

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
日本薬局方 シンバスタチン錠

処方箋医薬品[※]

シンバスタチン錠5mg「あすか」
SIMVASTATIN TABLETS

承認番号	23000AMX00043
薬価収載	2018年6月
販売開始	2003年7月

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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. 重篤な肝障害のある患者
[本剤は主に肝臓において代謝され、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. イトラコナゾール、ミコナゾール、ボサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、コピシスタットを含有する製剤を投与中の患者〔相互作用〕の項参照)

**

【組成・性状】

販売名	シンバスタチン錠5mg「あすか」		
成分・含量	1錠中 日局シンバスタチン5mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クエン酸水和物、ブチルヒドロキシアニソール、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム		
剤形	白色素錠(割線入り)		
外形	表	側面	裏
	直径6.5mm 厚さ2.3mm 重量100mg		
識別コード	TZ169		

【効能・効果】

高脂血症、家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

通常、成人にはシンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. あらかじめ高脂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. **服用時間**：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、朝食後に比べ、夕食後投与がより効果的であることが確認されている。したがって、本剤の適用にあたっては、1日1回夕食後投与とすることが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]〔重大な副作用〕の項参照)

(2) 腎障害又はその既往歴のある患者

[横紋筋融解症の報告例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の悪化が認められている。]

(3) 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。]〔重大な副作用〕の項参照)

(4) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照)

(5) 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

[横紋筋融解症があらわれやすい。]〔相互作用〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

(1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症、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。

本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。

(2) 投与中は**血中脂質値を定期的に検査**し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

(3) 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)

(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とし、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。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. 相互作用**

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。本剤の活性代謝物であるオープンアシド体はOATP1B1の基質である¹⁾。また、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である²⁾。

【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
イトラコナゾール イトリゾール ミコナゾール フロリド *ボサコナゾール ノクサフィル	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。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル レイアタツ サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ コピシスタットを 含有する製剤 スタリビルド	横紋筋融解症を含む ミオパチー等の重篤 な副作用が起きるお それがある。	これらの薬剤はCYP3A4 を阻害し、本剤の代謝が 抑制される。

【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
クマリン系抗 凝血剤 ワルファリ ンカリウム	抗凝血作用がわずかに 増強する。 クマリン系抗凝血剤 を併用する場合はプロ トロンビン時間をモ ニターし抗凝血剤の 量を調節すること。	機序不明
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 あられやすい。併用 を必要とする場合 には、本剤の投与量 は10mg/日を超えな いこと。	これらの薬剤も横紋筋融 解症が知られている。 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
ダナゾール	[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。]	腎障害のある患者には特 に注意すること。
シクロスポリン		シクロスポリンはCYP3A4 を阻害し、併用により本 剤の代謝が抑制される おそれがある。シクロ スポリンのOATP1B1 阻害作用により、本 剤のオープンアシド体 の肝取り込みが抑制さ れ、血漿中濃度が上昇 するおそれがある。腎 障害のある患者には 特に注意すること。
エリスロマイ シン クラリスロマイ シン HIVプロテ アーゼ阻害剤 リトナビル等	急激な腎機能悪化を 伴う横紋筋融解症が あられやすい。 [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。]	これらの薬剤はCYP3A4 を阻害し、併用により本 剤の代謝が抑制される おそれがある。腎障害 のある患者には特に 注意すること。
ニコチン酸		腎障害のある患者には特 に注意すること。
エファピレンツ	併用により本剤の血 漿中濃度が低下した との報告がある。	エファピレンツのCYP3A4 誘導作用により本剤の 代謝が促進されるおそ れがある。
アミオダロン アムロジピン ベラパミル	併用により本剤のAUC が上昇し、横紋筋融 解症又はミオパチー が起きるおそれ がある。	機序不明
ジルチアゼム		ジルチアゼムによりCYP3A4 を介する本剤の代謝が 抑制されるおそれ がある。
グレープフル ーツジュース	併用により本剤のAUC が上昇したとの報 告がある。本剤の 投与中はグレープ フルーツジュースの 摂取は避けること。	グレープフルーツジュ ースはCYP3A4を阻害 し、本剤の代謝が抑 制されるおそれ がある。
グラゾプレ ビル	併用により本剤の血 漿中濃度が上昇す るおそれがある。	グラゾプレビルが腸管 のCYP3A及びBCRP を阻害する。
** バダデュ スタット		バダデュスタットがBCRP を阻害する。
* ダブトマイ シン	併用した場合CK (CPK)が上昇する 可能性があること から、ダブトマイ シン投与中は本 剤の休薬を考 慮すること。	機序不明

