

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

茶色は某機械翻訳による訳文

Because HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, Drug A may cause fetal harm when administered to pregnant women.

HMG-CoA レダクターゼ阻害薬はコレステロール合成を抑制し、コレステロールに由来する他の生理活性物質の合成も抑制する可能性があるため、薬剤 A は妊婦に投与するとき胎児に健康被害を引き起こすことがある。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤はコレステロール合成を減少させ、その他の生物学的活性物質の合成を可能とすることから、妊婦に投与すると胎児の障害を引き起こす可能性があることから、妊娠が認められた場合には速やかに中絶を中止することが望ましい(禁忌 4)。

Drug A should be discontinued as soon as pregnancy is recognized.

妊娠が確認されたならばすぐに薬剤 A を中止する。

妊娠が認められれば、直ちにコレステロールを中止すべきである(禁忌 4)。

In animal reproduction studies, there were no adverse developmental effects with oral administration of Drug A during organogenesis at systemic exposures equivalent to a maximum recommended human dose of 40 mg/day in rats or rabbits (based on AUC and body surface area, respectively).

動物を用いた生殖試験では、ラット又はウサギの器官形成期に薬剤 A を経口投与したが、ヒトの最大推奨用量である 40mg/日に相当する全身曝露量（それぞれ AUC 換算及び体表面積換算）で発生に対する有害な影響はなかった。

動物の生殖試験では、ラットまたはウサギ(AUC および体表面積に基づく)の最大推奨用量(AUC および体表面積に基づく)に相当する 40mg/日の全身ばく露において、全身曝露時のロスバスタチンの経口投与による副作用は認められなかった。MRHD

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

適応症集団における主要な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。

指摘されている主要な先天性欠損症の背景リスクと流産の推定背景リスクは不明である。

Rare reports of congenital anomalies have been received following intrauterine exposure to other statins.

他のスタチン系薬剤に子宮内曝露したとき、先天異常が稀に報告されている。

他のスタチン製剤への子宮内曝露を受けて、先天性異常のまれな報告が行われている。

In a review of approximately 100 prospectively followed pregnancies in women exposed to simvastatin or lovastatin, the incidences of congenital anomalies, spontaneous abortions, and fetal deaths/stillbirths did not exceed what would be expected in the general population.

シンバスタチン又はロバスタチンが投与された女性を対象に約 100 件の妊娠についてプロスペクティブに追跡調査した総説では、先天異常、自然流産、胎児死亡・死産の発生率が一般集団で予想されるものを上回ることにはなかった。

シンバスタチンまたはロバスタチンに暴露した女性の前向き妊娠の約 100 件のレビューでは、先天性奇形の発生率、自然流産、胎児死亡/死産の発生率が、一般集団で予想されるものを超えなかった。

Drug A crosses the placenta in rats and rabbits.

薬剤 A はラット及びウサギで胎盤を通過する。

ロスバスタチンはラットとウサギの胎盤を通過し、

Drug A is found in fetal tissue and amniotic fluid at 3% and 20%, respectively, of the maternal plasma concentration following a single 25 mg/kg oral gavage dose on gestation day 16 in rats. 妊娠 16 日目のラットに 25mg/kg を単回強制経口投与したとき、胎仔組織中及び羊水中の薬剤 A の分布量は母体血漿中濃度のそれぞれ 3% 及び 20% である。

ラットの妊娠 16 日目のラットの単回 25mg/kg 経口投与後の母体血漿中濃度の 3% および 20% で、胎仔組織および羊水中に認められる。

In pregnant rats given 2, 10 and 50 mg/kg/day of Drug A from gestation day 7 through lactation day 21 (weaning), decreased pup survival occurred at 50 mg/kg/day (dose equivalent to 12 times the maximum recommended human dose of 40 mg/day based body surface area). 薬剤 A 2、10、50mg/kg/日を妊娠 7 日目から授乳 21 日目（離乳時）まで投与した妊娠ラットでは、50mg/kg/日（体表面積換算でヒトの最大推奨用量である 40mg/日の 12 倍に相当する用量）で仔の生存率低下が起こった。

妊娠 7 日から授乳 21 日（離乳）までの妊娠ラットの妊娠ラットでは、妊娠 50mg/kg/日（MRHD の 12 倍に相当する用量の倍）であった。50 40 2 10

Drug A use is contraindicated during breastfeeding.

