剤であり、既存薬とは異なる骨格を有している。本剤はインドール環を基本骨格とし、側鎖に HMG-CoA 還元酵素の基質となる HMG-CoA と一部化学構造が類似するヘプテン酸残基を有しており、主として肝臓におけるコレステロール合成において、律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し LDL 受容体活性を高める。この結果、血中の LDL を減少させ、血中総コレステロール、LDL コレステロールを低下させる。

海外では、1993 年に米国、スイス、英国において承認されて以来、世界約 90 ヶ国で発売されており、豊富な臨床経験が蓄積されている。

国内においては、サンド薬品（現ノバルティス ファーマ株域会社）が 1988 年 10 月より基礎試験、翌年 10 月より臨床試験を開始し、その後第Ⅲ相臨床試験からは田辺製薬（現田辺三菱製薬株式会社）と共同で開発した。その結果、臨床的には、1 日 1 回の投与により、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者に対し有用性が認められ、1998 年 6 月にカプセル剤が承認された。

剤形に関しては、主として患者コンプライアンス向上の観点から、錠剤開発が医療現場から強く要望されていたことから、世界に先駆けて国内で検討した結果、カプセル剤と生物学的に同等な錠剤の開発に成功し、2003 年 2 月に承認を受け発売した。本剤は 2008 年 12 月に再審査結果が通知され、効能・効果、用法・用量に変更なく承認された。

なお、2017 年 2 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製剤の特徴及び有用性

1) 血清コレステロール改善作用を有する。
20mg/日より投与開始し、効果が不十分な場合は 40mg/日まで増量可としたところ、総コレステロール低下率 20.1%、LDL コレステロール低下率 28.6%であった¹⁾。

2) 冠動脈疾患のリスクファクターを併せもつ症例においても、血清コレステロールを改善し、糖尿病、高血圧等、動脈硬化のリスクファクターを併せもつ症例においても血清コレステロールを改善した^{2,3)}。

3) 副作用は、承認時までの調査 1,487 例中、何らかの副作用（自他覚的副作用又は臨床検査値異常）が報告されたのは 186 例（12.5%）であった。主な自他覚的副作用は胃不快感 8 件（0.5%）、発疹 7 件（0.5%）、胸やけ 6 件（0.4%）、腹痛 6 件（0.4%）等であった。また、主な臨床検査値異常は γ -GTP 上昇 58 件（3.9%）、ALT (GPT) 上昇 55 件（3.7%）、ALP 上昇 37 件（2.5%）、AST (GOT) 上昇 35 件（2.4%）、CK (CPK) 上昇 18 件（1.2%）等であった。

市販後の使用成績調査 4,903 例中、何らかの副作用（自他覚的副作用又は臨床検査値異常）が報告されたのは 556 例（11.3%）であった。主な自他覚的副作用は肝機能障害 49 件（1.0%）、腹痛 17 件（0.3%）、胃不快感 16 件（0.3%）、嘔気 16 件（0.3%）、発疹 16 件（0.3%）等であった。また、主な臨床検査値異常は γ -GTP 上昇 122 件（2.5%）、ALT (GPT) 上昇 83 件（1.7%）、CK (CPK) 上昇 76 件（1.6%）、AST (GOT) 上昇 71 件（1.4%）等であった。

また、重大な副作用として横紋筋融解症、ミオパチー、肝機能障害、過敏症状、間質性肺炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名
ローコール®錠 10mg
ローコール®錠 20mg
ローコール®錠 30mg

(2) 洋名
LOCHOL® Tablets

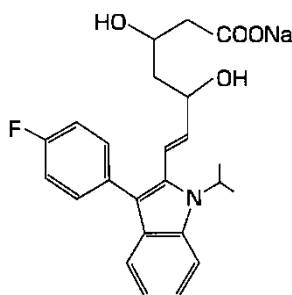
(3) 名称の由来
lower Cholesterol (コレステロールを低下させる) に由来

II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)
フルバスタチンナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)
Fluvastatin Sodium (JAN) 、 Fluvastatin (rec.-INN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量
 $C_{24}H_{25}FNNaO_4$: 433.45

II-5. 化学名 (命名法)
(±)-(3*RS*, 5*SR*, 6*E*)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、
記号番号
治験番号 : XU 62-320

II-7. CAS登録番号
CAS-93957-54-1 (Fluvastatin)
CAS-93957-55-2 (Fluvastatin sodium)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色～淡黄褐色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けやすく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

表 Ⅲ-1 フルバスタチンナトリウムの溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
メタノール	0.9 以下	極めて溶けやすい
水	12.2	やや溶けやすい
エタノール (95)	22.3	やや溶けやすい
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示した。

吸湿度：24.7～27.0%（25℃・75%RH、7日間放置）

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：約 150℃で黄褐色を呈し、210～220℃付近で発泡して分解し、融点が認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.34

(6) 分配係数

表 Ⅲ-2 フルバスタチンナトリウムの分配係数
(1-オクタノール/緩衝液、25℃)

水相の pH	6.0	7.0	8.0
分配係数	378.8	55.0	10.5

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性を示さない〔メタノール溶液（1→20）〕。

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (305nm)：301～332（脱水物換算 20mg、メタノール、2000mL）

pH：8.0～9.0〔水溶液（1→100）〕

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験の結果、フルバスタチンナトリウムは気密容器中、遮光下、通常の保存状態で保存するとき安定であると考えられる。

表 III-3 フルバスタチンナトリウムの安定性試験結果

保 存 条 件					測定項目	試 験 結 果
苛酷試験	温度・湿度	60℃ 90%RH 暗所	ガラス瓶 (開栓)	4週間	性状、 確認試験、 pH、 溶状、 吸光度、 類縁物質、 水分、 定量、 光学異性 体比	外観に淡黄色から帯赤黄色への変化がみられ、溶状でも同様の変化。水分、類縁物質の増加及び約6%の含量低下。
		60℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 (密栓)	4週間		外観が淡黄色から帯赤黄色へ変化。類縁物質の増加、約4%の含量低下。
	25℃ 75%RH 室内散光	シャーレ	120万 ルクス時	外観に淡黄色から濃帯緑黄色への変化がみられ、溶状でも同様の変化。pH、比吸光度が変化し、類縁物質の増加、約18%の含量低下。		
加 速 試 験	40℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月間	吸光度の保存期間中での増減がみられたが、その他の試験項目に変化なし。		
長期保 存試験	25℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 (密栓)	36ヵ月間	すべての試験項目で変化は認められなかった。		

III-4. 有効成分の確認試験法

- ①日局一般試験法、フッ化物の定性反応
- ②日局一般試験法、ナトリウム塩の定性反応
- ③紫外可視吸光度測定法
- ④赤外吸収スペクトル測定法

III-5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

ローコール錠 10mg	性状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外形・識別コード			
	大きさ (約)	直径：5.7mm 厚み：2.4mm 重量：0.066g		
ローコール錠 20mg	性状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外形・識別コード			
	大きさ (約)	直径：6.7mm 厚み：3.4mm 重量：0.129g		
ローコール錠 30mg	性状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外形・識別コード			
	大きさ (約)	直径：7.7mm 厚み：3.8mm 重量：0.192g		

(2) 製剤の物性

硬度

	ローコール錠 10mg	ローコール錠 20mg	ローコール錠 30mg
硬度 (N)	74~99	91~119	109~146

(IV-3. 加速試験、長期保存試験で使用した製剤の試験開始時の硬度)

(3) 識別コード

	薬剤本体	PTP (裏)
ローコール錠 10mg	NV 175	NV 175
ローコール錠 20mg	NV 176	NV 176
ローコール錠 30mg	NV 177	NV 177

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

ローコール錠 10mg : 1錠中フルバスタチンナトリウム 10.53mg
(フルバスタチンとして 10mg) 含有

ローコール錠 20mg : 1錠中フルバスタチンナトリウム 21.06mg
(フルバスタチンとして 20mg) 含有

ローコール錠 30mg : 1錠中フルバスタチンナトリウム 31.59mg
(フルバスタチンとして 30mg) 含有

(2) 添加物

ローコール錠 10mg、20mg、30mg はいずれも添加物として以下の成分を含有する。
炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験の結果、ローコール錠 10mg、20mg 及び 30mg はポリエチレン瓶包装（PE 瓶）又は PTP・アルミニウム袋包装（PTP・AL）により通常の保存状態で保存するとき、いずれも安定であると考えられる。

表 IV-1 ローコール錠の安定性試験結果

試験		製剤	保存条件			測定項目	試験結果
苛酷試験	温度	10mg 20mg 30mg	50℃ 暗所	ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月間	性状、 確認試験、 類縁物質、 水分、 硬度 溶出性、 定量、 光学異性 体比	類縁物質と未知物質のわずかな増加。規格内のわずかな含量低下（1.1～2.5%）。その他変化なし。
	湿度		25℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月間		類縁物質のわずかな増加。水分増加（6%）。硬度低下（56.4～74.9N）。その他変化なし。
			40℃ 75%RH 暗所	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月間		類縁物質と未知物質のわずかな増加。水分増加（6%）。硬度低下（60.4～79.2N）。その他変化なし。
	光		25℃ D65蛍光灯	ガラス瓶 (密栓)	120万 ルクス時		類縁物質のわずかな増加。その他変化なし。
加速試験	10mg 20mg 30mg	40℃ 75%RH 暗所	PE瓶* PTP・AL	6ヵ月間	いずれも類縁物質がわずかに増加。10mg、20mg錠で未知物質のわずかな増加。その他変化なし。		
長期保存試験	10mg 20mg 30mg	25℃ 60%RH 暗所	PE瓶* PTP・AL	48ヵ月間	いずれも類縁物質がわずかに増加。20mg錠PE瓶においてわずかに水分増加。その他変化なし。		

* 20mg錠のみ

IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の長期保存試験、加速試験及び温度・湿度、光などの苛酷試験により混入する可能性のある類縁物質は次表のとおりであり、(HPLC 法) 規格限度値未満であった。

表 IV-2 ローコールの混入する可能性のある主な夾雑物

略号 (敬称)	化学式	構造式
R-2	(±)-(3 <i>RS</i> , 5 <i>RS</i> , 6 <i>E</i>)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]-3, 5-dihydroxy-6-heptenoate	
D-3	(±)-(4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]-3-hydroxy-4, 6-heptadienoate	
D-1	(±)-(6 <i>E</i>)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]-3-hydroxy-5-oxo-6-heptenoate	

IV-6. 溶出性

試験法：溶出試験法第2法
 試験液：水、900mL
 回転数：毎分50回転
 規格：10mg錠；30分の溶出率80%以上
 20mg錠；30分の溶出率80%以上
 30mg錠；30分の溶出率80%以上

IV-7. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

IV-8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-9. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
 瓶：ポリエチレンボトル

V. 治療に関する項目

V-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
V-2. 用法及び用量	フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。 なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には1日60mgまで増量できる。
V-3. 臨床成績	錠剤での臨床試験は実施されていない。以下はカプセル剤（本剤）の成績。
(1) 臨床効果	<p>家族性高コレステロール血症患者を含む高コレステロール血症患者を対象としたオープン試験（本剤20～40mg、1日夕食後1回の12週間投与）における有効率は82.1%（243/296）であった。血清総コレステロール値（TC）及びLDLコレステロール値（LDL-C）の著明な低下、HDLコレステロール値（HDL-C）の上昇及び150mg/dL以上の高値のトリグリセリド値（TG）に対しても低下作用が認められた⁴⁾。</p> <p>更に上記試験に引き続き最長52週まで本剤を投与した結果、本剤の効果は投与期間中を通して維持され、その有効率は90.6%（192/212）であった。¹⁾</p> <p>また、上記疾患を対象としたプラセボまたは既存薬との二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。</p> <p>注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後12週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。</p> <p>寺本民生ほか：臨床医薬 11(S1), 181-211, 1995 寺本民生ほか：臨床医薬 11(S1), 235-265, 1995</p>
(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験	<p>1) 単回投与試験（2.5mg、5mg、10mg、20mg及び40mg）⁵⁾</p> <p>健康成人男子20名を対象に、二重盲検法にてプラセボを対照とし、本剤2.5mg、5mg、10mg、20mgおよび40mgの朝空腹時単回経口投与試験を実施した。2.5mg投与で軽度の「頭痛」、10mg投与で軽度の「嘔気・立ちくらみ」が各1例ずつ認められたが、その他安全性に関する所見については、いずれの用量においても問題はなかった。</p> <p>中谷矩章ほか：臨床医薬 11(S1), 3-39, 1995</p> <p>2) 高用量単回投与試験（60mg及び80mg）⁶⁾</p> <p>健康成人男子10名を対象に、二重盲検法にてプラセボを対照とし、本剤60mgおよび80mgの絶食下朝単回投与試験を実施した。60mg投与の1例に小丘疹が出現したが、臨床上問題となる症状ではなく、本剤との因果関係も否定的であった。その他には本剤投与に起因すると考えられる異常所見は認められず、良好な耐容性が示唆された。</p> <p>天本敏昭ほか：臨床医薬 11(S1), 41-64, 1995</p> <p>注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。 フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には1日60mgまで増量できる。</p>

3) 反復投与試験 (20mg/日、40mg/日) ⁵⁾

健康成人男子 24 名を対象に、二重盲検法にてプラセボを対照とし、20mg 朝 1 日 1 回、20mg 朝・夕 1 日 2 回または 40mg 朝 1 日 1 回食後投与による 7 日間反復投与試験、また健康成人男子 18 名を対象に本剤 20mg 朝 1 日 1 回または 40mg 朝 1 日 1 回空腹時投与による 7 日間反復投与試験を実施した。食後 40mg 投与の 1 例にて「湿疹」、空腹時 40mg 投与の 1 例に軽度の「頭痛・嘔吐」が認められたが、その他の所見には臨床問題となるものは認められず、本剤は 40mg/日まで忍容性で特に問題となることはなかった。

