

※個々の用語・表現につき、イトモ検索で得られた対訳を1件のみ提示します。

和文原稿

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

なお、ロスバスタチンの体内動態は線形形であると考えられている(外国人データ)3)。

16.1.2 生物学的同等性

健康成人男性にクレストール錠 5mg 又はクレストール OD 錠 5mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。 C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 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、クレストール OD 錠は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいてもクレストール錠と生物学的に同等であった 4)。

クレストール OD 錠 2.5mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、クレストール OD 錠 5mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

16.1.3 反復投与

健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウム 10 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後 24 時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与 3 回目にはほぼ定常状態に到達した 5)。定常状態における AUC_{0-24h} は単回投与時の 1.2 倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人における C_{max} 及び AUC は白人の約 2 倍であった。

高コレステロール血症患者に本剤 2.5~20mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与し、定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度を測定した 6)。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値(投与後 10 時間の幾何平均値、10mg: 4.06 ng/mL 、20mg: 9.82 ng/mL)とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約 2 倍であった。

16.1.4 投与時間の影響

外国人健康成人 21 例にロスバスタチンカルシウム 10mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、午前 7 時あるいは午後 6 時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で同様であり、本剤の体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた 7)。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人男性 10 例におけるロスバスタチンの生物学的利用率は 29.0%(90%信頼区間: 24.1~34.9)であった 8)。また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ 31.9 及び 11.6 L/h であり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた。

16.2.2 食事の影響

外国人健康成人 20 例にロスバスタチンカルシウム 10mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、空腹時(食後 3 時間)あるいは食後に経口投与した 9)。食後投与したときの本剤の吸収は空腹時に比べて緩やかであり、 C_{max} は

食事によって20%低下した。しかし、食後投与時のAUC_{0-24h}は空腹時投与の94%であり、本剤の吸収量への食事の影響はないと考えられた。

16.3 分布

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は89.0%(日本人)~88.0%(外国人)であり、主結合蛋白はアルブミンであった10)。

16.4 代謝

外国人健康成人男性6例に14C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、尿糞中の主な代謝物は、N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった11)。ヒト血漿中にはN-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されたが、HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度はロスバスタチン濃度と同様の推移を示し、血漿中におけるHMG-CoA還元酵素阻害活性に対する代謝物の寄与はわずかであると考えられた(外国人データ)12)。

16.5 排泄

外国人健康成人男性6例に14C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され(90.2%)、尿中放射能排泄率は10.4%であった。また、尿及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の4.9%及び76.8%であった11)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 性差及び加齢の影響

外国人の男性若年者、男性高齢者、女性若年者及び女性高齢者各8例にロスバスタチンカルシウム40mg(承認外用量)を単回経口投与したところ、男性のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ女性の82%及び91%であった13)。また、若年者のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた。

16.6.2 肝障害の影響

Child-Pugh A(スコア:5~6)あるいはChild-Pugh B(スコア:7~9)の肝障害を有する外国人患者各6例にロスバスタチンカルシウム10mgを1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した14)。肝障害患者のC_{max}及びAUC_{0-24h}は健康成人群のそれぞれ1.5~2.1倍及び1.05~1.2倍であり、特に、Child-Pughスコアが8~9の患者2例における血漿中濃度は、他に比べて高かった。[2.2、9.3 参照]

16.6.3 腎障害の影響

重症度の異なる腎障害を有する外国人患者(4~8例)にロスバスタチンカルシウム20mgを1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した15)。軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかった。しかし、重度(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²)の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇した。[7.1、9.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった(外国人データ)16)。[10.2 参照]

16.7.2 シクロスポリン

シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ10.6倍及び7.1倍上昇した(外国人データ)17)。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンはその取り込みを阻害することによ

て、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている。[2.4、10.1 参照]

16.7.3 ゲムフィブロジル

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した(外国人データ)18)。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、ゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている。

16.7.4 その他の薬剤

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール 19)(CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤)、ケトコナゾール 20)、イトラコナゾール 21)及びエリスロマイシン 22)(以上 CYP3A4 及び P 糖蛋白質の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった(外国人データ)。

ワルファリン 23)(CYP2C9 及び CYP3A4 の基質)あるいはジゴキシン 24)の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった(外国人データ)。