授乳期に薬剤 A を使用してはならない。

ロスバスタチン使用は授乳中に禁忌である(禁忌 4)。

There is no available information on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production.

母乳栄養の乳児に対する本剤の影響あるいは母乳生成に対する本剤の影響に関する情報は得られていない。

授乳時の乳児への影響については、使用可能な情報が得られておらず、乳幼児の産生への影響についての情報は得られていない。

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with Drug A.

母乳栄養の乳児に重篤な副作用が起こる可能性があるため、薬剤 A の投与中は授乳が望ましくな

いことを患者に助言する。

授乳中の乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため、コレステロールによる治療中は授乳が勧められないことを患者に助言する。

In children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia, the safety and effectiveness of Drug A as an adjunct to diet to reduce total cholesterol, LDL-C, and ApoB levels when, after an adequate trial of diet therapy, LDL-C exceeds 190 mg/dL or when LDL-C exceeds 160 mg/dL and there is a positive family history of premature cardiovascular disease or two or more other cardiovascular disease risk factors, were established in one controlled trial and in one open-label, uncontrolled trial.

ヘテロ接合体型家族性高コレステロール血症の小児及び青年については、食事療法を十分に行っても LDL-C が 190mg/dL を超えているか、あるいは LDL-C が 160mg/dL を超えるとともに若年性心血管疾患の家族歴があるか、他の心血管疾患の危険因子が 2 つ以上ある場合、総コレステロール、LDL-C、ApoB 濃度を下げるために薬剤 A を食事療法の補助として使用したときの安全性及び有効性が 1 つの対照治験及び 1 つの非盲検非対照治験で確認された。

小児および青年の 8~17 歳の小児では、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症を有する小児では、総コレステロール、LDL-C、apoB 濃度を低下させるための補助的な食事の補助としての安全性と有効性が、食事療法の十分な試行後、LDL-C が 190mg/dL を超える、または他の CVD 危険因子の LDL-C が 160mg/dL を超えること、および 1 つの盲検下での CVD(14.7)が確立されている試験[臨床試験(I)]を参照)で確立された。2

There was no detectable effect of Drug A on growth, weight, BMI (body mass index), or sexual maturation in children and adolescents.

小児及び青年の成長、体重、BMI（肥満度指数）、性成熟に対する薬剤 A の影響はなかった。

小児および青年(10~17 歳)において、成長、体重、BMI(体重指数)、BMI(体格指数)、性成熟に及ぼす影響は認められなかった。14.7

Drug A has not been studied in controlled clinical trials involving prepubertal patients or patients younger than 10 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia.

薬剤 A は、思春期前の患者又はヘテロ接合体型家族性高コレステロール血症の 10 歳未満の患者を対象とした対照臨床試験で検討されていない。

コレステロールは、思春期前の患者または 10 歳未満のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症を有する患者を対象としたコントロール臨床試験では、研究されていない。

The safety and efficacy of Drug A appeared generally consistent with that observed for adult patients, despite limitations of the uncontrolled study design.

薬剤 A の安全性及び有効性は、試験デザインが非対照という制約はあるものの、成人患者で認められたものと概ね一致していると思われた。

LDL-C を低下した場合の安全性と有効性は、対照的な研究デザインの制限がないにもかかわらず、成人の患者で観察されたものとほぼ一致していた。

No differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

これらの被験者と若年被験者の間で安全性又は有効性に差は認められず、報告されている他の使用経験からも高齢患者と若年患者の間に効果に差は確認されていないが、一部の高齢者で感受性が比較的高いことを否定することはできない。

これらの被験者と若年被験者との間では、安全性または有効性の全体的な差は認められなかったが、その他の臨床経験は高齢者と若年患者の間の反応の差を明らかにしておらず、高齢者の一部の高齢者の感受性は除外されなかった。

Elderly patients are at higher risk of myopathy and Drug A should be prescribed with caution in the elderly.

