

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 2013 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 「ツルハラ」 ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」 Rosuvastatin Tablets 「TSURUHARA」

剤形	錠剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	2.5mg: 1錠中ロスバスタチンカルシウム 2.6mg(ロスバスタチンとして 2.5mg)含有 5mg: 1錠中ロスバスタチンカルシウム 5.2mg(ロスバスタチンとして 5mg)含有
一般名	和名: ロスバスタチンカルシウム 洋名: Rosuvastatin Calcium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2018年2月15日 薬価基準収載年月日: 2018年6月15日 発売年月日: 2018年6月15日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL: 072-761-1456(代表) FAX: 072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/medical/member/

本 IF は 2022 年 8 月改訂（第 6 版）の添付文書の記載に基づき作成した

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>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—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領 2008 では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行いIF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	18
1. 開発の経緯.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	18
1. 販売名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
2. 一般名.....	2	7. 相互作用.....	20
3. 構造式又は示性式.....	2	8. 副作用.....	22
4. 分子式及び分子量.....	2	9. 高齢者への投与.....	23
5. 化学名(命名法).....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	11. 小児等への投与.....	24
7. CAS登録番号.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与.....	24
1. 物理化学的性質.....	4	14. 適用上の注意.....	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	15. その他の注意.....	24
3. 有効成分の確認試験法.....	4	16. その他.....	24
4. 有効成分の定量法.....	4	IX. 非臨床試験に関する項目	25
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験.....	25
1. 剤形.....	5	2. 毒性試験.....	25
2. 製剤の組成.....	5	X. 管理的事項に関する項目	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	1. 規制区分.....	26
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	2. 有効期間又は使用期限.....	26
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	3. 貯法・保存条件.....	26
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	26
7. 溶出性.....	8	5. 承認条件等.....	26
8. 生物学的試験法.....	9	6. 包装.....	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9	7. 容器の材質.....	26
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	10	8. 同一成分・同効薬.....	26
11. 力価.....	10	9. 国際誕生年月日.....	26
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	10	11. 薬価基準収載年月日.....	27
14. その他.....	10	12. 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.....	27
V. 治療に関する項目	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	27
1. 効能又は効果.....	11	14. 再審査期間.....	27
2. 用法及び用量.....	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	27
3. 臨床成績.....	11	16. 各種コード.....	27
VI. 薬効薬理に関する項目	13	17. 診療報酬上の注意.....	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	13	XI. 文献	28
2. 薬理作用.....	13	1. 引用文献.....	28
VII. 薬物動態に関する項目	14	2. その他の参考文献.....	28
1. 血中濃度の推移・測定法.....	14	XII. 参考資料	28
2. 薬物速度論的パラメータ.....	15	1. 主な外国での発売状況.....	28
3. 吸収.....	16	2. 海外における臨床支援情報.....	28
4. 分布.....	16	XIII. 備考	28
5. 代謝.....	16	その他の関連資料.....	28
6. 排泄.....	17		
7. トランスポーターに関する情報.....	17		
8. 透析等による除去率.....	17		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18		
1. 警告内容とその理由.....	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロスバスタチン錠 2.5mg「ツルハラ」、ロスバスタチン錠 5mg「ツルハラ」は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。

本剤は鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年2月15日に承認を取得、2018年6月15日に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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、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、多形紅班が報告されている（全て頻度不明）。

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 「ツルハラ」

ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」

(2)洋名：

Rosuvastatin Tablets 2.5mg/5mg「TSURUHARA」

(3)名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「ツルハラ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」
(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

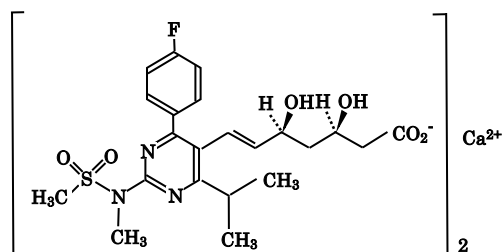
2. 一般名

(1)和名(命名法)：ロスバスタチンカルシウム

(2)洋名(命名法)：Rosuvastatin Calcium

(3)ステム：高脂血症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬：-vastatin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