CYP3A4 誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた(外国人データ)25)。

16.7.5 in vitro 試験

ヒト遊離肝細胞を用いる in vitro 試験において N-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、N-脱メチル化に関与する主な P450 分子種は CYP2C9 及び CYP2C19 であったが、CYP2D6 や CYP3A4 が関与する可能性も示唆された 26)。

ロスバスタチン(50 µg/mL)による P450(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)活性の阻害率は 10%以下であった 26)。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

なお、ロスバスタチンの体内動態は**線形**であると考えられている(外国人データ)3)。

In Study A, following single doses of 10, 25, 50, 100, 150, and 200 mg of Drug A in healthy adult male subjects, the C_{max} increased dose-proportionally over the dose range of 10 to 50 mg, but leveled off at doses higher than 50 mg.

試験 A において**健康成人男性**被験者に薬剤 A 10、25、50、100、150、200mg を単回投与したとき、C_{max} は 10~50mg の用量範囲で用量比例性に上昇したが、50mg よりも高用量では頭打ちとなった。

Following a single oral dose of ¹⁴C-Drug A in 10 healthy adult male subjects, the blood-to-plasma ratio of total radioactivity was 0.5 to 0.7 up to 168 hours post-dose.

健康成人男性被験者 10 例に ¹⁴C 標識薬剤 A を**単回経口投与**したとき、投与 168 時間後までの総放射能の血液中濃度/血漿中濃度の比は 0.5~0.7 であった。

Following single oral dose administration under fasted and fed conditions (a 2-week washout period), the median tmax values for Drug A were 4.0 and 2.0 hours, respectively, the Cmax values were 200.0 ± 55.0 and 300.0 ± 42.0 ng/mL, respectively, and the AUC0-t values were 5000 ± 1590 and 6000 ± 1560 ng·h/mL, respectively.	空腹時及び食後に単回経口投与(2週間の休薬期間)したときの薬剤 A の tmax 中央値はそれぞれ 4.0 及び 2.0 時間、Cmax 値はそれぞれ 200.0±55.0 及び 300.0±42.0ng/mL、AUC0-t 値はそれぞれ 5,000 ± 1,590 及び 6,000±1,560ng·h/mL であった。
--	---

Serum elimination half-life of intravenously administered Drug A was approximately 10 days.	静脈内投与した薬剤 A の血清中消失半減期は約 10 日間であった。
---	------------------------------------

However, as the AUC0-t was linear over the dose range of 20 to 200 mg, it is considered that the Cmax leveled off because dissolution was a rate-limiting step for the absorption of Drug A.	しかし、AUC0-t は 20~200mg の用量範囲で線形であったことから、溶解が薬剤 A の吸収の律速段階であったため Cmax が頭打ちになったと考えられる。
--	--

16.1.2 生物学的同等性

健康成人男性にクレストール錠 5mg 又はクレストール OD 錠 5mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。Cmax 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、クレストール OD 錠は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいてもクレストール錠と生物学的に同等であった 4)。

クレストール OD 錠 2.5mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、クレストール OD 錠 5mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

These patients received Drug A 1000 mg b.i.d. or placebo for 1 week each in a crossover fashion.	これらの患者は薬剤 A 1000mg の 1 日 2 回投与又はプラセボ投与をクロスオーバー法で 1 週間ずつ受けた。
--	---

The log of the partition coefficient (n-octanol/0.05M phosphate buffer) at pH 7.4 is -1.35.	pH7.4 における分配係数(n-オクタノール/0.05M リン酸緩衝液)の対数値は-1.35 である。
---	--

Formal statistical analysis was not performed, because the number of subjects in each group was too small for meaningful analysis.	各群の被験者数が少なく意味のある解析ができなかったため、正式な統計解析は行われなかった。
--	--

All PQ interval values were well within the range of historical baseline values for dogs.	すべての PQ 間隔値はイヌにおけるヒストリカルベースライン値の範囲内であった。
---	--