高齢患者はミオパチーのリスクが比較的高く、高齢者には薬剤 A を慎重に処方することとする。高齢者はミオパチーのリスクが高く、高齢者に注意を払い、注意喚起すること（「警告及び注意喚起(5.1)及び臨床薬理(12.3)」を参照）。

Drug A exposure is not influenced by mild to moderate renal impairment (creatinine clearance \geq 30 mL/min/1.73 m²).

薬剤 A の曝露量は軽度ないし中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min/1.73m² 以上）の影響を受けない。

ロスバスタチン曝露量は、軽度から中等度の腎機能障害(CLCr30mL/min/1.73m²)の影響を受けない。

Chronic alcohol liver disease is known to increase rosuvastatin exposure; Drug A should be used with caution in these patients.

慢性アルコール性肝疾患はロスバスタチンの曝露量を高めることが知られており、これらの患者には薬剤 A を慎重に使用することとする。

慢性アルコール性肝障害は、ロスバスタチンの曝露量を増加させることが知られており、これらの患者[禁忌(禁忌を参照)、警告および注意(5.3)および臨床薬理(12.3)]では慎重に使用すべきである。

4

Pharmacokinetic studies have demonstrated an approximate 2-fold increase in median exposure to Drug A in Asian subjects when compared with Caucasian controls.

薬物動態試験により、白人対照例と比較して、アジア人被験者では薬剤 A 曝露量の中央値が約 2 倍増加することが証明されている。

薬物動態試験では、白人の対照群と比較してアジアの被験者のロスバスタチンに対する中央値の曝露量が約 2 倍増加していることが示されている。

Drug A dosage should be adjusted in Asian patients.

アジア人患者では薬剤 A を用量調節することとする《用量を増減する》。

4

アジア人の患者[用法・用量(2.3)及び臨床薬理(12.3)]を参照のこと。

11 DESCRIPTION

茶色は某機械翻訳による訳文

Drug A is a synthetic lipid-lowering agent for oral administration.

薬剤 A は経口投与用の合成脂質降下薬である。

クレストール(ロスバスタチンカルシウム)は経口投与用の合成脂質低下剤である。

Drug A is a white amorphous powder that is sparingly soluble in water and methanol, and slightly soluble in ethanol.

薬剤 A は白色の非結晶性粉末で、水及びメタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくい。

ロスバスタチンカルシウムは白色の非晶質粉末で、水及びメタノールにやや溶けにくく、エタノールにやや溶けにくい。

Drug A is a hydrophilic compound with a partition coefficient (octanol/water) of 0.13 at pH of 7.0.

薬剤 A は pH7.0 における分配係数 (オクタノール/水) が 0.13 の親水性化合物である。

ロスバスタチンカルシウムは、7.0 の pH で 0.13 の分配係数(オクタノール/水)を有する親水性化合物である。

Drug A Tablets for oral administration contain 5, 10, 20, or 40 mg of rosuvastatin and the following inactive ingredients: ...

薬剤 A 経口錠はロスバスタチン 5、10、20、又は 40mg 及び以下の不活性成分《添加物》を含有する。

経口用のクレストール錠には、ロスバスタチンを 5 10 20 又は 40mg 含有し、次の不活性成分を含有する。

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

茶色は某機械翻訳による訳文

Drug A is a selective and competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A to mevalonate.

薬剤 A は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A をメバロン酸に変換する律速酵素である HMG-CoA レダクターゼを選択的かつ競合的に阻害する。

作用機構は HMG-CoA レダクターゼの選択的かつ競合的阻害剤であり、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A をコレステロールの前駆体であるメバロン酸に変換する律速酵素である。

In vivo studies in animals and in vitro studies in cultured animal and human cells have shown Drug A to have a high uptake into in the liver, the target organ for cholesterol lowering.

動物を用いた in vivo 試験及び動物ないしヒトの培養細胞を用いた in vitro 試験において、薬剤 A

はコレステロール降下作用の標的臓器である肝臓に高度に取り込まれることが示されている。
in vivo での動物試験での in vivo 研究では、in vitro 試験では、in vitro での in vitro 試験では、in vitro での in vitro 試験では、in vitro でのコレステロール低下の標的臓器である肝臓の作用に対して高い取り込みが認められ、選択性が高いことが示されている。

Drug A produces its lipid-modifying effects in two ways.