5. 化学名(命名法)

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]

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

287714-41-4 (Rosuvastatin)

147098-20-2 (Rosuvastatin Calcium)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 : 白色の粉末である。
- (2) 溶解性 : アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。
- (3) 吸湿性 : 吸湿性である。
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 : 該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数 : 該当資料なし
- (6) 分配係数 : 該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 : 該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (2) カルシウム塩の定性反応 (1)
- (3) カルシウム塩の定性反応 (3)

4. 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

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

- ・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：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
- ・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：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

2.5mg 錠				直径：約 5.6mm 厚さ：約 3.2mm 質量：約 77.5mg
5mg 錠				直径：約 7.1mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 154mg

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：

- ・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：表面 925、裏面 2.5
- ・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：表面 TSU926、裏面 5

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

- ・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：1 錠中ロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして 2.5mg) 含有
- ・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：1 錠中ロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして 5mg) 含有

(2) 添加物：

- ・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、ケイ酸カルシウム、クロスポビドン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ
- ・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、ケイ酸カルシウム、クロスポビドン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他：該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

- ・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」 :

加速試験 バラ包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
製造時	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であった。	適	適	適	98.5~100.3
6 箇月	同上	適	適	適	99.0~100.3

加速試験 PTP包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
製造時	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であった。	適	適	適	98.5~100.3
6 箇月	同上	適	適	適	99.1~100.5

- ・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」 :

加速試験 バラ包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
製造時	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であった。	適	適	適	99.7~100.6
6 箇月	同上	適	適	適	99.1~101.4

加速試験 PTP包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
製造時	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であった。	適	適	適	99.7~100.1
6 箇月	同上	適	適	適	100.0~101.9

PTP包装：PTPシートをアルミニウム・ポリエチレンシートでオーバーラップし、紙箱に入れ表示したものを使用した。

バラ包装：ポリエチレン製の容器に乾燥剤（シリカゲル）を入れ、錠剤を充填し、ポリプロピレン製のふたをして、紙箱に入れ表示したものを使用した。

・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：

無包装状態での安定性試験

	3 か月 40±2℃ 気密褐色ガラス瓶、遮光	3 か月 25±1℃ 75%RH±5% 開放シャーレ、遮光	60 万 Lux・hr 気密透明ガラス瓶
外観（性状）	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	変化なし	変化なし
溶出	変化なし	変化なし	変化なし
含量	変化なし（+0.5%）	変化なし（-0.8%）	変化なし（-2.4%）

・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：

無包装状態での安定性試験

	3 か月 40±2℃ 気密褐色ガラス瓶、遮光	3 か月 25±1℃ 75%RH±5% 開放シャーレ、遮光	60 万 Lux・hr 気密透明ガラス瓶
外観（性状）	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	変化なし	変化なし
溶出	変化なし	変化なし	変化なし
含量	変化なし（-0.6%）	変化なし（-1.1%）	変化なし（-1.7%）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す試験液を用いて溶出試験を実施した。