The drug is the world's first anticancer agent in orally disintegrating tablet form that can be ingested without	本剤は口腔内崩壊錠の剤形の世界初の抗癌剤で、口腔内の唾液と接触するとすぐに分解するため、水
--	---

water since it quickly disintegrates upon contact with saliva in the mouth.	なしで摂取することができる。
Two drug products are bioequivalent if their absorption rate and extent of absorption are similar to each other.	吸収速度及び吸収量が互いに同程度であれば、2製剤は 生物学的に同等 である。
PFSB/ELD Notification (Pharmaceutical and Food Safety Bureau/Evaluation and Licensing Division Notification)	薬食審査発
Depending on the type of mobile phase evaluated, different elution behaviors are observed for polyethylene.	評価対象の移動相の種類によって、ポリエチレンでは様々な 溶出挙動 が観察される。
<p>16.1.3 反復投与</p> <p>健康成人男性 6 例にロスバスタチンカルシウム 10 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後 24 時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与 3 回目にはほぼ定常状態に到達した 5)。定常状態における AUC_{0-24h} は単回投与時の 1.2 倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人における C_{max} 及び AUC は白人の約 2 倍であった。</p> <p>高コレステロール血症患者に本剤 2.5~20mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与し、定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度を測定した 6)。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値(投与後 10 時間の幾何平均値、10mg:4.06ng/mL、20mg:9.82ng/mL)とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約 2 倍であった。</p>	
Following single or multiple oral doses, Drug A is rapidly absorbed, reaching maximal plasma concentrations generally within 1 to 2 hours.	単回経口投与又は 反復経口投与 したとき、薬剤 A は急速に吸収され、一般的に 1~2 時間以内に最高血漿中濃度に到達する。
As repeated doses of a drug are administered, its plasma concentration builds up and reaches what is known as a steady state.	薬剤を反復投与するにつれて、その血漿中濃度が次第に高まり、いわゆる 定常状態 に達する。
予測値→予測される値	
The observed reduction in major coronary events seemed to be about twice as large as that which would have been predicted from the results of those earlier studies of mainly diuretic-based and β -blocker-based regimens.	観察された重大な冠動脈事象の減少幅は、主に利尿薬及び β 遮断薬をベースとするレジメンに関する初期の試験の結果から 予測される値 よりも約 2 倍大きいと思われた。
There was no accumulation in both genders when comparing AUC between Day 29 and Day 1 over the dose range tested.	AUC を 29 日目と 1 日目の間で比較したところ、検討した用量範囲において男女とも 蓄積性 はなかった。

The AUC and Cmax increased with dose in a roughly proportional manner following single administrations, and in an over proportional manner following multiple administrations.	AUC 及び Cmax は、単回投与したときには 用量にほぼ比例して 上昇し、反復投与したときには用量比を上回って上昇した。
--	---

The spontaneous abortion rate was approximately twice as high for women aged 35 years or older versus younger women.	自然流産率は 35 歳以上の女性のほうがそれ未満の女性よりも 約 2 倍 高かった。
--	---

16.1.4 投与時間の影響

外国人健康成人 21 例にロスバスタチンカルシウム 10mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、**午前 7 時**あるいは午後 6 時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で同様であり、本剤の体内動態は**投与時間**の影響を受けないと考えられた 7)。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人男性 10 例におけるロスバスタチンの**生物学的利用率**は 29.0% (**90%信頼区間**: 24.1~34.9)であった 8)。
また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの**全身クリアランス**及び**腎クリアランス**はそれぞれ 31.9 及び 11.6L/h であり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた。

16.2.2 食事の影響

外国人健康成人 20 例にロスバスタチンカルシウム 10mg をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、空腹時(食後 3 時間)あるいは食後に経口投与した 9)。食後投与したときの**本剤の吸収**は空腹時に比べて緩やかであり、Cmax は食事によって 20%低下した。しかし、食後投与時の AUC0-24h は空腹時投与の 94%であり、**本剤の吸収量への食事の影響**はないと考えられた。

For example, if you take your first dose at 7:00 a.m., you should take your second dose at 7:00 p.m.	例えば、1 回目を 午前 7 時 に服用した場合は、2 回目は午後 7 時に服用してください。
--	--

Confidence intervals for the mean Patient Response Rates for each application time were calculated.	各投与時間 における患者別平均奏効率の 信頼区間 を算出した。
---	---