中谷矩章ほか：臨床医薬 11(S1), 3-39, 1995

4) 高用量反復投与試験 (80mg/日) ⁶⁾

健康成人男子 18 名を対象に、二重盲検法にてプラセボを対照とし、本剤 80mg 朝 1 日 1 回および 40mg 朝夕 1 日 2 回食後投与による 7 日間反復投与試験を実施した。臨床検査値で投与終了 1 週間後に ALT (GPT) の軽度上昇が 1 例、3 日目に RA 因子の変動が 1 例にみられたが、いずれも本剤投与に起因するものではないと考えられ、本試験の用量の範囲では本剤の耐容性に問題は認められなかった。

天本敏昭ほか：臨床医薬 11(S1), 41-64, 1995

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg～30mg を経口投与する。なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

(3) 探索的試験：
用量反応探索試験

1) 用法検討試験 (10mg/日) ⁷⁾

高脂血症患者 33 例を対象に、本剤 10mg 夕 1 日 1 回、朝 1 日 1 回および 5mg 朝夕 2 回の食後 4 週間投与による 3 群間二重盲検用法検討試験を実施した。投与 4 週後の低下率は、TC は夕 1 回群－13.5%、朝 1 回群－7.4%、朝夕 2 回群－12.8%で、LDL-C はそれぞれ－23.6%、－14.9%、－23.1%であり、夕 1 回群の低下率が最も大きく、朝夕 2 回群と同程度であり、朝 1 回群より高かった。副作用は、夕 1 回群で 3 例、朝 1 回群で 1 例みられ、臨床検査値異常変動例が夕 1 回群 4 例 (9 件)、朝 1 回群 4 例 (8 件)、朝夕 2 回群 2 例 (2 件) 認められた。以上より、服薬の簡便性およびコレステロールの生合成が夜間に亢進する報告も考慮して、本剤の用法は 1 日 1 回夕投与が至適な用法であると考えられた。

中谷矩章ほか：臨床医薬 11(S1), 131-151, 1995

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg～30mg を経口投与する。なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

2) 用量予備検討試験 (2.5mg、5mg、10mg、20mg/日)⁸⁾

高脂血症患者 123 例を対象に本剤 2.5mg、5mg、10mg および 20mg の 1 日 1 回 8 週間投与による 4 群間二重盲検用量予備検討試験を実施した。投与後 8 週後の TC 低下率は、2.5mg 群で -11.3%、5mg 群 -9.5%、10mg 群 -12.6% および 20mg 群で -17.1% と、いずれの用量も投与前に比べ有意に低下し、その低下率は 20mg 群で最も大きかった。また、投与 4 週後の 20mg 群の低下率は 2.5mg 群、5mg 群 および 10mg 群に比べ有意に大きかった。副作用は、5mg 群に 1 例 2 件 (口内炎、立ちくらみ)、10mg 群に 2 例 2 件 (下肢筋肉痛、胃部もたれ感) および 20mg 群に 1 例 2 件 (関節痛、胃重・胃不快感) が認められた。また、臨床検査値の異常変動は、肝酵素、CK (CPK) などの軽度な上昇が 8 例 19 件に認められたが、その発現頻度に用量依存性は認められなかった。以上より、臨床効果および安全性の面から至適用量は 20mg/日以上であることが示唆された。

板倉弘重ほか：臨床医薬 11(S1), 103-129, 1995

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg~30mg を経口投与する。なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

用量検討試験 (20mg、30mg、40mg/日)⁹⁾

高脂血症患者 170 例を対象に本剤 20mg、30mg および 40mg の 1 日 1 回 8 週間投与による 3 群間二重盲検用量検討試験を実施した。TC 値はいずれの用量においても 4 週後投与前に比べ有意に低下した。投与 8 週後の TC 低下率は、20mg 群 -16.5%、30mg 群 -18.4% および 40mg 群 -18.9% と、30mg 群と 40mg 群の TC 低下率は同程度であり 20mg 群に比べ大きかったが、3 群間に有意差は認められなかった。副作用は 20mg 群に 5.6%、30mg 群に 4.0% および 40mg 群に 10.7% 認められた。副作用中止例は 20mg 群 1 例、30mg 群 1 例 および 40mg 群 4 例であった。また、概括安全度に反映された肝機能等の臨床検査値異常が 20mg 群に 9 例/16 件、30mg 群に 7 例/22 件 および 40mg 群に 7 例/17 件認められた。その発現頻度に用量依存性は認められなかった。以上より、本剤の通常用量は 20mg~30mg/日が妥当と判断した。なお、家族性高コレステロール血症を対象とした試験 (4)-①参照)、および中等症以上の高脂血症患者を対象とした試験 (4)-③参照) の効果と安全性から重症の場合 60mg まで増量するのが妥当と判断した。

齋藤 康ほか：臨床医薬 11(S1), 153-180, 1995

2) 比較試験 (二重盲検等)

プラバスタチンを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁰⁾

高脂血症患者を対象とし、本剤 1 日 1 回 30mg 夕食後 12 週投与と、プラバスタチン 1 日 1 回 10mg 夕食後 12 週投与を二重盲検群間比較試験にて検討し、本剤の有用性が認められた。

中谷矩章ほか：臨床医薬 11(8), 1679-1726, 1995

3) 安全性試験

長期投与試験¹⁾

高脂血症患者 229 例を対象に本剤 20mg より 30mg もしくは 40mg までの増量による 1 日 1 回 52 週間投与の多施設長期投与試験を実施した。TC 低下率は、有効性を評価できた 212 例全例で -17.4% (24 週時)、-20.1% (52 週時)、内 nonFH*群で -17.3% (24 週時)、-20.2% (52 週時)、また FH*群で -17.5% (24 週時)、-19.5% (52 週時) であり投与前に比し有意に低下した。副作用は、217 例中 8 例 9 件に認められ、概括安全度に反映された臨床検査値異常変動例は、肝酵素、CK (CPK) などの軽度な上昇で 9 例 17 件であり、長期投与に伴い新たな副作用発現はなかった。

*FH: 家族性高コレステロール血症

寺本民生ほか：臨床医薬 11 (S1), 235-265, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

4) 患者・病態別試験

①家族性高コレステロール血症における試験¹¹⁾

ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者 29 例を対象に、本剤 20mg～60mg 1 日 1 回夕食後投与にて 104 週間の長期投与試験を実施した。解析対象 24 例において投与 104 週後、TC は 232.3 ± 10.9 mg/dl (-26.8%)、LDL-C は 163.8 ± 10.9 mg/dl (-33.1%) と有意に低下した。本剤投与に起因する副作用は全く認められなかった。しかし、本剤との因果関係を否定し得なかった症状として、「十二指腸潰瘍の再発」が 1 例に認められたが、抗潰瘍剤等の併用により本剤継続投与は可能であった。臨床検査値の異常変動は AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、CK (CPK) の上昇が各 1 件に、ALP の上昇が 2 件等、計 8 例 10 件に認められた。

小泉順二ほか：臨床医薬 11 (3), 625-650, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

②高齢者における検討¹²⁾

65 歳以上の高脂血症患者 43 例を対象に、本剤 15～30mg 1 日 1 回夕食後 16 週間投与するオープン試験を実施した。15mg で開始し、8 週後効果が不十分または TC 値が 220mg/dl 以上で耐容性が良好な症例には 30mg まで増量した。16 週後の TC 低下率は、有効性を評価できた全例で -21.0%、15mg 維持群で -20.6%、30mg 増量群で -21.8% と投与前に比し有意に減少した。副作用出現症例はなく、臨床検査値異常変動例としては 40 例中 5 例に肝酵素、K などの軽度な上昇が認められた。

橋本俊雄ほか：臨床医薬 11 (S2), 29-44, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

フルバスタチンとして、通常、成人には 1 日 1 回夕食後 20mg～30mg を経口投与する。なお、投与は 20mg より開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 60mg まで増量できる。

③高用量における検討¹³⁾

中等度以上の高脂血症患者を対象に、本剤 30～60mg 1日1回夕食後 16週間投与による有効性及び安全性を検討した。本剤 30mg/日より開始し、医師が増量を必要と判断した症例には 60mg/日に増量することとした。30mg 維持群の TC 低下率は投与 4 週後 -25.2%であり、以後 16 週までほぼ同程度の低下作用が認められた。一方、60mg 増量群の TC 低下率は、30mg 終了時（投与 8 週目）に -21.0%であったが、60mg 終了時には -26.9%となり、本剤の増量効果が認められた。安全性評価対象 32 例中 3 例に、全身倦怠感、湿疹、口腔内異常の各 1 例の副作用が認められた。また、臨床検査値異常は 6 例 14 件認められ、そのうち 11 件は肝機能異常であった。しかし、これらはいずれも投与終了または中止後に消失または正常化している。以上より、本剤は TC が 260mg/dl 以上の高脂血症患者に対して、30mg/日から投与開始し、医師の判断により 60mg/日に増量することにより効果の増強が確認された。

梅田文夫ほか：臨床医薬 11(S2), 79-94, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

④糖尿病合併例における検討²⁾

高コレステロール血症を伴う糖尿病患者を対象に、本剤 30mg 1日1回夕食後 12 週間投与した。血清脂質に対する有効性評価対象の 18 例において、本剤により TC 低下率は、投与終了時 -17.7%、LDL-C 低下率は投与終了時 -28.3%といずれも有意に低下した。安全性評価対象の 21 例中、安全性評価に反映された臨床検査値異常変動として、1 例に ALP、 γ -GTP の上昇が認められたが、本治験期間中に副作用は認められなかった。以上より、本剤が高コレステロール血症を伴う糖尿病患者において、有効な薬剤であることが示唆された。

小堀祥三ほか：臨床医薬 11(S2), 95-107, 1995

⑤高血圧合併例における検討³⁾

本態性高血圧症を合併する高脂血症患者 25 例を対象に、本剤 30mg 1日1回夕食後投与した。12 週後の TC 低下率は -21.9%、LDL-C 低下率は -27.6%と有意に低下した。3 例に合併症・偶発症（口が苦い、顔面紅潮、膀胱炎）が認められたが、いずれも原因が明らかであり本剤との関連性は否定された。本剤との関連性を否定できなかった臨床検査値異常は 3 例に認められ、 γ -GTP、総ビリルビン、ALT (GPT) 上昇各 1 例であり、いずれも関係ありと判定されたが臨床問題になるものではなかった。以上より、本剤は本態性高血圧症を合併する高脂血症患者に対し、有効な薬剤であることが確認された。

外山淳治ほか：臨床医薬 11(S2), 153-170, 1995

⑥狭心症合併例における検討¹⁴⁾

狭心症を合併する高脂血症患者 13 例を対象に、本剤 30mg 1日1回夕食後投与の有効性、凝血能に及ぼす影響、安全性および有用性を検討した。全解析対象 10 例における投与 12 週後の TC、LDL-C の低下率はそれぞれ -17.0%、-28.0%であり、有意に低下した。凝血能に対する本剤の問題となる影響は認められず、安全性についてはすべての症例が「全く問題なし」であり、副作用発現例はなかった。また、偶発症発現例が 1 例あったが特に問題となるものではなかった。以上より、本剤は狭心症合併例においても 1日1回 30mg 投与により、有効な抗高脂血症薬であり、臨床の場においても有用な薬剤であると考えられた。

杉本恒明ほか：臨床医薬 11(S2), 171-190, 1995

⑦胆汁脂質に与える影響¹⁵⁾

高コレステロール血症患者 19 例を対象に、本剤 30mg 1 日 1 回夕食後 12 週間投与し、胆汁脂質への影響を検討した。胆汁中脂質濃度、コレステロール飽和度（胆石形成指数）及び胆汁酸分画のいずれにも投与前後で有意な変化は認められなかった。副作用として食欲不振、全身倦怠感、空腹時心窩部不快感を各 1 例に認めたが、継続投与可能であった。臨床検査値異常は 2 例に認められたが、経過観察にて軽快した。

梶山悟朗ほか：臨床医薬 11 (S1), 267-277, 1995

⑧眼に及ぼす影響¹⁶⁾

高コレステロール血症患者 25 例を対象に、本剤 20~30mg 1 日 1 回夕食後 52 週間投与し眼に及ぼす影響を検討した。投与前後に視力検査、眼底検査等の眼科的検査を行った結果、特に本剤による眼科学的異常所見は認めなかった。副作用は認められず、臨床検査値の異常変動症例は、LDH の上昇が 1 例認められたが重篤なものではなかった。

山本田力也ほか：臨床医薬 11 (3), 651-671, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

⑨血中ステロイドホルモン等に対する影響¹⁷⁾

高コレステロール血症患者 23 例を対象に、本剤 20~40mg 1 日 1 回夕食後 52 週間投与し、経時的にステロイドホルモン等を含む内分泌検査を行った結果、特に臨床的に問題となる変動は認めなかった。副作用は、嘔気、便秘傾向など消化器症状を 3 例に認めた。臨床検査値異常は 1 例に肝酵素 (AST;GOT、ALT;GPT) の上昇を認めたが、投与中止により軽快した。