薬剤 A は 2 つの方式で脂質修飾作用を発揮する。

in vitro および in vitro での研究では、ロスバスタチンはその脂質修飾作用を 2 つの方法で産生する。

Drug A increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface to enhance uptake and catabolism of LDL.

薬剤 A は肝細胞表面の LDL 受容体の数を増やし、LDL の取り込みと異化反応を促進する。
まず、細胞表面の肝臓 LDL 受容体の数を増加させて、LDL の取り込みと異化を促進する。

Drug A inhibits hepatic synthesis of VLDL, which reduces the total number of VLDL and LDL particles.

薬剤 A は肝臓の VLDL 合成を阻害し、これにより VLDL 及び LDL の総粒子数を減らす。

第 2 に、ロスバスタチンは VLDL の肝合成を阻害し、VLDL および LDL 粒子の総数を減少させる。

A therapeutic response to Drug A is evident within 1 week of commencing therapy and 90% of maximum response is usually achieved in 2 weeks.

薬剤 A による治療効果は投与開始から 1 週間以内にあらわれ、通常、最大効果の 90% は 2 週間で達成される。

CLESTOR に対する治療反応は治療開始後 1 週間以内に明らかであり、最大応答の 90% は通常 2 週間で達成される。

The maximum response is usually achieved by 4 weeks and is maintained after that.

通常、最大効果は 4 週間後までに達成され、その後維持される。

最大応答は通常 4 週間で達成され、その後維持される。

Individualization of drug dosage should be based on the therapeutic response.

治療効果に基づき薬剤の投与量を個別に調節する。

投与量の個別化は、治療反応[用法・用量(用法・用量及び用法・用量(2))を参照)に基づくこと。

Both Cmax and AUC increased in approximate proportion to Drug A dose.

Cmax 及び AUC の両方とも薬剤 A の用量にほぼ比例して《ほぼ用量比例性に》上昇した。

Cmax と AUC のいずれも、コレステロール線量にほぼ比例して増加した。

The AUC of Drug A does not differ following evening or morning drug administration.

薬剤 A の AUC は夕方の投薬でも朝の投薬でも差がない。

ロスバスタチンの AUC は、夕方または朝の薬物投与に続くものではない。

Drug A is not extensively metabolized; approximately 10% of a radiolabeled dose is recovered as metabolite.

薬剤 A は代謝率が高くなく、放射線標識した投与量の約 10% が代謝物として回収される。

ロスバスタチンは広く代謝されず、放射性標識量の約 10% が代謝産物として回収される。

In a population pharmacokinetic analysis of two pediatric trials involving patients with heterozygous familial hypercholesterolemia 10 to 17 years of age and 8 to 17 years of age, respectively, Drug A exposure appeared comparable to or lower than Drug A exposure in adult patients.

それぞれ 10～17 歳のヘテロ接合体型家族性高コレステロール血症の患者及び 8～17 歳の同患者を対象とした 2 つの小児治験の母集団薬物動態解析では、薬剤 A の曝露量は成人患者の薬剤 A 曝露量と同等か、あるいはそれよりも低いと思われた。

小児の患者は、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 10～17 歳および 8～17 歳の患者を対象とした小児の 2 件の試験を対象とした薬物動態解析で、ロスバスタチン曝露が成人患者のロスバスタチン曝露と同等またはそれ以下であることが明らかになった。

There were no differences in plasma concentrations of Drug A between the nonelderly and elderly populations (age \geq 65 years).

薬剤 A の血漿中濃度に非高齢集団と高齢集団（年齢 65 歳以上）の間で差はなかった。

高齢者及び高齢者(65 歳以上)では、ロスバスタチンの血漿中濃度に差は認められなかった。

However, plasma concentrations of Drug A increased to a clinically significant extent (about 3-fold) in patients with severe renal impairment (creatinine clearance $<$ 30 mL/min/1.73 m²) not receiving hemodialysis compared with healthy subjects (creatinine clearance $>$ 80 mL/min/1.73 m²).