生物学的利用率→バイオアベイラビリティ	
Although the extent of absorption varied in different animal species, it was of little clinical significance as the oral bioavailability of Drug A in humans is estimated to be 70%, based on the urinary recovery of unchanged Drug A.	吸収の程度は動物種によって異なったが、ヒトにおける薬剤 A 経口投与時の バイオアベイラビリティ は薬剤 A 未変化体の尿中回収量に基づき 70%と推定されるので、この違いは臨床的にほとんど問題になるものではなかった。

The baseline-adjusted least-squares mean difference in QTcI between Drug A and placebo (90% CI) was 11.0 (4.0-18.0) msec at 3 hours post-dose.	薬剤 A とプラセボを比較したとき、ベースライン補正した QTcI の最小二乗平均の差 (90%信頼区間)は投与 3 時間後に 11.0(4.0~18.0)msec であった。
--	---

Following a single intravenous dose of 0.3 mg/kg of Drug A in male rats, the AUC _{0-∞} of Drug A was 200 ng·h/mL, the t _{1/2} was 3.0 hours, the total body clearance (CL) was 1.0 L/h/kg, and the steady-state volume of distribution (V _{dss}) was 3.0 L/kg.	雄ラットに薬剤 A 0.3mg/kg を単回静脈内投与したとき、薬剤 A の AUC _{0-∞} は 200ng·h/mL、t _{1/2} は 3.0 時間、 全身クリアランス (CL)は 1.0L/h/kg、定常状態の分布容積(V _{dss})は 3.0L/kg であった。
--	---

The renal clearance of diclofenac was decreased by 47% (95% CI -76% to -16%; P < 0.01) by Drug A.	ジクロフェナクの 腎クリアランス は薬剤 A によって 47%(95%信頼区間 -76%~-16%、P<0.01)減少した。
---	---

In addition, due to the minimal effect of food on its pharmacokinetics, Drug A can be administered to patients who have irregular food intake or difficulty swallowing.	また、薬物動態に対する 食事の影響 がほとんどないため、薬剤 A は食事が不規則な患者又は嚥下困難な患者に投与できる。
---	--

16.3 分布

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの**蛋白結合率**は 89.0%(日本人)~88.0%(外国人)であり、主結合蛋白はアルブミンであった 10)。

16.4 代謝

外国人健康成人男性 6 例に 14C-ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、尿及び糞中に存在する放射能の**主成分**は未変化体であり、尿糞中の**主な代謝物**は、N-脱メチル体及び 5S-ラクトン体であった 11)。

ヒト血漿中には N-脱メチル体及び 5S-ラクトン体が検出されたが、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度はロスバスタチン濃度と同様の推移を示し、血漿中における HMG-CoA 還元酵素阻害活性に対する代謝物の**寄与**はわずかであると考えられた(外国人データ)12)。

16.5 排泄

外国人健康成人男性 6 例に 14C-ロスバスタチンカルシウム 20mg を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され(90.2%)、尿中放射能**排泄率**は 10.4%であった。また、尿及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の 4.9%及び 76.8%であった 11)。

The percent of plasma protein binding of Drug A was 90.0% in the rat, 85.0% in the dog, and 95.0% in humans.	薬剤 A の血漿 蛋白結合率 は、ラットで 90.0%、イヌで 85.0%、ヒトで 95.0%であった。
--	---

主成分→**主な成分**

The predominant circulating component after intravenous and oral administration of [³ H]-Drug A was the unchanged Drug A, accounting for 90% and 95% of the total AUC.	[³ H]標識薬剤 A の静脈内投与後及び経口投与後、循環血液中の 主な成分 は薬剤 A 未変化体で、総 AUC の 90%及び 95%を占めた。
--	--

主な代謝物→**主要代謝物**

A sulfate conjugate of Drug A (M1) has been identified as the major circulating metabolite in man.	薬剤 A の硫酸抱合体(M1)はヒトにおける循環血液中の 主要代謝物 と特定されている。
--	---

If metabolites are known to substantially contribute to the pharmacological actions of the therapeutic drug, it is important to test such active metabolites.	治療薬の薬理作用に代謝物が大きく 寄与 していることが知られているならば、そのような活性代謝物について試験を行うことが大切である。
---	--