井藤英喜ほか：臨床医薬 11 (S2), 45-78, 1995

注) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

(1) 使用成績調査

- 1) 患者背景：安全性集計対象 4,903 例の患者背景は、女性 72.7%、高齢者（65 歳以上）44.9%、合併症「有」71.0%、併用薬「有」65.5%であり、本剤の 1 日平均投与量は 20mg 以上~30mg 未満が 90.1%であった。
- 2) 有効性：有効性集計対象 4,351 例及び本剤投与前 3 ヶ月間に高脂血症に対する薬物療法「無」群 3,346 例での改善率（中等度改善以上）は、それぞれ 76.2% (3,315 例) 及び 81.1% (2,715 例) であった。また、本剤投与前の高脂血症薬物療法有無別の総コレステロール値変化率は、「無」群で -18.5% [開始前 265.91±0.54 → 投与 12 週後 216.79±0.61mg/dL]、 「有」群で -11.0% [開始前 255.73±1.26 → 投与 12 週後 227.62±1.27mg/dL] であった。
- 3) 安全性：副作用発現症例率は 11.3% (556/4,903 例) であった。詳細は VIII-8(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照。

(2) 特定使用成績調査

1) 長期使用での有効性・安全性

安全性集計対象 591 例（1 年以上 413 例）の患者背景は使用成績調査での結果とほぼ同様であった。長期使用（1 年以上）の有効性集計対象 391 例での改善率（中等度改善以上）は 77.0%（301 例）であり、投与前重症度別の総コレステロール変化量は軽度及び中等度いずれも投与期間に関らずほとんど 220mg/dL の正常範囲に有意に低下した。また、副作用発現率は 11.9%（49/413 例）であり、長期において特異的に発現した副作用の種類及び頻度が上昇した副作用は認められなかった。

2) 長期使用時の脳・心イベント調査等 (Lochol Event Monitoring: LEM)

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患者 19,875 例を対象に、本剤の長期使用時における安全性、有効性及び脳・心イベント等について、既往・合併症に冠動脈疾患のない患者群（一次予防群）は 5 年間、既往・合併症に冠動脈疾患のある患者群（二次予防群）は 3 年間調査・検討した。LDL コレステロール低下率は、一次予防群で -27.1%、二次予防群で -25.3% であり、投与開始時から経時的に低下した。副作用発現症例率は 7.87%（1,501/19,084 例）であり、そのうち一次予防群は 7.70%（1,324/17,189 例）、二次予防群は 9.34%（177/1,895 例）であった。また、高齢者（65 歳以上）群及び非高齢者群での副作用発現率はそれぞれ 8.28%（709/8,563 例）及び 7.53%（792/10,517 例）であり、両群間に有意差は認められなかった。脳及び心イベント発現症例率は、高齢者群でそれぞれ 1.09% 及び 1.71%、非高齢者群で 0.27% 及び 1.06% であり、二次予防群の心イベント累積発生頻度の経時変化において、高齢者群は非高齢者群に比して、より低い累積発生頻度を示す推移を示した。本剤は 3~5 年間の長期使用時においても特有な副作用は認められず、効果を減弱することなく脂質（総コレステロール及び LDL コレステロール）を改善維持できた。

(3) 製造販売後臨床試験

高コレステロール血症患者 252 例を対象に、本剤の用量の妥当性を検討するため、本剤 20mg 1 日 1 回を 6 週間投与し、治療目標に達しなかった場合には 30mg/日まで増量可能としてさらに 6 週間継続投与するオープン試験を実施し、30mg/日増量例における総コレステロール値の変化について検討した。本試験において、本剤の増量効果が確認され、増量後においても特に問題となる副作用は認められなかった。

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA還元酵素阻害薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物 など）

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フルバスタチンナトリウムは、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的にかつ競合的に阻害し、主に肝におけるコレステロール合成を抑制する。この結果、肝のLDL受容体活性が増強し、血中からのLDLの取り込みが増加し、血中LDL濃度が低下する。この作用は、総コレステロール、LDLコレステロールの低下として観察される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HMG-CoA還元酵素阻害作用

フルバスタチンナトリウムはHMG-CoA還元酵素を特異的にかつ競合的に阻害した（ラット肝培養細胞、ラット肝ミクロゾーム画分）。

【試験方法：ラット肝ミクロゾーム画分（*in vitro*）】

雄ラットの肝ミクロゾーム画分に基質として $[^{14}\text{C}]$ HMG-CoAを加え、 37°C 、30分間のインキュベート後、 $[^{14}\text{C}]$ HMG-CoAより生成する $[^{14}\text{C}]$ メバロン酸をクロロホルムで抽出した。各種阻害剤のHMG-CoA還元酵素阻害作用をメバロン酸合成に対する50%阻害作用濃度（ IC_{50} ）により検討した。

【結果】

フルバスタチンナトリウム、コンパクチン、ロバスタチン及びロバスタチンナトリウムのHMG-CoA還元酵素阻害活性（ IC_{50} ）は各々 $7.4 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $1.29 \times 10^{-6}\text{M}$ 、 $5.8 \times 10^{-7}\text{M}$ 及び $5 \times 10^{-8}\text{M}$ であった。フルバスタチンナトリウムの IC_{50} はヒトの C_{max} （ $3.24 \times 10^{-7}\text{M} \sim 1.76 \times 10^{-6}\text{M}$ ）よりも低く、本酵素阻害作用が臨床においても発現する可能性が示唆された。

<社内資料>

表 VI-1 ラット肝ミクロゾームにおけるフルバスタチンナトリウムのHMG-CoA還元酵素阻害作用

薬物	IC_{50} (M)	n	効力比
フルバスタチンナトリウム	7.4×10^{-9} ($7.0 \sim 7.8 \times 10^{-9}$)	207	6.8
コンパクチン (ラクトン体)	1.29×10^{-6} ($1.15 \sim 1.43 \times 10^{-6}$)	243	0.04
ロバスタチン (ラクトン体)	5.8×10^{-7} ($3.6 \sim 7.9 \times 10^{-7}$)	9	0.09
ロバスタチンナトリウム	5×10^{-8} ($3 \sim 7 \times 10^{-8}$)	7	1

IC_{50} ： $[^{14}\text{C}]$ HMG-CoAからのメバロン酸合成に対する50%阻害作用濃度

()：95%信頼限界

効力比：ロバスタチンナトリウムの IC_{50} を1とした時の各薬物の効力

2) コレステロール合成阻害作用 (ラット *ex vivo*)

フルバスタチンナトリウムの経口投与により、コレステロール合成の主要臓器である肝臓や回腸でコレステロール合成阻害が認められた (ラット)¹⁸⁾。

【試験方法：ラット (*ex vivo*)】¹⁸⁾

雄ラットにフルバスタチンナトリウム及びプラバスタチンナトリウムを各々 12.5mg/kg 強制単回投与した。2時間後に肝臓、回腸及び腎臓を摘出し、Krebs Ringer bicarbonate 緩衝液中で 37°C、2時間のインキュベーションを行い、¹⁴C 酢酸からのコレステロール合成量を調べた。肝臓、回腸及び腎臓における ¹⁴C コレステロール合成量を対照群と比較することにより各種臓器におけるコレステロール合成阻害率 (%) を検討した。

【結果】

フルバスタチンナトリウム及びプラバスタチンナトリウム 12.5mg/kg 投与における肝臓でのコレステロール阻害率は各々 99% 及び 72% であったことから、フルバスタチンナトリウムの肝臓におけるコレステロール合成阻害作用はプラバスタチンナトリウムに比してより強力であることが示された。また、フルバスタチンナトリウムの回腸及び腎臓での阻害率は各々 97%、55% であり、プラバスタチンナトリウムの阻害率は 91%、47% であった。

表 VI-2 ラットにおける HMG-CoA 還元酵素阻害薬の各種臓器でのコレステロール合成に対する影響 (*ex vivo*)

臓器	コレステロール合成活性 (dpm/mg/hr)		
	対照群	フルバスタチンナトリウム 12.5mg/kg	プラバスタチンナトリウム 12.5mg/kg
肝臓	1732±129	22±2*、# (99)	488±102* (72)
回腸	416±128	14±1* (97)	38±12* (91)
腎臓	163±21	73±6* (55)	87±13* (47)

(n=6, mean±S.E.)

薬物の単回経口投与 2 時間後に臓器を摘出し、切片でのコレステロール合成活性を測定した。() 内の数字は、対照群に比べてのコレステロール合成の抑制率 (%) を示す。Turkey-Kramer の多重検定 * : p<0.05 (対照群と比較して)

: p<0.05 (プラバスタチンナトリウム群と比較して)

3) 肝臓における LDL 受容体活性に及ぼす影響

フルバスタチンナトリウムは、肝 LDL 受容体活性を増強した (HepG₂ 細胞¹⁹⁾、高脂食負荷ハムスター*)、WHHL ウサギ²⁰⁾。

また、同受容体の蛋白量 (HepG₂ 細胞¹⁹⁾)、mRNA 量 (WHHL ウサギ²⁰⁾) の増加が認められ、本薬による LDL 受容体数の増加が示唆された。

<* : 社内資料>

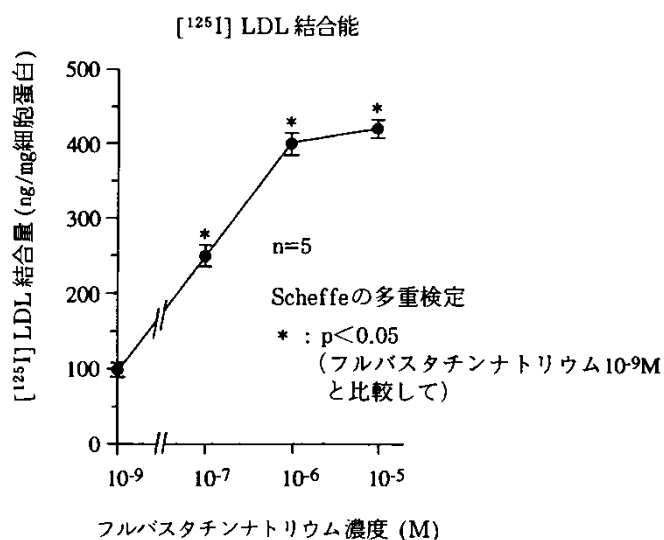
【試験方法：HepG₂ 細胞を用いた試験 (*in vitro*)】¹⁹⁾

リポ蛋白欠乏ウシ胎児血清を含む培地に HepG₂ 細胞及びフルバスタチンナトリウムを加え 24 時間インキュベーションを行った後、¹²⁵I LDL を加え、¹²⁵I LDL の HepG₂ 細胞に対する結合活性につき検討した。¹²⁵I LDL の HepG₂ 細胞に対する結合量は、¹²⁵I LDL の総結合量より ¹²⁵I LDL の非特異的結合量を減じることによって求めた。また、ウエスタンブロットを行い LDL 受容体蛋白量の増加を検討した。

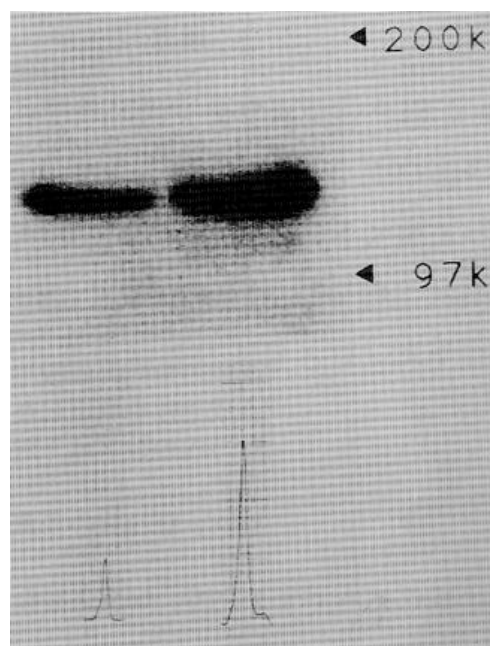
【結果】

フルバスタチンナトリウムは、濃度依存的に HepG₂ 細胞に対する ¹²⁵I LDL の結合量を上昇させた。また、フルバスタチンの添加により LDL 受容体蛋白量の増加が認められた。

図 VI-1 HepG₂ 細胞におけるフルバスタチンナトリウムの^[125I]LDL 結合能
及び LDL 受容体蛋白に対する影響 (mean±S. D.)



LDL 受容体蛋白
LDL 受容体蛋白のウエスタンブロット図 (上) 及び
LDL 受容体蛋白のデンシトメトリーパターン (下)



4) 血清コレステロール低下作用

フルバスタチンナトリウムの経口投与により、血清総コレステロール及び LDL コレステロールが有意かつ用量依存的に低下した。

(高脂食負荷ハムスター*)、WHHL ウサギ²¹⁾、イヌ*) 及びサル*)

<* : 社内資料>

【試験方法：WHHL ウサギに対する作用】²¹⁾

6 月齢の雌雄 WHHL ウサギにフルバスタチンナトリウム 12.5、25 及び 50mg/kg を 1 日 1 回朝に 6 週間連続強制経口投与し、血清総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質及びリポ蛋白 (VLDL、IDL、LDL、HDL) 中のコレステロールに対する作用を検討した。

【結果】

フルバスタチンナトリウム 12.5mg/kg 投与から、血清総コレステロール及びリン脂質が、対照群に比べて有意かつ用量依存的な低下を示した。

表 VI-3 WHHL ウサギにおける血清リポ蛋白 (VLDL、IDL、LDL、HDL) 中のコレステロールに対するフルバスタチンナトリウムの影響

フルバスタチン ナトリウム 投与量 (mg/kg)	VLDL-C mg/dL		IDL-C mg/dL		LDL-C mg/dL		HDL-C mg/dL	
	投与前	投与 6週後	投与前	投与 6週後	投与前	投与 6週後	投与前	投与 6週後
対照群	93±24	91±22	66±50	53±10	751±85	698±113	9.4±3.6	13.2±9.4
12.5	132±107	50±33	93±34	31±19	648±64	531±136	13.1±10.2	11.4±5.5
25	98±44	36±24*	90±41	25±14*	589±130	451±85*	13.8±8.9	10.2±4.7
50	113±27	21±10*	86±38	14±7*	657±87	437±102*	10.1±1.0	9.1±3.4

薬物は各用量で 6 週間連続投与した。

(n=4, mean±S. E.)