しかし、血液透析を受けていない重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min/1.73m² 未満）の患者では、健康被験者（クレアチニンクリアランス 80mL/min/1.73m² 超）と比較して、薬剤 A の血漿中濃度が臨床的に問題になる程度まで上昇した（約 3 倍）。

ただし、血液透析を受けていない重度腎機能障害(CLCr $<$ 30mL/min/1.73m²)の患者では、健康被験者(CLCr $>$ 80mL/min/1.73m²)に比べて血漿中ロスバスタチン濃度が臨床的に有意な程度に上昇した(約 3 倍)。

Steady-state plasma concentrations of Drug A in patients on chronic hemodialysis were approximately 50% greater compared with healthy subjects with normal renal function.

長期血液透析中の患者では定常状態の薬剤 A 血漿中濃度が正常腎機能の健康被験者と比較して約 50% 高かった。

慢性血液透析患者におけるロスバスタチンの血しょう中濃度は正常な腎機能を有する健常ボランティアに比べて約 50% 高かった。

Drug A is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter organic anion-transporting polyprotein 1B1 (OATP1B1) and efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP).

薬剤 A は、肝取り込みトランスポーター有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (OATP1B1) 及び排出トランスポーター乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP) など特定のトランスポータータンパク質の基質である。

ロスバスタチンは、肝臓取り込みトランスポーター有機アニオン輸送ポリタンパク質 1B1(OATP1B1)および排出トランスポーター乳癌抵抗性タンパク質 (BCRP) を含む特定のトランスポータータンパク質の基質である。

Concomitant administration of Drug A with medications that are inhibitors of these transporter proteins may result in increased rosuvastatin plasma concentrations.

これらのトランスポータータンパク質を阻害する薬剤と薬剤 A を併用投与すると、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇することがある。

これらのトランスポーター蛋白(シクロスポリン、特定の HIV プロテアーゼ阻害薬)の阻害剤である薬剤との併用により、ロスバスタチン血漿中濃度[用法・用量および用法・用量(2.4)および薬物相互作用(7.1, 7.3)]を増加させることがある。

The impact of this genetic polymorphism on efficacy and/or safety of Drug A has not been clearly established.

この遺伝子多型による薬剤 A の有効性又は安全性への影響は解明されていない。

この多型がロスバスタチンの有効性および/または安全性に及ぼす影響は明確に確立されていない。

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

茶色は某機械翻訳による訳文

In a 104-week carcinogenicity study in rats at dose levels of 2, 20, 60, or 80 mg/kg/day by oral gavage, the incidence of uterine stromal polyps was significantly increased in females at 80 mg/kg/day at systemic exposure 20 times the human exposure at 40 mg/day based on AUC.

2、20、60、80mg/kg/日の用量で強制経口投与したラットの 104 週間発がん性試験において、子宮間質ポリープの発生率が 80mg/kg/日の雌で有意に高かったが、そのときの全身曝露量は AUC 換算で 40mg/kg/日におけるヒト曝露量の 20 倍であった。

ラットを 104mg/kg/日の用量でラットを用いて 2 20 60 または 80mg/kg/日を経口強制経口投与したときの発がん性試験では、80mg/kg/日での全身暴露の 20 倍の AUC に基づき、40mg/kg/日で有意に増加した。

In a 107-week carcinogenicity study in mice given 10, 60, or 200 mg/kg/day by oral gavage, an increased incidence of hepatocellular adenoma/carcinoma was observed at 200 mg/kg/day at systemic exposures 20 times the human exposure at 40 mg/day based on AUC.

10、60、200mg/kg/日を強制経口投与したマウスの 107 週間発がん性試験において、肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生率の上昇が 200mg/kg/日で認められたが、そのときの全身曝露量は AUC 換算

で 40mg/kg/日におけるヒト曝露量の 20 倍であった。

10、60、200mg/kg/日を経口投与したマウスを用いた 107 週間の発がん性試験では、200mg/kg/日での全身暴露 20 回の暴露で、40mg/kg/日での AUC に基づき、肝細胞腺腫/癌の発生率の増加が認められた。

Drug A was not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in the Ames test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* and the chromosomal aberration assay in Chinese hamster lung cells.