Excretion occurred primarily via the fecal route, with urinary excretion accounting for 10% and fecal excretion accounting for 80% of the administered dose.	排泄は主に糞経路を介するもので、尿中排泄は投与量の 10%、糞中排泄は投与量の 80%を占めた《尿中 排泄率 は 10%、糞中 排泄率 は 80%であった》。
--	---

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 性差及び加齢の影響

外国人の男性若年者、男性高齢者、女性若年者及び女性高齢者各 8 例にロスバスタチンカルシウム 40mg(**承認外用量**)を単回経口投与したところ、男性の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ女性の 82%及び 91%であった(13)。また、若年者の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ高齢者の 112%及び 106%であり、**临床上問題となる**性差や**加齢**の影響はないと考えられた。

16.6.2 肝障害の影響

Child-Pugh A(スコア:5~6)あるいは Child-Pugh B(スコア:7~9)の**肝障害**を有する外国人患者各 6 例にロスバスタチンカルシウム 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した(14)。肝障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は健康成人群のそれぞれ 1.5~2.1 倍及び 1.05~1.2 倍であり、特に、Child-Pugh スコアが 8~9 の患者 2 例における血漿中濃度は、他に比べて高かった。[2.2、9.3 参照]

16.6.3 腎障害の影響

重症度の異なる**腎障害**を有する外国人患者(4~8 例)にロスバスタチンカルシウム 20mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した(15)。軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかった。しかし、重度(クレアチニンクリアランス < 30mL/min/1.73m²)の腎障害のある患者では、健康成人に比べて**血漿中濃度**が約 3 倍に上昇した。[7.1、9.2 参照]

承認外用量 → 未承認用量	
The use of a medicine for an unapproved indication, or via an unapproved route or for an unapproved age group or at an unapproved dose.	未承認の適応症に対する医薬品の使用、未承認の経路を介した使用、未承認の年齢グループに対する使用、 未承認用量 での使用。

临床上問題となる → 臨床的に問題となる	
Drug A does not appear to have any clinically significant effect on the steady-state plasma pharmacokinetics of Drug B or Drug C.	薬剤 A が、薬剤 B 又は薬剤 C の定常状態における血漿中薬物動態に 臨床的に問題となる 影響を及ぼすとは思われない。

Although reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger patients, effects of aging might be expected to increase some risks associated with Drug A therapy.	報告された使用経験から高齢患者と若年患者の間に効果の違いは特定されていないが、 加齢 の影響は薬剤 A の投与に伴ういくつかのリスクを高めると予想された。
---	--

The following table summarizes the details of patients in Studies A and B who experienced serious hepatic disorders.	下表には試験 A 及び試験 B で重篤な 肝障害 を示した患者の詳細について概要を示す。
Most adverse events were reported as mild or moderate in severity.	ほとんどの有害事象は 重症度 が軽度又は中等度と報告された。
If elevations of BUN and creatinine are observed after renal transplantation, it should be determined through careful observation whether the changes are indicative of renal disorder or graft rejection.	BUN 及びクレアチニンの高値が腎移植後に認められたならば、慎重に観察することにより、これらの変化が 腎障害 又はグラフトロスのどちらを示しているかを確認する。
The plasma concentrations of phenytoin increased by up to 40%, when Drug A was given at doses above 1000 mg/day.	フェニトインの 血漿中濃度 は、薬剤 A を 1000mg/日超の用量で投与したとき、最高 40%上昇した。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 50%及び 46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後 2 時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ非併用時の 84%及び 78%であった(外国人データ)16)。[10.2 参照]

16.7.2 シクロスポリン

シクロスポリンを投与されている**心臓移植患者**にロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ 10.6 倍及び 7.1 倍上昇した(外国人データ)17)。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に**取り込まれ**、シクロスポリンはその**取り込み**を阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている。[2.4、10.1 参照]

16.7.3 ゲムフィブロジル

ゲムフィブロジル(本邦未承認)と併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した(外国人データ)18)。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、ゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている。

16.7.4 その他の薬剤

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール 19)(CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤)、ケトコナゾール 20)、イトラコナゾール 21)及びエリスロマイシン 22)(以上 CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな**相互作用**は認められなかった(外国人データ)。