Dunnett の多重検定 * : p<0.05 (対照群と比較して)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 図 VII-1参照

(3) 通常用量での血中濃度 1)健康成人男子における単回経口投与時の血中濃度

健康成人男子24名を2群に分け、クロスオーバー法によりフルバスタチン30mgの錠剤またはカプセル剤を空腹時に単回経口投与し、両剤の生物学的同等性を検討した²²⁾。

フルバスタチン30mgを錠剤またはカプセル剤で空腹時に単回経口投与した場合、それぞれの血漿中の未変化体の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は0.83、0.76時間、最高血漿中濃度 (C_{max}) は266.8、235.6ng/mL、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-8hr}) は258.3、251.5ng・hr/mL、半減期 ($T_{1/2}$) 1.32、1.22時間であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

図 VII-1 フルバスタチン 30mg (錠剤又はカプセル剤) 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移

(mean ± S.D., n=24)

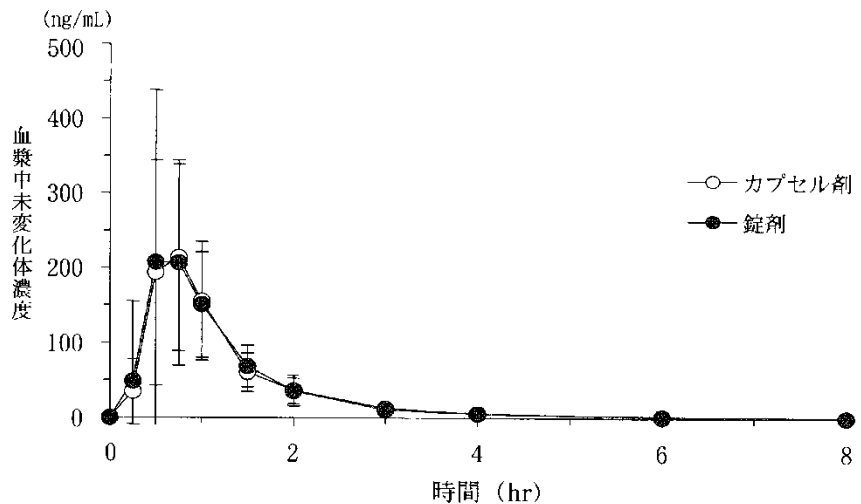


表 VII-1 フルバスタチン 30mg (錠剤又はカプセル剤) 単回経口投与後の薬物動態パラメータ

剤形	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8hr} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
錠剤 (n=24)	0.83 ± 0.41	266.8 ± 211.6	258.3 ± 117.2	1.32 ± 0.54
カプセル剤 (n=24)	0.76 ± 0.32	235.6 ± 137.6	251.5 ± 103.8	1.22 ± 0.62

(mean ± S. D.)

2) 健康成人男子における反復投与時の血中濃度

フルバスタチン20、40mgを空腹時又は食後に1日1回、7日間反復経口投与した場合、いずれの投与量及び投与法においても各回投与前の血漿中未変化体濃度は定量限界（2ng/mL）付近であり、反復投与に伴う上昇傾向はなく、未変化体の蓄積性は認められなかった。また、初回及び最終投与後の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、反復投与による体内動態の変動はないものと考えられた（測定法：HPLC法）²³⁾。

表 VII-2 フルバスタチンナトリウム7日間反復投与後の薬物動態パラメータ（食後）

投与量	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC* (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
20mg	1日目 (n=6)	2.3±0.4	99.2±44.4	184.5±47.6	1.1±0.2
	7日目 (n=6)	2.7±0.5	74.2±23.2	155.6±20.1	1.4±0.2
40mg	1日目 (n=6)	2.7±0.3	82.7±19.3	255.9±40.6	1.9±0.5
	7日目 (n=6)	2.3±0.3	89.2±21.8	347.7±40.8	3.4±1.0

*) 1日目：0-∞、7日目：0-24hr (mean±S. E.、n=6)

表 VII-3 フルバスタチンナトリウム7日間反復投与後の薬物動態パラメータ（空腹時）

投与量	投与日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC* (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
20mg	1日目 (n=6)	0.6±0.1	174.5±46.7	148.1±29.6	0.8±0.2
	7日目 (n=5)	0.8±0.1	110.8±33.1	137.6±33.1	0.7±0.1
40mg	1日目 (n=6)	0.8±0.1	249.1±58.7	297.7±51.8	1.4±0.3
	7日目 (n=5)	0.9±0.1	261.8±49.8	322.1±34.5	1.3±0.3

*) 1日目：0-∞、7日目：0-24hr (mean±S. E.、n=6)

3) 食事の薬物動態への影響

フルバスタチン10mgをクロスオーバー法で空腹時又は食後30分に単回経口投与した場合、空腹時投与に比して食後投与ではT_{max}が有意に延長し、最高血漿中濃度は約1/3に低下したが、T_{1/2}及びAUCには有意差は認められなかった。本薬の吸収は食事により影響を受けて遅延するものの、バイオアベイラビリティは変化しないものと考えられる（測定法：HPLC法）²³⁾。

表 VII-4 フルバスタチンナトリウム単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	0.6±0.1	83.8±27.6	81.4±14.9	1.1±0.2
食後30分	2.4±0.4	29.7±4.9	77.6±6.7	1.5±0.3

(mean±S. E.、n=7)

4) 高齢者における薬物動態

65歳以上の健康成人男子にフルバスタチン30mgを1日1回、5日間食後に反復経口投与し、最終投与後の血漿中の未変化体濃度推移を65歳未満の健康成人の結果と比較した。65歳以上の高齢者における血漿中濃度は65歳未満と比較してやや高い傾向がみられたが、薬物動態パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC) に有意な変動は認めなかった²⁴⁾。

表 VII-5 高齢者薬物動態試験における薬物速度論的パラメータの健康成人男子との比較

被験者	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
65歳以上 (n=7)	3.0±0.6	197.4±37.6	384.1±42.1	1.2±0.2
65歳未満 (n=18)	2.8±0.2	101.8±18.8	251.3±22.2	1.6±0.3

(mean±S. E.)

5) 高齢者高脂血症患者における薬物動態

外国人データ

65歳以上の男女高脂血症患者にフルバスタチン20mgを1日1回、21日間食後に反復経口投与し、最終投与後の血漿中の未変化体濃度推移を65歳未満の患者の結果と比較した。薬物動態パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 AUC) は、65歳以上の高齢者と65歳未満の患者で有意差は認めなかった。

<社内資料>

表 VII-6 フルバスタチンナトリウムを65歳以上又は65歳未満の高脂血症患者に食後反復投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
65歳以上 (n=15)	2.08±1.05	63.5±49.4	178±89.3
65歳未満 (n=22)	2.31±1.34	55.4±30.3	156±47.0

(mean±S. E.)

6) 肝障害患者における薬物動態

外国人データ

肝障害患者にフルバスタチン40mgを空腹時に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度推移を健康成人と比較した。肝障害患者の T_{max} は0.7時間、 C_{max} は683±298ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は795±476ng·hr/mLであった。肝障害患者の C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較し2倍以上であり有意差が認められた。 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は健康成人とほぼ同等であった。したがって、肝障害患者では本剤の吸収速度は影響を受けないものの肝臓における初回通過効果を受ける割合が減少するため、 C_{max} 及び AUC が健康成人と比べ増加するものと考えられた。

<社内資料>

表 VII-7 フルバスタチンナトリウムを肝障害患者又は健康成人に空腹時間経口投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
肝障害患者 (n=11)	0.727±0.175	683±298	795±476	1.55
健康成人 (n=11)	0.750±0.224	269±109	304±103	1.56

(mean±S. E.)

(4) 中毒症状を発現する
血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
経口投与時の吸収速度定数
単回投与時：3.80h⁻¹
反復投与時：2.49h⁻¹（7日目）
健康成人男子にフルバスタチンを空腹時単回（20mg）又は反復（20mg/日、7日間）経口投与後の血漿中未変化体濃度を測定し、吸収速度定数を算出した。
<社内資料>
- (2) バイオアベイラビリティ
経口投与時のバイオアベイラビリティ（外国人データ²⁵⁾）
健康成人男子（20～35歳）6例に [³H] フルバスタチンナトリウム（フルバスタチンとして2mg）を静脈内投与、8日後に非標識体10mgを空腹時単回経口投与し、それぞれの投与後の全血中未変化体濃度を測定した。経口及び静脈内投与時のAUCより算出した絶対バイオアベイラビリティは29%であった。
- (3) 消失速度定数
経口投与時の消失速度定数
単回投与時：0.634h⁻¹
反復投与時：0.501h⁻¹（7日目）
健康成人男子にフルバスタチンを空腹時単回（20mg）又は反復（20mg/日、7日間）経口投与後の血漿中未変化体濃度を測定し、消失速度定数を算出した。
<社内資料>
- (4) クリアランス
経口投与時のクリアランス（Cl_{p1}/F）
単回投与時：158L/h
反復投与時：177L/h（7日目）
健康成人男子にフルバスタチンを空腹時単回（20mg）又は反復（20mg/日、7日間）経口投与後の血漿中未変化体濃度を測定し、経口クリアランスを算出した。
<社内資料>
- (5) 分布容積
経口投与時の分布容積（Vd_{ss}/F）
単回投与時：237L
反復投与時：230L（7日目）
健康成人男子にフルバスタチンを空腹時単回（20mg）又は反復（20mg/日、7日間）経口投与後の血漿中未変化体濃度を測定し、分布容積を算出した。
<社内資料>
- (6) 血漿蛋白結合率
<参考> *in vitro* データ
in vitro で限外ろ過法により測定した [¹⁴C] フルバスタチンナトリウムのヒトにおける血漿蛋白結合率は98%以上であった。
ヒトにおける治療濃度（0.1 μg/mL）のフルバスタチンナトリウムは、ワルファリン（1-10 μg/mL）、サリチル酸（50-150 μg/mL）等の血漿蛋白結合率に互いに影響を受けなかった。
また、フルバスタチンナトリウムは主にアルブミン（95～97%）と結合し、その結合部位はジアゼパムサイトと推定されたが、治療濃度におけるジアゼパムとの相互作用は少ないと考えられた。
<社内資料>

VII-3. 吸収

- (1) 吸収部位
該当資料なし
<参考> 動物試験データ（ラット）²⁶⁾
胃幽門部を結紮、又は十二指腸あるいは空腸部分に結紮ループを作成したラットに [¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/匹をループ内に投与し、全血中及び各組織内残留放射能濃度を測定した。幽門部を結紮したラットにおいては、全血中放射能濃度は低く経時的な上昇は認められなかった。十二指腸又は空腸部分にループを作製したラットでは全血中の放射能は経時的に上昇し、各時点で幽門部結紮ラットの3～24倍の濃度を示した。したがって、本剤の胃からの吸収は極めて少なく、主として十二指腸並びに空腸から吸収されるものと考えられた。

(2) 吸収率

該当資料なし

1) 外国人データ²⁵⁾

1 群 6 名の健康成人男子に [³H] フルバスタチンナトリウム 2 又は 10mg (フルバスタチンとして) を空腹時単回経口投与並びに 2mg を静脈内投与し、全血中放射能濃度を測定した。2 又は 10mg を経口投与後、全血中放射能はいずれの用量でも投与後約 1 時間で最高濃度に達し、その後二相性の消失を示した。C_{max} 及び AUC には用量依存性が認められた。2mg を静脈内投与した場合、経口投与時と同様に、全血中放射能濃度は二相性の消失を示した。AUC より算出した 2mg 投与での吸収率 (F) は 93% であった。

表 VII-8 [³H] フルバスタチンナトリウムを健康成人男子に空腹時単回投与した時の薬物動態パラメータ

投与量 ¹⁾ (mg)	投与 経路	C _{max} (ng eq./mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng eq.·hr/mL)	F (%)
10	経口	51±10	0.8±0.3	55±15	394±123	—
2	経口	14±3	0.8±0.3	71±21	111±21	93
2	静脈内	60±15 ²⁾	—	55±10	120±21	—

(mean±S. E.、n=6)、—: 算出せず

1) フルバスタチンとしての投与量 2) 定速注入後の濃度

2) <参考>動物試験データ (ラット)²⁶⁾

[¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg をラットに経口又は静脈内投与 (非クロスオーバー法で実施) 後の AUC (放射能) より算出した吸収率 (F) は、67% であった。一方、胆汁排泄試験により算出した本剤の吸収率 (胆汁中排泄率+尿中排泄率) は 84% であった。以上の結果より、本剤の動物における吸収は良好であり、吸収率はラットで 67~84% であると考えられた。

また、[¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg をラットに単回経口及び静脈内投与後、AUC より算出した本剤のバイオアベイラビリティ (生物学的利用率、BA) は 46% であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット)²⁶⁾

[¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg を胆管カニューレを施した雄性ラットに単回経口投与した後の胆汁、尿及び糞中への放射能の累積排泄率を検討した。胆汁中には、投与後 48 時間までに投与量の 82.7±3.6% の放射能が排泄された。また、尿及び糞中累積排泄率並びに屍体中残存率は、それぞれ 1.1±0.5%、13.4±5.7% 及び 6.0±3.9% であった。[¹⁴C] フルバスタチンナトリウムを経口投与後 24 時間までに採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与した時、投与後 48 時間までに投与放射能量の 52.2±5.0% が胆汁中に、5.4±7.1% が尿中に排泄された。したがって、胆汁中に排泄された放射能の約 58% が再吸収され腸肝循環すると考えられた。