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたエームス試験並びにチャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験において、薬剤 A は代謝活性化の有無に関係なく変異原性作用又は染色体異常誘発作用を示さなかった。

Ames は *Salmonella typhimurium* と *Escherichia coli* を用いた Ames 試験で代謝活性化を伴うまたは伴わない変異原性または染色体異常誘発性ではなく、および染色体異常試験であった。

Drug A was negative in the in vivo mouse micronucleus test.

薬剤 A は in vivo マウス小核試験で陰性であった。

in vivo マウス小核試験では、ロスバスタチンは陰性であった。

In rat fertility studies with oral gavage doses of 5, 15, 50 mg/kg/day, males were treated for 9 weeks prior to and throughout mating and females were treated for 2 weeks prior to mating and throughout mating until gestation day 7.

5、15、50mg/kg/日の強制経口投与によるラット受胎能試験《繁殖試験》では、雄に対して交配前の 9 週間ないし交配期間中投与し、雌には交配前の 2 週間ないし交配期間中投与し、妊娠 7 日目まで続けた。

ラットの経口強制経口投与量 5 15 50mg/kg/日を用いてラットの受胎能試験を実施し、交配および雌の交配を 9 週間前から 2 週間前まで投与した後、交配後 7 日まで交配した。

Exposures in the dog were 20 times and in the monkey 10 times the human exposure at 40 mg/day based on body surface area.

イヌの曝露量は体表面積換算で 40mg/日におけるヒト曝露量の 20 倍、サルの曝露量は 10 倍であった。

イヌの曝露は 20 回で、サルの 10 回の曝露量は体表面積に基づく 40mg/日であった。

Similar findings have been seen with other drugs in this drug class.

この薬剤群の他の薬剤でも同様の所見が認められている。

このクラスの他の薬物と同様の所見が認められている。

A similar drug in this class produced dose-dependent optic nerve degeneration in dogs, at a dose that produced plasma drug levels about 30 times higher than the mean drug level in humans taking the highest recommended dose.

この薬剤群の類薬はイヌに用量依存性の視神経変性をもたらしたが、そのときの用量で生じた血漿

中薬剤濃度は最大推奨用量を服用したヒトの平均薬剤濃度の約 30 倍であった。

このクラスの化学的に類似した薬物は、最高用量を摂取したヒトの平均薬物濃度の約 30 倍の血漿中薬物濃度を生成する用量で、イヌにおける用量依存性視神経変性(レチノゲンカラタ繊維の Walleran 変性)を生じた。

Cataracts were seen in dogs treated for 12 weeks by oral gavage at 30 mg/kg/day (systemic exposures 60 times the human exposure at 40 mg/day based on AUC).

30mg/kg/日で12週間強制経口投与したイヌに白内障がみられた(全身曝露量はAUC換算で40mg/日におけるヒト曝露量の60倍)。

白内障は、12週間経口投与したイヌに30mg/kg/日(全身曝露量の60倍のAUCを基にした40mg/日)で投与したイヌで観察された。

In a juvenile study, rats were dosed by oral gavage with 10 or 50 mg/kg/day from weaning for 9 weeks prior to pairing, throughout pairing and up to the day before necropsy for males or up to gestation day 7 for females.

幼若動物を用いた試験では、ラットに対して10又は50mg/kg/日を離乳時から同居前の9週間及び同居期間を通じて強制経口投与し、雄では剖検前日まで、雌では妊娠7日目まで続けた。

幼若毒性試験で幼若毒性試験を実施した試験では、雄または妊娠7日までの雄または妊娠日までの雌雄の交配までの9週間前まで、離乳から10~50mg/kg/日を経口強制経口投与した。

No effects on sexual development, testicular and epididymal appearance or fertility were observed at either dose level.

性発達、精巣及び精巣上体の外見、受胎能に対する影響はどちらの用量でも認められなかった。

性成熟、精巣および精巣上体の出現、または受胎能への影響はいずれの用量でも観察されなかった

14 CLINICAL STUDIES

茶色は某機械翻訳による訳文

In a study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, patients were randomized to Drug A 20 mg or atorvastatin 20 mg.