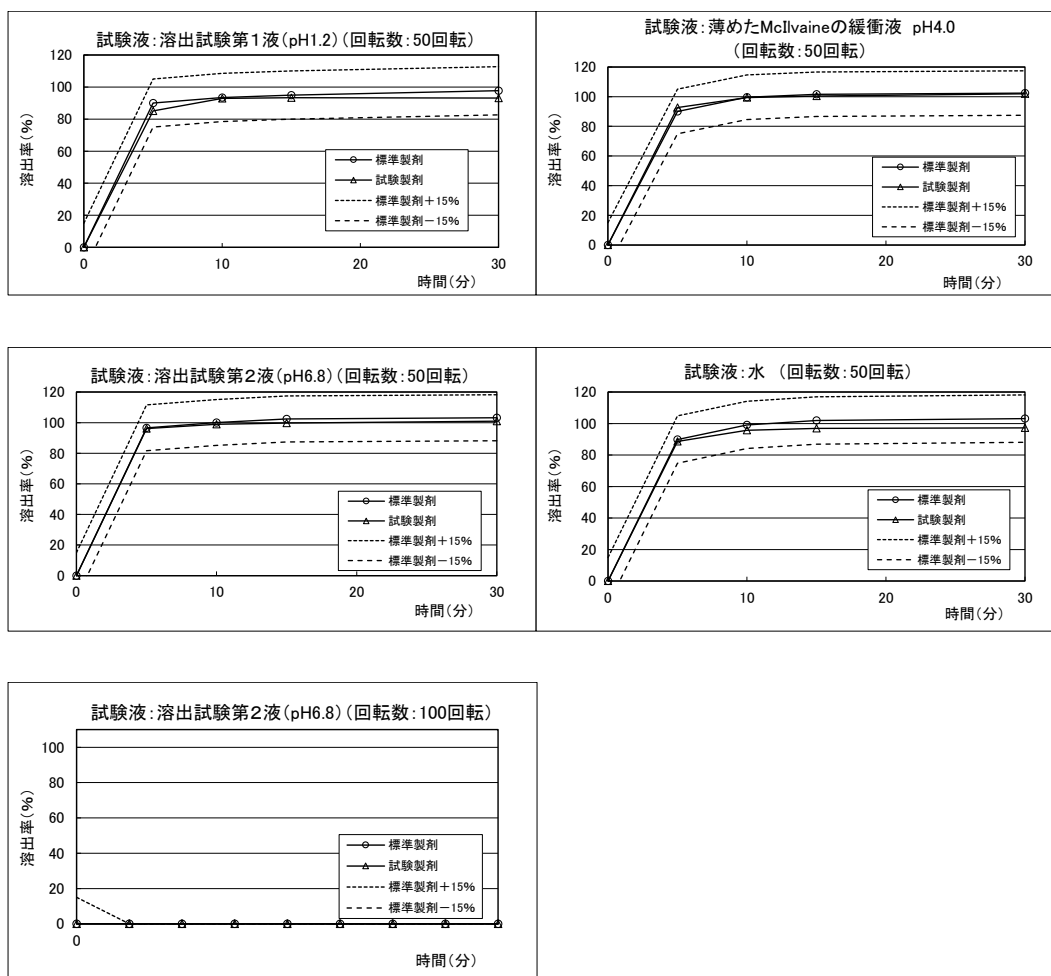
試験結果

標準製剤を対照としたロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。

標準製剤：ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」

試験製剤：ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」



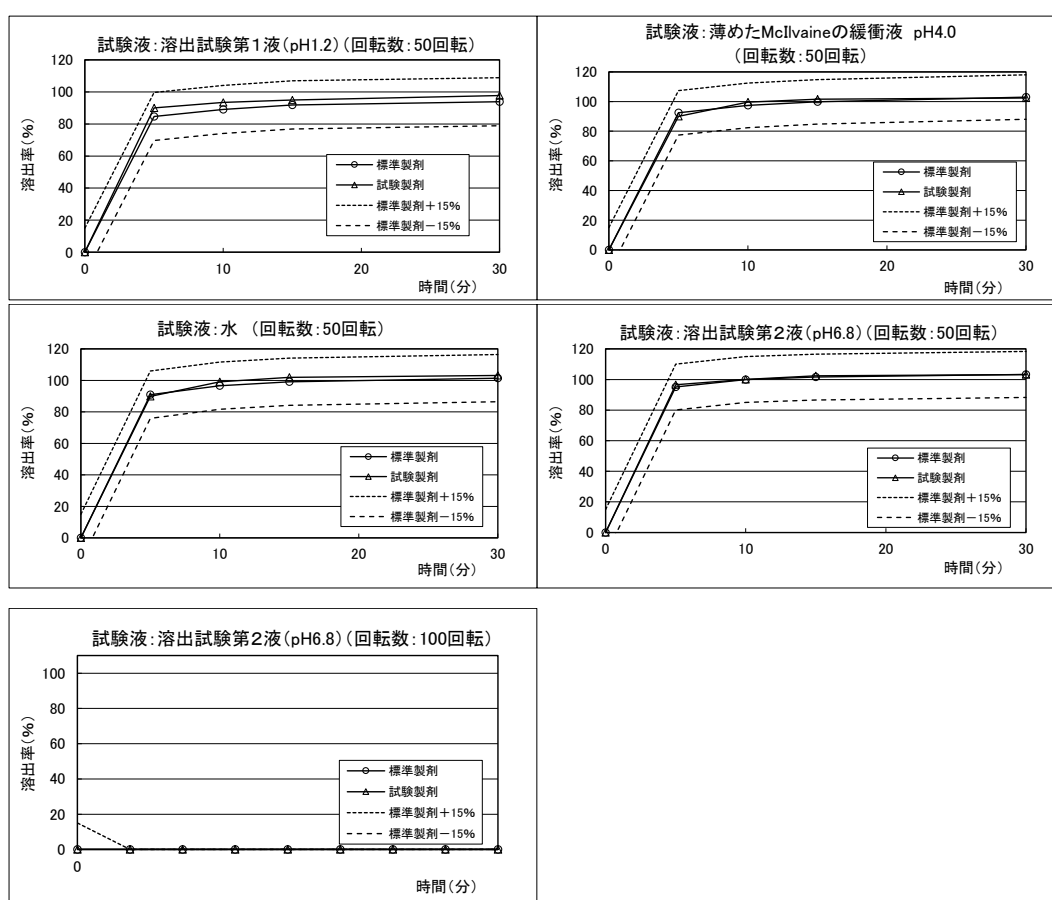
ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照としたロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。

試験製剤：ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方の医薬品各条の「ロスバスタチンカルシウム錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方の医薬品各条の「ロスバスタチンカルシウム錠」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

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

《効能・効果に関連する使用上の注意》

適用の前に十分な検査を実施し、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. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、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水和物、ピタバスタチンカルシウム、シンバスタチン）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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抑制する。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」と標準製剤との血中濃度比較による検討

ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中のロスバスタチン濃度推移を比較した。

1. 実験方法

(1) 使用薬剤

ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 24 名

(3) 投与量

絶食時に 1 錠を水 150mL とともに単回経口投与した。

(4) 投与方法

健康成人男性 24 人 (1 群 12 例) を対象に、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法にて、絶食時に 1 錠を水 150mL とともに単回経口投与した。