ワルファリン 23)(CYP2C9 及び CYP3A4 の**基質**)あるいはジゴキシン 24)の体内動態に及ぼす影響を検討したが、**薬物動態学的相互作用**は認められなかった(外国人データ)。

CYP3A4 **誘導作用の有無**を検討するために、**経口避妊薬**との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた(外国人データ)25)。

16.7.5 in vitro 試験

ヒト**遊離肝細胞**を用いる in vitro 試験において N-脱メチル体が生成したが、その**代謝速度**は非常に緩徐であった。また、N-脱メチル化に関与する主な P450 **分子種**は CYP2C9 及び CYP2C19 であったが、CYP2D6 や CYP3A4 が関与する可能性も示唆された 26)。

ロスバスタチン(50 μg/mL)による P450(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)活性の **阻害率**は 10%以下であった 26)。

制酸剤→制酸薬	
Co-administration of Drug A with an aluminum- and magnesium-containing antacid resulted in a reduction in plasma Drug A concentrations with a decrease of 30% in Cmax and 10% in AUC.	薬剤 A をアルミニウム・マグネシウム含有 制酸薬 と併用投与した結果、薬剤 A の血漿中濃度が低下するとともに、Cmax の 30%低下及び AUC の 10%低下となった。
Statins improve patient survival and decrease rejection episodes in heart transplant recipients.	スタチン系薬剤には 心臓移植患者 の生存状況を改善し、拒絶反応を減らす働きがある。
Drug A is easily taken up by the brain.	薬剤 A は脳に容易に 取り込まれる 《 取り込まれやすい 》。
Drug A has agonistic activity at the μ-opioid receptor and inhibits noradrenaline reuptake.	薬剤 A は μ オピオイド受容体に対するアゴニスト作用を有し、ノルアドレナリン再 取り込み を阻害する。
Drug A did not exhibit any interaction that might predict drug addiction or abuse.	薬剤 A は、薬物依存又は薬物乱用が予想されるような 相互作用 を示さなかった。
Drug A is a substrate of CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4 with slow turnover.	薬剤 A は CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4 の 基質 で、代謝回転は緩やかである。
Based on these reports, the applicant considers that a pharmacokinetic interaction between Drug A and Drug B is unlikely to occur, and therefore the pharmacokinetics of Drug B was not investigated in the study.	これらの報告に基づき、申請者は薬剤 A と薬剤 B の間で 薬物動態学的相互作用 が起こる可能性は低いと判断し、本試験では薬剤 B の薬物動態が検討されなかった。
誘導作用の有無→誘導する可能性	
The potential for Drug A to induce drug metabolizing enzymes was assessed in vitro with a human pregnane X-receptor (PXR) CYP3A4 reporter gene assay.	薬剤 A が薬物代謝酵素を 誘導する可能性 は、ヒトプレグナン X 受容体(PXR)CYP3A4 レポーター遺伝子アッセイを用いて in vitro で評価した。
In Group A, 20 women had previously taken oral contraceptives for an average of 3 years.	A 群では 20 例の女性が以前に 経口避妊薬 を平均 3 年間服用していた。
Isolated hepatocytes were cultured for 16 hours before washing three times in PBS.	PBS で 3 回洗浄する前に 遊離肝細胞 を 16 時間培養した。

<p>In in vitro metabolism studies using liver microsomal extracts, the rate of Drug A metabolism was much faster in rodent samples compared to dogs and man.</p>	<p>肝ミクロソーム抽出物を用いた in vitro 代謝試験において、薬剤 A の代謝速度はげっ歯類の試料でイヌ及びヒトよりもはるかに速かった</p>
<p>The E. coli expressing five human recombinant microsomal CYP isoforms was used to identify a CYP molecular species responsible for the metabolism of Drug A.</p>	<p>5 種類のヒト遺伝子組換えミクロソーム CYP アイソフォームを発現している大腸菌を用い、薬剤 A の代謝に関与する CYP 分子種を特定した。</p>
<p>During in vitro incubations, at concentrations up to 100 μM, less than 20% inhibition of human liver cytochrome P-450 isozymes was observed.</p>	<p>100μM までの濃度での in vitro インキュベーションの間、ヒト肝臓のシトクロム P-450 アイソザイムの阻害率は 20%未満であった。</p>