ヘテロ接合体型家族性高コレステロール血症患者の試験では、患者を薬剤 A 20mg 又はアトルバスタチン 20mg にランダム化した。

ヘテロ接合体の FH 患者(ベースラインの平均 LDL 値が 291)を対象とした試験において、患者を CRESTOR20mg 群又はアトルバスタチン 20mg 群に無作為に割り付けた。

The dose was increased by 6-week intervals.

6週間間隔で投与量を増量した。

6週間間隔で増量した。

Significant LDL-C reductions from baseline were seen at each dose in both treatment groups.

両投与群の各用量でベースラインからの LDL-C の有意な低下が認められた。

いずれの投与群においても、各用量群で LDL-C 値の有意な低下が認められた(表 8)。

Drug A reduced non HDL-C and circulating remnant lipoprotein levels.

薬剤 A により non HDL-C 及び循環血中レムナントリポ蛋白の量が減少した。

クレステールは非 HDL-C(一次エンドポイント)および循環レムナントリポ蛋白レベルを低下させた。

In an open-label, forced-titration study, homozygous familial hypercholesterolemia patients were evaluated for their response to Drug A 20 to 40 mg titrated at a 6-week interval.

非盲検強制漸増試験では、薬剤 A 20mg を 6 週間間隔で 40mg へ漸増したときのホモ接合体型家族性高コレステロール血症患者の反応を評価した。

FH ホモ接合体患者(40 例、8-63 歳)を対象とした非盲検強制漸増試験において、本剤 20~40mg を 6 週間間隔で漸増投与したときの効果が検討された。

About one-third of the patients benefited from increasing their dose from 20 mg to 40 mg with further LDL lowering of greater than 6%.

これらの患者の約 1/3 は 20mg から 40mg への増量でベネフィットを示し、LDL がさらに 6%超低下した。

約 1-3 人の患者が 20mg から 40mg に増量し、さらに LDL を 6%以上低下させることで利益を得た。

In the 27 patients with at least a 15% reduction in LDL-C, the mean LDL-C reduction was 30% (median 28% reduction).

LDL-C が 15%以上低下したこれらの患者 27 例における平均 LDL-C 低下率は 30%(中央値 28%)であった。

LDL-C が 15%以上低下した患者 27 例の平均 LDL-C 低下率は 30%(中央値 28%)であった。

Among 13 patients with an LDL-C reduction of < 15%, 3 had no change or an increase in LDL-C.

LDL-C の低下が 15%未満の患者 13 例のうち、3 例は LDL-C の変化又は増加を示さなかった。

LDL-C 低下が 15%未満の患者 13 例中 3 例では LDL-C の変化または上昇は認められなかった。

The study included a 4-week dietary lead-in phase during which patients received Drug A 10 mg daily, a cross-over phase that included two 6-week treatment periods with either Drug A 20 mg or placebo in random order, followed by a 12-week open-label phase during which all patients received Drug A 20 mg.

本試験では、患者に薬剤 A 10mg を連日投与する 4 週間の食事観察期、薬剤 A 10mg 又はプラセボをランダムな順序で 6 週間ずつ 2 回投与するクロスオーバー期を設定し、その後、すべての患者に薬剤 A 20mg を投与する 12 週間の非盲検期が続いた。

この試験では、CRESTOR20mg/日を投与する 4 週間の食事指導期、CRESTOR10mg またはプラセボをランダムに投与する 2 6 週間の治療期間を含むクロスオーバー期、その後 12 週間のオープン

ンラベル期が含まれ、その間全患者が **CRESTOR mg** を投与された。20

Fifty percent were on apheresis therapy and 57% were taking ezetimibe.

50%がアフェレーシス治療中で、57%がエゼチミブを服用していた。

50%がアフェレーシス療法を受けており、57%がエゼチミブを服用していました。

The 12-week double-blind phase was followed by a 40-week open label dose-titration phase, where all patients received 5 mg, 10 mg or 20 mg Drug A daily.