休薬期間は 5 日間以上とした。

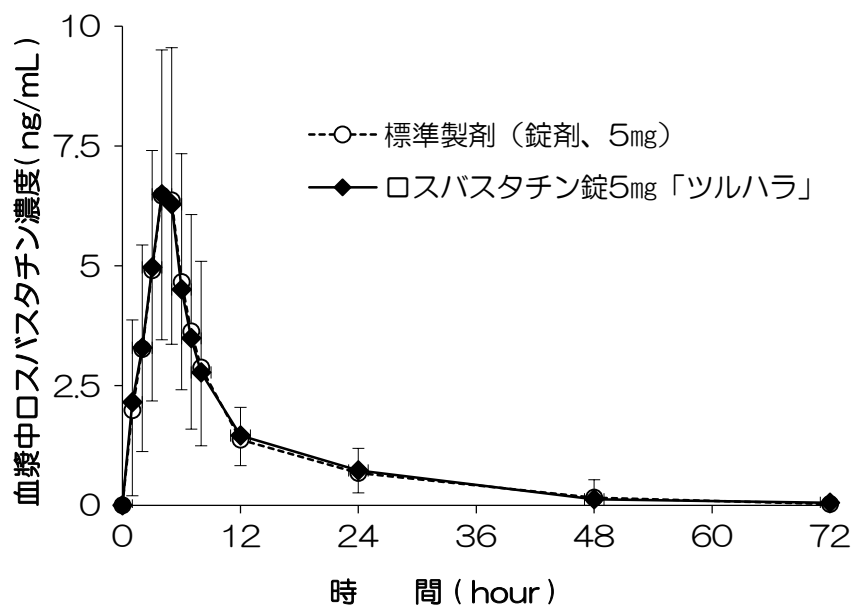
(5) 採血時間

投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72 時間の計 13 時点

2. 結果

それぞれの血漿中未変化体濃度を測定し、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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

以上の結果よりロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」及び標準製剤は生物学的同等性を有する製剤であると判定された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ロスバスタチン 錠 5mg 「ツルハラ」	66.6 ± 27.4	7.27 ± 3.18	4.3 ± 0.5	15.7 ± 13.0
標準製剤 (錠剤、5mg)	65.9 ± 32.6	7.25 ± 3.09	4.3 ± 0.5	11.7 ± 7.4

(mean±S.D., n=24)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝機能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔これらの患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦（「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）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

《効能・効果に関連する使用上の注意》

適用の前に十分な検査を実施し、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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

《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」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。

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) 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」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」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)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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) 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。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。
- 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) 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。(「重大な副作用」の項参照)
- 5) 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。

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

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	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、ロスバスタチンの 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

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	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。 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 (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	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
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等	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
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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明
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、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、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。 また本剤とグレカプレビル・ピブレンタスビル*を併用したとき、本剤の AUC が約 2.2 倍、Cmax 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*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*およびエルバスビルを併用したとき、本剤の AUC が約 2.3 倍、Cmax 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、Cmax 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 ¹⁾ 、Cmax 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、Cmax 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。

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、Cmax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、Cmaxが約2.7倍上昇したとの報告がある。	バダデュスタットがBCRPの機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
フェブキシスタット	本剤とフェブキシスタットを併用したとき、本剤のAUCが約1.9倍、Cmaxが約2.1倍上昇したとの報告がある。	フェブキシスタットがBCRPの機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
エルロンボパグ	本剤とエル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。	エルロンボパグがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。

8. 副作用

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)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**：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。
2. **ミオパチー**：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. **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。
4. **肝炎、肝機能障害、黄疸**：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。
5. **血小板減少**：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。

6. **過敏症状**：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。
7. **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。
8. **末梢神経障害**：四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9. **多形紅斑**：多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

	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
代謝異常	HbA1c 上昇、血糖値上昇
肝臓	肝機能異常（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇）
腎臓	蛋白尿 ^{注2)} 、腎機能異常（BUN 上昇、血清クレアチニン上昇）

注1) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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、他社が実施した臨床試験では高齢者と非高齢者においてロスバスタチンの血漿中濃度に明らかな差は認められていない。

10. 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女性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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕
- 2) 授乳中の女性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。〕

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（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。〕

15. その他の注意

海外において、ロスバスタチンを含む 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。

16. その他

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)

該当資料なし

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)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)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)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：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

なし

6. 包装

・ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」：100錠（PTP）

・ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」：100錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルムシート アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： Crestor錠 2.5mg / Crestor錠 5mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」	2018年2月15日	23000AMX00248000
ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」		23000AMX00249000

11. 薬価基準収載年月日

2018年6月15日

12. 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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ロスバスタチン錠 2.5mg 「ツルハラ」	1264081010101	2189017F1014	622640801
ロスバスタチン錠 5mg 「ツルハラ」	1264098010101	2189017F2010	622640901

17. 診療報酬上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

2. その他の参考文献

第 18 改正 日本薬局方

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

なし



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部