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット)²⁷⁾

ラット脳灌流法により [³H] フルバスタチンナトリウムの脳内取り込みについて検討した結果、脳毛細血管透過速度定数は 2.5×10^{-4} cm/min であった。フルバスタチンナトリウムの脳内への移行性は少ないと考えられた。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考> 動物試験データ (ラット) ²⁸⁾

妊娠 12 日目及び 19 日目のラットに [¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg を単回経口投与した時の胎児への放射能の移行は、投与量のそれぞれ 0.01% 及び 0.3% 以下であった。

表 VII-9 [¹⁴C] フルバスタチンナトリウムを妊娠 19 日目のラットに単回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g eq. /g or mL}$)			
	30 分	2 時間	6 時間	24 時間
母獣血液	0.212 \pm 0.067	0.222 \pm 0.052	0.107 \pm 0.018	0.023 \pm 0.020
肝臓	8.946 \pm 2.117	9.427 \pm 0.432	5.222 \pm 0.290	0.423 \pm 0.318
腎臓	1.023 \pm 0.215	1.096 \pm 0.118	0.582 \pm 0.109	0.072 \pm 0.058
子宮	0.062 \pm 0.021	0.112 \pm 0.047	0.049 \pm 0.008	0.010 \pm 0.009
卵巣	0.114 \pm 0.027	0.171 \pm 0.057	0.080 \pm 0.013	0.016 \pm 0.016
胎盤	0.068 \pm 0.023	0.143 \pm 0.066	0.084 \pm 0.031	0.019 \pm 0.016
羊膜	0.015 \pm 0.004	0.047 \pm 0.015	0.054 \pm 0.011	0.037 \pm 0.021
羊水	0.000 \pm 0.000	0.006 \pm 0.003	0.007 \pm 0.001 ^{*)}	0.012 \pm 0.012
胃	9.049 \pm 5.512	3.356 \pm 1.373	0.647 \pm 0.303	0.068 \pm 0.060
腸	2.306 \pm 0.339	3.725 \pm 1.899	1.693 \pm 0.501	0.256 \pm 0.214
胎児全体	0.007 \pm 0.003	0.054 \pm 0.013	0.066 \pm 0.005	0.034 \pm 0.022
血液	0.025 \pm 0.009	0.098 \pm 0.031	0.054 \pm 0.040	0.025 \pm 0.027
肝臓	0.019 \pm 0.008	0.100 \pm 0.031	0.133 \pm 0.010	0.047 \pm 0.023

*) n=2、(mean \pm S. E.、n=3)

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考> 動物試験データ (ラット) ²⁸⁾

授乳期 (分娩後 14 日目) のラットに [¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg を単回経口投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間で最高値 (最高血漿中濃度の 3.7 倍) に達し、血漿中とほぼ平行して消失した。また、AUC は血漿中の約 3 倍であった。なお、乳汁中放射能の 82~98% が未変化体であった。

表 VII-10 [¹⁴C] フルバスタチンナトリウムを授乳中のラットに単回投与した時の乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	C _{max} ($\mu\text{g eq. /g or mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf.} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/g or mL}$)
乳汁	0.415 \pm 0.202	8.0 \pm 0.0	17.1 \pm 18.3	9.560 \pm 1.440
血漿	0.113 \pm 0.059	16.0 \pm 11.0	16.8 \pm 14.0	3.040 \pm 0.813

(mean \pm S. E.、n=5)

(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

<参考> 動物試験データ (ラット) ^{26, 28)}

[¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg を雄性ラットに単回投与した時、投与後 30 分では、放射能は主に消化管組織 (胃及び腸) に認められた。投与後 2 時間 (C_{max} 付近) では最も高い放射能濃度が肝臓に認められ、全血中濃度の 50 倍以上であった。次いで胃、腸、腎臓の順に高濃度に分布した。その他の臓器・組織については、全血中濃度と同程度又はそれ以下であった。脳、精巣への放射能の分布は低く、全血中濃度の 1/6 以下であった。その後、各臓器・組織内の放射能濃度は全血中濃度とほぼ平行して衰退し、投与後 24 時間では、主として消化管及び肝臓に放射能の残存が認められた ²⁶⁾。また、雄性ラットに [¹⁴C] フルバスタチンナトリウム 1mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復投与した時、最終投与後の各臓器・組織内放射能濃度は全血中濃度とほぼ平行して減少し、特定臓器への蓄積傾向は認められなかった ²⁸⁾。

表 VII-11 [¹⁴C] フルバスタチンナトリウムを雄性ラットに単回投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組織	濃度 (μg eq. /g or mL)			
	30分	2時間	6時間	24時間
血液	0.140±0.072	0.118±0.039	0.105±0.028	0.013±0.001
血漿	0.217±0.114	0.181±0.060	0.157±0.043	0.016±0.001
血球	0.017±0.010	0.015±0.004	0.017±0.008	0.008±0.001
肝臓	6.406±3.875	6.075±1.921	5.211±0.544	0.288±0.039
腎臓	0.449±0.264	0.366±0.145	0.282±0.060	0.040±0.013
心臓	0.121±0.073	0.100±0.039	0.136±0.030	0.035±0.011
肺	0.079±0.042	0.074±0.025	0.063±0.016	0.007±0.001
脳	0.008±0.005	0.013±0.007	0.011±0.004	0.000±0.001
脾臓	0.048±0.028	0.045±0.022	0.031±0.006	0.004±0.000
膵臓	0.065±0.036	0.060±0.020	0.052±0.018	0.004±0.001
眼球	0.006±0.003	0.009±0.003	0.008±0.002	0.001±0.001
ハーダー腺	0.052±0.031	0.096±0.048	0.090±0.020	0.013±0.001
顎下腺	0.085±0.050	0.077±0.037	0.050±0.011	0.004±0.001
腸間膜リンパ節	0.074±0.053	0.128±0.050	0.082±0.022	0.007±0.002
甲状腺	0.063±0.033	0.069±0.019	0.048±0.014	0.000±0.000
胸腺	0.017±0.010	0.023±0.009	0.020±0.005	0.002±0.000
副腎	0.118±0.064	0.112±0.052	0.077±0.024	0.006±0.005
骨格筋	0.024±0.014	0.026±0.010	0.031±0.008	0.004±0.002
皮膚	0.027±0.016	0.041±0.018	0.051±0.008	0.013±0.004
腹腔内脂肪	0.041±0.025	0.054±0.023	0.051±0.015	0.008±0.003
褐色脂肪	0.119±0.072	0.170±0.065	0.182±0.036	0.021±0.004
下垂体	0.070±0.028	0.076±0.017	0.057±0.019	0.000±0.000
骨髄	0.063±0.034	0.057±0.022	0.045±0.012	0.003±0.003
精巣	0.008±0.005	0.018±0.007	0.027±0.001	0.003±0.000
前立腺	0.026±0.015	0.029±0.020	0.030±0.002	0.003±0.002
精巣上部	0.019±0.013	0.032±0.012	0.031±0.003 ^{*)}	0.006±0.001
胃	10.431±4.255	3.709±1.904	0.520±0.068	0.032±0.015
腸	2.175±1.143	2.878±1.774	2.473±0.105	0.086±0.018
残骸	0.019±0.011	0.017±0.009	0.020±0.004	0.003±0.001

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓で代謝される。

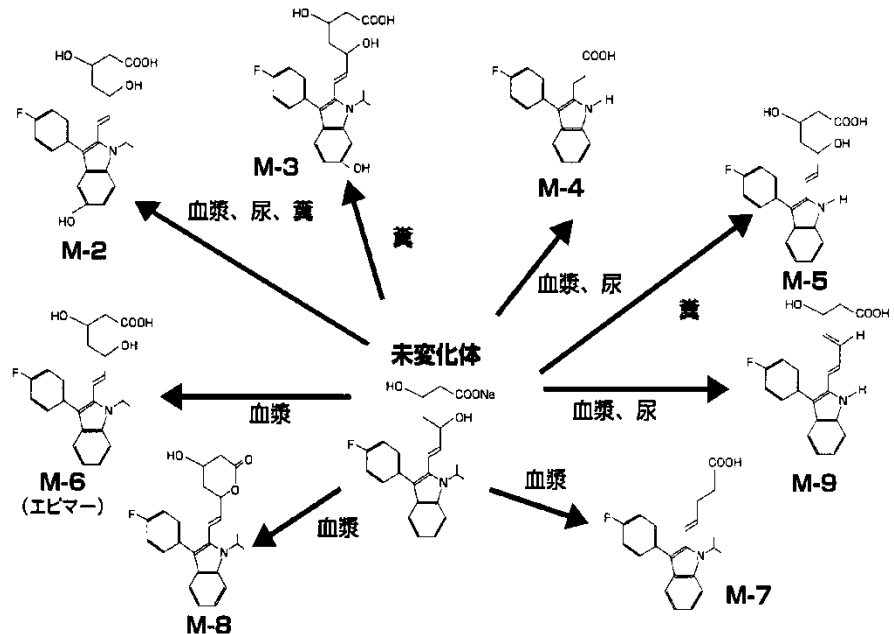
代謝経路：血漿中には未変化体のほか、主代謝物として脱イソプロピル-2-プロピオン酸体 (M-4) が認められた。

尿中では未変化体はほとんど検出されず、2種の代謝物 [5-ヒドロキシ体 (M-2)、M-4] が検出された。

糞中の主代謝物は M-2、M-3 及び脱イソプロピル体 (M-5) であり、未変化体は投与量の 1%未満であった²⁹⁾。(図 VII-2 参照)

外国人データ

図 VII-2 フルバスタチンのヒトにおける推定代謝経路²⁹⁾



<参考> 動物試験データ (ラット、イヌ)

フルバスタチンナトリウムを経口投与後の血漿中にはラット、イヌともに未変化体が最も多く、主代謝物としてはラットではペンテノン酸体 (M-7)、イヌでは7-ケトン体 (M-10) であった。尿中では未変化体はほとんど検出されず、代謝物も微量であった。胆汁及び糞中では未変化体が最も多く検出された。 <社内資料>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒトにおいてフルバスタチンは主として、水酸化、脱イソプロピル化、β-酸化により代謝されることが示唆されている。

なお、フルバスタチンの水酸化、脱イソプロピル化等の代謝には、P450 分子種のうち、CYP2C9 の関与が明らかとなっている³⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

外国人データ

バイオアベイラビリティ (29%) と吸収率 (93%) の差から、本薬は投与量の約 69%が初回通過効果を受けると推定される²⁵⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考> in vitroデータ

血漿中または糞中の主代謝物のコレステロール合成を指標としたHMG-CoA還元酵素阻害作用は、M-2ではフルバスタチンナトリウムの約1/9、M-3は1/200以下、M-4及びM-5は1/1400以下でほとんどHMG-CoA還元酵素阻害作用を示さないものと考えられた (HepG₂細胞)。 <社内資料>

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位	主として胆汁を介して糞中へ排泄される。
(2) 排泄率	<p>1) 単回投与 健康成人男子にフルバスタチン 2.5、5、10、20、40、60 および 80mg を空腹時単回経口投与した後の尿中への未変化体の排泄は投与後 12 時間までにほぼ終了し、投与後 24 時間までの排泄率はいずれの用量においても投与量の 0.05% 以下とわずかであった²³⁾。</p> <p>外国人データ²⁵⁾ 1 群 6 名の健康成人男子に [³H] フルバスタチンナトリウム 2 又は 10mg (フルバスタチンとして) を空腹時単回経口投与し、放射能の尿・糞中への排泄について検討した結果、投与後 120 時間までに投与量の約 5% が尿中に、また、86 ~ 92% が糞中に排泄された。</p> <p>2) 反復投与 健康成人男子にフルバスタチン 20、40 または 80mg を 1 日 1 回食後、10 または 40mg を 1 日 2 回食後、さらに 20 または 40mg を 1 日 1 回空腹時、それぞれ 7 日間反復経口投与した場合、未変化体の尿中への排泄はいずれも反復投与後 24 時間までにほぼ終了し、単回投与時と同様に速やかであり、残留性も少ないものと考えられた。なお、尿中排泄率は、総投与量の 0.2% 以下であった²³⁾。</p> <p>外国人データ²⁵⁾ 6 名の健康成人男子に [³H] フルバスタチンナトリウム 40mg (フルバスタチンとして) を 1 日 1 回、6 日間空腹時に反復経口投与した場合、最終投与後 96 時間までに総投与量の 5.8 ± 2.4% が尿中に、92.9% ± 3.2% が糞中へ排泄された。</p>
(3) 排泄速度	<p><参考> 動物試験データ (ラット)²⁶⁾ 主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、ラットでは投与量の 95.36% が糞中に排泄され、尿中への排泄は 3.72% であった。呼気中への排泄は認められなかった。 胆管カニューレを施したラットにおいて胆汁中へは投与量の 82.7% が排泄され、その約 58% は腸肝循環することが示された。</p> <p>0.601 μg/hr (健康成人男子にフルバスタチンとして 20mg を空腹時に単回投与したときの未変化体の尿中排泄速度)</p>
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし

(2) 血液透析

高脂血症を有する血液透析患者 5 例（1 回 3.5 時間、週 3 回透析）に本剤 30mg を 1 日 1 回、6 ヶ月投与後の薬物動態パラメータは下表のとおりで非透析患者と同様であった。投与開始 6 ヶ月後においても本剤投与直前の血漿中フルバスタチン濃度は検出限界以下であり、血液透析患者において蓄積性は認められなかった。また、透析膜の前後における血漿フルバスタチン濃度に有意な差はなく、本剤の薬物動態は血液透析により影響を受けなかった⁴²⁾。