4. 副作用

本剤の市販後調査1,325例中55例(4.15%)に副作用が認められた。主な副作用は、筋肉痛7件(0.53%)、CK(CPK)上昇6件(0.45%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **横紋筋融解症、ミオパチー**(頻度不明)：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。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)上昇などに注意すること。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。
- 2) **免疫介在性壊死性ミオパチー**(頻度不明)：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) **肝炎、肝機能障害、黄疸**(頻度不明)：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがある。また、まれに肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **末梢神経障害**(頻度不明)：四肢の感覚鈍麻、しびれ感・冷感等の感覚障害、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。
- 5) **血小板減少**(頻度不明)：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) **過敏症候群**(頻度不明)：ループス様症候群、血管炎等を含む過敏症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎**(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気	腹痛、便秘	肺炎、下痢、消化不良、嘔吐、食欲不振、鼓腸放屁、腹部膨満感、口内炎、舌炎
肝臓	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇	総ビリルビン値上昇
** 皮膚	発疹、そう痒	蕁麻疹	光線過敏、扁平苔癬、脱毛、紅斑
筋肉	筋肉痛、CK(CPK)上昇	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
血液		貧血、白血球減少	
精神神経系		めまい、しびれ	認知機能障害(記憶障害、混乱等)、抑うつ、頭痛、不眠
その他	倦怠感	心悸亢進、BUN上昇、浮腫、口渇、ほてり	頻尿、テストステロン低下、勃起不全、HbA1c上昇、血糖値上昇、関節痛、耳鳴、発熱、胸痛、味覚異常

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。] (「重大な副作用」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[ラットでシンバスタチンの活性代謝物(オープンアシド体)及び他のHMG-CoA還元酵素阻害剤の大量投与で胎児の骨格奇形が報告されている.]

(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観察されている.]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

9. その他の注意

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。

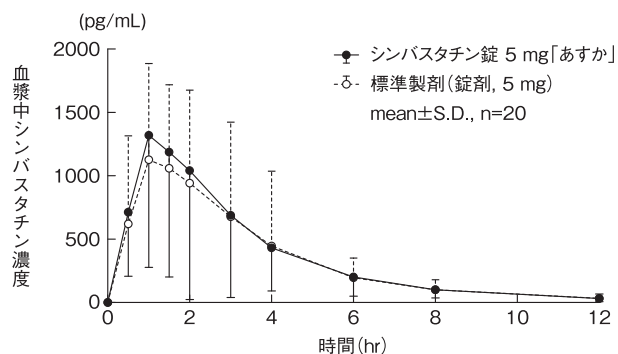
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験³⁾

健康成人男性にシンバスタチン錠5mg「あすか」と標準製剤それぞれ1錠(シンバスタチンとして5mg)をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シンバスタチン錠 5mg 「あすか」	4485.57±3319.43	1482.26±1166.27	1.43±0.59	2.59±1.04
標準製剤 (錠剤, 5mg)	4207.37±2974.66	1412.02±920.57	1.68±1.20	2.29±0.71

(mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC, C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動⁴⁾

シンバスタチン錠5mg「あすか」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシンバスタチン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

コレステロール合成阻害作用⁵⁾

ラット肝初代培養細胞及びヒト肝癌細胞由来のHepG2細胞を用いた実験で、シンバスタチンはコレステロールの合成を濃度依存的に阻害した(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

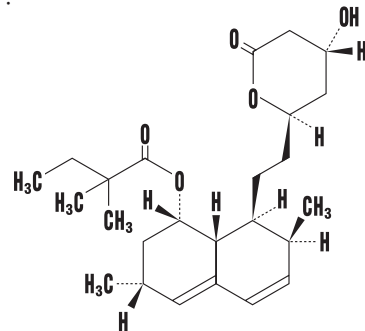
一般名：シンバスタチン

Simvastatin [JAN]

化学名：(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

分子式：C₂₅H₃₈O₅

化学構造式：



分子量：418.57

性状：白色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁶⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温, 3年)の結果、シンバスタチン錠5mg「あすか」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

**【包装】

シンバスタチン錠5mg「あすか」：100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) Niemi, M. : Pharmacogenomics, **8**(7) : 787, 2007
- **2) Niemi, M. : Clin. Pharmacol. Ther., **87**(1) : 130, 2010
- 3) 社内資料(生物学的同等性試験)
- 4) 社内資料(溶出試験)
- 5) 社内資料(薬効薬理)
- 6) 社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号