この12週間の二重盲検期に続いて、40週間の非盲検用量漸増期を開始し、すべての患者に薬剤A 5mg、10mg、20mgを連日投与した。

12週間の二重盲検期の後に40週間の非盲検用量漸増期が設けられ、全例(n=173)に5mg、10mg又は20mgのロスバスタチンが1日1回投与された。

At the end of the 12-week, double-blind treatment period, the percentage of patients achieving the LDL-C goal of less than 110 mg/dL was 0% for placebo, 12% for Drug A 5 mg, 41% for Drug A 10 mg, and 41% for Drug A 20 mg.

この12週間の二重盲検投与期間の終了時、LDL-Cの目標値である110mg/dL未満を達成した患者の割合《達成率》はプラセボで0%、薬剤A 5mgで12%、薬剤A 10mgで41%、薬剤A 20mgで41%であった。

12週間の二重盲検期終了時におけるLDL-Cの目標値110mg/dL未満(2.8 mmol/L)の達成率は、プラセボ群0%、ロスバスタチン5mg群12%、ロスバスタチン10mg群41%、ロスバスタチン20mg群41%であった。

All patients had a documented genetic defect in the LDL receptor or in ApoB.

いずれの患者もLDL受容体又はApoBに遺伝子異常が確認された患者であった。

すべての患者は、LDL受容体またはapoBの遺伝子欠損が確認された。

Fifty-eight (33%) patients were prepubertal at baseline.

患者58例(33%)はベースライン時に思春期前であった。

58例(33%)はベースライン時に思春期前であった。

The long-term efficacy of Drug A therapy initiated in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.

小児期に開始して成人期の罹患率及び死亡率を下げようとする薬剤A療法の長期的有効性は確立されていない。

小児期に開始されたロスバスタチン低下させるために小児期に開始されたロスバスタチン療法の長期効果は確立されていない。

Ultrasonograms of the carotid walls were used to determine the annualized rate of change per patient from baseline to two years in mean maximum carotid intimal-medial thickness (cIMT) of 12 measured segments.

頸動脈壁の超音波画像を用いて、12 の測定区域における最大頸動脈内膜中膜肥厚度 (cIMT) の平均値のベースラインから 2 年後までの患者当たりの年間変化率を測定した。

頸動脈壁の超音波像を用いて、12 測定セグメントの平均最大 cIMT のベースラインから 2 年までの患者当たりの年間変化率を決定した。

The estimated difference in the rate of change in the maximum carotid intimal-medial thickness (cIMT) analyzed over all 12 carotid artery sites between patients treated with Drug A and placebo-treated patients was -0.0145 mm/year (95% CI -0.0196 , -0.0093 ; $p < 0.0001$). 頸動脈の全 12 部位で解析したとき、最大頸動脈内膜中膜肥厚度 (cIMT) の変化率の差は薬剤 A 投与患者とプラセボ投与患者の間で -0.0145 mm/年と推定された (95%信頼区間 -0.0196 、 -0.0093 、 $p < 0.0001$)。

本剤投与群とプラセボ投与群との間で、頸動脈の 12 部位全てについて解析した最大 cIMT の変化率の差は -0.0145 mm/年 (95% CI -0.0196 , -0.0093 ; $p < 0.0001$) と推定された。

The annualized rate of change from baseline for the placebo group was $+0.0131$ mm/year ($p < 0.0001$).

プラセボ群におけるベースラインからの年間変化率は $+0.0131$ mm/年であった ($p < 0.0001$)。

プラセボ群のベースラインからの年間変化率は $+0.0131$ mm/年 ($p < 0.0001$) であった。

The individual components of the primary end point are presented in Figure 3.

主要評価項目の個々の構成要素を図 3 に提示する。

一次エンドポイントの各要素を図 3 に示す。

There were no significant differences between the Drug A and placebo groups for death due to cardiovascular causes or hospitalizations for unstable angina.

心血管に起因する死亡又は不安定狭心症による入院に薬剤 A 群とプラセボ群の間で有意差はなかった。

心血管死、不安定狭心症による入院については、プラセボ群との間に有意差は認められなかった。