T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.6 ± 0.6	211.0 ± 36.7	296.6 ± 24.0	0.6 ± 0.1

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p><ol style="list-style-type: none">1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者2. 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。〕3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</div> <p>[解説]</p> <ol style="list-style-type: none">1. 動物実験（ラット、モルモット）において抗原性は認められなかったが、本剤投与による発疹、湿疹等の過敏症状の報告があり、これらの既往のある患者に本剤を投与した場合、再び症状が発現する可能性がある。2. 本剤投与中に肝機能異常がみられた報告があり、既に肝障害のある患者では本剤により悪化するおそれがある。また、本剤の主な代謝・排泄部位は肝臓であり、肝障害のある患者では本剤の代謝・排泄が遅延し、未変化体の高い血中濃度が持続するおそれがある。（「VII-1.血中濃度の推移、測定法」の項参照）3. 「VIII-10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔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。〕
- (3) 次に掲げる患者又は状態〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
 - 1) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）を投与中の患者（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
 - 2) 甲状腺機能低下症の患者
 - 3) 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
 - 4) 薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
 - 5) 感染症
 - 6) 外傷後、日の浅い患者
 - 7) 重症な代謝、内分泌障害及び電解質異常
 - 8) コントロール困難なてんかんの患者
- (4) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）

[解説]

- (1) アルコール中毒者、重篤でない肝障害患者は肝機能が低下していると考えられ、またアルコール中毒者は横紋筋融解症の危険因子でもあり、これらの患者を慎重投与の項に記載し、注意を喚起した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.」の項参照）
- (2) HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症の危険因子の一つに腎機能障害が知られており、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。
- (3)、(4) いずれも横紋筋融解症の危険因子である。
一般社団法人日本動脈硬化学会より「HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）とフィブラート系薬剤の併用に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出され、平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成30年9月25日開催）において、「腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるスタチンとフィブラートの併用に関する注意喚起」について審議が行われました。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」等に注意喚起を移行することが適切であると判断されました。
この判断を受け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発1016第1号、平成30年10月16日付）に基づき、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者での本剤とフィブラート系薬剤との併用についての記載を「原則禁忌」の項から削除し、本剤とフィブラート系薬剤併用投与時の横紋筋融解症に関する注意喚起を行うため、フィブラート系薬剤を投与中の患者を「慎重投与」の項に追記しました。（2018年10月改訂）

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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) 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、運動療法等の非薬物療法を行い、十分な効果が認められない場合にのみ投与すること。また、非薬物療法は本剤投与中も継続すること。更に高血圧・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に考慮すること。
- (3) 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。
- (4) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレ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（CPK）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。
- (5) 肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後 12 週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。
- (6) 近位筋脱力、CK（CPK）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。（「VIII-8. 副作用の項参照」）

[解説]

- (1)～(3) 食事療法等の非薬物療法が高コレステロール血症治療の基本であり、薬剤の安易な使用を明確に避けるために設定した。
- (4) フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があり、設定した。2018年10月の改訂により、「原則禁忌」「原則併用禁忌」の項は削除されましたが、本項で同一の注意喚起を継続しています。腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者への本剤とフィブレート系薬剤の併用は、治療上やむを得ないと判断される場合にのみとしてください。
- (5) 国内外の臨床試験において、肝機能異常が認められているために設定した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.」の項参照）
- (6) 国内外で、HMG-CoA還元酵素阻害剤含有製剤を服用した患者で、“免疫介在性壊死性ミオパチー”がみられたとの報告があり、設定した。

VIII-7. 相互作用

併用注意とその理由

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	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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）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。	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
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 エリスロマイシン		危険因子：腎障害患者
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。	機序は解明されていない。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン等	コレステラミンとの併用により本剤の血中濃度が低下したとの報告があるのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。 なお、他の陰イオン交換樹脂剤についても本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤が陰イオン交換樹脂に吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。
ベザフィブラート	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。
シメチジン ラニチジン オメプラゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤による肝代謝酵素阻害作用及び胃内 pH の変化による影響が考えられる。
フルコナゾール ホスフルコナゾール エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤は主に CYP2C9 で代謝されるため、これらの薬剤の CYP2C9 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの AUC に変化は認められなかったが、最高血中濃度が上昇したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	機序は解明されていない。

[解説]

- (1) フィブラート系薬剤、免疫抑制剤、ニコチン酸、エリスロマイシン^{31~33)}
HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症がこれらの薬剤との併用によりあらわれやすいとの報告があり、体内動態の変化の関与などが考えられており、治療上止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。。
- (2) クマリン系抗凝血剤³⁴⁾
併用する場合にはプロトロンビン時間の変動に注意し、必要に応じてクマリン系抗凝血剤を減量する。
- (3) 陰イオン交換樹脂剤^{35, 36)}
本剤はナトリウム塩であり、イオン化した場合フルバスタチン陰イオンが陰イオン交換樹脂に吸着されると考えられる。
- (4) ベザフィブラート
本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。必要に応じて本剤の用量を調節する。筋肉痛、脱力感等の症状、CK (CPK) の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に注意する。
- (5) シメチジン、ラニチジン、オメプラゾール
P-450を介する本剤の代謝過程が阻害されるためと考えられる。なお、シメチジン等による胃内pHの変化による吸収の変化も一部関与する可能性がある。
- (6) フルコナゾール、ホスフルコナゾール、エトラピリン
フルコナゾール、エトラピリンはCYP2C9を阻害することが知られており、ホスフルコナゾールはフルコナゾールのプロドラッグであることからこれら薬剤の併用により本剤の代謝が阻害されると考えられる。
- (7) リファンピシン
リファンピシンの前投与により本剤の代謝酵素が誘導され、体内動態が変化すると考えられる。
- (8) ジゴキシン³⁷⁾
異常が認められた場合には必要に応じてジゴキシンの用量を調節する。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査1,487例中、何らかの副作用（自他覚的副作用又は臨床検査値異常）が報告されたのは186例（12.5%）であった。主な自他覚的副作用は胃不快感8件（0.5%）、発疹7件（0.5%）、胸やけ6件（0.4%）、腹痛6件（0.4%）等であった。また、主な臨床検査値異常は γ -GTP上昇58件（3.9%）、ALT (GPT) 上昇55件（3.7%）、ALP上昇37件（2.5%）、AST (GOT) 上昇35件（2.4%）、CK (CPK) 上昇18件（1.2%）等であった。

市販後の使用成績調査4,903例中、何らかの副作用（自他覚的副作用又は臨床検査値異常）が報告されたのは556例（11.3%）であった。主な自他覚的副作用は肝機能障害49件（1.0%）、腹痛17件（0.3%）、胃不快感16件（0.3%）、嘔気16件（0.3%）、発疹16件（0.3%）等であった。また、主な臨床検査値異常は γ -GTP上昇122件（2.5%）、ALT (GPT) 上昇83件（1.7%）、CK (CPK) 上昇76件（1.6%）、AST (GOT) 上昇71件（1.4%）等であった。（カプセル剤の承認時まで及び再審査終了時までの集計）

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **横紋筋融解症、ミオパチー**：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、これに伴って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し、適切な処置を行うこと。また、筋炎を含むミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、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。
- 2) **免疫介在性壊死性ミオパチー**：免疫介在性壊死性ミオパチー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。
- 3) **肝機能障害**：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) **過敏症状**：ループス様症候群、血管炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止すること。
- 5) **間質性肺炎**：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。

[解説]

- 1) 横紋筋融解症は、骨格筋の融解や壊死によって筋肉細胞成分が血液中へ流出する病態であり、自覚症状として四肢脱力（全身けん怠感）、筋肉痛、筋力低下、赤褐色尿等を生じ、臨床検査所見では、血中・尿中ミオグロビン、CK（CPK）、AST（GOT）・ALT（GPT）、LDH、アルドラーゼ等の筋逸脱酵素群の急激な上昇が認められる。また、同時に急性腎障害を併発することが多く、急激に大量のミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられている。ミオパチーは、筋肉自体に原因があって起こる筋原性の筋疾患の総称であり、骨格筋の融解や壊死により血中・尿中ミオグロビンが急激に上昇している場合には横紋筋融解症と診断される。HMG-CoA還元酵素阻害剤による横紋筋融解症の発症機序の詳細は明らかではないが、筋細胞膜中のコレステロール含量低下、細胞中ユビキノンの低下等による筋細胞又は筋細胞膜の障害が原因と考えられている。危険因子としてフィブラート系薬剤、免疫抑制剤等との併用によりあらわれやすいとの報告があり、また腎障害も横紋筋融解症発現の危険因子とされている。横紋筋融解症を防ぐための対処法として、原因不明の脱力感、倦怠感、筋肉痛等がみられた場合には必要に応じて血清CK（CPK）、血中・尿中ミオグロビンの測定や腎機能検査を行い、横紋筋融解症又はミオパチーを疑わせる所見が認められた場合には投与を中止し、続発する急性腎障害を回避するためにも必要に応じて輸液、利尿、透析等を行うなど適切な処置を行う。
- 2) 近位筋脱力、CK（CPK）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。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。

- 3) 肝機能障害の発現機序は明らかではないが、本剤は主に肝臓で作用し、また代謝されるため肝機能を悪化させるおそれがあり、また本剤に対する薬剤過敏性の肝機能障害が考えられる。本剤での発現例の多くは無症候性の検査値異常であるが、軽微でない場合には嘔気・嘔吐・腹痛・食欲不振等の消化器症状、発疹・そう痒等のアレルギー症状、脱力、けん怠感及び黄疸等の症状が認められている。重篤な肝機能障害を防ぐための対処法として、定期的な肝機能検査と、肝機能障害を疑わせる症状が認められた場合には随時検査を行う。発現時の対処法として、異常が認められた場合には投与を中止し、必要に応じて肝庇護療法（安静、食事療法、薬物療法）を行う。
- 4) これらの過敏症状発現時の対処法として、異常が認められた場合には投与を中止し、必要に応じてステロイド剤を投与する。
- 5) 間質性肺炎は、間質（肺胞壁）を病変の主座とする炎症性疾患であり、自覚症状として咳（特に乾性咳、空咳）、息切れ、発熱等を生じ、検査所見では白血球（特に好酸球）の増加、肝機能障害、低酸素血症等がみられる。胸部CTにて急性及び慢性のびまん性肺疾患の病像を示し、浸潤影、スリガラス影等の多彩な画像所見を示す。薬剤性間質性肺炎の発症機序は抗悪性腫瘍剤のような直接的細胞障害によるものと、薬剤に対する免疫反応（炎症やアレルギー）による間接的細胞障害等が考えられているが、本剤での機序は明らかではない。間質性肺炎を疑う症状が発現した場合には投与を中止し、血液検査（CRP、LDH等）、胸部X線写真、胸部CT検査、動脈血分析等を早急に進め、急速に増悪する場合や重症例ではパルス療法を含めたステロイド剤の投与を行う。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚	脱毛、光線過敏	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹
消化器	膵炎	胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感	嘔吐、口内炎、口渇
肝臓	—	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、 γ -GTP、LAPの上昇	コリンエステラーゼ上昇
腎臓	—	BUN、血清クレアチニンの上昇	頻尿
筋肉	—	CK（CPK）上昇、筋肉痛	脱力感
精神神経系	—	めまい、頭痛	睡眠障害、知覚異常（しびれ等）
血液	—	白血球減少	貧血、血小板減少、好酸球増多
その他	ほてり、勃起不全	けん怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇	関節痛、発熱、動悸、味覚異常、浮腫、胸内苦悶感

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ローコール(含カプセル剤)の副作用発現状況一覧(1)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	182	1,174	1,335
調査症例数	1,487	4,903	6,390
副作用等の発現例数	186	556	742
副作用等の発現件数	419	901	1,320
副作用等の発現症例率(%)	12.5	11.3	11.6
副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
感染性嚢腫	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	12 (0.24)	12 (0.19)
貧血	0 (0.00)	6 (0.12)	6 (0.09)
白血球減少症	0 (0.00)	6 (0.12)	6 (0.09)
代謝および栄養障害	2 (0.13)	16 (0.33)	18 (0.28)
食欲不振	1 (0.07)	8 (0.16)	9 (0.14)
高尿酸血症	0 (0.00)	4 (0.08)	4 (0.06)
低カリウム血症	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
精神障害	3 (0.20)	10 (0.20)	13 (0.20)
不眠症	1 (0.07)	7 (0.14)	8 (0.13)
易刺激性	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
悪夢	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
睡眠障害	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)
精神障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
神経系障害	9 (0.61)	22 (0.45)	31 (0.49)
浮動性めまい	3 (0.20)	4 (0.08)	7 (0.11)
体位性めまい	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
味覚異常	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
顔面麻痺	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	3 (0.20)	8 (0.16)	11 (0.17)
感覚減退	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
錯感覚	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
不全麻痺	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
脳血栓	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
振戦	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.05)
眼充血	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
視力低下	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
黄視症	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
眼そう痒症	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
耳および迷路障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
回転性眩暈	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
心臓障害	0 (0.00)	5 (0.10)	5 (0.08)
心房細動	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
完全房室ブロック	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
心室肥大	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
血管障害	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
高血圧	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
蒼白	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.07)	7 (0.14)	8 (0.13)
喘息	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
咳嗽	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
鼻出血	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔声	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸異常	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
痰貯留	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
胃腸障害	30 (2.02)	91 (1.86)	121 (1.89)
腹部不快感	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
腹部膨満	1 (0.07)	10 (0.20)	11 (0.17)
腹痛	1 (0.07)	7 (0.14)	8 (0.13)
下腹部痛	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
上腹部痛	5 (0.34)	9 (0.18)	14 (0.22)
アフタ性口内炎	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
虚血性大腸炎	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	3 (0.20)	8 (0.16)	11 (0.17)
下痢	2 (0.13)	12 (0.24)	14 (0.22)
十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
消化不良	6 (0.40)	9 (0.18)	15 (0.23)
胃炎	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
軟便	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.05)
悪心	4 (0.27)	16 (0.33)	20 (0.31)
食道潰瘍	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
口腔内不快感	0 (0.00)	3 (0.06)	3 (0.05)
胃不快感	8 (0.54)	16 (0.33)	24 (0.38)
口内炎	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.05)
嘔吐	3 (0.20)	3 (0.06)	6 (0.09)
心窩部不快感	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)
口の感覚鈍麻	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
肝胆道系障害	0 (0.00)	50 (1.02)	50 (0.78)
肝機能異常	0 (0.00)	34 (0.69)	34 (0.53)
黄疸	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
肝障害	0 (0.00)	15 (0.31)	15 (0.23)

ローコール(含カプセル剤)の副作用発現状況一覧(2)

	承認時迄 の調査	使用成績調査 の累計	合計		承認時迄 の調査	使用成績調査 の累計	合計
皮膚および皮下組織障害	15 (1.01)	28 (0.57)	43 (0.67)	臨床検査	131 (8.81)	335 (6.83)	466 (7.29)
薬剤性皮膚炎	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)	ALT (GPT) 増加	55 (3.70)	83 (1.69)	138 (2.16)
湿疹	3 (0.20)	2 (0.04)	5 (0.08)	AST (GOT) 増加	35 (2.35)	71 (1.45)	106 (1.66)
紅斑	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)	血中アマミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	血中ビリルビン増加	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
皮下出血	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	血中カルシウム増加	3 (0.20)	0 (0.00)	3 (0.05)
多汗症	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	血中塩化物増加	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)
局所性表皮剥脱	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	血中コリンエステラーゼ増加	5 (0.34)	0 (0.00)	5 (0.08)
痒疹	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	CK (CPK) 増加	18 (1.21)	76 (1.55)	94 (1.47)
そう痒症	2 (0.13)	8 (0.16)	10 (0.16)	血中クレアチニン減少	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	7 (0.47)	13 (0.27)	20 (0.31)	血中クレアチニン増加	6 (0.40)	9 (0.18)	15 (0.23)
全身性皮疹	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	血中ブドウ糖増加	3 (0.20)	11 (0.22)	14 (0.22)
顔面腫脹	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	血中乳酸脱水素酵素増加	24 (1.61)	40 (0.82)	64 (1.00)
蕁麻疹	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	血中カリウム減少	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
全身性そう痒症	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	血中カリウム増加	5 (0.34)	8 (0.16)	13 (0.20)
筋骨格系および結合組織障害	10 (0.67)	15 (0.31)	25 (0.39)	血中トリグリセリド増加	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
関節痛	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)	血中尿素増加	10 (0.67)	19 (0.39)	29 (0.45)
関節炎	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	血中尿酸減少	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
背部痛	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)	血中尿酸増加	5 (0.34)	15 (0.31)	20 (0.31)
筋痙攣	0 (0.00)	3 (0.06)	3 (0.05)	好酸球数増加	4 (0.27)	1 (0.02)	5 (0.08)
筋痛	4 (0.27)	6 (0.12)	10 (0.16)	眼底検査異常	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
四肢痛	1 (0.07)	5 (0.10)	6 (0.09)	γ-GTP増加	58 (3.90)	122 (2.49)	180 (2.82)
横紋筋融解	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	グリコヘモグロビン増加	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.05)
腎および尿路障害	1 (0.07)	5 (0.10)	6 (0.09)	ヘマトクリット減少	3 (0.20)	8 (0.16)	11 (0.17)
血尿	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	ヘマトクリット増加	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)	ヘモグロビン減少	3 (0.20)	8 (0.16)	11 (0.17)
蛋白尿	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	ヘモグロビン増加	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
尿閉	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	心拍数増加	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	LAP上昇	14 (0.94)	0 (0.00)	14 (0.22)
全身障害および投与局所様態	15 (1.01)	32 (0.65)	47 (0.74)	肝機能検査値異常	0 (0.00)	3 (0.06)	3 (0.05)
無力症	1 (0.07)	4 (0.08)	5 (0.08)	単球数増加	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
胸部不快感	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)	好中球数増加	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)
胸痛	2 (0.13)	3 (0.06)	5 (0.08)	血小板数減少	0 (0.00)	5 (0.10)	5 (0.08)
死亡	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	総蛋白増加	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
異常感	1 (0.07)	4 (0.08)	5 (0.08)	尿蛋白	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
冷感	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)	赤血球数減少	2 (0.13)	7 (0.14)	9 (0.14)
倦怠感	5 (0.34)	5 (0.10)	10 (0.16)	赤血球数増加	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
浮腫	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)	尿中赤血球陽性	4 (0.27)	0 (0.00)	4 (0.06)
末梢性浮腫	1 (0.07)	4 (0.08)	5 (0.08)	体重減少	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
発熱	2 (0.13)	2 (0.04)	4 (0.06)	白血球数減少	3 (0.20)	4 (0.08)	7 (0.11)
口渇	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)	白血球数増加	4 (0.27)	10 (0.20)	14 (0.22)
異物感	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)	尿中白血球陽性	3 (0.20)	0 (0.00)	3 (0.05)
				血中リン減少	1 (0.07)	0 (0.00)	1 (0.02)
				血小板数増加	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
				尿潜血陽性	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
				尿中蛋白陽性	3 (0.20)	2 (0.04)	5 (0.08)
				ALP増加	37 (2.49)	42 (0.86)	79 (1.24)
				尿量減少	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
				抗核抗体陽性	2 (0.13)	0 (0.00)	2 (0.03)
				肝酵素上昇	0 (0.00)	3 (0.06)	3 (0.05)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。発疹、湿疹等の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すること。
VIII-9. 高齢者への投与	<p>(1) 高齢者では生理機能が低下していることがあるので、副作用が発現した場合には副作用の程度と有効性を勘案し、減量するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があるので慎重に投与すること。</p>
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(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。また、動物実験（ラット）での周産期投与試験（3mg/kg 以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>
VIII-11. 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（使用経験がない）。
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 過量投与	<p>1. 症 状 過量投与時の症状として確立されたものはない。</p> <p>2. 処置法 過量投与時の処置方法としては確立されたものはないが、一般的な処置法として胃洗浄等の補助療法を行い、必要に応じて対症療法を行う。</p> <p>3. 過量投与の事例 誤飲例と思われる2歳及び3歳の小児の過量投与例が2例報告されている。これら2例の摂取量は最高80mg（4×20mgカプセル）と思われている。両者ともトコンにより嘔吐を誘発した。嘔吐物中にカプセルは検出されなかった。いずれも副作用は認められなかった³⁸⁾。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>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）</p>
VIII-15. その他の注意	<p>(1) 動物実験（イヌ）で長期大量（24mg/kg 以上を 6 ヶ月間、16mg/kg を 2 年間）経口投与により白内障が認められたとの報告がある。</p> <p>(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。</p>
VIII-16. その他	特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

マウス、ラットおよびウサギ (1, 10, 100mg/kg p. o.)、イヌ (0.1, 0.3, 1mg /kg等 i. v.)、モルモット (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M) を用いたフルバスタチンの一般薬理試験において中枢神経系、呼吸器系、循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系、体性神経系、血液及び腎・肝機能に対する薬理作用は認められなかった。また、主代謝物である脱イソピロピル-2-プロピオン酸体 (M-4) について消化器系、体性神経系、血液及び腎機能に対する作用を検討した結果、作用は認められなかった^{39,40)}。

表 IX-1 フルバスタチンナトリウムの一般薬理試験

試験項目		動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
一般症状及び中枢神経系に対する作用	一般症状	マウス	5	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
		ラット	5	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	自発運動量に対する作用	ラット	8	1, 10, 100mg/kg	p. o.	10mg/kg：自発運動量減少
	麻酔作用	マウス	10	1, 10, 100mg/kg	p. o.	10mg/kg：正向反射消失持続時間短縮傾向
	痛覚に対する作用	マウス	10	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	痙攣作用	マウス	10	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	体温に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	自発脳波に対する作用	ラット	4	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
脊髄反射に対する作用	ラット	4	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし	
呼吸器及び循環器系に対する作用	呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び血流量に及ぼす影響	イヌ	4	0.1, 0.3, 1mg/kg	i. v.	作用なし
	摘出心房に対する作用	モルモット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	作用なし
自律神経系及び平滑筋に対する作用	瞳孔径に対する作用	ウサギ	4	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	子宮運動に対する作用	ウサギ	4	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	摘出気管に対する作用	モルモット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	筋張力：作用なし 1-イソプロテレノール弛緩反応：作用なし
	摘出大動脈に対する作用	モルモット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	筋張力：作用なし 1-ノルアドレナリン収縮反応：作用なし
	摘出回腸に対する作用	モルモット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	筋張力・アセチルコリン収縮反応・ヒスタミン収縮反応：作用なし 塩化バリウム収縮反応：軽度の収縮抑制 (10^{-5} M)
	摘出輸精管に対する作用	モルモット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	筋張力・1-ノルアドレナリン収縮反応・下腹神経電気刺激収縮反応：作用なし
	摘出子宮に対する作用	ラット	6	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} M	<i>in vitro</i>	自動収縮頻度・収縮力・オキシトシン収縮反応：作用なし

試験項目		動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
消化器系に 対する作用	胃液分泌に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	胃腸運動に対する作用	ウサギ	4	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	腸管輸送能に対する作用	マウス	10	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	胆汁分泌に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	胆汁分泌量増加 (100mg/kg)
イヌ		6	1.5, 8mg/kg	p. o.	作用なし	
体性神経系に 対する作用	表面麻酔作用	モルモット	10	0.01, 0.1, 1w/v%	点眼	作用なし
	浸潤麻酔作用	モルモット	10	0.01, 0.1, 1w/v%	皮内注	皮膚攣縮反射抑制 (1% 溶液)
	筋協調運動及び筋力に対する作用	ラット	5	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
	腓腹筋収縮に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし
血液に対する作用	血液凝固に対する作用	ウサギ	5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	作用なし
	赤血球浸透圧に対する作用	ウサギ	5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	作用なし
	血小板凝集能に対する作用	ウサギ	5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ M	<i>in vitro</i>	作用なし
	血漿成分に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	総ビリルビン濃度上昇 : 100mg/kg
その他	腎機能に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	累積尿排泄量減少傾向 尿中 Na ⁺ , Cl ⁻ 減少傾向 (10, 100mg/kg) 尿 pH 低下 (1mg/kg)
	肝機能に対する作用	ラット	6	1, 10, 100mg/kg	p. o.	作用なし

表 IX-2 フルバスタチンナトリウム代謝物 (M-4) の一般薬理試験

試験項目		動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
消化器系	胆汁分泌に対する作用	ラット	6	0.3, 1, 3mg/kg	i. v.	作用なし
体性神経系	浸潤麻酔作用	モルモット	10	0.003, 0.01, 0.03w/v%	皮内注	作用なし
血液	血漿成分に対する作用	ラット	6	0.3, 1, 3mg/kg	i. v.	作用なし
腎機能	腎機能に対する作用	ラット	6	0.3, 1, 3mg/kg	i. v.	作用なし

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表 IX-3 フルバスタチンナトリウムの LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	2,739	2,739	707	1,161

症状：自発運動量減少、運動失調、立ち直り反射消失、眼瞼下垂、チアノーゼ、下痢等

<社内資料>

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット (0.1・1・10mg/kg : 4週 : 経口)

1及び10mg/kg投与群にGOT、GPT、A1-Pの軽度な上昇が認められた。しかし、病理組織学的には肝毒性を示唆する所見は認められず、また、この変化は可逆的であった。

<社内資料>

2) 慢性毒性

表 IX-4 フルバスタチンナトリウムの慢性毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	26週間	経口	0.25, 1, 10, 30→20	1.0 (前胃の所見除外)
	♂95週間 ♀101週間	経口	0.03, 0.3, 3	3.0 (前胃の所見除外)
イヌ	26週間	経口	16, 24, 36→30	16.0 (白内障に対する)
	104週間	経口	1, 8, 16	8.0
サル	26週間	経口	0.6, 12, 48→108	0.6

ラット

30→20mg/kg 投与群に GOT、GPT、A1-P の上昇が認められ、病理組織学的には肝臓の単細胞壊死及び巨大細胞化がみられた。また、全投与群において前胃粘膜上皮に過形成・角化亢進が認められたが、この所見は前胃を有するげっ歯類のみにみられ、イヌ及びサルにおいてはこれらの変化は認められなかった。また、肝障害性の確認及び回復性の検討のための4週間経口投与試験にて、病理組織学的には肝障害を示唆する所見は認められなかった。GPT、GOT、ALPの変動は軽度であり、4週間の回復期間後は正常に復した。

イヌ

24 及び 36→30mg/kg 投与群で GOT、GPT、A1-P の上昇が認められたほか、白内障、胆嚢粘膜のうっ血・浮腫がみられた。なお、白内障は、ラット、ハムスター及びサルには認められなかった。

イヌ

16mg/kg 投与群で GOT、GPT の上昇が認められたほか、白内障、胆嚢粘膜肥大がみられた。

サル

12 及び 48→108mg/kg 投与群で軽度な胆嚢粘膜上皮の過形成が認められた。

<社内資料>

(3) 生殖発生毒性試験

表 IX-5 フルバスタチンナトリウムの生殖発生毒性試験

	動物種	投与量 (mg/kg/日)	生殖・発生毒性学的無毒性量 (mg/kg/日)	
			親動物	胎児, 出生児
交配前・妊娠期及び授乳期投与試験	ラット	♂2, 10, 20 ♀0.6, 2, 6	♂ : 20 ♀ : 6	胎児 : 0.6 出生児 : 6
		ラット	1, 12, 36	♀ : 36
器官形成期投与試験	ラット	4, 12, 36	♀ : 36	胎児・出生児 : 12
	ウサギ	0.05, 1, 10	♀ : 10	胎児 : 10
周産期投与試験	ラット	2, 12, 24	♀ : 2	出生児 : 2
	ラット	2, 6, 12, 24	♀ : 2	出生児 : 2
	ラット	1, 3, 6	♀ : 1	出生児 : 6

1) 妊娠前・妊娠期及び授乳期投与試験	<p>雄ラット (2・10・20mg/kg : 交配前 10 週～交配終了 : 経口) 雌ラット (0.6・2・6mg/kg : 交配前 2 週～分娩後 21 日 : 経口) 雌雄親動物の受胎あるいは生殖能力に対する影響は認められなかった。胎児の観察では、雌の 2 及び 6mg/kg 投与群で軽度な骨化遅延が認められた。出生児に対しては、いずれの用量でも影響は認められなかった。 <社内資料></p>
2) 器官形成期投与試験	<p>ラット (1・12・36mg/kg : 妊娠 6～15 日 : 経口) ウサギ (0.05・1・10mg/kg : 妊娠 7～19 日 : 経口) ラットの 36mg/kg 投与群において母動物の死亡・体重減少等が、また、早期の吸収胚の増加・胎児体重の減少・骨化遅延が認められた。ウサギの 10mg/kg 群において母動物の死亡・体重減少・流産が認められた。しかしながら、胎児に対する催奇形性はいずれの用量でも認められなかった。 <社内資料></p>
3) 周産期及び授乳期投与試験	<p>ラット (2・12・24mg/kg、2・6・12・24mg/kg : 妊娠 15 日～分娩後 21 日 : 経口) 12 及び 24mg/kg 投与群で妊娠末期から哺育中期にかけて母動物が死亡した。また、死産児数・出生児死亡の増加及び体重増加の抑制が認められた。しかし、メバロン酸を併用投与した実験では、母動物の死亡及び出生児に対する影響は認められなかった⁴¹⁾。 ラット (1・3・6mg/kg : 妊娠 17 日～分娩後 21 日 : 経口) 3 及び 6mg/kg 投与群で周産期に母動物の死亡が発現した。しかし、出生児に対しては、いずれの用量においても発育、発達、受胎及び生殖能力に対する影響は認められなかった。 <社内資料></p>
(4) その他の特殊毒性	
1) 抗原性試験	<p>フルバスタチンナトリウムの抗原性について、能動感作モルモットにおける全身性アナフィラキシーショック誘発 (ASA) 反応、感作モルモット血清を用いた受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 誘発反応及び間接赤血球凝集 (PHA) 反応並びに感作マウス血清を用いたラット PCA 反応を実施した。その結果、モルモット ASA 反応、PCA 反応、PHA 反応及びラット PCA 反応はいずれも陰性であった。したがって、本実験条件下で、本薬は抗原性を有しないものと考えられた。 <社内資料></p>
2) 変異原性試験	<p>変異原性は認められなかった。〔復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌, 大腸菌), 染色体異常試験 (ラット, チャイニーズハムスター細胞株), 小核試験 (マウス), 不定期 DNA 合成誘発試験 (ラット肝培養細胞), 遺伝子突然変異試験 (BALB/3T3 細胞, チャイニーズハムスター細胞株) 〕 <社内資料></p>
3) がん原性試験	<p>マウス (0.3・0.5・15・30・150・350mg/kg : 86～93 週間 : 経口) がん原性は認められなかった。 ラット (0.03・0.3・3・6・9・18→24mg/kg : 95～105 週間 : 経口) 18→24mg/kg 投与群の雄で種特異的と考えられる甲状腺腫瘍の発生頻度増加がみられた。 <社内資料></p>

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-2. 貯法・保存条件	室温保存（開封後は湿気を避けて保存のこと）
X-3. 薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
X-4. 承認条件	なし
X-5. 包装	ローコール錠 10mg：100錠（PTP）、500錠（PTP） ローコール錠 20mg：100錠（PTP）、500錠（PTP・バラ） 700錠（PTP）、1,000錠（PTP） ローコール錠 30mg：100錠（PTP）、500錠（PTP） 700錠（PTP）
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：フルバスタチン錠 10mg「サワイ」など 同 効 薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム
X-7. 国際誕生日	1993年8月23日（国際誕生日を有する国：イギリス）
X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2003年2月6日 承認番号： ローコール錠 10mg：21500AMZ00035000 ローコール錠 20mg：21500AMZ00036000 ローコール錠 30mg：21500AMZ00037000 <参考> ローコールカプセル 10mg、20mg、30mg 承認年月日：1998年6月30日
X-9. 薬価基準収載年月日	2003年6月13日 <参考> ローコールカプセル 10mg、20mg、30mg 1998年8月28日
X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及び内容	該当しない
X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：2008年12月19日（薬食発第1219002号） 承認事項に変更なし
X-12. 再審査期間	6年 ローコールカプセル：1998年6月30日～2004年6月29日 ローコール錠：再審査期間中のローコールカプセルの残余期間
X-13. 長期投与の可否	厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日）に基づき投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

X-14. 厚生労働省薬価基準 収載の医薬品コード	ローコール錠 10mg : 2189012 F 1020
	ローコール錠 20mg : 2189012 F 2026
	ローコール錠 30mg : 2189012 F 3022
X-15. 保険給付上の注意	特になし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|--|-------------|
| 1) 寺本民生ほか：臨床医薬 11(S1), 235-265, 1995 | 〔LOCJ00035〕 |
| 2) 小堀祥三ほか：臨床医薬 11(S2), 95-107, 1995 | 〔LOCJ00047〕 |
| 3) 外山淳治ほか：臨床医薬 11(S2), 153-170, 1995 | 〔LOCJ00050〕 |
| 4) 寺本民生ほか：臨床医薬 11(S1), 181-211, 1995 | 〔LOCJ00033〕 |
| 5) 中谷矩章ほか：臨床医薬 11(S1), 3-39, 1995 | 〔LOCJ00026〕 |
| 6) 天本敏昭ほか：臨床医薬 11(S1), 41-64, 1995 | 〔LOCJ00027〕 |
| 7) 中谷矩章ほか：臨床医薬 11(S1), 131-151, 1995 | 〔LOCJ00031〕 |
| 8) 板倉弘重ほか：臨床医薬 11(S1), 103-129, 1995 | 〔LOCJ00030〕 |
| 9) 齋藤 康ほか：臨床医薬 11(S1), 153-180, 1995 | 〔LOCJ00032〕 |
| 10) 中谷矩章ほか：臨床医薬 11(8), 1679-1726, 1995 | 〔LOCJ00058〕 |
| 11) 小泉順二ほか：臨床医薬 11(3), 625-650, 1995 | 〔LOCJ00040〕 |
| 12) 橋本俊雄ほか：臨床医薬 11(S2), 29-44, 1995 | 〔LOCJ00044〕 |
| 13) 梅田文夫ほか：臨床医薬 11(S2), 79-94, 1995 | 〔LOCJ00046〕 |
| 14) 杉本恒明ほか：臨床医薬 11(S2), 171-190, 1995 | 〔LOCJ00051〕 |
| 15) 梶山梧朗ほか：臨床医薬 11(S1), 267-277, 1995 | 〔LOCJ00036〕 |
| 16) 山本田力也ほか：臨床医薬 11(3), 651-671, 1995 | 〔LOCJ00041〕 |
| 17) 井藤英喜ほか：臨床医薬 11(S2), 45-78, 1995 | 〔LOCJ00045〕 |
| 18) Yamamoto, A. et al. : <i>Experientia</i> 51(3), 223-226, 1995 | 〔LOCM00116〕 |
| 19) Hayashi, K. et al. : <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1167(2), 223-225, 1993 | 〔LOCM00030〕 |
| 20) Kurokawa, J. et al. : <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1259(1), 99-104, 1995 | 〔LOCM00163〕 |
| 21) Shiomi, M. et al. : <i>Arzneimittelforschung</i> 44(10), 1154-1156, 1994 | 〔LOCM00077〕 |
| 22) 社内資料：フルバスタチン30mgの錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験 | 〔LOCU00039〕 |
| 23) 増田直記ほか：臨床医薬 11(S1), 65-81, 1995 | 〔LOCJ00028〕 |
| 24) 杉本政直ほか：臨床医薬 11(S1), 83-101, 1995 | 〔LOCJ00029〕 |
| 25) Tse, F. L. S. et al. : <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 32(7), 630-638, 1992 | 〔LOCM00021〕 |
| 26) 増田直記ほか：薬物動態 10(4), 513-528, 1995 | 〔LOCJ00055〕 |
| 27) Guillot, F. et al. : <i>J. Cardiovasc. Pharmacol.</i> 21(2), 339-346, 1993 | 〔LOCM00023〕 |
| 28) 増田直記ほか：薬物動態 10(4), 529-546, 1995 | 〔LOCJ00056〕 |
| 29) Dain, J. G. et al. : <i>Drug Metab. Dispo.</i> 21(4), 567-572, 1993 | 〔LOCM00031〕 |
| 30) Fischer, V. et al. : <i>Drug Metab. Dispo.</i> 27(3), 410-416, 1999 | 〔LOCM00541〕 |
| 31) 厚生省薬務局：厚生省医薬品副作用情報 112, 2-5, 1992 | 〔LOCS00002〕 |
| 32) 厚生省薬務局：厚生省医薬品副作用情報 119, 2-3, 1993 | 〔LOCS00003〕 |
| 33) 澤田康文ほか：月刊薬事 36(3), 627-641, 1994 | 〔LOCS00169〕 |
| 34) Trilli, L. E. et al. : <i>Ann. Pharmacother.</i> 30(12), 1399-1402, 1996 | 〔LOCM00243〕 |
| 35) Appel, S. et al. : <i>Rev. Contemp. Pharmacother.</i> 7, 167-182, 1996 | 〔LOCM00190〕 |
| 36) Smith, H. T. et al. : <i>Am. J. Hypertens.</i> 6(11, Pt. 2), 375S-382S, 1993 | 〔LOCM00036〕 |
| 37) Garnett, W. R. et al. : <i>Am. J. Med.</i> 96(S6A), 84S-86S, 1994 | 〔LOCM00069〕 |
| 38) PDR, 54 th . Ed., LESCOL 2021-2024, 2000 | 〔LOCS00115〕 |
| 39) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 20(1), 1-31, 1995 | 〔LOCJ00070〕 |
| 40) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 20(1), 33-36, 1995 | 〔LOCJ00071〕 |
| 41) Hrab, R. V. et al. : <i>Teratology</i> 50(1), 19-26, 1994 | 〔LOCM00081〕 |
| 42) Ichimaru N, et al. : <i>J Int Med Res</i> 32, 45-52, 2004 | 〔LOCM01288〕 |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

下記の国において発売されている。

商品名：Lescol[®]ほか

主な発売国：米国、スイス、英国、仏国、独国ほか約 90 ヶ国

国名	販売名	会社名	剤形	発売年
米国	LESCOL	NOVARTIS	20mg, 40mg	1994年5月23日
スイス	LESCOL	NOVARTIS	20mg, 40mg	1994年9月12日
英国	LESCOL	NOVARTIS	20mg, 40mg	1994年1月31日
仏国	LESCOL	NOVARTIS	20mg, 40mg	1996年7月31日
独国	LOCOL	NOVARTIS	20mg, 40mg	1994年9月1日

国名	効能・効果	用法・用量
米国	<ul style="list-style-type: none"> ① 原発性高コレステロール血症、混合型脂質代謝異常症 ② 小児のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 ③ 冠動脈疾患患者における血管形成術後の冠動脈イベントの二次予防 ④ 冠動脈疾患患者における冠動脈硬化の進展抑制 	<p>LDL コレステロール低下の目標値が25%以上の患者には、推奨開始用量は40mgを1日1回夕方投与、または40mgを1日2回投与する。LDL コレステロール低下の目標値が25%未満の患者には、1日20mgで開始する。</p> <p>推奨用量は1日20～80mgである。</p> <p>小児のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症での推奨用量は1日20mgで開始し、最大40mg1日2回までとし、用量調節を行う。</p>
英国	<ul style="list-style-type: none"> ① 原発性高コレステロール血症、混合型脂質代謝異常症 ② 冠動脈性心疾患合併原発性高コレステロール血症患者の冠動脈硬化の進展抑制 ③ 冠動脈疾患患者における経皮的冠動脈インターベンション後の冠動脈イベントの二次予防 	<p>① 推奨開始用量は40mgを1日1回夕方投与、軽症の場合は20mgを1日1回投与する。通常、20～40mgを1日1回投与するが、効果不十分な場合には40mgを1日2回投与する。推奨最大1日用量は80mgである。</p> <p>② 通常、1日40mgを投与する。</p> <p>③ 通常、1日80mgを投与する。</p>

本邦における効能効果・用法用量は以下のとおりである。

<p>効能又は効果</p> <p>高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症</p> <p>用法及び用量</p> <p>フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合には1日60mgまで増量できる。</p>
--

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料 | 特になし

製造販売：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10